

Dr n. med. Dorota Pawlik
Katedra Ginekologii i Położnictwa
Klinika Neonatologii
Uniwersytet Jagielloński
Collegium Medicum
w Krakowie

Autoreferat

Kraków 2013

Spis treści

Posiadane dyplomy.....	3
Informacje o zatrudnieniu.....	4
Omówienie wskazanego osiągnięcia naukowego.....	5
Pozostałe osiągnięcia naukowo- badawcze.....	24
Działalność dydaktyczna.....	27
Działalność w organizacjach i towarzystwach naukowych.....	30

1. Imię i Nazwisko: **Dorota Pawlik**

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

- a. **15.06.1981 r.** - dyplom lekarza po odbyciu studiów na wydziale lekarskim Akademii Medycznej im. M. Kopernika w Krakowie
- b. **24.11. 1987 r.** - dyplom specjalizacji pierwszego stopnia w zakresie pediatrii wydany przez Wydział Zdrowia i Opieki Społecznej Urzędu Miasta Krakowa
- c. **30.04.1992 r.** - dyplom specjalisty drugiego stopnia w zakresie neonatologii wydany przez Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
- d. **14.10.1998 r.** - dyplom doktora nauk medycznych w zakresie pediatrii uzyskany na podstawie rozprawy: *"Ocena stężenia cytokin we krwi i płynie mózgowo- rdzeniowym u noworodków w niektórych stanach patologii."*
- e. **2003 r.** - dyplom kursu doskonalącego wydany przez Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego: Patofizjologia ciąży i porodu oraz diagnostyka i terapia płodu.
- f. **2004 r.** - dyplom kursu doskonalącego wydany przez Medyczne Centrum Kształcenia Podyplomowego Uniwersytetu Jagiellońskiego: Pakiet statystyczny SAS.
- g. **2012 r.** – świadectwo ukończenia studiów podyplomowych „Etyka praktyki lekarskiej i opieki medycznej” wydane przez Warszawski Uniwersytet Medyczny oraz Universite Paris- Est Marne- la Vallee

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

1981 rok – ukończyłam studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Krakowie, uzyskując średnią ocen 4,3.

od października 1981 - 1983 roku – pracowałam w Zakładzie Epidemiologii Akademii Medycznej w Krakowie na stanowisku asystenta.

1981 – 1982 rok - odbywałam obowiązkowe staże podyplomowe w Państwowym Szpitalu Klinicznym.

od 1983 roku – zatrudnienie na stanowisku lekarza w Oddziale Klinicznym Kliniki Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego.

1986 rok - zatrudnienie w Akademii Medycznej na stanowisku asystenta Kliniki Neonatologii.

1999 - 2009 – stanowisko adiunkta

Od marca 2009 roku - do chwili obecnej pracuję na stanowisku starszego wykładowcy.

W styczniu 2000 roku - dyrekcja Szpitala Uniwersyteckiego poleciła mi wykonywanie obowiązków zastępcy Ordynatora Oddziału Klinicznego Kliniki Neonatologii, którą to funkcję pełnię do dnia dzisiejszego.

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:

Optymalizacja wczesnego żywienia noworodków urodzonych z bardzo małą masą ciała poprzez modyfikację parenteralnej podaży lipidów oraz zastosowanie doustne roztworu aminokwasów z dodatkiem glutaminy.

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

1. **Pawlik D.**, Lauterbach R., Turyk E. Fish-oil fat emulsion supplementation may reduce the risk of severe retinopathy in VLBW infants. *Pediatrics* 2011; 127:223-228.
2. **Pawlik D.**, Lauterbach R., Walczak M., Hurkała J. Docosahexaenoic acid (DHA) concentration in very low birth weight newborns receiving a fish-oil based fat emulsion from the first day of life. Preliminary clinical observation. *Med Wiek Rozw* 2011; 15:312-317.
3. **Pawlik D.**, Lauterbach R., Hurkała J. The efficacy of fish-oil based fat emulsion administered from the first day of life in very low birth weight newborns. *Med Wiek Rozw* 2011; 15:306-311.
4. **Pawlik D.**, Lauterbach R., Hurkała J., Radziszewska R. Wpływ enteralnej podaży roztworu wzbogaconego glutaminą, u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała, na ograniczenie objawów nietolerancji karmienia. Prospektywne, randomizowane badanie pilotażowe. *Med Wiek Rozw* 2012; XVI, 3, 205- 211.

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

Za istotne, własne osiągnięcie naukowe, uznałam cykl tematycznie powiązanych publikacji, których wyniki przedstawiam pod zbiorczym tytułem: *Optymalizacja wczesnego żywienia noworodków urodzonych z bardzo małą masą ciała poprzez modyfikację parenteralnej podaży lipidów oraz zastosowanie doustne roztworu aminokwasów z dodatkiem glutaminy.*

Poniżej prezentuję merytoryczne uzasadnienie prowadzonych badań oraz uzyskane wyniki i ich zastosowanie w praktyce klinicznej.

Okres wewnątrzmacicznego wzrastania płodu oraz pierwsze tygodnie życia uznano za etapy „krytyczne” dla rozwoju człowieka. Dostarczana, bowiem w tym czasie zarówno odpowiednia ilość jak i rodzaj substancji odżywczych ma istotny wpływ na dalsze funkcjonowanie organizmu. Każda niekorzystna zmiana warunków środowiska zewnętrznego może tak zmodyfikować procesy metaboliczne, iż istotnie zwiększy się zachorowalność, zaburzeniu ulegnie rozwój neurologiczny, a zmiany te mogą dotyczyć całego późniejszego okresu życia. Takim niezwykle ważnym fragmentem oddziaływania środowiska wewnątrzmacicznego na płód jest transfer substancji odżywczych od matki przez łożysko, a w przypadku noworodka podaż odpowiednich składników żywieniowych i to zarówno drogą parenteralną jak i doustnie. Do wykorzystania tego ostatniego, najbardziej fizjologicznego sposobu odżywiania noworodka, niezbędnym jest podjęcie przez przewód pokarmowy właściwych funkcji trawiennych i absorpcyjnych, co nie zawsze jest możliwe w pierwszych tygodniach życia przedwcześnie urodzonego dziecka.

Przeprowadzone obserwacje kliniczne dotyczyły dwóch zagadnień. W pierwszym z nich, zastosowałam rozszerzenie podaży dożylniej lipidów o suplementację omega-3 –LCPUFA, co pozwoliło na częściowe uzupełnienie znacznego niedoboru tych kwasów tłuszczowych występującego w pierwszych dniach życia u urodzonego przedwcześnie dziecka. Drugim kierunkiem moich badań była ocena zastosowania nowego schematu żywienia enteralnego, polegającego na dodatkowej, oprócz pokarmu bądź mieszanki mlecznej, podaży roztworu glutaminy, aminokwasów i jonów sodu. Celem, jaki chciałam osiągnąć dzięki takiej modyfikacji karmienia było ograniczenie objawów nietolerancji karmienia, wynikającej między innymi z gwałtownej zmiany, jaka zachodzi w przewodzie pokarmowym po urodzeniu, dotyczącej zarówno objętości jak i rodzaju substancji dostających się do jelit wcześniaka. Pozwoliłoby to na intensyfikację procesu karmienia enteralnego i ograniczenie podaży dożylniej, stanowiącej istotne ryzyko powikłań infekcyjnych i metabolicznych.

Temat 1:

Wcześnieactwo przyczyną niedoboru długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega- 3 w pierwszych tygodniach życia.

W czasie trzeciego trymestru ciąży, zarówno przyrost masy ciała płodu jak i akumulacja rezerw energetycznych są największe w całym okresie życia człowieka [1]. Jeżeli ten ostatni okres rozwoju wewnątrzmacicznego zostaje skrócony zaledwie do kilku tygodni, co ma miejsce w przypadku skrajnie niedojrzałych wcześniaków urodzonych między 23 a 28 tygodniem ciąży, można z dużym prawdopodobieństwem zakładać, że noworodki te będą narażone na istotne niedobory składników odżywczych. Aby zatem osiągnąć przyrost masy ciała wcześniaka porównywalny z tym, który dziecko uzyskuje w łonie matki, należy zastosować żywienie, będące jak najbardziej zbliżone, zarówno pod względem składu jak i ilości, do przezłożyskowego transferu aminokwasów, glukozy, tłuszczu, witamin oraz pierwiastków śladowych.

