Autoreferat

Dr n. med. Agnieszka Rusińska

Klinika Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości

Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Łódź, 2014

1. **Imię i nazwisko**: Agnieszka Joanna Rusińska

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

- **2005** – dyplom specjalisty w dziedzinie pediatrii, Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, specjalizacja pod kierunkiem prof. dr hab. n. med. Danuty Chlebnej-Sokół
- **2002** – dyplom doktora nauk medycznych z wyróżnieniem, Akademia Medyczna w Łodzi, promotor: prof. dr hab. n. med. Danuta Chlebna-Sokół, tytuł rozprawy doktorskiej: „Ocena udziału wybranych cytokin w etiopatogenezie samoistnej osteoporozy i osteopenii u dzieci i młodzieży"
- **1997**- dyplom lekarza medycyny z wynikiem bardzo dobrym, Akademia Medyczna w Łodzi

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

- **2006**-nadal - adiunkt w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- **2002-2006** - asystent w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- **1998-2002** – Studium Doktoranckie w Klinice Propedeutyki Pediatrii i Chorób Metabolicznych Kości Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
- **1997-1998** - staż podyplomowy w SPZOZ Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym Nr 4 im. M. Konopnickiej UM w Łodzi

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

a) **Tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:**

Cykl tematyczny publikacji p.t.:

„Uwarunkowania nawracających złamań i zaburzeń gęstości mineralnej kości u dzieci"

b) **Autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa**

1. **Rusińska A.**, Chlebna-Sokół D.: Evaluation of interleukine –1 and –6 in etiopathogenesis of idiopathic osteoporosis and osteopenia in children. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis, 2005, 53, 257-265* **(punktacja MNiSW: 20, 2005: 10; IF: 2,818,** 5Y IF: 2,810, **IF 2005: 1,000)**
2. **Rusińska A.**, Chlebna-Sokół D.: Insulin-like growth factor-I and mineral metabolism markers in children with idiopathic decrease in bone mass. *Clinica Chimica Acta 2006, 336 (1-2): 257-263* **(punktacja MNiSW: 35, 2006: 24; IF: 2,764,** 5Y IF: 2,748, **IF 2006: 2,328)**
3. Chlebna-Sokół D., **Rusińska A.**, Michałus I., Lewiński A., Zygmunt A.: Ocena znaczenia osteoprotegeryny w etiopatogenezie niskiej masy kostnej u dzieci i młodzieży. *Endokrynologia Pediatryczna 2006, 5, 1(14): 39-47* **(punktacja MNiSW: 6, 2006: 3; IF:0)**
4. Chlebna-Sokół D., **Rusińska A.**, Michałus I., Frasunkiewicz J.: Evaluation of vitamin D metabolites concentrations in children with low bone mass. *Polish Journal of Environmental Studies 2006, 15, 2b: 1029-1033* **(punktacja MNiSW: 15, 2006: 10; IF: 0,600,** 5Y IF: 0,762, **IF 2006: 0,353)**
5. **Rusińska A.**, Chlebna-Sokół D., Frasunkiewicz J.: Evaluation of the influence of state of nutrition and body composition on skeletal mineralization in children with body mass deficiency and body mass excess. *Polish Journal of Environmental Studies 2006, 15, 5b: 754-759* **(punktacja MNiSW: 15, 2006: 10; IF: 0,600,** 5Y IF: 0,762, **IF 2006: 0,353)**

6. **Rusińska A.,** Chlebna-Sokół D., Lewiński A., Golec J., Woźniak E., Zygmunt A.: Ocena zależności między densytometrycznymi i ultradźwiękowymi wskaźnikami gospodarki mineralnej kości a występowaniem złamań u dzieci. *Przegląd Pediatryczny 2007, 37, 4: 369-376.* **(punktacja MNiSW: 5, 2007: 4; IF:0)**
7. **Rusińska A.,** Chlebna-Sokół D., Michałus I., Prochowska A.: Environmental determinations of multiple bone fractures in children. *Polish Journal of Environmental Studies 2008, 17, 4A: 367-372* **(punktacja MNiSW: 15, 2008: 10; IF: 0,600,** 5Y IF: 0,762, **IF 2008: 0,963)**
8. Michałus I., Chlebna-Sokół D., **Rusińska A.**, Jakubowska-Pietkiewicz E., Kulińska-Szukalska K. Ocena gęstości mineralnej i metabolizmu kostnego u dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2008, 6(6), 10, 602-612* **(punktacja MNiSW: 9, 2008: 6; IF:0)**
9. **Rusińska A.,** Świątkowska M., Koziołkiewicz W., Skurzyński S., Golec J., Chlebna-Sokół D.: Proteomic analysis of plasma profiles in children with recurrent bone fractures. *Acta Biochimica Polonica 2011, 4(58), 553-561* **(punktacja MNiSW: 15, 2011: 15; IF: 1,389,** 5Y IF: 1,558, **IF 2011: 1,491)**
10. **Rusińska A.,** Dzwonek A.B., Chlebna-Sokół D.: Recurrent fractures as a new skeletal problem in the course of Angelman syndrome. *Bone 2013, 55, 461-464* **(punktacja MNiSW: 35, 2013: 35; IF: 4,461,** 5Y IF: 4,587, **IF 2013: 4,461)**

Łączny IF cyklu prac zgłaszanych jako osiągnięcie: 13,232, wg roku publikacji: **10,949,** w tym w recenzowanych suplementach: **1,669, punktacja MNiSW: 170,** wg roku publikacji: **127,** w tym w suplementach: **30.** Jako pierwszy autor IF: 12,632, wg roku publikacji: 10,596, w tym w recenzowanych suplementach: 1,316, punktacja MNiSW: 140, wg roku publikacji: 108, w tym w suplementach: 20.

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

Złamania kości u dzieci stanowią częsty i ważny problem zdrowotny. Jedynie u kobiet po 85 roku życia częstość ich jest większa aniżeli w wieku rozwojowym. Wiadomo, iż około ¼ dzieci doznaje urazów, a w USA około 20% pacjentów w wieku 5-21 lat hospitalizowanych jest z powodu skutków urazów. Spośród nich u 10-27% rozpoznawane są złamania kości, a

ich częstość na przestrzeni ostatnich kilku dekad narasta. Doniesienia naukowców ze Skandynawii wskazują, iż ryzyko wystąpienia złamania kości w okresie od urodzenia do 16 roku życia u chłopców sięga nawet 42%, a u dziewcząt 27%. Powszechnie uważa się, iż tak duża częstość związana jest z występującymi w okresie dzieciństwa zachowaniami sprzyjającymi urazom. A jednak szczyt częstości złamań nie pokrywa się z okresem największej aktywności ruchowej dziecka, ale raczej ze skokiem pokwitaniowym i występuje u dziewcząt około 10-12 roku życia, a u chłopców około 13-14 lat. Podobnie jak u osób dorosłych z osteoporozą w 50-60% przypadków są to złamania niskoenergetyczne, związane z upadkiem z wysokości ciała. Szczególnym i trudnym problemem są powtarzające się, nawracające złamania. Występują one u około 10-12% wszystkich dzieci, przy czym aż u 1/3 spośród tych, które kiedykolwiek doznały złamania. Szacuje się, że 40-66% całkowitej liczby złamań występuje właśnie u dzieci ze złamaniami nawracającymi. Etiologia powtarzających się złamań jest bardzo niejasna. Najczęściej podejrzewa się obecność zaburzeń gęstości mineralnej kości i tych nieprawidłowości poszukujemy w pierwszej kolejności. Często okazuje się jednak, iż masa kostna jest prawidłowa, a mimo to pacjent doznaje złamań, wówczas podejrzewać należy obecność innych nieprawidłowości. **Dlatego też celem naukowym prac prezentowanych w omawianym cyklu publikacji były wielokierunkowe badania nad uwarunkowaniami nawracających złamań oraz zwiększających ryzyko złamania zaburzeń gęstości mineralnej kości u dzieci.**

Cykl prezentowanych prac otwierają publikacje dotyczące poszukiwań czynników etiopatogenetycznych samoistnego obniżenia gęstości mineralnej kości u dzieci (**publikacja 1, 2, 3, 4**). Byli to pacjenci, u których wykluczono choroby przewlekłe mogące prowadzić do wystąpienia wtórnych zaburzeń metabolizmu kostnego.

W pierwszej z tych prac, opublikowanej w 2005 roku (**publikacja 1**), biorąc pod uwagę wyniki badań in vitro wskazujące na udział cytokin prozapalnych w stymulacji resorpcji i procesów przebudowy kości, podjęto próbę oceny możliwego związku stężenia w surowicy interleukiny 1 i 6 ze wskaźnikami metabolizmu kostnego oraz występowaniem samoistnych zaburzeń gęstości mineralnej u dzieci. Do tej pory nie prowadzono takich badań w wieku rozwojowym. Oceniono stężenie IL-1α, IL-1β, antagonisty receptora IL-1ra oraz IL-6 i rozpuszczalnego receptora IL-6sR u pacjentów z idiopatyczną osteoporozą, osteopenią oraz w grupie porównawczej. Należy podkreślić, iż były to dzieci u których nie stwierdzono jawnego klinicznie stanu zapalnego a klasyczne wskaźniki stanu zapalnego, takie jak CRP, OB

oraz liczba leukocytów we krwi obwodowej, były prawidłowe. Na podstawie tych badań stwierdzono, iż stężenie IL-6 było istotnie statystycznie wyższe u dzieci z idiopatyczną osteoporozą i osteopenią w odniesieniu do grupy porównawczej. Ponadto wykazano ujemną korelację pomiędzy stężeniem IL-6, IL-1α oraz wskaźnikami cytokina/receptor (IL-1/IL-1ra, IL-6/IL-6sR) a wskaźnikami gęstości mineralnej kości Z-score i BMD w projekcji Spine. Stwierdzono również dodatnią korelację pomiędzy IL1α i wskaźnikiem IL-1/IL-1ra a stężeniem parathormonu, a także pomiędzy IL1α i IL-6sR a wskaźnikami tworzenia kości (IL1α korelowała dodatnio z osteokalcyną a IL-6sR z izoenzymem kostnym fosfatazy zasadowej). W badaniach prospektywnych okazało się, iż poprawie gęstości mineralnej kości po 1 roku leczenia towarzyszyło znamienne obniżenie się początkowo wysokiego stężenia IL-6sR. Podsumowując, wyniki tych badań wykazały istnienie związku pomiędzy cytokinami prozapalnymi a metabolizmem kostnym i gęstością mineralną kości u dzieci z jej zaburzeniami, do tej pory nie prezentowano takich spostrzeżeń w tej grupie wiekowej. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto hipotezę, iż prawdopodobnym jest, że przewlekły utajony stan zapalny, nawet o niewielkim stopniu nasilenia, może sprzyjać obniżeniu masy kostnej, a tym samym występowaniu złamań u dzieci.

