

AUTOREFERAT



Dr n. med. Paweł Krajewski
I Katedra i Klinika Położnictwa i Ginekologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Oddział Kliniczny Neonatologii

AUTOREFERAT

Spis Treści

- I. Dane osobowe.**
- II. Wykształcenie.**
- III. Przebieg pracy zawodowej.**
- IV. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy.**
 - a. Wykaz prac.
 - b. Skrócone omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników.
 - c. Analiza poszczególnych prac.
- V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo badawczych.**
 - a. Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy biometrycznej.
 - b. Opis aktywności naukowych poza osiągnięciem, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy – opisanym w pkt. 4 autoreferatu.
- VI. Informacje o szkoleniach, osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych, pracach badawczych oraz popularyzujących naukę.**
 - a. Szkolenia.
 - b. Praca badawcza.
 - c. Działalność dydaktyczna.
 - d. Działalność popularyzująca naukę.
 - e. Nagrody.
- VII. Istotna aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej.**

I. DANE OSOBOWE

Imię i nazwisko: **Paweł Antoni Krajewski**

Tytuł naukowy: doktor nauk medycznych

Stanowisko: Kierownik Oddziału Klinicznego Neonatologii I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Adres służbowy: Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, pl. S. Starynkiewicza 1/3

Tel. 22 583 03 40; Fax 22 583 03 10

II. WYKSZTAŁCENIE

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

1990 Dyplom lekarza: Akademia Medyczna w Łodzi, Wydział Lekarski
(obecnie Uniwersytet Medyczny w Łodzi)

1994 I stopień specjalizacji z Anestezjologii i Intensywnej Terapii

1998 Stopień doktora nauk medycznych

Wydział Lekarski Akademii Medycznej w Łodzi

Tytuł pracy doktorskiej: „Wpływ wybranych czynników ryzyka na wynik leczenia noworodków z bardzo małą masą urodzeniową”

Promotor: prof. dr hab. n. med. Jerzy Stańczyk

Recenzenci: prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich
prof. dr hab. n. med. Barbara Dębiec

2000 II stopień specjalizacji z Anestezjologii i Intensywnej Terapii (wyróżnienie)

2010 Tytuł specjalisty w dziedzinie Neonatologii

III. PRZEBIEG PRACY ZAWODOWEJ

Studia na Wydziale Lekarskim Akademii Medycznej w Łodzi (obecnie Uniwersytet Medyczny) ukończyłem w 1990 roku. Staż podyplomowy rozpocząłem w Szpitalu Klinicznym Wojskowej Akademii Medycznej w Łodzi na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii. W początkach 1991 roku kontynuowałem staż w Oddziale Klinicznym Anestezjologii i Intensywnej Terapii Dzieci w I Katedrze Pediatrii Instytutu Pediatrii w Łodzi. Po jego zakończeniu rozpocząłem prace na wyżej wymienionym oddziale, początkowo jako młodszy asystent. W roku 1994 zdałem egzamin specjalizacyjny I stopnia z Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Oddział, w którym pracowałem, ze względu na brak zasad referencyjności oddziałów neonatologicznych w naszym kraju w latach dziewięćdziesiątych, był jednym z dwóch głównych oddziałów leczących noworodki i wcześniaki w obrębie województwa łódzkiego. Ta grupa pacjentów stanowiła ponad 70% wszystkich leczonych w oddziale dzieci, co wpłynęło na moje szczególne zainteresowanie nimi, a zwłaszcza problemami takimi jak: niewydolność oddechowa, wrodzone i nabyte infekcje ogólnoustrojowe oraz martwicze zapalenie jelit i wady układu pokarmowego i oddechowego. Zainteresowania te uwieńczone zostały pracą doktorską, której tematem był „Wpływ wybranych czynników ryzyka na wynik leczenia noworodków z bardzo małą masą urodzeniową”. Tytuł doktora nauk medycznym uzyskałem w 1998 roku. W 2000 roku zdałem z wyróżnieniem egzamin specjalizacyjny II stopnia z anestezjologii i intensywnej terapii. Po egzaminie kontynuowałem pracę w I Katedrze Pediatrii Instytutu Pediatrii w Łodzi na stanowisku starszego asystenta. Od 2002 roku do 2004 roku pełniłem funkcję Kierownika Szpitalnego Oddziału Ratunkowego. W 2004 roku podjąłem pracę w I Katedrze Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi na bazie Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Madurowicza (obecnie Szpital im. M. Pirogowa w Łodzi) na stanowisku Kierownika Oddziału Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka. Od tego roku rozpocząłem również pracę dydaktyczną ze studentami będąc zatrudnionym na stanowisku adiunkta w I Katedrze Ginekologii i Położnictwa Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego. W roku 2010 oddział został przekształcony w Klinikę, a ja zostałem pełniącym obowiązki kierownika Kliniki Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Przejście do I Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego pozwoliło mi na dalsze rozwinięcie moich zainteresowań, jeśli chodzi o niewydolność oddechową i podaż surfaktantu. W tym okresie byłem koordynatorem ogólnopolskiego programu leczenia niewydolności oddechowej