W wielu badaniach eksperymentalnych i klinicznych zwraca się ostatnio uwagę na szczególną rolę wielonienasyconych, długołańcuchowych kwasów tłuszczowych omega-3, a zwłaszcza jednego z nich, kwasu dokozaheksaenowego - DHA. Transport tego n-3 LCPUFA (*Long Chain Poly-Unsaturated Fatty Acid*) przez łożysko, jest najbardziej intensywny w trzecim trymestrze i odbywa się wieloetapowo poprzez tworzenie kompleksów z występującym w łożysku białkiem wiążącym kwasy tłuszczowe (FATP, *Fatty Acids Transport Protein*). Na podstawie wyników badań autopsyjnych ustalono, iż w trzecim trymestrze ciąży, płód przyswaja w ciągu doby około 45 mg DHA na kilogram masy ciała. Z kolei Lapillone i wsp. [2] obliczyli, że łączny niedobór DHA u noworodków urodzonych przed 28 tygodniem ciąży znamienne wzrasta po urodzeniu, osiągając pod koniec czwartego tygodnia życia wartości od 600 mg do 914 mg/kg masy ciała. Istnieje przy tym zależność odwrotnie proporcjonalna pomiędzy niedoborem DHA a wielkością urodzeniowej masy ciała. U noworodków donoszonych, DHA jest gromadzone w tkance tłuszczowej, która stanowi rezerwuuar wszystkich LCPUFA. Po urodzeniu, w sytuacji, kiedy dieta nie zawiera dostatecznej ilości kwasów omega- 3, istnieje możliwość skorzystania z zapasów nagromadzonych w okresie życia płodowego. Jak wiadomo, tkanka tłuszczowa u noworodków donoszonych stanowi 18% masy ciała, podczas gdy u skrajnie niedojrzałych wcześniaków osiąga zaledwie 1% całkowitej masy ciała. W badaniach własnych wykazałam, iż stężenie DHA zarówno

w osoczu jak i erytrocytach oznaczane w pierwszych godzinach życia jest znamienne niższe u wcześniaków w porównaniu do wartości stwierdzanych u noworodków donoszonych. Natomiast w odniesieniu do kwasu eikozapentaenowego - EPA nie obserwowałam tak znacznych różnic pomiędzy stężeniem tego kwasu tłuszczowego w osoczu u noworodków donoszonych i przedwcześnie urodzonych (**publikacja własna**)¹. A zatem wydaje się, że jedynym sposobem szybkiego uzupełnienia niedoboru DHA powstałego w wyniku skrócenia okresu przezłożyskowego transferu jest podaż tego kwasu tłuszczowego od pierwszego dnia po urodzeniu.

Potencjalne skutki niedoboru kwasu dokozaheksaenowego

U człowieka występują dwa rodzaje niezbędnych kwasów tłuszczowych: kwasy omega -3 i omega - 6. Należą one do wielonienasyconych długołańcuchowych kwasów tłuszczowych i muszą być dostarczone z pożywieniem, gdyż nie są syntetyzowane w organizmie. Niektóre z metabolitów kwasów tłuszczowych omega-6, wykazują aktywność biologiczną zarówno w procesach degeneracyjnych, jak i w powstawaniu komórek nowotworowych. Są odpowiedzialne za uszkodzenie śródbłonna i zwiększenie przepuszczalności naczyń a także mają zdolności immunoregulujące. Z kolei metabolity powstające z przemiany DHA czy EPA utrzymują równowagę pomiędzy reakcjami oksydacji i redukcji, której zaburzenie jest podstawą wielu ostrych i przewlekłych schorzeń. Szlak metaboliczny przemian kwasu arachidonowego (AA, *arachidonic acid*), należącego do rodzaju omega- 6 LC-PUFA, prowadzi głównie do powstania mediatorów odpowiedzialnych za rozwój reakcji zapalnej. Zaliczamy do nich przede wszystkim leukotrieny, prostaglandyny, tromboksan oraz czynnik aktywujący płytki (PAF, *platelet- activating factor*). Z kolei uruchomienie przemian metabolicznych szlaku omega-3 LC-PUFA skutkuje powstaniem molekuł powodujących wygaszanie nadmiernej odpowiedzi zapalnej. W organizmie LC-PUFA występują głównie, jako estry i są składnikiem fosfolipidów błon komórkowych. DHA jest najważniejszym lipidem strukturalnym siatkówki i błony naczyniowej oka. Wykazano jego istotną rolę w hamowaniu rozrastania i nowotworzenia naczyń oraz działanie neuroprotektcyjne, dzięki czemu może korzystnie wpływać na procesy odgrywające rolę w patogenezie chorób

¹ **Pawlik D.**, Lauterbach R., Walczak M., Hurkała J. Docosahexaenoic acid (DHA) concentration in very low birth weight newborns receiving a fish-oil based fat emulsion from the first day of life. Preliminary clinical observation. *Med Wiek Rozw* 2011; 15:312-317.

proliferacyjnych siatkówki. Ponadto, DHA jest czynnikiem niezbędnym dla rozwoju układu nerwowego i wywiera istotny wpływ na kształtowanie się takich funkcji jak integracja sensoryczna, percepcja, zdolności poznawcze i motoryczne. Wiadomym jest, iż mózg płodu między 23 a 40 tygodniem trwania ciąży rozwija się bardzo dynamicznie i jego masa zwiększa się od 75 do 400 g. Z kolei siatkówka oka funkcjonalnie jest wypustką mózgu. Dominującą klasą lipidów w części nerwowej siatkówki, w błonach komórkowych fotoreceptorów są fosfolipidy. Ustalono, że DHA stanowi 20% całkowitej ilości kwasów tłuszczowych w siatkówce, a najwyższe jego stężenie stwierdza się w błonach plazmatycznych komórek zewnętrznych segmentów pręcików i czopków. W tych właśnie częściach fotoreceptorów zawarty jest barwnik wzrokowy - rodopsyna, który jest odpowiedzialny za odbiór fotonów światła a następnie percepcję wrażeń wzrokowych. Obecność kwasu tłuszczowego DHA, najbardziej nienasyconego, bo mającego sześć wiązań podwójnych jest nieodzowna do utrzymania funkcjonalnej „plastyczności” błon komórkowych, tak istotnej dla prawidłowego przebiegu absorpcji światła w procesie widzenia. Jego biochemiczne i biofizyczne właściwości wpływają bezpośrednio na funkcję większości błon komórkowych w organizmie poprzez zmianę ich przepuszczalności, płynności i grubości, a także ułatwiają aktywację związanych z błonami białek. Płynność błon komórkowych zapewnia szybszą odpowiedź na stymulację oraz przekazywanie sygnałów między komórkami. Ważna rola kwasu dokozaheksaenowego polega również na oddziaływaniu troficznym na fotoreceptory w czasie ich rozwoju, różnicowania i wzrostu. W badaniach *in vitro*, przeprowadzonych na zwierzętach wykazano, że DHA zwiększa ekspresję niektórych receptorów błonowych w rozwijających się światłoczułych komórkach oraz wydłuża ich czas przeżycia.

Niedobór DHA powoduje strukturalne i funkcjonalne nieprawidłowości w procesie widzenia. U gryzoni i ssaków naczelnych, u których eksperymentalnie wywoływano deficyt DHA, stwierdzano nieprawidłową strukturę siatkówki, zmniejszoną ostrość widzenia oraz obniżone zdolności poznawcze. Z kolei podaż DHA w okresie noworodkowym poprawiała według niektórych autorów ostrość widzenia u dzieci urodzonych przedwcześnie [3].