W następnej pracy, która ukazała się 2006 roku (**publikacja 2**), kontynuowano poszukiwania molekuł zaangażowanych w etiopatogenezę samoistnych zaburzeń gęstości mineralnej. Biorąc pod uwagę wyniki badań eksperymentalnych wskazujących na wpływ czynników wzrostowych na procesy kościotworzenia, a także publikacje dotyczące znaczenia tych czynników w fizjologii i patologii wzrastania oraz starzenia się ustroju, przeprowadzono badania, których celem była weryfikacja hipotezy, czy istnieje związek pomiędzy insulinopodobnym czynnikiem wzrostu 1 (IGF-1) a występowaniem samoistnych zaburzeń uwapnienia szkieletu w wieku rozwojowym. Do tej pory nie opublikowano takich badań w tej grupie wiekowej. Analizowano stężenie IGF-1 oraz białka wiążącego IGFBP-3 w odniesieniu do wskaźników gospodarki mineralnej u pacjentów z idiopatyczną osteoporozą, osteopenią oraz w grupie porównawczej. Należy podkreślić, iż do grupy badanej nie były włączone dzieci z zaburzeniami rozwoju somatycznego, w tym z niskorosłością, zaburzeniami dojrzewania płciowego, niedoborem hormonu wzrostu oraz innymi endokrynopatiami, aby uniknąć błędu związanego ze znanym wpływem tych zaburzeń na stężenie IGF-1 i gospodarkę mineralną. Na podstawie tych badań wykazano, iż średnie stężenie IGF-1 było istotnie statystycznie niższe u dzieci z obniżoną gęstością mineralną w odniesieniu do grupy porównawczej.

Różnicę tę obserwowano również analizując wyniki dzieci w kolejnym fazach pokwitania. Ponadto stężenie IGF-1 korelowało dodatnio z gęstością mineralną kości w projekcji Total body i Spine, wyrażoną zarówno w wartościach bezwzględnych BMD, jak też wskaźnikiem Z-score. Co więcej, w podgrupie dzieci z osteoporozą zaobserwowano następującą odwrotnie proporcjonalną zależność: im niższe było stężenie IGF-1 w surowicy tym bardziej nasilone były procesy resorpcji kości, ujawniające się pod postacią wyższego stężenia pirydynoliny i dezoksypirydynoliny w moczu. Wyniki tych badań wykazały, iż IGF-I może być znaczącym czynnikiem zaangażowanym w etiopatogenezę samoistnych zaburzeń gęstości mineralnej u dzieci, do tej pory nie prezentowano takich wyników w tej grupie wiekowej. Być może w przyszłości znajdzie swoje uzasadnienie wykorzystanie rekombinowanego IGF-1 lub innych czynników wpływających stymulująco na jego wydzielanie w organizmie w terapii ciężkich postaci osteoporozy; zagadnienie to wymaga dalszych dociekań naukowych.

W następnej pracy, która ukazała się drukiem w 2006 roku (**publikacja 3**) kontynuowano temat poszukiwań molekularnych czynników etiopatogenetycznych samoistnych zaburzeń mineralizacji kośćca w wieku rozwojowym. Tym razem przeprowadzono pionierskie u dzieci badania dotyczące oceny znaczenia nowoodkrytego wówczas układu polipeptydów zaangażowanych w przebieg osteoklastogenezy i wzajemne oddziaływanie osteoblastów i osteoklastów - układu osteoprotegeryna/RANK/RANKL. Do tej pory nie było takich badań u dzieci. Analizowano stężenie inhibitora osteoklastogenezy jakim jest osteoprotegeryna i jej rozpuszczalnego liganda sRANKL u pacjentów z samoistnymi zaburzeniami gęstości mineralnej oraz w grupie porównawczej. Stwierdzono istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami w zakresie wskaźnika osteoprotegeryna/receptor sRANKL; u dzieci z osteoporozą wynosił on średnio 9,4, z osteopenią 21,6, a w grupie porównawczej 14,2 ($p<0,05$). U dzieci z niską masą kostną wykazano dodatnią korelację pomiędzy OPG i i wskaźnikiem OPG/sRANKL a gęstością mineralną wyrażoną wskaźnikiem Z-score w projekcji Spine. Ponadto w tej grupie pacjentów wykazano istotne zależności pomiędzy OPG i sRANKL a badanymi hormonami kalciotropowymi i markerami obrotu kostnego. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto wniosek, iż układ osteoprotegeryny jest istotnym czynnikiem mającym udział w powstawaniu samoistnych zaburzeń mineralizacji szkieletu u dzieci. Badania nad tym zagadnieniem są aktualnie kontynuowane w naszej Klinice. Wyniki tych spostrzeżeń naukowych mogą mieć ważne implikacje praktyczne, gdyż obecnie od niedawna jest już możliwa ingerencja

farmakologiczna w układ osteoprotegeryna/RANK/RANKL poprzez leczenie biologiczne i zastosowanie denosumabu. Jest to ludzkie przeciwciało monoklonalne skierowane właśnie przeciwko RANKL i zapobiegające aktywacji receptora RANK na powierzchni osteoklastów i ich prekursorów, a tym samym hamujące, podobnie jak osteoprotegeryna, osteoklastogenezę. Denosumab jest już stosowany w leczeniu osteoporozy u osób dorosłych, rozpoczynają się badania nad jego skutecznością i bezpieczeństwem stosowania u dzieci z wrodzoną łamliwością kości, być może w przyszłości będzie stosowany również w ciężkich postaciach osteoporozy u dzieci.

Kolejne dwie prace, które ukazały się w 2006 roku (**publikacja 4 i 5**) dotyczyły bardziej znanych czynników modyfikujących masę kostną, a mianowicie oceny stężenia witaminy D w surowicy u dzieci z małą masą kostną oraz oceny wpływu stanu odżywienia i składu ciała na gęstość mineralną szkieletu. W publikacji dotyczącej oceny znaczenia witaminy D (**publikacja 4**) badano związek pomiędzy stężeniem 25OHD i 1,25OH_2D a gęstością mineralną i występowaniem złamań u dzieci z samoistnym obniżeniem gęstości mineralnej w odniesieniu do tych z prawidłową masą kostną. Zaskakującym spostrzeżeniem było stwierdzenie, iż stężenie 25OHD oraz 1,25OH_2D nie różniło się istotnie pomiędzy grupami, a deficyt witaminy D ze stężeniem 25OHD <20 ng/ml obecny był zarówno u dzieci z obniżoną, jak i prawidłową masą kostną. Obserwowano natomiast tendencję do niższych wartości 25OHD u dzieci z nawracającymi (3 i więcej) złamaniami oraz złamaniami kręgów w odniesieniu do tych z pojedynczymi złamaniami lub bez takich objawów. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto wniosek, iż wyniki te mogą wskazywać na obecność związku pomiędzy występowaniem nawracających złamań a niedoborem witaminy D. Natomiast brak zależności pomiędzy 25OHD a gęstością mineralną badanych dzieci może wynikać z powszechnego niedoboru witaminy D w populacji wieku rozwojowego w naszej szerokości geograficznej.

W publikacji dotyczącej wpływu stanu odżywienia i składu ciała na gęstość mineralną szkieletu (**publikacja 5**) oceniono zależność pomiędzy parametrami antropometrycznymi i wskaźnikami stanu odżywienia oraz składem ciała ocenionym w badaniu densytometrycznym a wskaźnikami masy kostnej w grupie 327 pacjentów. Analizę przeprowadzono oddzielnie w podgrupie dzieci z niedoborem, nadmiarem i prawidłową masą ciała. Wykazano istotną statystycznie dodatnią korelację pomiędzy wartościami większości pomiarów antropometrycznych, zwłaszcza wysokością i masą ciała oraz

beztłuszczową masą ciała a wskaźnikami gęstości mineralnej, najsilniejszą z całkowitą zawartością wapnia w kośćcu, BMC oraz BMD, a także z objętościową gęstością mineralną vBMD. Zaobserwowano również, iż lepszy stan odżywienia wyrażający się wyższym wskaźnikiem BMI oraz wyższym współczynnikiem masy ciała był związany z większą gęstością mineralną, a korelacja ta była najsilniej wyrażona u dzieci z niedoborem masy ciała. Potwierdza to hipotezę, iż stan odżywienia jest istotnym czynnikiem modelującym masę kostną, zwłaszcza u pacjentów z niedoborem masy ciała. Spośród zależności dla wskaźnika Z-score istotną dodatnią korelację stwierdzono jedynie u dzieci z nadmiarem masy ciała, u których beztłuszczowa masa ciała korelowała ze wskaźnikiem Spine Z-score, a obwód uda ze wskaźnikiem Total body Z-score. Były to wskaźniki związane z masą mięśniową, czyli im większa była masa mięśniowa, tym wyższe wskaźniki Z-score. Zwracała natomiast uwagę ujemna korelacja wskaźników Z-score z parametrami antropometrycznymi i wskaźnikami odżywienia u dzieci z niedoborem masy ciała, co świadczy o tym, iż niższa gęstość mineralna występowała częściej w przypadku wyższych wartości bezwzględnych pomiarów antropometrycznych. W tej grupie badanych zaobserwowano również, iż wskaźniki Z-score były tym niższe, im wyższy był wiek dziecka. Może to sugerować, iż negatywny wpływ niedoboru masy ciała na stan mineralizacji szkieletu nasila się z wiekiem i jest większy u dzieci starszych, aniżeli u młodszych. Wniosek ten ma również praktyczne znaczenie, gdyż z drugiej strony oznacza to, iż w procesie leczenia zaburzeń gęstości mineralnej kośćca w wieku rozwojowym fundamentalne znaczenie ma normalizacja masy ciała, zwłaszcza u pacjentów z jej niedoborem.