przy pomocy surfaktantu. W latach 2014 - 2017 pracowałem na stanowisku Kierownika Oddziału Neonatologii i Intensywnej Terapii Szpitala Pro-Familia w Łodzi. Przez kolejny rok 2017 pracowałem na stanowisku Kierownika Oddziału Neonatologii Szpitala im. R. Rydygiera w Łodzi. Od 2018 roku do chwili obecnej pracuję w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na stanowisku adiunkta i jednocześnie kieruję Oddziałem Klinicznym Neonatologii. Praca w I Katedrze i Klinice pozwoliła mi na dalsze rozwijanie moich zainteresowań czego efektem są liczne publikacje oraz udział w kursach i szkoleniach obejmujących m.in. dziedzinę terapii surfaktantem.

IV. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt 2 ustawy

Tytuł osiągnięcia naukowego.

Nowa metoda podaży surfaktantu u noworodków przedwcześnie urodzonych z zespołem zaburzeń oddychania.

A. Wykaz prac

1. **Krajewski P**, Chudzik A, Strzałko-Głoskowska B, Górka M, Kmiecik M, Więckowska K, Mesjasz A, Sieroszewski P.; Surfactant administration without intubation in preterm infants with respiratory distress syndrome - our experiences. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015 Jul; 28(10):1161

IF 1,76

MNISW 70

Wkład habilitanta 65% - pierwszy autor pracy, projektowanie badania, gromadzenie bazy danych, analiza kliniczna wyników, archiwizacja wyników klinicznych, opracowanie manuskryptu.

2. Szczapa T, Hożejowski, **Krajewski P**. Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice - Experience of a mid-sized country. PLoS ONE. 2020; 15(7): 1-11.

IF 3,240

MNISW 100

Wkład habilitanta 45% – analiza kliniczna wyników, udział w projektowaniu i opracowaniu manuskryptu.

3. **Krajewski P**, Szpecht D, Hożejowski R. Premedication practices for less invasive surfactant administration - results from a nationwide cohort study. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;1-5.

IF 2,398

MNISW 70

Wkład habilitanta 65% - pierwszy autor pracy, projektowanie badania, gromadzenie bazy danych, analiza kliniczna wyników, archiwizacja wyników klinicznych, opracowanie manuskryptu.

4. Kruczek P, **Krajewski P**, Hożejowski R, Szczapa T. FiO₂ before surfactant, but not time to surfactant, affects outcomes in infants with respiratory distress syndrome. *Frontiers in Pediatrics*. 2021;9:1-7

IF 3,418

MNISW 100

Wkład habilitanta 40% – analiza kliniczna wyników, udział w projektowaniu i opracowaniu manuskryptu

5. **Krajewski P**, Pomianek T, Więckowska K, Truskowski K, Górska M, Wielgoś M. Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants: Possible Impact of Surfactant Application Techniques. *Ginekologia Polska*. 2022:1-14

IF 1,232

MNISW 40

Wkład habilitanta 65% - pierwszy autor pracy, projektowanie badania, gromadzenie bazy danych, analiza kliniczna wyników, archiwizacja wyników klinicznych, opracowanie manuskryptu.