Znaczenie omega-3 LCPUFA w powstaniu retinopatii wcześniaczej

Retinopatia wcześniaków (ROP), schorzenie związane ze skrajną niedojrzałością noworodka, stanowi główną przyczynę ślepoty i niedowidzenia u dzieci. Naczynia siatkówki zaczynają

się rozwijać od około 16 tygodnia ciąży. Ich wzrost postępuje od centrum do rejonów obwodowych z prędkością około 0,1 mm/dzień. Siatkówka w okolicy nosowej jest całkowicie unaczyniona w 32 tygodniu ciąży, podczas gdy obszary skroniowe dopiero około 40 tygodnia ciąży. Po przedwczesnym urodzeniu się dziecko zostaje narażone na wysokie, w porównaniu do tego, jakie występowało wewnątrzmacicznie, ciśnienie parcjalne tlenu (hiperoksja). Prowadzi to do zmniejszenia, zależnej od niedotlenienia, produkcji czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascularo- endothelial- growth-factor*), a także do zainicjowania procesu apoptozy i w konsekwencji do obliteracji naczyń siatkówki. Jest to pierwsze stadium rozwoju ROP. Dalszy rozwój tkanki nerwowej siatkówki, przebiega już w pozbawionym unaczynienia obszarze, co zaburza metabolizm komórek. Niedokrwienie, a w konsekwencji niedotlenienie powoduje z kolei, aktywację czynnika indukowanego przez hipoksję (HIF-1, *hypoxia inducible factor-1*). Skutkiem jego działania jest modulacja transkrypcji genów dla VEGF, a także innych czynników wzrostowych, proteinaz i cząstek powierzchniowych, komórek pobudzających angiogenezę. Częstość występowania tej choroby jest odwrotnie proporcjonalna do czasu trwania ciąży. U około 90% dzieci ważących przy urodzeniu mniej niż 750 g dochodzi do rozwoju ROP. W najcięższym stadium choroba prowadzi do całkowitego odklejenia siatkówki w jej centralnym obszarze. Mniej zaawansowane stadia retinopatii mogą również, w okresie wczesnego dzieciństwa, być przyczyną niedowidzenia o różnym stopniu zaawansowania. Jedyną, powszechnie stosowaną obecnie metodą leczenia retinopatii, dzięki której uzyskuje się poprawę procesów widzenia jest fotokoagulacja laserem diodowym [4, 5]. Jednakże, aż u 50% dzieci po zabiegu laserokoagulacji stwierdza się znacznego stopnia krótkowzroczność, znanymi częściej w porównaniu z sytuacją, gdy pomimo rozwinięcia się objawów choroby, doszło do jej spontanicznej regresji [6]. Innym niekorzystnym aspektem tego zagadnienia jest konieczność hospitalizacji dziecka i wykonania znieczulenia ogólnego w celu przeprowadzenia zabiegu.

Na modelu retinopatii indukowanej u myszy wykazano, że astrocyty mogą przetrwać okres hiperoksji i są ważnym czynnikiem, odpowiedzialnym za powrót do stanu prawidłowego po uszkadzającym działaniu niedotlenienia. Ich rolę w rozwoju naczyń potwierdza fakt, iż w rejonie pozbawionym unaczynienia astrocyty nie występują. Komórki te stanowią źródło DHA, który powstaje w nich z kwasu alfa linolenowego. Jak wykazano, DHA pełni rolę czynnika neurotroficznego w rozwoju fotoreceptorów. U noworodków mysich karmionych od pierwszego dnia życia dietą wzbogaconą w kwasy omega- 3 wykazano ograniczenie obliteracji naczyń i neowaskularyzacji indukowanych działaniem tlenu [7]. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, iż kwasy omega – 3 pełnią ważną rolę zarówno w procesie rozwoju

prawidłowych naczyń siatkówki jak i w ograniczeniu ich niekontrolowanego nowotworzenia. Działanie to opiera się między innymi na przekazywaniu sygnałów wewnątrzkomórkowych, aktywacji czynników transkrypcyjnych oraz modulacji produkcji mediatorów zapalnych. Uogólnionym procesom zapalnym najczęściej towarzyszy waskularyzacja siatkówki, a dotyczy to zwłaszcza organizmów będących w fazie rozwoju. Konsekwencją zapalenia jest stres oksydacyjny uznany za istotny czynnik w etiologii ROP. Wykazano korelację pomiędzy wystąpieniem retinopatii i zaawansowaniem zmian chorobowych w siatkówce z zachorowalnością na sepsę o późnym początku, zapalenie płuc, martwicze zapalenie jelit, czy uogólnioną kandydozę. Sood i wsp. [8] stwierdzili wyższe, w porównaniu do grupy kontrolnej, stężenia IL -6 i CRP w trzeciej dobie życia u pacjentów, u których potem wystąpiły zaawansowane stadia ROP. Również Sato i wsp. obserwowali u dzieci z ROP wyższe stężenia niektórych cytokin i czynników wzrostu takich jak: IL-6, czynnik wzrostu fibroblastów, czynnik stymulujący wzrost kolonii granulocytów (GCSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) a także VEGF [4]. Z badań eksperymentalnych wiadomo, iż TNF – alfa stymuluje proces wzrastania naczyń w siatkówce myszy, a u zwierząt knock-out nie dochodzi do rozwoju retinopatii. Z kolei niezwykle interesującą jest obserwacja, wykazująca, iż umieszczenie komórek śródbłonka, poddanych działaniu TNF-alfa lub endotoksyn bakteryjnych, w środowisku DHA i EPA, powoduje przyhamowanie reakcji zapalnej. Przejawia się to obniżeniem ekspresji bioaktywnych cząstek prozapalnych takich jak: VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule – 1*), selektyna E, ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule – 1*), IL-6 i IL-8. W badaniach eksperymentalnych wykazano ponadto, że suplementacja kwasami omega -3 prowadziła do zwiększenia stężenia w tkankach cząstek przeciwzapalnych i cytoprotekcyjnych metabolitów, takich jak neuroprotektyna D1, resolwina D1 i resolwina E1. Czynniki te wykazują działanie hamujące odpowiedź zapalną prawdopodobnie częściowo poprzez supresję produkcji i uwalniania TNF- alfa. Ponadto wykazano, że powyższe metabolity kwasów tłuszczowych omega -3, z jednej strony korzystnie wpływają na regenerację naczyń po ich uszkodzeniu, a równocześnie hamują patologiczny proces neowaskularyzacji [9].

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, założyłam, że dodatek emulsji tłuszczowej, zawierającej długołańcuchowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, zastosowany w żywieniu parenteralnym od pierwszej doby życia wcześniaka, może wywierać działanie ochronne i wpłynąć korzystnie na proces rozwoju naczyń siatkówki.

Znaczenie omega-3 LCPUFA w ograniczaniu cholestazy wątrobowej

Tłuszcze podawane są w żywieniu parenteralnym w postaci różnego rodzaju emulsji. Powszechnie używane emulsje tłuszczowe składają się z oleju sojowego z dodatkiem lub bez oliwy z oliwek bądź olejów zawierających trójglicerydy średnio łańcuchowe. Są to więc substancje bogate głównie w kwas linolowy (LA; C 18: 2 omega- 6), ale zawierające relatywnie małą ilość kwasu arachidonowego (AA; C20:4 omega 6) i kwasu alfa linolenowego (alfa- LNA; C 18:omega 3). Natomiast w ogóle nie zawierają one kwasu eikozapentaenowego (EPA; C 20:5 omega 3) i dokozaheksaenowego (DHA: C 22:6 omega 3). Stosowanie takich emulsji wiąże się ze znacznym ryzykiem wystąpienia cholestazy. Pierwsze jej objawy, obserwuje się często już po dwóch tygodniach całkowitego żywienia pozajelitowego. Dodatkowo, istotnie ograniczona podaż żywienia enteralnego lub jej brak zwiększa ryzyko wystąpienia tego powikłania. Grupą pacjentów szczególnie narażonych na tego typu zaburzenia w odpływie żółci są noworodki z bardzo małą urodzeniową masą ciała. Przyczyną dysfunkcji wątroby jest u tych dzieci akumulacja lipidów w hepatocytach oraz towarzyszący często stan zapalny, wywołany bakteriami bądź produkowanymi przez nie toksynami, przenikającymi przez nieszczelną, uszkodzoną na skutek braku pokarmu, błonę śluzową jelit. Standardowe emulsje lipidowe, wchodzące w skład żywienia pozajelitowego, z uwagi na zawartość wyłącznie kwasów tłuszczowych omega-6, stymulują procesy zapalne, między innymi w wątrobie. Z kolei, w pojedynczych badaniach klinicznych wykazano, iż działanie emulsji tłuszczowych zawierających kwasy tłuszczowe omega-3 może być korzystne w leczeniu uszkodzenia wątroby, będącego powikłaniem żywienia parenteralnego [10]. Stymulują one bowiem beta-oksydację kwasów tłuszczowych, zmniejszając pulę ich niezestryfikowanych związków dla produkcji trójacylogliceroli, odpowiedzialnych za uszkodzenie hepatocytów. Ograniczają także lipogenezę w komórce wątrobowej. Innym mechanizmem korzystnego działania kwasów tłuszczowych omega-3 jest ograniczanie reakcji zapalnej poprzez przemianę do wspomnianych już wcześniej, bioaktywnych cząstek takich jak na przykład resolwiny czy neurotrofiny. Jak wiadomo, przemiany metaboliczne kwasów tłuszczowych omega-3 oraz omega-6 „obsługuje” ten sam zestaw enzymów. W przypadku większej podaży kwasów tłuszczowych omega-3, poszczególne enzymy angażują się w tor metabolicznych przemian tychże kwasów, co zwalnia szybkość przemiany kwasu linolowego do kwasu arachidonowego, ostatniego produktu powstającego w torze metabolicznym kwasów tłuszczowych omega-6 [11].