Celem kolejnej pracy opublikowanej w 2007 roku (**publikacja 6**) było ustalenie związku pomiędzy występowaniem złamań w wieku rozwojowym a densytometrycznymi i ultradźwiękowymi wskaźnikami gęstości mineralnej oraz próba odpowiedzi na pytanie, czy u dzieci ze złamaniami występują zaburzenia w zakresie badanych parametrów. Badania analizujące jednocześnie densytometryczną i ultradźwiękową ocenę kośćca w odniesieniu do występowania złamań uprzednio prowadzone były głównie wśród osób dorosłych. Pojedyncze publikacje analizujące dzieci ze złamaniami dotyczyły jedynie oceny ultradźwiękowej paliczków lub tylko oceny densytometrycznej, nie łączono do tej pory tych metod w jednym badaniu. Badaniami objęto grupę 380 dzieci w wieku 5-18 lat. W ocenie gęstości mineralnej wykorzystano badanie densytometryczne metodą absorpcjometrii promieniowania X o podwójnej energii (DXA) aparatem DPX w projekcji Total body i Spine.

Ponadto wykonano ilościowe badanie ultradźwiękowe kości piętowej (QUS) aparatem Achilles Plus Solo oceniając parametry Stiffness, SOS i BUA. Stwierdzono dodatnią korelację o wysokim poziomie znamienności statystycznej pomiędzy parametrami badania DXA i ultradźwiękowego, najwyższe współczynniki korelacji wykazano dla parametru Stiffness i BUA w odniesieniu do gęstości mineralnej w projekcji Total body. Analizując związek wskaźników uwapnienia szkieletu z występowaniem złamań stwierdzono istotnie niższe średnie wartości wskaźników Z-score u dzieci ze złamaniami kręgów (wartości Z-score wynosiły odpowiednio: -1,48 w projekcji Total body i -2,75 w projekcji Spine). Obserwowano również tendencję do niższych wartości wszystkich parametrów badania ultradźwiękowego w tej grupie badanych, jednakże różnice te nie były istotne statystycznie. Natomiast w przypadku złamań kości długich nie stwierdzono różnic znamiennych statystycznie dla wartości średnich wszystkich badanych parametrów gospodarki mineralnej pomiędzy pacjentami ze złamaniem i bez złamań, także po uwzględnieniu szczegółowej analizy w poszczególnych grupach wiekowych. Być może wynikało to z faktu, iż w tej pracy w większości analizowano pacjentów ze złamaniami w wywiadzie, a nie ze świeżo rozpoznanym złamaniem, a ponadto nie wyodrębniono dzieci z nawracającymi złamaniami, co mogło rzutować na wyniki prezentowanej pracy. Na postawie przeprowadzonych badań wysunięto wniosek, iż istotne różnice w zakresie wskaźników Z-score w projekcji Total body i Spine pomiędzy pacjentami ze złamaniami kręgów i bez złamań pozwalają na wykorzystanie tych parametrów w ocenie zagrożenia złamaniami kręgów u dzieci. Wniosek ten miał również ważne implikacje praktyczne – ustalono, iż pacjenci z obniżonymi wartościami wskaźnika Z-score Spine <= -2,0 powinni mieć wykonywane zdjęcie rtg boczne kręgosłupa Th/L w celu wykrycia często bezobjawowych złamań kręgów i wdrożenia ich odpowiedniego leczenia. Kolejnym wnioskiem praktycznym, wynikającym z wysokich współczynników korelacji pomiędzy wynikami badania DXA i QUS, było potwierdzenie przydatności diagnostycznej ilościowego badania ultradźwiękowego we wstępnej ocenie stanu uwapnienia szkieletu u dzieci. Stwierdzono, iż badanie tą metodą jest stosunkowo tanie, łatwe do wykonania i może być powszechnie stosowane we wstępnej, przesiewowej diagnostyce zaburzeń gęstości mineralnej, zwłaszcza u dzieci, głównie dlatego że jest bezpieczne, gdyż nie wykorzystuje promieniowania X. Na podstawie braku różnic wartości średnich parametrów densytometrycznych i ultradźwiękowych pomiędzy dziećmi ze złamaniami i bez złamań kości długich wysunięto podejrzenie obecności innej, poza gęstością mineralną, przyczyny złamań,

w tym zaburzeń struktury części białkowej tkanki kostnej, których nie można wykryć badaniem densytometrycznym czy ultradźwiękowym. Ta hipoteza badawcza była następnie zgłębiana w kolejnej publikacji omawianej w dalszej części tego cyklu (**publikacja 9**).

Kolejne dwie prace z cyklu (**publikacja 7 i 8**) dotyczą kompleksowej oceny 81 dzieci u których wystąpiły nawracające (3 lub więcej) złamania kości i 31 w grupie porównawczej. W pierwszej z tych prac (**publikacja 7**) analizowano związek wybranych czynników środowiskowych z występowaniem złamań. Na podstawie przeprowadzonych pogłębionych badań ankietowych ustalono, iż w grupie badanej więcej dzieci aniżeli w grupie odniesienia było mieszkańcami miast. Wśród pacjentów narażonych na dym tytoniowy w środowisku domowym średnia liczba złamań była większa aniżeli u nienarażonych. Nie obserwowano związku pomiędzy średnim czasem przebywania na słońcu czy liczbą dzieci w rodzinie a występowaniem złamań. U dzieci ze złamaniami ojcowie posiadali najczęściej wykształcenie zawodowe, w grupie odniesienia dominowało wykształcenie średnie techniczne; stwierdzono ujemną korelację pomiędzy wykształceniem ojca a liczbą złamań. Obserwowano istotną statystycznie dodatnią zależność pomiędzy liczbą godzin wychowania fizycznego w szkole a wskaźnikiem Z-score gęstości mineralnej, zarówno w projekcji Spine, jak i Total body. Ponadto wykazano ujemną korelację pomiędzy czasem aktywności ruchowej w domu a liczbą złamań. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto wniosek, iż nawracające złamania kości u dzieci mogą być również uwarunkowane czynnikami środowiskowymi - spośród badanych czynników najsilniejszy związek wykazano dla obniżonej aktywności ruchowej w domu, wykształcenia ojca oraz narażenia na dym tytoniowy. Nasze badania potwierdziły pozytywną rolę aktywności fizycznej w zapobieganiu złamaniom, przede wszystkim poprzez wpływ na gęstość mineralną, albowiem im większa była liczba godzin lekcji wychowania fizycznego w szkole tym lepszy był wskaźnik Z-score gęstości mineralnej, im mniejsza była aktywność ruchowa w domu tym więcej było złamań, ponadto większa była liczba złamań u dzieci mieszkających w mieście niż mieszkających na wsi, co też prawdopodobnie związane jest z mniejszą codzienną aktywnością fizyczną dzieci miejskich. Należy również przypuszczać, iż wykształcenie ojca i związany z nim status ekonomiczny rodziny odgrywa znaczącą rolę w kształtowaniu zdrowego stylu życia i właściwego żywienia dzieci. W naszych badaniach wykazano również, iż dzieci, które były narażone na bierne palenie częściej doznawały złamań kości. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami autorów badań prowadzonych u osób dorosłych, którzy wykazali, iż palenie papierosów stanowi

czynnik ryzyka osteoporozy i złamania kości udowej u osób dorosłych, a ryzyko to wzrasta wraz ze wzrostem liczby wypalanych papierosów. Podsumowując, kliniczne czynniki ryzyka stanowią ważny element, który należy uwzględnić szacując ryzyko złamania u pacjenta niezależnie od wartości gęstości mineralnej kośćca. Wydaje się więc, iż edukacja zasad zdrowego stylu życia i odżywiania oraz wiedza o potrzebach ruchowych i żywieniowych dziecka w okresie intensywnego wzrastania może stanowić podstawę prewencji złamań kości u młodzieży. Wyniki tych obserwacji mogą być wykorzystane w sposób praktyczny w ustalaniu zaleceń dotyczących profilaktyki nawracających złamań w wieku rozwojowym.