Łączny IF w cyklu = 12,04

Liczba punktów MNISW = 380

- B. Skrócone omówienie celu naukowego wyżej wymienionych prac i osiągniętych wyników

Pierwsze przełomowe prace dotyczące mechaniki oddychania i patologii układu oddechowego wcześniaka powstały w XVIII i XIX wieku. Virchow w 1854 roku, a Hochheim w 1903, opisali zmiany patologiczne w niedojrzałym układzie oddechowym wcześniaka. Niemiecki fizjolog pracujący w Szwajcarii - Kurt von Neergard w roku 1929

uzasadnił funkcjonowanie surfaktantu, ale jego praca była ignorowana przez kolejne 25 lat. Właściwości fizyczne surfaktantu poznano we wczesnych latach pięćdziesiątych z badań nad chemikaliami bojowymi autorstwa Richarda Pattle z Wielkiej Brytanii oraz Edwarda Radforda i Johna Clementsa ze Stanów Zjednoczonych. Związek przyczynowy pomiędzy zaburzeniami oddychania a niedoborem surfaktantu odkryli Mary Avery i Jere Mead w 1959 roku. Kolejnym krokiem w leczeniu zaburzeń oddychania u wcześniaków było odkrycie przez australijskiego położnika Grahama Ligginsa działania sterydów podanych prenatalnie celem poprawy dojrzałości układu oddechowego przedwcześnie urodzonym noworodkom.

Pierwsza udana próba leczenia niewydolności oddechowej określanej mianem zespołu zaburzeń oddychania w grupie noworodków przedwcześnie urodzonych nastąpiła w roku 1980r. Od tego czasu przeprowadzono wiele randomizowanych badań udawadniających skuteczność surfaktantu w znacznej poprawie przeżywalności i zmniejszeniu częstości występowania zespołów ucieczki powietrza. W wielu tych badaniach wykazano konieczność dawek wielokrotnych i zmiany początkowo czasu podania z leczniczego, czyli gdy jest już rozwinięty zespół zaburzeń oddychania, do profilaktycznego, czyli w momencie kiedy dopiero narastają cechy niewydolności oddechowej, ale stan przedwcześnie urodzonych noworodków jest jeszcze względnie stabilny. Porównywano również działanie surfaktantów naturalnych i syntetycznych udawadniając ostatecznie, że do chwili obecnej surfaktanty naturalne są zdecydowanie bardziej skuteczne i pozwalają uzyskać lepsze wyniki. Ostatnie dwadzieścia lat to badania nad nowymi rodzajami surfaktantu oraz zmianą sposobu jego podawania do dróg oddechowych. Te ostatnie mają na celu zmniejszenie lub nawet uniknięcie wentylacji mechanicznej, co w istotny sposób wpływa na częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej oraz chronicznej choroby płuc. Istnieje również coraz więcej dowodów naukowych na to, że wczesne zastosowanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (CPAP) jest możliwe i jest bezpieczną metodą zabezpieczenia dróg oddechowych nawet u bardzo małych i niedojrzałych wcześniaków. Nadal jednak, pomimo powszechności stosowania sterydów prenatalnie, częstość występowania zespołu zaburzeń oddychania w grupie noworodków przedwcześnie urodzonych jest bardzo duża i stanowi główną przyczynę ich zgonów. Dlatego pojawiły się badania, w których łączono strategię nieinwazyjnego podejścia do wentylacji mechanicznej po urodzeniu ze strategią podaży surfaktantu. W tych badaniach pozostają jednak otwarte pytania dotyczące optymalnego czasu podania środka powierzchniowo czynnego, sposobu jego podania oraz stosowania premedykacji w trakcie procedury podawania surfaktantu. Jedną z tych metod jest podaż surfaktantu wcześniakom

będącym na wsparciu oddechu własnego bez konieczności intubacji dotchawiczej. Jest to metoda zwana LISA (Less Invasive Surfactant Administration).