Tak, więc założyłam, iż wczesna podaż zbilansowanej dożylniej emulsji lipidowej, zawierającej oprócz LCPUFA omega-6 także długołańcuchowe, wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, pozwoli ograniczyć ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby, przebiegającego pod postacią cholestazy.

Własne badania kliniczne, których wyniki zostały przedstawione w formie publikacji w recenzowanych czasopismach

1. Dorota Pawlik, Ryszard Lauterbach, Ewa Turyk. „Fish-Oil Fat Emulsion supplementation May Reduce the Risk of Severe Retinopathy in VLBW Infants”. *Pediatrics* 2011; 127:223-228.

Opublikowane powyżej, badanie kliniczno-obszaryjne przeprowadziłam w Klinice Neonatologii Collegium Medicum UJ w okresie sześciu miesięcy 2008 roku. Miało ono na celu porównanie częstości występowania retinopatii wcześniaczej i cholestazy związanej z żywieniem pozajelitowym w dwóch grupach noworodków przedwcześnie urodzonych różniących się rodzajem użytej, w podażu parenteralnej, emulsji tłuszczowej. W badanej grupie emulsja tłuszczowa na bazie oleju sojowego i oliwy z oliwek (20% Clinoleic Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) została zastąpiona częściowo przez lipidy pochodzące z oleju rybiego (10% Omegaven, Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany). Badanie uzyskało akceptację Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego. Wszystkie noworodki włączone do badania urodziły się przed 32 tygodniem trwania ciąży a ich masa urodzeniowa nie przekraczała 1250 g. Obydwie analizowane grupy noworodków nie różniły się pod względem częstości prenatalnej podażu steroidów, masy ciała przy urodzeniu, wieku płodowego, stanu klinicznego po urodzeniu ocenionego przy użyciu skali Apgar i CRIB (*Clinical Risk Index for Babies*). W obydwu grupach, monitorowana za pomocą pulsoksymetru, saturacja krwi była utrzymywana w zakresie 88 do 93%. Interwencja medyczna w grupie badanej polegała na modyfikacji żywienia pozajelitowego podażą emulsji tłuszczowej zawierającej olej rybi w ilości stanowiącej jedną trzecią dziennego zapotrzebowania na tłuszcz, a pozostałe dwie trzecie zapewniała podaż emulsji zawierającej olej sojowy i oliwę z oliwek. Wyniki porównywano z grupą kontrolną żywioną w sposób tradycyjny, uzyskując dane z historii chorób noworodków hospitalizowanych w Klinice

Neonatologii w okresie kolejnych sześciu miesięcy 2008 roku. Pozostałe sposoby leczenia jak i postępowania pielęgnacyjnego stosowane w tych dwóch okresach nie różniły się pomiędzy grupami. U żadnego z pacjentów w grupie badanej nie stwierdzono objawów ubocznych wynikających z podaży dożylniej lipidów wzbogaconych o dodatek emulsji opartej na oleju rybim. Żywienie enteralne, które jest ważnym źródłem kwasów tłuszczowych omega- 3, wprowadzane było w obydwu grupach według takich samych zasad. Dzieci w znacznej większości były żywione pokarmem naturalnym, a w przypadku jego braku mieszanką wzbogaconą w LCPUFA.

Jakkolwiek ilość dzieci z retinopatią w obydwu grupach była podobna (13 vs 16), to aż u 10 spośród 13 pacjentów otrzymujących emulsje tłuszczową z dodatkiem oleju rybiego stwierdzono samoistną regresję zmian w siatkówce. Tylko u trojga dzieci w grupie badanej koniecznym było wykonanie zabiegu laserokoagulacji, podczas gdy w grupie kontrolnej, laserokoagulację wykonano aż u 12 noworodków. Różnica dotycząca częstości wykonywanych laseroterapii pomiędzy dwiema grupami wcześniaków była statystycznie znamienne ($p=0.023$). W przypadku cholestazy, stwierdziłam znacznie mniejsze, bliskie znamienności statystycznej, ryzyko występowania tego powikłania w grupie dzieci otrzymujących emulsję tłuszczową z dodatkiem oleju rybiego ($p=0.056$).

Jak obliczono, dzienna podaż DHA w emulsji tłuszczowej zawierającej olej rybi wynosiła od 30 do 200 mg/kg masy ciała. Zaś całkowita dostawa DHA drogą parenteralną wahała się pomiędzy 2,0 a 4,0 gramami tego kwasu tłuszczowego podanego w czasie całego okresu żywienia parenteralnego noworodka. W badaniu nie było jednakże możliwym ustalenie zależności pomiędzy wystąpieniem korzyści wynikających z suplementacji kwasów omega 3 a wielkością podaży całkowitej dawki DHA, obejmującej zarówno podaż dożylną jak i doustną. Jak wiadomo, podawany w żywieniu enteralnym pokarm naturalny jest istotnym źródłem DHA dla noworodka. Jednak określenie dokładnej ilości tego kwasu tłuszczowego w mleku matek okazało się niemożliwe do realizacji.

2. Dorota Pawlik, Ryszard Lauterbach, Maria Walczak, Joanna Hurkała.
„Docosahexaenoic acid concentration in very low birth weight newborns receiving a fish-oil based fat emulsion from the first day of life. Preliminary clinical observation”.
Medycyna Wieku Rozwojowego, 2011; 15:312-317.

W kolejnym badaniu klinicznym oznaczalam prospektywnie przez okres 4 tygodni w odstepach tygodniowych, stężenie DHA w surowicy krwi u dzieci przedwcześnie urodzonych, które od pierwszego dnia życia otrzymywały bądź emulsje tłuszczową z dodatkiem oleju rybiego bądź wyłącznie lipidy z oleju sojowego i oliwy z oliwek. Oznaczanie stężenia DHA w osoczu wykonywano metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej z detekcją masową (LC-ESI/MS). Stężenie DHA mierzone bezpośrednio po urodzeniu, przed rozpoczęciem podaży dożylnych lipidów nie różniło się w obydwu grupach badanych. Znamiennej statystycznie wzrost średnich wartości stężenia DHA zaobserwowano w 7 dobie życia u noworodków otrzymujących emulsję tłuszczową z dodatkiem oleju rybiego. Jednakże, te najwyższe średnie wartości stężenia DHA w surowicy jakie stwierdzono w 7 dobie życia były i tak znamiennej niższe od stwierdzonych bezpośrednio po urodzeniu u noworodków donoszonych ($p = 0.001$). W 14 dobie życia obserwowano obniżenie się średnich wartości stężenia DHA w surowicy, które utrzymywało się na podobnym poziomie aż do 28 doby życia. Natomiast, wartości średnie stężenia DHA w surowicy wcześniaków żywionych tradycyjną emulsją lipidową bez dodatku oleju rybiego wykazywały tendencje spadkowe przez okres pierwszych dwóch tygodni życia do wartości najniższych obserwowanych w 14 dobie życia, przy czym różnice pomiędzy poszczególnymi pomiarami nie były statystycznie istotne. Następnie, od 21 doby życia obserwowano niewielki wzrost stężenia DHA w surowicy w tej grupie badanych dzieci. Można to tłumaczyć stopniowym zastępowaniem żywienia pozajelitowego przez karmienie doustne pokarmem naturalnym bądź mieszankami wzbogaconymi w DHA. Jednakże, średnie wartości stężenia DHA w surowicy krwi pobranej od dzieci otrzymujących tradycyjną emulsję lipidową były znamiennej statystycznie niższe na wszystkich etapach badania w porównaniu do tych oznaczonych u wcześniaków otrzymujących parenteralnie emulsję lipidową z dodatkiem oleju rybiego.

3. Dorota Pawlik, Ryszard Lauterbach, Joanna Hurkała. „The efficacy of fish-oil based fat emulsion administered from the first day of life in very low birth weight newborns”. *Medycyna Wieku Rozwojowego* 2011; 15:306-311.