W drugiej pracy (**publikacja 8**) kontynuowano badania nad uwarunkowaniami nawracających złamań poprzez analizę wskaźników gęstości mineralnej i metabolizmu kostnego u tych samych pacjentów z 3 lub więcej złamaniami niskonergetycznymi. U 64 % pacjentów (52/81) w badaniu DXA stwierdzono obniżenie gęstości mineralnej kości, w tym u 28% (23/81) rozpoznano zgodnie z kryteriami ISCD osteoporozę, gdyż złamaniom towarzyszył wskaźnik gęstości mineralnej Z-score <= -2,0. Średnie wartości wskaźnika Z-score parametrów badania densytometrycznego, zarówno w programie Total body, jak i Spine, jak również wskaźnika Z-score dla parametru Stiffness i SOS badania ultradźwiękowego, były istotnie statystycznie niższe u dzieci z nawracającymi złamaniami, w odniesieniu do tych z grupy porównawczej. Wśród dzieci ze złamaniami stwierdzono większą częstość występowania hiperkalciurii, hipokalciurii, hipermagnezurii i hiperfosfaturii, obniżonego stężenia metabolitu wątrobowego witaminy D. Ponadto stwierdzono zaburzenia metabolizmu kostnego - podwyższone stężenie NTx, zwiększoną aktywność izoenzymu kostnego fosfatazy alkalicznej oraz podwyższone stężenie osteokalcyny, co świadczy o przyśpieszonym obrocie kostnym u tych pacjentów. W tej grupie stwierdzono też istotne, ujemne zależności pomiędzy biochemicznymi wskaźnikami kościotworzenia i resorpcji kości a masą kostną, a także niższe wartości DXA Z-score u dzieci z wyższą kalciurią. Na podstawie przeprowadzonych badań wysunięto wniosek, iż obniżenie gęstości mineralnej szkieletu było najczęściej występującym, bo stwierdzonym aż u około 2/3 pacjentów, czynnikiem predysponującym do występowania nawracających złamań kości u dzieci. Ponadto, przyspieszony obrót kostny i nieprawidłowości w zakresie wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej wskazują na zaburzenia metabolizmu kostnego jako kolejny czynnik sprzyjający występowaniu złamań. Dlatego też ustalono praktyczny wniosek wdrożeniowy – zalecenie, iż powtarzające się złamania kości w wieku rozwojowym stanowią wskazanie do

ilościowej oceny masy kostnej i wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz markerów obrotu kostnego w celu wykluczenia zaburzeń w tym zakresie, a także ustalenia dalszego leczenia.

W kolejnej pracy opublikowanej w 2011 roku (**publikacja 9**) kontynuowano poszukiwanie czynników etiopatogenetycznych nawracających złamań z wykorzystaniem analizy jakościowej białek osocza metodą proteomiki. Przesłanką do podjęcia takich badań były wnioski z prezentowanej uprzednio w niniejszym cyklu **publikacji 6**, w której wysunięto podejrzenie zaburzeń struktury części białkowej tkanki kostnej u tych dzieci, u których występują złamania a ich gęstość mineralna kości jest prawidłowa. Badania te wykonywano we współpracy z dr hab. n. med. Marią Świątkowską oraz pracownikami Zakładu Biofizyki Molekularnej i Medycznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Analizą objęto pacjentów z nawracającymi niskoenergetycznymi złamaniami kości, u których w dostępnych metodach badawczych nie stwierdzono zaburzeń uwapnienia szkieletu i dlatego też wysunięto podejrzenie zaburzeń części białkowej kości. Ponadto badano pacjentów z wrodzoną łamliwością kości, czyli uwarunkowaną genetycznie chorobą związaną najczęściej z defektem jakościowym i/lub ilościowym kolagenu. W celu analizy profilu białkowego osocza badane próby rozdzielono metodą elektroforezy dwukierunkowej przy wykorzystaniu aparatu Ettan DALT II firmy Amersham Biosciences. Następnie białka, których ekspresja była zmieniona w porównaniu z próbami grupy kontrolnej zostały poddane, po uprzednim wycięciu z żelu, analizie sekwencji aminokwasowej metodą spektrometrii mas (spektrometr mas z hybrydowym analizatorem typu kwadrupol-czas przelotu Q–Tof Premier™ API firmy Waters) w celu ich identyfikacji. W badanej grupie pacjentów wykryto białka, których ekspresja była zmieniona w stosunku do kontroli oraz takie, które pojawiały się jedynie u osób chorych. Spośród przebadanych białek, najczęściej powtarzały się peptydy odpowiadające łańcuchom alfa i beta białka ludzkiej haptoglobiny u wszystkich sześciorga dzieci z ciężką postacią wrodzonej łamliwości kości. U jednego dziecka z wrodzoną łamliwością wykryto również peptydy odpowiadające białku ludzkiej alfa-1 kwaśnej glikoproteiny. Okazało się, iż wyniki tych badań korespondowały z rezultatami pierwszej z prac w prezentowanym cyklu publikacji, gdyż haptoglobina oraz alfa 1 kwaśna glikoproteina należą do białek ostrej fazy, ich produkcja w wątrobie wzrasta w stanach zapalnych i jest bezpośrednio stymulowana przez cytokiny prozapalne, takie jak IL-1, IL-6, których związek zaburzeniami metabolizmu kostnego był przedmiotem omawianych wcześniej badań (**publikacja 1**). Możliwe, iż u

badanych przez nas pacjentów zwiększonej ekspresji haptoglobiny towarzyszyło zwiększone stężenie innych czynników prozapalnych, a to nasiliło resorpcję kości i tym samym zwiększyło ryzyko złamania. Prawdopodobny jest również bezpośredni wpływ haptoglobiny na stymulację resorpcji kości, gdyż takie jej działanie wykazano w badaniach in vitro, a także wpływ pośredni na tkankę kostną poprzez regulację gospodarki żelazem, które jest niezbędne jako kofaktor enzymów syntetyzujących kolagen i macierz kostną oraz jako kofaktor 25-hydroksylazy – enzymu zaangażowanego w aktywację witaminy D, a przez to w absorpcję wapnia w jelicie. Interesującym białkiem pokrewnym do białek stanu zapalnego jest wykryty u pacjenta z wrodzoną łamliwością kości ludzki surowiczy amyloid P. Należy on do nadrodziny pentraksyn i prezentuje 51% homologię z białkiem C-reaktywnym, które jest klasycznym białkiem ostrej fazy. Wykrywane jest w złogach amyloidu, odgrywa rolę w mechanizmach odporności. Do tej pory nie wiadomo jednak jaki jest jego udział w metabolizmie kostnym, zagadnienie to wymaga dalszych dociekań naukowych. Kolejnym białkiem o zwiększonej ekspresji u trojga naszych pacjentów była transtyretyna – wykryto ją u 2 dzieci z nawracającymi złamaniami o nieustalonej etiologii oraz u jednego z wrodzoną łamliwością kości. Jest to białko transportowe osocza, którego struktura została już dawno poznana i pozostaje niezmieniona, natomiast funkcja podlega ciągłym uaktualnieniom. Była nazywana prealbuminą, następnie białkiem wiążącym hormony tarczycy. Jest ona niezbędna w procesach wzrostu i rozwoju, zwłaszcza zaś ośrodkowego układu nerwowego. Wrodzone lub nabyte defekty transtyretyny skutkują amyloidozą, mogą być również przyczyną hipertyroksynemii. W odróżnieniu od wcześniej omawianych białek stężenie jej obniża się w czasie stanu zapalnego, a więc patogeneza złamań u tych dzieci nie wydaje się być związana z zapaleniem. Być może wiąże się ona raczej z zaburzeniami dotyczącymi hormonów tarczycy, gdyż dane literaturowe wskazują, iż zarówno ich nadmiar, jak i niedobór, może powodować zaburzenia metabolizmu kostnego. Ostatnim białkiem o zwiększonej ekspresji u badanych przez nas dzieci ze złamaniami była apolipoproteina A-I u 2 pacjentów. Jest to białko, które bierze udział w transporcie zwrotnym cholesterolu do wątroby jako składowa lipoprotein HDL. Jest kofaktorem enzymu acylotransferazy lecytyno-cholesterolowej LCAT, przez co zwiększa wydalanie cholesterolu z tkanek. Jego defekt może powodować szereg niekorzystnych zmian w gospodarce lipidowej, zwłaszcza zaś nasilać aterogenezę. W stanie zapalnym stężenie apolipoproteiny A-I się obniża, co najprawdopodobniej związane jest ze zwiększonym wytwarzaniem omawianej wcześniej haptoglobiny, która ma zdolność jej

wiązania i blokowania dostępu do tkanek oraz enzymu LCAT. Jaki jest bezpośredni związek apolipoproteiny A-I ze złamaniami do tej pory nie ustalono. Być może istotny jest tutaj omawiany w **publikacji 3** układ osteoprotegeryny, bowiem w badaniach u kobiet po menopauzie wykazano, iż zwiększone stężenie apolipoproteiny A-I wiązało się nie tylko z mniejszym zagrożeniem miażdżycą, ale także z obniżeniem stężenia osteoprotegeryny, która jest ważnym inhibitorem osteoklastogenezy. Wydaje się, iż zależność ta może również odzwierciedlać intensywnie badane w ostatnich latach bliskie relacje pomiędzy metabolizmem kostnym i gospodarką lipidową organizmu, na które nowe światło rzuciło odkrycie regulującego osteogenezę szlaku Wnt-beta katenina. Jego aktywacja poprzez receptor LRP5 hamuje bowiem różnicowanie mezenchymalnej komórki pnia w kierunku adipocytów, a jednocześnie stymuluje różnicowanie i proliferację osteoblastów oraz mineralizację kości. Na podstawie przeprowadzonych pilotażowych badań metodą proteomiki wysunięto wniosek, iż zwiększona ekspresja niektórych białek będących wskaźnikami ostrej fazy sugeruje udział komponenty zapalnej w przebiegu ciężkiej wrodzonej łamliwości kości, nie była ona jednak obecna u dzieci z prawidłową masą kostną i nawracającymi złamaniami o nieznanej etiologii. Konieczne są dalsze badania i obserwacja pacjentów ze zwiększoną ekspresją transtyretyny oraz apolipoproteiny A I w celu wyjaśnienia jej przyczyn i ewentualnego związku tych białek z nawracającymi złamaniami kości. Zagadnienie to wymaga dalszych dociekań naukowych, badania te były pilotażowe i wymagają kontynuacji w większych grupach pacjentów.