Kolejna, własna publikacja na ten temat zawiera wyniki analizy retrospektywnej, przeprowadzonej w dwóch grupach noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała. Analizowane grupy, nie różniły się pod względem danych demograficznych i oceny

klinicznej a także postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. W jednej grupie, dzieci otrzymywały emulsje lipidową z dodatkiem oleju rybiego, a w drugiej emulsję tłuszczową nie zawierającą kwasów tłuszczowych omega-3 LCPUFA. W grupie 152 wcześniaków, u których w żywieniu parenteralnym zastosowano od pierwszej doby życia emulsje tłuszczową wzbogaconą olejem rybim, zabieg laserokoagulacji wykonano w 9 przypadkach retinopatii wcześniaczej. Natomiast w grupie 185 dzieci, u których stosowano emulsję tłuszczową bez dodatku oleju rybiego, konieczność przeprowadzenia laserokoagulacji stwierdzono u 23 pacjentów. Różnica ta była bliska znamienności statystycznej ($p=0.06$). Kolejnym, ważnym aspektem porównywanym w przeprowadzonej analizie była ocena częstości występowania cholestazy w obu grupach dzieci. Cholestazę stwierdzono u jednego z dzieci otrzymujących w żywieniu parenteralnym emulsję tłuszczową z dodatkiem oleju rybiego, podczas gdy w grupie noworodków żywionych parenteralnie tradycyjną emulsją tłuszczową bez dodatku oleju rybiego, wystąpiła ona w dziewięciu przypadkach. Różnica ta była istotna statystycznie ($p=0.025$).

Temat 2:

Modyfikacja żywienia enteralnego noworodków z bardzo małą masą urodzeniową poprzez zastosowanie doustnej podaży roztworu aminokwasów z dodatkiem glutaminy.

Odrębnym zagadnieniem, które dotyczy tematu żywienia noworodków z bardzo małą masą urodzeniową ciała było badanie oceniające przydatność kliniczną zastosowanego enteralnie roztworu aminokwasów w celu poprawy tolerancji karmienia u tych dzieci. Aktualne praktyki, stosowane w oddziałach neonatologicznych, powodują, że zwykle przy epizodach zaburzenia tolerancji, stosuje się opóźnianie żywienia enteralnego u noworodków z bardzo małą masą ciała. Stwarza to sytuację niekorzystną dla dzieci, ponieważ pozbawia je cennych składników pokarmu naturalnego, w tym dużych ilości DHA. Ponadto, takie postępowanie przedłuża okres parenteralnego żywienia, a co za tym idzie zwiększa ryzyko powikłań, takich jak zakażenia czy cholestaza. Wpływa także niekorzystnie na rozwój prawidłowej flory bakteryjnej przewodu pokarmowego. Ważnym elementem poprawy tolerancji żywienia enteralnego jest zachowanie prawidłowej perystaltyki jelit. Równie istotnym jest także dostarczanie z pokarmem do światła przewodu pokarmowego pewnej formy odżywiania dla

enterocytów. Kolejnym czynnikiem, mającym ważny wpływ na funkcjonowanie przewodu pokarmowego i zabezpieczenie jego światła przed kolonizacją szczepów patogennych bakterii jest utrzymanie obniżonego pH soku żołądkowego, co z jednej strony sprzyja rozwojowi prawidłowej flory bakteryjnej a z drugiej hamuje rozwój bakterii chorobotwórczych. Ponadto, obniżone pH w żołądku powoduje powstanie, z obecnych w pokarmie naturalnym azotynów, tlenku azotu, który wpływa korzystnie na perfuzję ściany jelit. Wiadomo także, iż w ostatnim trymestrze ciąży płód połyka dziennie około 400 ml płynu owodniowego, podczas gdy z chwilą urodzenia, dostawa tak znacznych objętości do światła przewodu pokarmowego wcześniaka z bardzo małą urodzeniową masą ciała zostaje ograniczona do podaży najczęściej zaledwie 20 - 30 ml/kg/dobę w postaci żywienia troficznego. U wcześniaków odpowiedź motoryczna przewodu pokarmowego stymulowana przez karmienie jest bardzo niedojrzała. Pasaż smółki jest opóźniony u ponad 20% noworodków urodzonych z masą ciała mniejszą niż 1500 g. Natomiast u tych ważących mniej niż 1250 g, wydalanie smółki jest opóźnione nawet o 10 dni. Prawidłowa perystaltyka jelit stwarza szansę szybszego ich opróżniania, co zmniejsza ryzyko, między innymi, translokacji bakterii i powstania uogólnionego zakażenia organizmu. Jednym z ważniejszych bodźców stymulujących ruchy robaczkowe jelit jest ich odpowiednie wypełnienie. Z kolei, niedojrzałość funkcjonalna przewodu pokarmowego wcześniaków wymusza ograniczenie początkowej objętości pokarmu podawanego enteralnie niedojrzałemu pacjentowi do tzw. ilości troficznej czy minimalnej. Dlatego wydało się dla mnie istotnym, aby zwiększyć objętość podaży enteralnej już od pierwszych dni życia poprzez zastosowanie płynu, który pod względem osmolarności przypominałby płyn owodniowy a jednocześnie zawierałby składniki, stanowiące substancje odżywcze dla enterocytów. Jedną z nich jest glutamina, która jak wykazano w badaniach eksperymentalnych, stanowi nie tylko materiał energetyczny dla enterocytów, ale pobudza także syntezę aminokwasów utrzymujących szczelność przewodu pokarmowego oraz powoduje proliferację komórek śluzowych w jelitach [12]. Ponadto, glutamina zmniejsza odpowiedź zapalną a także ogranicza szkodliwy wpływ endotoksemii na układ mikrokrążenia w jelitach [13]. Wykazano, iż aminokwas ten dodawany do żywienia enteralnego zmniejsza odpowiedź zapalną po zabiegu chirurgicznym wykonanym na strukturach przewodu pokarmowego [14]. Według niektórych autorów, dodatek glutaminy do żywienia enteralnego u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała poprawiał wzrastanie organizmu [15]. Kolejną ważną właściwością zastosowanego przeze mnie płynu było jego względnie niskie pH, które wynosiło 5.5. Jak wiadomo, u wcześniaków, produkcja jonów wodorowych nie pozwala na utrzymywanie wartości pH w żołądku na poziomie zabezpieczającym te dzieci

przed kolonizacją bakteriami patogennymi. Ponadto, podaż pokarmu naturalnego, którego pH wynosi 7.1, powoduje często zamiast wzrostu kwasowości treści żołądkowej jeszcze jej zmniejszenie, co może wywoływać wszelkie wynikające z tego niekorzystne następstwa. Jak wykazano, zakwaszanie pokarmu u krytycznie chorych pacjentów skutecznie chroniło przed kolonizacją żołądka enterobakteriami [16,17]. Szczególnie niebezpiecznym schorzeniem, którego przyczyn należy poszukiwać na terenie przewodu pokarmowego, jest martwicze zapalenie jelit, czyli NEC. Jest to choroba ogólnoustrojowa o ciężkim przebiegu i dużym prawdopodobieństwie zgonu lub ciężkich powikłań takich jak zespół krótkiego jelita. Zaobserwowano, iż w przebiegu martwiczego zapalenia jelit zwiększa się ryzyko zaburzeń rozwoju neurologicznego. Przyczyną tego stanu jest silna reakcja zapalna jelit, która powiązana z nieszczelnością przewodu pokarmowego, powoduje uogólnienie się odpowiedzi zapalnej na inne narządy w tym ośrodkowy układ nerwowy. Częstość występowania martwiczego zapalenia jelit u wcześniaków z bardzo małą urodzeniową masą ciała oceniana jest na poziomie 7 - 10% a śmiertelność w przebiegu tego schorzenia może sięgać nawet 30 i więcej procent [18].

Własne badanie kliniczne, którego wyniki zostały przedstawione w formie publikacji

- 1. Dorota Pawlik, Ryszard Lauterbach, Joanna Hurkała, Renata Radziszewska. „Wpływ enteralnej podaży roztworu wzbogaconego glutaminą u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała na ograniczenie objawów nietolerancji karmienia. Prospektywne, randomizowane badanie pilotażowe”. Medycyna Wieku Rozwojowego 2012, XVI, 3, 205- 211.**

Powyższe badanie przeprowadziłam jako randomizowane, prospektywne badanie pilotujące, które miało na celu sprawdzenie czy modyfikacja sposobu żywienia enteralnego poprawi tolerancję karmienia oraz zmniejszy ilość powikłań takich jak: martwicze zapalenie jelit, sepsa wywołana przez bakterie Gram (-) czy perforacja jelit. W badanej grupie wcześniaków wprowadzony został własny schemat „uruchamiania” przewodu pokarmowego, uwzględniający oprócz żywienia troficznego także enteralną podaż płynu zawierającego

dodatek roztworu aminokwasów (Aminovene 10%), glutaminy (Dipeptiven) oraz jonów sodowych. Osmolarność podawanego płynu była identyczna z płynem owodniowym, a obniżona w stosunku do pokarmu. Natomiast wartość pH płynu wynosiła 5,5 i miała na celu utrzymywanie obniżonego pH w żołądku, co w przypadku wcześniaków jest utrudnione z uwagi na mniejszą aktywność komórek okładzinowych błony śluzowej. Noworodkom w grupie kontrolnej podawano wyłącznie pokarm naturalny bądź mieszankę mleczną. Na przeprowadzenie badania została wydana zgoda Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Jagiellońskiego. Do badania rekrutowano pacjentów urodzonych przed 32 tygodniem ciąży z bardzo małą masą ciała (poniżej 1500 g) i hospitalizowanych w Klinice Neonatologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum w Krakowie. Alokacja do grupy badanej lub kontrolnej odbywała się na podstawie listy randomizacyjnej.

Obie grupy noworodków były porównywalne pod względem dojrzałości, masy urodzeniowej oraz stanu klinicznego ocenionego za pomocą skali Apgar i CRIB (Clinical Risk Index for Babies). Podobna była także częstość stosowania steroidoterapii prenatalnej w obu grupach badanych noworodków. U noworodków grupy badanej stwierdzono statystycznie znamienne, mniejszą liczbę epizodów nietolerancji karmienia ($p=0.015$). Mniejsza, choć bez znamienności statystycznej, była też w tej grupie dzieci częstość występowania martwiczego zapalenia i perforacji jelit, a także epizodów sepsy spowodowanej przez bakterie Gram ujemne. W grupie dzieci otrzymujących enteralnie roztwór aminokwasów wystąpił jeden przypadek zgonu, podczas gdy w grupie kontrolnej zmarły 3 noworodki. Jeżeli powyższe powikłania zostały przedstawione łącznie, to różnica pomiędzy grupą badaną i grupą kontrolną w zakresie występowania martwiczego zapalenia jelit, perforacji przewodu pokarmowego, sepsy wywołanej przez bakterie Gram ujemne a także liczby zgonów, była statystycznie znamienne niższa w grupie dzieci otrzymujących enteralnie roztwór aminokwasów ($p=0,016$).

Na podstawie wyników uzyskanych w trakcie tego pilotującego badania można sugerować, iż zastosowanie enteralne u noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała, oprócz pokarmu naturalnego lub mieszanki mlecznej, także roztworu aminokwasów jest bezpieczne i może mieć istotny wpływ na obniżenie ryzyka występowania nietolerancji karmienia w pierwszych tygodniach życia. Należy jednak przeprowadzić podobne badanie na znacznie większej populacji noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała. Liczebność grupy badanej będzie można z dużym przybliżeniem obliczyć na podstawie wstępnych wyników, uzyskanych w tym badaniu pilotującym.

Podsumowanie i wstępne wnioski wynikające z wyników przedstawionych badań.

1. Noworodki urodzone przedwcześnie, mają istotnie mniejsze stężenie DHA w osoczu w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie.
2. Wcześnieiki, które nie otrzymują parenteralnej podaży DHA od pierwszych chwil po urodzeniu są narażone na powstanie znacznego niedoboru tego długołańcuchowego, wielonienasyconego kwasu tłuszczowego omega-3, gdyż okres najbardziej intensywnego transportu przezłożyskowego DHA, jaki zachodzi w trzecim trymestrze ciąży zostaje u nich skrócony w różnie istotny sposób. Ze względu na ograniczenia wynikające z niedojrzałości anatomicznej i funkcjonalnej przewodu pokarmowego, u dzieci tych, zapotrzebowanie na kwasy tłuszczowe omega-3 nie może być pokryte poprzez podaż pokarmu naturalnego zawierającego duże ilości DHA. Dlatego wydaje się koniecznym podawanie u nich parenteralnie takich emulsji tłuszczowych, które zawierają odpowiednie ilości długołańcuchowych, wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega -3 ze szczególnym uwzględnieniem kwasu dokozaheksaenowego.
3. Na podstawie przeprowadzonych badań i klinicznych obserwacji można twierdzić, iż parenteralna podaż emulsji tłuszczowych zawierających olej rybi, bogaty w omega-3 LCPUFA jest bezpieczna i dobrze tolerowana.
4. Pozajelitowa podaż emulsji tłuszczowej zawierającej olej rybi pozwala na:
 - a. obniżenie częstości występowania ciężkiej postaci retinopatii wcześniaczej
 - b. istotne obniżenie częstości występowania epizodów cholestazy
5. Aktywacja funkcji przewodu pokarmowego po urodzeniu poprzez wprowadzenie własnego schematu żywienia enteralnego, uwzględniającego oprócz podaży ilości troficznych pokarmu także enteralną podaż płynu zawierającego dodatek roztworu aminokwasów (Aminovene 10%), glutaminy (Dipeptiven) oraz jonów sodowych u wcześniaków z bardzo małą urodzeniową masą ciała pozwala na:
 - a. znamienne statystycznie zmniejszenie objawów nietolerancji karmienia
 - b. ograniczenie występowania stanów klinicznych takich jak martwicze zapalenie jelit, perforacja przewodu pokarmowego, czy sepsa wywołana Gram ujemnymi bakteriami.

Wartości nowatorskie opracowanych zagadnień naukowych i przedstawionych wyników badań klinicznych.

Podjęte przeze mnie tematy naukowe są nowatorskie w skali kraju. Do tej pory brak jest bowiem opracowań dotyczących stosowania emulsji tłuszczowych zawierających w swoim składzie długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe w żywieniu parenteralnym noworodków. Badania określające wahania stężenia DHA w osoczu krwi u wcześniaków w trakcie pierwszego miesiąca życia nie były do tej pory publikowane w żadnym dostępnym piśmiennictwie. Przyjęcie publikacji na ten temat przez czasopismo pediatryczne o najwyższym IF na świecie świadczy o zainteresowaniu nowym zagadnieniem, opisanym przeze mnie w publikacji.

Podobnie, zastosowanie od pierwszej doby życia podaży enteralnej roztworu aminokwasów, którego skład został ustalony na podstawie własnej koncepcji, popartej wiedzą opartą na licznych publikacjach zagranicznych, stanowi również nowatorską sugestię. Mam jednak świadomość, że skuteczność tego pomysłu powinna zostać jeszcze potwierdzona w badaniu na większej grupie noworodków. W polskim piśmiennictwie jak dotąd brak jest podobnych koncepcji, opublikowanych w recenzowanych czasopismach.

Piśmiennictwo:

1. Lucas A., Makrides M., Ziegler E.: Growth and later health: a general perspective. In: Importance of growth for health and development. Nestle Ltd., Vevey, Switzerland and S. Karger, Basel, Switzerland, 2010:1-9.
2. Lapillone A., Eleni dit Trolli S., Kermorvant-Duchemin E. Postnatal docosahexaenoic acid deficiency is an inevitable consequence of current recommendations and practice in preterm infants. *Neonatology* 2010; 98.
3. SanGiovani J.P., Berkey C. S., Dwyer J. T., Colditz G. A. Dietary essential fatty acids and visual resolution acuity in healthy full- term infants: a systemic review. *Early Hum. Dev.* 2000; 57.