Cykl publikacji zamyka praca kazuistyczna (**publikacja 10**), w której omówiono pacjentkę z nawracającymi niskoenergetycznymi złamaniami kości w przebiegu zespołu Angelmana (ZA). Jest to uwarunkowany genetycznie zespół objawów z ciężkim opóźnieniem rozwoju psychoruchowego i zaburzeniami mowy, przebiegający najczęściej z padaczką i typowymi cechami dysmorficznymi, a także pewnymi objawami ze strony układu szkieletowego, jednakże do tej pory złamań nie opisywano. Spowodowany jest najczęściej mikrodelecją w regionie 15q11-13 skutkującą utratą funkcji genu *UBE3A*. Celem pracy było przedstawienie nowych możliwych objawów kostnych w przebiegu zespołu Angelmana na podstawie opisu 8-letniej dziewczynki z potwierdzoną mikrodelecją 15q11;12 i nawracającymi niskoenergetycznymi złamaniami kości. Była to pierwsza w świecie prezentacja objawów kostnych pod postacią złamań w tej grupie pacjentów i spotkała się z dużym zainteresowaniem ze strony czytelników. Z piśmiennictwa wiadomo, iż najczęstszym

objawem ze strony układu kostnego u dzieci z ZA jest małogłowie i zaburzenia w zakresie kości czaszki pod postacią spłaszczenia potylicy, wystającej żuchwy, nieprawidłowego rozwoju zębów, a także skolioza. Pojedynczy autorzy opisują inne objawy szkieletowe, takie jak brachydaktylia i deformacja kości długich kończyn. W ostatnich latach zwrócono również uwagę na możliwe obniżenie gęstości mineralnej kości u około 40% pacjentów, co najczęściej tłumaczone jest zaburzeniami gospodarki wapniowo-fosforanowej na skutek przewlekłego leczenia przeciwdrgawkowego. Wiadomym jest, iż niska masa kostna jest istotnym czynnikiem ryzyka złamań niskoenergetycznych, jednakże u omawianej pacjentki nie rozpoznano obniżenia gęstości mineralnej. Pomimo przewlekłego leczenia przeciwdrgawkowego prawidłowe były również wskaźniki gospodarki wapniowo-fosforanowej, w tym stężenie metabolitu wątrobowego witaminy D, prawdopodobnie na skutek prowadzonej regularnie suplementacji wapnia i witaminy D. Tym niemniej, w okresie od 6. do 8. roku życia doszło u niej do sześciu złamań niskoenergetycznych, co było przyczyną pogłębienia diagnostyki w kierunku zaburzeń metabolizmu kostnego. W badaniach tych stwierdzono przyspieszoną resorpcję kości z niskim stężeniem inhibitora osteoklastogenezy jakim jest osteoprotegeryna, a także obniżone parametry wskaźników ilościowego badania ultradźwiękowego, co potwierdziło gorszą jakość kości u tej pacjentki i zwiększoną predyspozycję do złamań. Do tej pory nie opisywano takich zaburzeń u chorych z ZA. W tym miejscu postawiono sobie pytanie czy był to efekt samej choroby, czy też leczenia kwasem walproinowym i klonazepamem? Wykazano bowiem, iż przewlekłe leczenie przeciwdrgawkowe może sprzyjać upadkom, jak również złamaniom u kobiet po menopauzie, ale jak dotychczas nie opisywano takich zależności u dzieci. Leczenie przeciwdrgawkowe, zwłaszcza lekami z grupy indukujących enzymy wątrobowe, najczęściej wpływa niekorzystnie na szkielet poprzez zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i obniżenie stężenia 25OHD, a także gęstości mineralnej kości, takich nieprawidłowości nie wykazano jednak u przedstawionej w pracy dziewczynki. Natomiast wykazano u niej podwyższone wskaźniki obrotu kostnego, co również jest wymieniane w piśmiennictwie jako niekorzystne następstwo leczenia przeciwdrgawkowego. Jednakże jak do tej pory nie opisywano nawracających złamań niskoenergetycznych u dzieci leczonych przeciwdrgawkowo, nie tylko w przebiegu ZA, ale też padaczki o innej przyczynie. Wobec powyższego, być może w etiologii nawracających złamań u prezentowanej pacjentki pewne znaczenie miał czynnik genetyczny leżący u podłoża ZA. Udowodniono, iż gen *UBE3A*, który

odgrywa istotną rolę w rozwoju cech fenotypowych tego zespołu koduje białko E6-AP. Okazało się, iż białko to ma dwie niezależne funkcje: ligazy białka ubichityny oraz kofaktora hormonalnego receptora jądrowego. Ta druga funkcja powoduje, iż E6-AP modyfikuje odpowiedź biologiczną organizmu, między innymi na krążące hormony steroidowe i witaminę D, a te jak wiadomo mają istotne znaczenie dla rozwoju szkieletu. Jest wobec tego prawdopodobne, iż zaburzenia funkcji genu *UBE3A*/E6-AP wpływają w ten sposób na rozwój kości oraz proces kościotworzenia i resorpcji u chorych z ZA, a także na wystąpienie złamań, jak w prezentowanej pacjentki. Ponadto, być może złamaniom kości u tych pacjentów sprzyja również nadmiar masy ciała i nieprawidłowy wzorzec ruchowy z zaburzeniami napięcia mięśniowego, które także stwierdzono u omawianej dziewczynki. Na podstawie powyższej pracy wysunięto wniosek, iż u pacjenta z ZA mogą występować nieopisywane dotychczas w tym zespole nawracające złamania kości. W etiologii tych złamań należy brać pod uwagę zarówno możliwy niekorzystny efekt przewlekłego leczenia przeciwdrgawkowego, jak również defekt genetyczny leżący u podłoża ZA, a także występujące w przebiegu tej choroby zaburzenia ruchowe i somatyczne. Aspekt praktyczny prezentowanej pracy to zalecenie, aby rozpoznanie u dziecka zespołu Angelmana było wskazaniem do kompleksowej oceny gospodarki mineralnej, metabolizmu kostnego i wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej.

Podsumowanie

Główne wnioski poznawcze

1. Molekuły takie jak IL-6, IL-1, IGF-I oraz składowe układu OPG/RANK/RANKL wydają się być istotnymi czynnikami zaangażowanym w etiopatogenezę samoistnych zaburzeń gęstości mineralnej kości u dzieci (**publikacja 1,2,3**).
2. Stan odżywienia i skład ciała, a także zaopatrzenie organizmu w witaminę D, są istotnymi modyfikatorami gęstości mineralnej szkieletu i jego podatności na złamania, a negatywny wpływ niedoboru masy ciała na stan kośćca nasila się z wiekiem i jest większy u dzieci starszych, aniżeli u młodszych (**publikacja 4,5,8**).
3. Istotne różnice w zakresie wskaźników Z-score w projekcji Total body i Spine pomiędzy pacjentami ze złamaniami kręgów i bez złamań pozwalają na wykorzystanie tych parametrów w ocenie zagrożenia złamaniami kręgów u dzieci (**publikacja 6**)

4. Wysokie współczynniki korelacji pomiędzy wynikami badania DXA i QUS potwierdzają przydatność diagnostyczną ilościowego badania ultradźwiękowego we wstępnej, przesiewowej, nieinwazyjnej ocenie stanu uwapnienia szkieletu (**publikacja 6**)
5. Czynniki środowiskowe stanowią ważny element, który należy uwzględnić szacując ryzyko złamania u pacjenta niezależnie od wartości gęstości mineralnej kośćca (**publikacja 7**)
6. Obniżenie gęstości mineralnej jest najczęściej występującym, bo stwierdzonym aż u około 2/3 pacjentów, czynnikiem predysponującym do występowania nawracających złamań kości u dzieci (**publikacja 8**)
7. Zaburzenia metabolizmu kostnego wyrażone jako przyspieszony obrót kostny i nieprawidłowości w zakresie wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej stanowią czynnik sprzyjający występowaniu nawracających złamań (**publikacja 8**)
8. Zwiększona ekspresja we krwi białek ostrej fazy, takich jak haptoglobina oraz alfa 1 kwaśna glikoproteina, u dzieci z ciężką postacią wrodzonej łamliwości kości sugeruje udział komponenty zapalnej w przebiegu tej choroby. Nie była ona jednak obecna u dzieci z nawracającymi złamaniami o nieznanej etiologii. Konieczne są dalsze badania i obserwacja pacjentów ze zwiększoną ekspresją transtyretyny oraz apolipoproteiny A I w celu wyjaśnienia jej przyczyn i ewentualnego związku tych białek z nawracającymi złamaniami kości (**publikacja 9**)
9. Nawracające złamania mogą występować jako jeden z objawów kostnych u pacjentów z zespołem Angelmana (**publikacja 10**)
10. Złamania kości mogą występować również u dzieci, u których nie stwierdza się zaburzeń w dostępnych badaniach diagnostycznych stanu uwapnienia szkieletu i gospodarki mineralnej, wskazana jest wówczas dalsza obserwacja tych pacjentów i poszukiwanie innych czynników przyczynowych (**publikacja 6, 8, 9, 10**)