4. Sato T., Kusaka S., Shimojo H., Fujikado T. Simultaneous analyses of vitreous levels of 27 cytokines in eyes with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology* 2009; 116.
5. Rivera J. C., Sapienza P., Joyal J. S., Duhamel F., Shaou Z., Sitaras N., Picard E., Zhou E., Lachapelle P., Chemtob S. Understanding retinopathy of prematurity : update on pathogenesis. *Neonatology* 2011 ;100.
6. O'Connor AR., Stephenson JT., Johnson A., et al. Visual function in low birthweight children. *Br J Ophthalmol* 2004; 88.
7. Sapienza P., Stahl A., Chen J., Seaward MR., et al. 5 – Lipooxygenase metabolite 4 – HDHA is a mediator of the antiangiogenic effect of omega- 3 polyunsaturated fatty acids. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3.
8. Sood B. G., Madan A., Saha S., Schendel D., Thorsen P., Skogstrand K., Hougaard D., Shankaran S., Carlo W. NICHD Neonatal research Network: Perinatal systemic inflammatory response syndrome and retinopathy of prematurity. *Pediatr. Res.* 2010; 67.
9. Nowak JZ. (2010). Przeciwwzapalne “prowygaszeniowe” pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6. *Postepy Hig Med. Dośw (online)*2010; 64
10. Gura KM., Lee S., Valim C., Zhou J., et al. Safety and efficacy of a fish- oil based fat emulsion in the treatment of parenteral nutrition associated liver disease. *Pediatrics* 2008; 121.
11. Alwayn IPJ., Gura K., Nose V., Zaushe B., et al. Omega -3 Fatty Acid Supplementation Prevents Hepatic Steatosis in a Murine Model of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Pediatric Research* 2005;Vol 57, No 3.
12. Khan J., Liboshi Y., Cui L., Wasa M., et al. Alaninyl- glutamine- supplemented parenteral nutrition increases luminal mucus gel and decreases permeability in the rat small intestine. *JPEN* 1999; 23.
13. Scheibe R., Schade M., Grundling M., Pavlovic D., et al. Glutamine and alaninyl- glutamine dipeptide reduce mesenteric plasma extravasation, leukocyte adhesion and tumor necrosis factor alfa (TNF alfa) release during experimental endotoxins. *J. Physiol. Pharmacol.* 2009; 60.

14. Van Stijn M., Boelens P., Richir M., Lighthart- Melis G., et al. Antioxidant- enriched enteral nutrition and immune- inflammatory response after major gastrointestinal tract surgery. *Br.I. Nutr.* 2010; 103.
15. Korkmaz A., Yurdakok M., Yigit S., Tekinalp G.: Long- term enteral glutamine supplementation in very low birth weight infants: effects on growth parameters. *Turk. J. Pediatr.* 2007; 49.
16. Heyland D., Cook D., Schoenfeld P., Freitag A., et al.: The effect of acidified enteral feeds on gastric colonization in critically ill patients: results of multicenter randomized trial. *Crit. Care Med.* 1999; 27.
17. Mehal J., Northrop R., Saltzman D., Jackson R., Smith S.: Acidification of formula reduces bacterial translocation and gut colonization in neonatal rabbit model. *J. Pediatr. Surg.* 2001; 36.
18. Fitzgibbons S., Ching Y., Yu D., Carpenter I., et al.: Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J. Pediatr. Surg.* 2009; 96.

6. **Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).**

- a. **wykaz osiągnięć w pracy naukowo- badawczej (w załączniku lista publikacji oraz ocena bibliometryczna wystawiona przez Bibliotekę Medyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum).**

Oprócz przedstawionych powyżej prac dotyczących optymalizacji wczesnego żywienia noworodków z bardzo małą urodzeniową masą ciała, zasadniczym tematem naukowym, który realizowałam wspólnie z zespołem badawczym Kliniki Neonatologii była tematyka dotycząca zakażeń i modulacji odpowiedzi zapalnej w przebiegu sepsy oraz dysplazji oskrzelowo- płucnej. O znaczącym moim udziale w realizowaniu tego tematu świadczy wysoka pozycja, jako współautora, w publikacjach naukowych, ukazujących się w impaktowanych czasopismach zagranicznych. Potwierdzeniem zaangażowania w zagadnienie odpowiedzi zapalnej organizmu noworodka jest, obroniona przeze mnie, praca doktorska zatytułowana *”Ocena stężenia cytokin we krwi i płynie mózgowo- rdzeniowym u noworodków w niektórych stanach patologii.”* Ponadto w ramach tworzenia standardów medycznych w neonatologii, opracowałam w formie algorytmów na podstawie aktualnej wiedzy, zasady postępowania w diagnostyce i terapii zakażeń grzybiczych, resuscytacji noworodka i tlenoterapii. Odrębną tematyką moich zainteresowań są zagadnienia etyczno- moralne związane z intensywną opieką medyczną nad przedwcześnie urodzonymi dziećmi oraz wynikającą z tego faktu traumą zarówno dla pacjentów jak i ich opiekunów. Jako jedyny przedstawiciel Kliniki a także środowiska neonatologów krakowskich brałam czynny udział w opracowaniu standardów dotyczących postępowania z matką i noworodkiem urodzonym na granicy możliwości przeżycia z uwzględnieniem aspektów etycznych. Równocześnie pogłębiałam moją wiedzę na ten temat realizując studia podyplomowe „Etyka praktyki lekarskiej i opieki medycznej” prowadzone przez Warszawski Uniwersytet Medyczny we współpracy z Université Paris- Est Marne- la Vallee. Efektem dwuletnich studiów było uzyskanie dyplomu na podstawie obrony pracy na temat uporczywej terapii noworodka.

b. **udział w komisji tworzącej standardy** - w latach 2010 – 2011 uczestniczyłam w pracach zespołu opracowującego rekomendacje, dotyczące postępowania z matką i noworodkiem urodzonym na granicy możliwości przeżycia z uwzględnieniem aspektów etycznych. Zostały one zaprezentowane, w formie plakatu, w czasie konferencji neonatologicznej w Wirzburgu. Pełny ich tekst został opublikowany w Medycynie Wieku Rozwojowego, Perinatologii, Neonatologii i Ginekologii oraz w Medycynie po Dyplomie.

c. **udział w badawczych programach naukowych**

1. Ocena efektywności podawania pentoksyfiliny w leczeniu posocznicy u noworodków w drodze prospektywnych kontrolowanych badań klinicznych. Grant : 4 P05E03408 realizowany ze środków MNiSW; 1995-1997; - **wykonawca**
2. Inhalacje z pentoksyfiliny w profilaktyce i leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej: próba oceny skuteczności oraz mechanizmów działania leku w drodze randomizowanych badań klinicznych. Grant 4 P05E12318 realizowany ze środków MNiSW; 2000 – 2003; -**wykonawca**
3. Znaczenie kolonizacji paciorkowcem grupy B jako czynnika ryzyka zakażeń matek i noworodków. – 2003 – 2005. Grant 501/G/459 realizowany ze środków MNiSW. – **kierownik projektu**
4. Hamowanie reakcji zapalnej w płucach w niektórych stanach chorobowych u noworodków urodzonych przedwcześnie poprzez zastosowanie płukania drzewa oskrzelowego surfaktantem; profilaktyka i leczenie dysplazji oskrzelowo- płucnej. – 501/ZKL/76/L – **kierownik projektu.**
5. Zapobieganie skutkom wcześniactwa poprzez modulację odpowiedzi zapalnej oraz poprawę perfuzji w układzie matka-łożysko-płód. Badania wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane. Projekt zamawiany PBZ-KBN-106/P05/2004; 2005-2009. Grant realizowany ze środków MNiSW – **wykonawca.**
6. Zakażenia prenatalne i perinatalne ludzkim wirusem cytomegalii – projekt Nr PL0270 finansowany ze środków Mechanizmu Finansowego Europejskiego Obszaru Gospodarczego oraz Norweskiego Mechanizmu Finansowego. – **wykonawca**

7. Polska Sieć Neonatologiczna – MN i SW Nr 669/E – 215/BWSN – 0180/2008 – **wykonawca**
8. Ocena stężenia pierwiastków śladowych (cynku, selenu i miedzi) w surowicy krwi u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową – prospektywne badanie obserwacyjne. – grant w ramach prac Studenckiego Koła Naukowego – **kierownik projektu.**
9. Zastosowanie emulsji tłuszczowych zawierających nienasycone kwasy tłuszczowe n-3 (DHA i EPA) w żywieniu parenteralnym noworodków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży. Projekt statutowy realizowany ze środków Uczelni nr K/ZDS/001035 - **wykonawca.**

d. uczestnictwo w szkoleniach i sympozjach

1. regularnie uczestniczę w ogólnopolskich sympozjach dotyczących zagadnień w neonatologii organizowanych przez Polskie Towarzystwo Neonatologiczne i Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej – również jako wykładowca
2. IPOKRaTES Clinical Seminar
 - i. „Neonatal neurology and Neuro- Intensive Care” – czerwiec 2001
 - ii. “Curriculum of Excellence in Neonatology: Renal, Water and Electrolyte Disorders. Hypertension and fetal programming of cardiovascular disease.” – czerwiec 2005
 - iii. “Neonatal Pharmacology” – luty 2007
 - iv. “BEST of IPOKRaTES: an Update in Neonatology” – wrzesień 2012
3. Recent Advances in Neonatal Medicine – Wurzburg – 2005, 2008, 2011
4. International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine – Bruksela – 2002, 2004, 2005, 2006, 2008, 2009, 2010,
5. Polsko- ukraińska konferencja “Aktualne pytania w Neonatologii” – Lwów – kwiecień 2010 - **wykładowca**

7. Działalność dydaktyczna

- **Lata 1981 – 1983:** prowadziłam zajęcia dydaktyczne, w formie ćwiczeń, z zakresu epidemiologii dla studentów IV roku Wydziału Lekarskiego.
- Od roku **1983** do chwili obecnej prowadzę ćwiczenia, seminaria oraz wykłady z zakresu neonatologii dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału Nauk o Zdrowiu CM UJ, a od **2012** również dla studentów Dietetyki.
- W latach **80.** – prowadziłam warsztaty z techniki intubacji w zakresie podyplomowego szkolenia dla lekarzy neonatologów organizowanego przez Fundację „Hope Project”
- Od **1994 roku** aktywnie uczestniczę w organizacji cyklicznych szkoleń dla lekarzy neonatologów pracujących w regionie Małopolski. Zakres mojej działalności to strona organizacyjna spotkań, prowadzenie wykładów oraz przekazywanie praktycznej wiedzy w czasie spotkań warsztatowych.
- Od kilku lat jestem wykładowcą, w ramach szkoleń podyplomowych, dla lekarzy specjalizujących się w dziedzinach położnictwa, epidemiologii oraz anestezjologii.
- Od **2002 roku** sprawuję opiekę merytoryczną i organizacyjną nad studentami Koła Naukowego przy Klinice Neonatologii. W ramach pracy ze studentami, wspólnie z pracownikami Instytutu Fizyki Jądrowej zrealizowany został grant na temat: ”Ocena stężenia pierwiastków śladowych (cynku, selenu i miedzi) w surowicy krwi u noworodków z bardzo małą masą urodzeniową – prospektywne badanie obserwacyjne”. Studenci pracujący w kole co roku brali udział w Międzynarodowych Konferencjach Naukowych.

Poniżej przedstawiam zestawienie tematów prac przygotowanych przez studentów, nad którymi pełniłam nadzór merytoryczny.

1. Ocena przeżywalności noworodków urodzonych przedwcześnie z masą urodzeniową nie przekraczającą 1000 g. – XL Ogólnopolska i VI Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny, Kraków 12- 13 kwietnia 2002 r.
2. Ocena występowania i przebiegu retinopatii u wcześniaków hospitalizowanych w Klinice Neonatologii w latach 2000 – 2001. – XL Ogólnopolska i VI Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny, Kraków 12- 13 kwietnia 2002 r.
3. Ocena stężenia antytrombiny III (AT III) w surowicy krwi u noworodków jako czynnika diagnostycznego w rozpoznawaniu posocznicy.– XLI Ogólnopolska i VII Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny, Kraków 2003 r.
4. Przydatność testu PCT (BRAHMS PCT-Q TEST) w diagnostyce posocznicy u noworodków. XLI Ogólnopolska i VII Międzynarodowa Konferencja Studentów Medycyny, Kraków 2003 r.
5. Ocena kolonizacji bakteriami patogennymi przewodu pokarmowego noworodków przedwcześnie urodzonych, hospitalizowanych w Klinice Neonatologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. – VIII Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, 1-3 kwietnia 2004 r.
6. Ocena funkcji tarczycy u dzieci matek z chorobami gruczołu tarczowego. – IX Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, kwiecień 2005 r.
7. Opis przypadku: drenaż otrzewnowy jako efektywne leczenie noworodkowego martwiczego zapalenia jelit u wcześniaków o ekstremalnie małej masie urodzeniowej. – IX Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, 21-23 kwietnia 2005 r.
8. Ocena okresu noworodkowego u dzieci matek z zespołem antyfosfolipidowym. – X Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, 6 – 8 kwietnia 2006 r.
9. Rezonans magnetyczny w diagnostyce prenatalnej: weryfikacja na podstawie oceny klinicznej – X Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, 6 – 8 kwietnia 2006 r.
10. Prenatalny pomiar objętości płuc przy pomocy rezonansu magnetycznego jako metoda pomocna w prognozowaniu niewydolności oddechowej noworodka. - XI

- Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, kwiecień 2007 r.
11. Wspomaganie oddychania w systemie CPAP -u donosowego (Infant Flow) – zastosowanie na Sali porodowej od pierwszej minuty życia. – XI Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, kwiecień 2007.
 12. Prealbumina jako wskaźnik odżywienia u noworodków z urodzeniową masą ciała poniżej 1500 g.- XII Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, kwiecień 2008 r.
 13. Zakażenia uogólnione na oddziale neonatologicznym – porównanie dwóch przedziałów czasowych 2000 – 2001 i 2005 – 2006. – XII Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, kwiecień 2008.
 14. Wstępna ocena efektów zastosowania zbiornika Rickhama w leczeniu wodogłowia pokrwotocznego u wcześniaków. – XIII Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, kwiecień 2009 r.
 15. Wartość diagnostyczna pomiaru stężenia CRP jako wskaźnika zakażenia w pierwszych dniach życia noworodków donoszonych. – XIII Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, kwiecień 2009.
 16. Porównanie przydatności klinicznej USG i MRI w diagnostyce prenatalnej wad wrodzonych centralnego systemu nerwowego i układu moczowego. – XIII Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, kwiecień 2009 r.
 17. Ocena przydatności wskaźników gospodarki żelazem u dzieci przedwcześnie urodzonych w pierwszych 3 miesiącach życia. – XIV Międzynarodowa Konferencja Naukowa Studentów Uczelni Medycznych, Kraków, kwiecień 2010.
- Praca w zakresie prowadzenia specjalizacji w dziedzinie neonatologii
- **Kierownik Specjalizacji** (17 osób) z dziedziny neoantologii dla lekarzy z regionu Polski pld. – wsch.
 - Od 2010 roku – członek Komisji Egzaminacyjnej przeprowadzającej egzaminy specjalizacyjne z dziedziny neonatologii.
 - współpraca z Centrum Kształcenia Podyplomowego w ramach przygotowania pytań do egzaminów testowych z neonatologii

— Od 2006 wykłady i zajęcia praktyczne dla pielęgniarek z regionu Małopolski specjalizujących się w dziedzinie neonatologii

— Promotorstwo (7) i recenzje (30) prac licencjackich studentek Wydziału Nauk o Zdrowiu CM UJ

8. Działalność w towarzystwach naukowych i organizacjach charytatywnych

- a. Polskie Towarzystwo Neonatologiczne – od 12 lat jestem przewodniczącą Krakowskiego Oddziału Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. W ramach działalności Oddziału Towarzystwa organizowałam co roku 3 dniowe spotkania naukowo- szkoleniowe obejmujące najważniejsze zagadnienia w neonatologii.
- b. Polskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej – od czterech lat pełnię funkcję przewodniczącej Oddziału Krakowskiego (w poprzedniej kadencji – zastępca przewodniczącego). W ramach działalności organizowałam ogólnopolskie sympozja, w których uczestniczyli lekarze neonatolodzy oraz położnicy. Tematyka tych spotkań dotyczyła zakazań w okresie perinatalnym oraz odżywiania kobiety ciężarnej i noworodka.
- c. Krakowska Fundacja Dziecka Narodzonego – byłam współzałożycielem fundacji, która od 1991 roku wspiera działalność Kliniki Neonatologii. Od 2009 roku jestem wiceprzewodniczącą Zarządu Fundacji, która przed trzema laty uzyskała status organizacji pożytku publicznego.
- d. Od 10 lat jestem organizatorem cyklicznych spotkań najmniejszych pacjentów Kliniki, którzy uczestnicząc w przygotowanych zajęciach artystycznych prezentują swoje umiejętności w zakresie rysunku, śpiewu czy tańca zaskakując nas, lekarzy znających dramatyczne chwile w pierwszych tygodniach ich życia. Daje nam to ogromną satysfakcję i potwierdzenie efektów naszych działań medycznych. Równocześnie w czasie tych spotkań prowadzimy edukację dla rodziców w zakresie pielęgnacji i żywienia swoich pociech.

Kraków 30.01.2015

Danuta Pawlik