Wnioski praktyczne

1. U pacjentów z zaburzeniami gęstości mineralnej i/lub nawracającymi złamaniami należy wykluczyć obecność przewlekłego utajonego stanu zapalnego (**publikacja 1, 9**)
2. Być może w przyszłości znajdzie swoje uzasadnienie wykorzystanie w terapii ciężkich postaci osteoporozy molekuł ingerujących w układ osteoprotegeryna/RANK/RANKL czy oś GH/IGF-1 lub innych czynników wpływających pozytywnie na metabolizm

kostny (**publikacja 2, 3**)

3. W procesie leczenia zaburzeń gęstości mineralnej kośćca w wieku rozwojowym, jak również w profilaktyce nawracających złamań, fundamentalne znaczenie ma normalizacja masy ciała, zwłaszcza u pacjentów z jej niedoborem, a także suplementacja witaminą D (**publikacja 4, 5**)
4. Pacjenci z obniżonymi wartościami wskaźnika Z-score Spine <= -2,0 powinni mieć wykonywane zdjęcie rtg boczne kręgosłupa Th/L w celu wykrycia często bezobjawowych złamań kręgów i wdrożenia ich odpowiedniego leczenia (**publikacja 6**)
5. Ilościowego badanie ultradźwiękowe QUS jest przydatnym narzędziem diagnostycznym we wstępnej, przesiewowej, nieinwazyjnej ocenie jakości szkieletu (**publikacja 6**)
6. Edukacja zasad zdrowego stylu życia i odżywiania powinna stanowić podstawę prewencji złamań kości u dzieci i młodzieży. Wiedza o potrzebach ruchowych i żywieniowych dziecka w czasie intensywnego wzrastania powinna być wykorzystana w sposób praktyczny w ustalaniu zaleceń dotyczących profilaktyki nawracających złamań w tym okresie życia (**publikacja 7**)
7. Powtarzające się złamania kości w wieku rozwojowym stanowią wskazanie do ilościowej oceny masy kostnej i wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej oraz markerów obrotu kostnego w celu wykluczenia zaburzeń w tym zakresie, a także ustalenia dalszego leczenia (**publikacja 8**)
8. Rozpoznanie zespołu Angelmana powinno być wskazaniem do kompleksowej oceny gospodarki mineralnej, metabolizmu kostnego i wskaźników gospodarki wapniowo-fosforanowej (**publikacja 10**)

5. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo-badawczych/artystycznych

a) Skrócona analiza bibliometryczna dorobku naukowego

Sumaryczna liczba publikacji w pełnej wersji wynosi **50**, w tym:

- **45** prac oryginalnych i kazuistycznych (10 prac opublikowanych z IF, w tym 4 w recenzowanych suplementach)
- **5** prac poglądowych

Suma punktów **impact factor (IF)** prac bez suplementów wynosi **16,257** (wg roku publikacji **13,965**), w tym 12,030 (wg roku publikacji 9,646) przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne i i kazuistyczne.

Suma punktów **MNiSW** prac wynosi **356** (wg roku publikacji **279)**, w tym 140 (wg roku publikacji 127) przypada na pierwszoautorskie prace oryginalne i kazuistyczne.

Dodatkowo 4 prace oryginalne opublikowane w recenzowanych suplementach – suma punktów **IF 2,400** (wg roku publikacji **2,022**), **60** punktów MNiSW (wg roku publikacji **40**).

Łącznie IF 18,657 (wg roku publikacji 15,987), MNiSW 416 (wg roku publikacji 319).

Dodatkowo udział w pracy wieloośrodkowej opublikowanej z **IF 4,319** (uczestnik wymieniony w appendix).

Dodatkowo współautorstwo **3** monografii oraz **1** rozdziału w podręczniku i **108** komunikatów zjazdowych, w tym **37** streszczeń z konferencji międzynarodowych i **71** streszczeń z konferencji krajowych.

Łącznie 15 cytowań, index Hirscha wynosi 2 (źródło: ISI Web of Science Core Collection)

Łącznie 33 cytowań, index Hirscha wynosi 4 (źródło: ISI Web of Science All Databases)

Łącznie 53 cytowań, index Hirscha wynosi 4 (źródło: Scopus)

Łącznie 64 cytowań (źródło: Google Scholar)

Pełną listę publikacji oraz analizę bibliometryczną przygotowaną przez Bibliotekę Główną Uniwersytetu Medycznego w Łodzi załączono jako odrębny dokument (Załączniki Nr 4 i 8).

b) Inne kierunki prowadzonych badań

1. **Badania nad uwarunkowaniami genetycznymi nawracających złamań kości**. Kontynuują one zainteresowania badawcze przedstawione w cyklu prac zgłoszonych obecnie jako osiągnięcie. Wykonywane były głównie w ramach grantu własnego MNiSW/NCN „Znaczenie wybranych składowych szlaku WNT/β-katenina oraz zmienności genu kolagenu typu I w etiologii nawracających złamań kości u dzieci", którego byłam kierownikiem. W projekcie tym badano geny *COL1A1, LRP5, DKK1* u dzieci z nawracającymi złamaniami w przebiegu osteoporozy samoistnej oraz wrodzonej łamliwości kości. Analizowano związek pomiędzy wykrytymi nieprawidłowościami w

zakresie tych genów a wskaźnikami gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego a także wybranymi składowymi szlaku WNT/β-katenina. Wyniki tych badań były dotychczas prezentowane na konferencjach krajowych i zagranicznych, prace w pełnej wersji zostały wysłane do publikacji. Do tej pory zostały opublikowane jako streszczenia zjazdowe, m.in. **Rusińska A.**, Borowiec M., Młynarski W., Antosik K., Michałus I., Chlebna-Sokół D. Novel LRP5 mutation in a 14-year-old boy with recurrent fractures and low bone mass. *European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO13-IOF) Rome, Italy, 17-20 April 2013. Osteoporosis International 2013, 24 (Supplement 1), s295;* **Rusińska A.**, Borowiec M., Młynarski W., Antosik K., Michałus I., Golec J., Chlebna-Sokół D. LRP5 mutation in two children with recurrent fractures and low bone mass. *10th Baltic Bone Conference, Poznań, 6-8 czerwca 2013. Abstract Book, s.6;* **Rusińska A.**, Borowiec M., Młynarski W., Antosik K., Michałus I., Golec J., Chlebna-Sokół D. Recurrent fractures and low bone mass in a patient with new mutation of LRP5 gene. *6th International Conference on Children's Bone Health and European Calcified Tissue Society, Rotterdam, The Nederland, 22-25 June 2013, Abstract Book, s.10;* **Rusińska A.**, Borowiec M., Młynarski W., Antosik K., Michałus I., Golec J., Chlebna-Sokół D. Nawracające złamania u dwojga dzieci z mutacją genu LRP5. Recurrent fractures in two children with LRP5 mutation. *5th Central European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis, Kraków 20-21 września 2013. Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2013, 15 (Supplement 2), 127-128*

- **Badania nad uwarunkowaniami genetycznymi i diagnostyką molekularną wrodzonej łamliwości kości**. Znalazły one swoje odzwierciedlenie w zaproszeniu do uczestnictwa w spotkaniu grupy roboczej European Molecular Quality Genetics Network (EMQN) w celu współpracy dotyczącej ustalania wytycznych diagnostyki molekularnej wrodzonej łamliwości kości, opublikowanych następnie jako „EMQN Best Practice Guidelines for the Laboratory Diagnosis of Osteogenesis Imperfecta" *(European Journal of Human Genetics 2012, 20, 11-19)*, czynne uczestnictwo w spotkaniu Best Practice Meeting w dniach 28-29.06.2010 r. w Amsterdamie, Holandia. W kolejnym roku współpraca międzynarodowa nad stworzeniem zaleceń dotyczących wykonywania badań genetycznych i ich użyteczności klinicznej u pacjentów z wrodzoną łamliwością kości, a następnie opublikowanie wyników w pracy: van Dijk F.S., Dalgleish R., Malfait F., Magueri A., **Rusinska A.**, Semler O., Symoens S., Pals G.: Clinical utility gene card for: osteogenesis

imperfecta. *European Journal of Human Genetics 2012, e1-e4; doi: 10.1038/ejhg.2012.210.* Zalecenia te były następnie częściowo przedstawiane m.in. w formie prezentacji ustnej podczas kongresu w Krakowie: **Rusińska A**. Najnowsze osiągnięcia w diagnostyce molekularnej i leczeniu wrodzonej łamliwości kości u dzieci. Recent advances in the molecular diagnostics and treatment of osteogenesis imperfecta in children. *5th Central European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis, Kraków 20-21 września 2013. Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2013, 15 (Supplement 2), 90-91*

- **Badania nad zmiennością fenotypową i heterogennością objawów wrodzonej łamliwości kości.** Badania te prowadzone są na podstawie porównania objawów i opisu klinicznego blisko 100 pacjentów z tą rzadką chorobą pozostających pod opieką naszej Kliniki. Wyniki tych badań dotychczas częściowo opublikowane to prace autorstwa: Michałus I., Jakubowska-Pietkiewicz E., **Rusińska A**., Chlebna-Sokół D.: „Wrodzona łamliwość kości jako stan zagrożenia życia noworodka". *Postępy Neonatologii, 2012, 2 (18), 52-56.* Jakubowska-Pietkiewicz E., **Rusińska A.,** Michałus I., Chlebna-Sokół D.: „Wrodzona łamliwość kości typu III u noworodków – obserwacje własne", *Przegląd Lekarski, 2012, 69 (3), 1-4.* **Rusińska A**., Jakubowska-Pietkiewicz E., Michałus I., Kurnatowska O., Rychłowska E., Chlebna-Sokół D. Heterogenność objawów klinicznych wrodzonej łamliwości kości – trudności diagnostyczne na podstawie doświadczeń własnych. Clinical heterogeneity of osteogenesis imperfecta: diagnostic difficulties on the basis of our own experience. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2013, 15 (Supplement 2), 126-127.* Jakubowska-Pietkiewicz E, Michałus I., **Rusińska A.**, Chlebna-Sokół D. Osteogenesis imperfecta type II and III – problem of early diagnosis and perinatology care. *Archives of Perinatal Medicine 2014, 2(3), 124-128*
- **Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia osteoporozy i wrodzonej łamliwości kości u dzieci**. Przedmiotem badań była ocena w tym zakresie zarówno preparatów farmakologicznych wapnia i witaminy D, jak i stosowanych w najcięższych przypadkach bisfosfonianów. Wyniki tych analiz opublikowano w pracach autorów: Loba-Jakubowska E., Chlebna-Sokół D., **Rusińska A**.: Zastosowanie alendronianu sodu w leczeniu osteoporozy u dzieci- doświadczenia własne. *Postępy Osteoartrologii 2003,14 (2), 45-51.* Chlebna-Sokół D., Błaszczyk A., **Rusińska A**., Loba-Jakubowska E.: Leczenie osteoporozy i osteopenii u dzieci – doświadczenia własne. *Przegląd Lekarski 2003, 1, 5-11.* Chlebna-

Sokół D., Jakubowska-Pietkiewicz E., **Rusińska A.**, Kiliańska A., Michałus I., Frasunkiewicz J., Kulińska-Szukalska K., Romanowska-Pietrasiak B.: Analiza skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa leczenia laktoglukonianem wapnia osteopenii i osteoporozy w wieku rozwojowym. Część 1. Ocena kliniczna i densytometryczna. *Przegląd Pediatryczny 2007, 37, 2: 188-194.* Jakubowska-Pietkiewicz E., Chlebna-Sokół D., **Rusińska A.**, Kiliańska A., Michałus I., Frasunkiewicz J., Kulińska-Szukalska K., Romanowska-Pietrasiak B.: Analiza skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa leczenia laktoglukonianem wapnia osteopenii i osteoporozy w wieku rozwojowym. Część 2. Ocena gospodarki wapniowo-fosforanowej i markerów obrotu kostnego. *Przegląd Pediatryczny 2007, 37, 3: 273-278* . **Rusińska A.,** Chlebna-Sokół D., Karalus J.: Idiopathic osteoporosis in children – an example of severe course of the disease, diagnostic difficulties and effective treatment. *Endokrynologia Pediatryczna 2009, 8, 4(29), 95-100.* **Rusińska A.,** Jakubowska-Pietkiewicz E., Chlebna-Sokół D.: Evaluation of the effects of sodium pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *11th International Conference on Osteogenesis Imperfecta, Dubrovnik, Croatia 2-5 October 2011. Abstract Book, s. 113.*

- **Ocena zaburzeń gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego u dzieci z chorobami rzadkimi.** Badania te dotyczą pacjentów z różnymi chorobami rzadkimi, między innymi takimi jak dysplazja włóknista kości, neurofibromatoza, artrogrypoza, krzywica hipofosfatemiczna, krzywica witamino-D-oporna, dysplazja obojczykowo-czaszkowa, kręgosłupowo-przynasadowa, achondroplazja, hipochondroplazja, zespół Marfana. Wyniki tych badań opublikowano między innymi w następujących pracach: **Rusińska A.**, Chlebna-Sokół D., Loba-Jakubowska E.: Wielokrotne złamania kości u chorego na dysplazję włóknistą typu Jaffego i Lichtensteina – opis przypadku. *Postępy Osteoartrologii 2005, 16 (1-4): 27-32* . Jakubowska-Pietkiewicz E., **Rusińska A.**, Kulińska-Szukalska K., Chlebna-Sokół D.: Analiza zaburzeń mineralizacji szkieletu u dzieci w przebiegu wybranych chorób kości o podłożu genetycznym – obserwacje własne. *Przegląd Pediatryczny 2009, 39, 3, 168-171* . Fijałkowski B., **Rusińska A.**, Chlebna-Sokół D.: Powikłania ze strony układu kostnego u dwojga dzieci z neurofibromatozą. Standardy Medyczne Pediatria 2014, 11, 778-781. **Rusińska A.,** Golec J., Michałus I., Chlebna-Sokół D.: Artrogrypoza u trojga noworodków – opis przypadku. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja 2011, vol.13, Supplement 1, 140-141.*

- **Badania populacyjne u zdrowych dzieci dotyczące wpływu spożycia wapnia i witaminy D na stan mineralizacji szkieletu w wieku rozwojowym.** Nawiązują one to tematu osiągnięcia przedstawionego w cyklu publikacji, czyli uwarunkowań złamań i zaburzeń gęstości mineralnej u dzieci. Nie włączono ich jednak do omawianego cyklu prac, gdyż nie dotyczyły pacjentów chorych, ze stwierdzonymi zaburzeniami, tylko zdrowej populacji. Badania te prowadzone były w grupie 643 uczniów z łódzkich szkół podstawowych w ramach grantu Prezydenta Miasta Łodzi pt.: "Ocena czynników ryzyka osteoporozy u dzieci łódzkich w wieku 9-13 lat". Badano m.in. dietę metodą trzydniowych zapisów całodziennych diet oraz wykonywano ilościowe badanie ultradźwiękowe kości piętowej dla oceny stanu mineralizacji i struktury kośćca. Wyniki badań z tego zakresu opublikowano w pracy autorów: **Rusińska A.,** Michałus I., Karalus J., Golec J., Chlebna-Sokół D.: Spożycie witaminy D i wapnia a jakość kości dzieci łódzkich w wieku 9-13 lat. *Pediatric Endocrinology, Diabetes and Metabolism 2011, 17, 2, 82-87.* Wyniki pozostałych wyników badań z tego projektu oraz zalecenia profilaktyczne opublikowane zostały w monografii: Chlebna-Sokół D., Kiliańska A., Kulińska-Szukalska K., Frasunkiewicz J., Michałus J., **Rusińska A.:** Zdrowe kości. Uwarunkowania rozwoju masy kostnej u dzieci łódzkich w wieku szkolnym. Monografia – opracowanie zbiorowe pod redakcją Danuty Chlebnej-Sokół. *Wyd. PPH exall. sp. o.o., Łódź 2007, s.1-79*
- **Badania populacyjne dotyczące oceny stanu zdrowia i rozwoju somatycznego dzieci łódzkich uczęszczających do żłobków**. Badaniami tymi objęto grupę 896 dzieci w wieku od 6 miesięcy do 5 lat. Wyniki tej analizy opublikowano w pracy autorów: Chlebna-Sokół D., Loba-Jakubowska E., **Rusińska A.**: Rozwój somatyczny dzieci łódzkich uczęszczających do żłobków. *Zdrowie Publiczne 2003, 113 (1/2), 48-52* oraz w monografii: Chlebna-Sokół D., Haładaj K., Ligenza I., Loba-Jakubowska E., **Rusińska A.,** Rychłowska E., Wlazłowski J.: Dziecko Łódzkie. Stan zdrowia i rozwój fizyczny dzieci uczęszczających do żłobków. Monografia pod redakcją Danuty Chlebnej-Sokół. *Wyd. Ankal, Łódź 2001, s. 1-103*
- **Diagnostyka zaburzeń mineralizacji kośćca w wieku rozwojowym:** badania densytometryczne kości oraz ilościowe badania ultradźwiękowe u dzieci i ich interpretacja, problemy z oceną gęstości mineralnej u małych dzieci, markery obrotu kostnego w diagnostyce zaburzeń metabolizmu kostnego u dzieci. Wyniki tych badań opublikowano między innymi w następujących pracach: Chlebna-Sokół D., **Rusińska A.**, Błaszczyk A., Lewiński A., Loba-Jakubowska E.: Ocena porównawcza ilościowych badań

kości u dzieci metodą DEXA i ultradźwiękową. *Przegląd Pediatryczny 2003, 33, 1, 54-59;* **Rusińska A.**, Chlebna-Sokół D., Jakubowska-Pietkiewicz E., Golec J.: The usefulness of quantitative ultrasound method in the assessment of bone mineralization disturbances in children. *Clinical Experimental Medical Letters 2009, 50(4), 215-219;* Jakubowska-Pietkiewicz E., **Rusińska A.**, Michałus I., Chlebna-Sokół D.: Problemy z oceną gęstości mineralnej kości u małych dzieci – doświadczenia zespołu kliniki. *Przegląd Pediatryczny 2012, 42, 4, 183-187*

- **Badania dotyczące wtórnych zaburzeń mineralizacji kośćca u dzieci** w przebiegu między innymi zespołu nerczycowego, kamicy układu moczowego, chorób limfoproliferacyjnych, chorób zapalnych przewodu pokarmowego i zaburzeń wchłaniania. Wyniki tych badań opublikowano między innymi w następujących pracach: Chlebna-Sokół D., Kozłowski J., Loba-Jakubowska E., Spadło A., **Rusińska A.**, Bodalski J.: Ocena stanu mineralizacji kośćca i gospodarki wapniowo- fosforanowej u dzieci z zespołem nerczycowym. *Polski Merkuriusz Lekarski, 2000, 46, 228-30;* Chlebna-Sokół D., Loba-Jakubowska E., **Rusińska A.**, Lorenc R.S., Lewiński A., Bodalski J.: Abnormalities in bone metabolism in children with long-term glucocorticoid treatment. *Endokrynologia Polska - Polish Journal of Endocrinology 2002, 53, 159-170;* **Rusińska A.**, Chlebna-Sokół D., Loba-Jakubowska E., Olszowiec-Chlebna M.: Rozwój somatyczny oraz gęstość mineralna kości u dzieci leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi z powodu astmy oskrzelowej. *Acta Pneumonologica et Allergologica Pediatrica 2005, 9, 1: 16-20*
- **Zakażenia uogólnione**. Badania dotyczące etiologii, przebiegu klinicznego i leczenia zakażeń uogólnionych, w tym posocznicy i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych u dzieci. Wyniki tych badań opublikowano m.in. w następujących pracach: Chlebna-Sokół D., Sikora J.P., Sabanty W., Loba-Jakubowska E., Bujnowski T., **Rusińska A.**: Etiologia i przebieg kliniczny posocznicy u dzieci przedwcześnie urodzonych. *Pediatria Polska, 2000, 1, 57-62;* Chlebna-Sokół D., Sikora J.P., Bujnowski T., Sabanty W., **Rusińska A.**, Loba-Jakubowska E.: Przebieg kliniczny i czynniki etiologiczne posocznicy u dzieci w różnych grupach wieku. *Przegląd Epidemiologiczny 2000, 54, 351-6;* Chlebna-Sokół D., Loba-Jakubowska E., Sabanty W., **Rusińska A.**, Sikora J.P.: Posocznice u dzieci wywołane przez bakterie Gram–ujemne – obserwacje własne. *Wiadomości Lekarskie 2001, 54, 5-6;* **Rusińska A.**, Fijałkowski B., Chlebna-Sokół D.: Wewnątrzczaszkowe powikłania zapalne i

zakrzepowe jako następstwo zapalenia ucha środkowego o etiologii Streptococcus pneumoniae – opis przypadku. *Przegląd Pediatryczny 2011, 41 (3), 128-132*

c) Udział w projektach badawczych

- **2010 - 2013** Grant własny MNiSW/NCN Nr N407 060938 „Znaczenie wybranych składowych szlaku WNT/β-katenina oraz zmienności genu kolagenu typu I w etiologii nawracających złamań kości u dzieci", **kierownik i główny wykonawca projektu**
- **2007 - 2010** Grant własny MNiSW Nr N407 063 32/2713 "Badania dotyczące czynników ryzyka oraz wskaźników biochemicznych i densytometrycznych metabolizmu kostnego u dzieci ze złamaniami kości", **główny wykonawca projektu**
- **2007 – 2009** Praca własna finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi ze środków przyznanych przez MNiSW, Nr pracy 502 11 599 "Analiza jakościowa białek osocza u dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości – badania pilotażowe", **kierownik i główny wykonawca projektu**
- **2004 - 2006** Grant Prezydenta Miasta Łodzi Nr G-24/2005 "Ocena czynników ryzyka osteoporozy u dzieci łódzkich w wieku 9-13 lat", **wykonawca projektu**
- **2004 - 2006** Praca własna finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi ze środków przyznanych przez MNiSW, Nr pracy 502-11-211 „Uwarunkowania i przebieg kliniczny złamań kości u dzieci", **wykonawca projektu**
- **2004 - 2006** Projekt badawczy prowadzony we współpracy z firmą Polfa-Łódź „Analiza skuteczności, tolerancji i bezpieczeństwa leczenia laktoglukonianem wapnia osteopenii i osteoporozy w wieku rozwojowym", **wykonawca projektu**
- **2003 - 2006** Grant własny KBN Nr 3 P05E 05624 "Badanie nad etiopatogenezą samoistnej osteopenii i osteoporozy w wieku rozwojowym", **główny wykonawca projektu**
- **1999 - 2001** Praca własna finansowana przez Uniwersytet Medyczny w Łodzi ze środków przyznanych przez MNiSW, Nr pracy 502-11-578 „Ocena udziału wybranych cytokin w etioatogenezie samoistnej osteoporozy i osteopenii u dzieci i młodzieży", **wykonawca projektu**
- **1999 – 2001** Grant własny KBN Nr 4 P05E 03816 „Diagnostyka i leczenie osteoporozy w wieku rozwojowym", **wykonawca projektu**

d) Nagrody i wyróżnienia

- **2014** - nagroda naukowa 1-go stopnia przyznana przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl publikacji pt. "Badania nad uwarunkowaniami nawracających złamań kości u dzieci" o łącznym IF 10,057
- **2013** - wyróżnienie za pracę p.t.: „*LRP5* mutation in two children with recurrent fractures and low bone mass"; autorzy: **Rusińska A.**, Borowiec M., Młynarski W., Antosik K., Michałus I., Golec J., Chlebna-Sokół D. prezentowaną podczas 10th Baltic Bone and Cartilage Conference w Poznaniu
- **2013** – nominacja do konkursu im. prof. Zbigniewa Religi o tytuł „ Wyjątkowego Lekarza" organizowanego przez Fundację Dzieciom „Zdążyć z Pomocą" w Warszawie
- **2010** - wyróżnienie za pracę p.t: „Zastosowanie pamidronianu w leczeniu wrodzonej łamliwości kości u dzieci"; autorzy: Jakubowska-Pietkiewicz E., **Rusińska A.,** Michałus I., Golec J., Chlebna-Sokół D. prezentowaną podczas XXI Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w Warszawie
- **2008** - wyróżnienie w konkursie "Praca Roku" – Edycja 2008 czasopisma Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja za współautorstwo pracy pt. "Ocena gęstości mineralnej i metabolizmu kostnego u dzieci z wielokrotnymi złamaniami kości"; autorzy: Michałus I., Chlebna-Sokół D., **Rusińska A.,** Jakubowska-Pietkiewicz E., Kulińska-Szukalska K.
- **2008** – wyróżnienie w konkursie na najlepszy merytorycznie plakat w czasie XIX Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w Warszawie za pracę pt.: „Ocena kliniczna i densytometryczna dzieci z niską masą kostną leczonych laktoglukonianem wapnia i witaminą D_3 – część I"; autorzy: Chlebna-Sokół D., Jakubowska-Pietkiewicz E., **Rusińska A.**, Michałus I., Frasunkiewicz J., Kulińska-Szukalska K., Prochowska A.M.
- **2004** - nagroda naukowa zespołowa 1-go stopnia przyznana przez Rektora Uniwersytetu Medycznego w Łodzi za cykl prac dotyczących badań z zakresu chorób metabolicznych kości i monografię pt. "Diagnostyka i leczenie osteoporozy i osteopenii w wieku rozwojowym"
- **2005** – nagroda za cykl prac prezentowanych podczas IV Sympozjum Naukowego z cyklu Dziecko Łódzkie „Problemy Dzieci Niepełnosprawnych" w Łodzi
- **2005** - wyróżnienie w konkursie doniesień plakatowych podczas I Środkowo - Europejskiego Kongresu Osteoporozy i Osteoartrozy w Krakowie za pracę p.t.: „Obraz kliniczny zaburzeń

mineralizacji szkieletu u dzieci w przebiegu chorób uwarunkowanych genetycznie"; autorzy: Loba-Jakubowska E., Błaszczyk A., **Rusińska A.**, Kulińska K., Chlebna-Sokół D.

- **2002** – laureat stypendium wyjazdowego Fundacji Nauki Polskiej - uczestnictwo w Światowym Kongresie Osteoporozy w Lizbonie, Portugalia
- **2002** – obrona pracy doktorskiej z wyróżnieniem – temat pracy: „Ocena udziału wybranych cytokin w etiopatogenezie samoistnej osteoporozy i osteopenii w wieku rozwojowym"
- **2001** – nagroda za treść merytoryczną i formę prezentowanych prac w sesji plakatowej II Sympozjum z cyklu Dziecko Łódzkie „Problemy zdrowotne i psychospołeczne populacji wieku rozwojowego" w Łodzi
- **1999** – wyróżnienie w konkursie na najlepszy merytorycznie plakat podczas X Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego w Warszawie za pracę pt.: „Osteopenia w wieku rozwojowym – obniżenie mineralizacji kośćca czy zaburzenie ogólnoustrojowe?"; autorzy: Chlebna-Sokół D., **Rusińska A.**, Szkudlarek J., Szkudlarek E.
- **1997** - I Nagroda Studenckiego Towarzystwa Naukowego za pracę naukową wygłoszoną podczas XXXV Ogólnopolskiej Konferencji STN Akademii Medycznej w Łodzi

e) Podsumowanie udziału w najważniejszych międzynarodowych i krajowych konferencjach naukowych

- IOF World Congress on Osteoporosis (IOF-WCO):
  - Lisbon, Portugal, 2002
  - Rio de Janeiro, Brazil, 2004
  - Toronto, Canada, 2006
  - Florence, Italy, 2010
- European Congress on Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO-IOF):
  - Roma, Italy, 2013
- International Conference on Children's Bone Health (ICCBH):
  - Sorrento, Italy, 2005
  - Montreal, Canada, 2007
  - Cambridge, UK, 2009
  - Rotterdam, The Netherlands, 2013
- International Conference on Osteogenesis Imperfecta:
  - Dubrovnik, Croatia, 2011

- Central European Congress of Osteoporosis and Osteoarthritis, Cracov, Poland:
    - 2005;
    - 2007;
    - 2009;
    - 2011;
    - 2013
- Baltic Bone Conference (BBC):
    - Poznan, Poland 2013
- Wielodyscyplinarne Forum Osteporotyczne, Warszawa, Poland:
    - coroczny czynny udział w latach 1999-2010

Pełen wykaz publikacji oraz prac prezentowanych na konferencjach zagranicznych i krajowych zamieszczono w odrębnym dokumencie (Załącznik Nr 4)

Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych, współpracy z instytucjami naukowymi i pozostałych osiągnięciach naukowych oraz działalności popularyzującej naukę została załączona jako odrębny dokument (Załącznik Nr 5)

Agnieszka Rusiecka