Osiągnięcie habilitacyjne jest cyklem prac przedstawiających doświadczenia własne w nowej technice podaży surfaktantu, w zakresie jej wpływu na wyniki leczenia, w ocenie czasu i parametrów najbardziej optymalnych do podaży surfaktantu oraz w stosowaniu leków przeciwbólowych w trakcie tej procedury. Badania prowadzone były w Klinice Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi oraz w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Pierwsza praca z cyklu zatytułowana „Surfactant administration without intubation in preterm infants with respiratory distress syndrome - our experiences” jest przedstawieniem naszych własnych doświadczeń w stosowaniu - podaży surfaktantu nową metodą LISA (Less Invasive Surfactant Administration) u noworodków z zespołem zaburzeń oddychania. W omawianej pracy analizie poddano stan zdrowia 26 wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania leczonych nową metodą aplikacji surfaktantu przez cienki cewnik umiejscawiany w drogach oddechowych, z grupą 60 noworodków, u których surfaktant podawany był metodą intubacji, krótkiej wentylacji i ekstubacji do wspomaganie oddechu własnego przy zastosowaniu nCPAP, czyli techniki INSURE (**I**ntubacja - **S**urfaktant - **E**kstubacja). Omawiana analiza wskazała na korzystny wpływ podaży surfaktantu metodą LISA (Less Invasive Surfactant Administration). Zaobserwowano znaczny spadek zapotrzebowania na intubację dotchawiczą i wentylację mechaniczną w badanej grupie oraz na częstość występowania odległych powikłań wcześniactwa, takich jak dysplazja oskrzelowo-płucna i retinopatia wcześniacza.

W kolejnej pracy pt. “Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice - Experience of a mid-sized country” oceniono rozpowszechnienie się nowej metody podaży surfaktantu LISA (Less Invasive Surfactant Administration) wśród oddziałów III stopnia referencyjności w naszym kraju. Oceniono 500 procedur wykonanych w 31 oddziałach III stopnia referencyjności w ciągu 12 miesięcy. Stanowiły one 24 % wszystkich podaży surfaktantu, co oznaczało wzrost popularności podawania tego leku tą drogą aż 6-krotnie. Po 12 miesiącach obserwacji 76 % neonatologów uznała tą metodę za łatwą lub bardzo łatwą do stosowania. Najczęstszymi powikłaniami w trakcie stosowania metody LISA (Less Invasive Surfactant Administration) były desaturacje, czyli spadki saturacji o 20% w stosunku do wartości wyjściowych oraz pojawiający się w trakcie podaży leku refluks leku polegający na cofaniu się surfaktantu do nosogardła. Do techniki LISA (Less Invasive

Surfactant Administration) używany był najczęściej sztywny cewnik, a sukces podania surfaktantu za pierwszym razem uzyskano w 87% przypadków. Cała procedura trwała średnio około 90 sekund. Na podstawie powyższej analizy doszliśmy do wniosku, że nowa technika podaży surfaktantu jest oceniana jako łatwa wtedy, gdy jest wykonywana przez specjalistów oraz, że aby poprawić jej skuteczność i wyniki należy przeprowadzić dodatkowe szkolenia z zasad jej stosowania.

Kolejna praca pt. "Premedication practices for less invasive surfactant administration - results from a nationwide cohort study" dotyczy stosowania leków w premedykacji do procedury podaży surfaktantu metodą LISA (Less Invasive Surfactant Administration). Jej celem była realna ocena częstości stosowania premedykacji, jej bezpieczeństwa dla pacjenta oraz wpływu na łatwość przeprowadzenia procedury. Analizie poddano 500 procedur podaży LISA w 31 oddziałach III stopnia referencyjności pod kątem stosowania premedykacji do tego zabiegu. Porównano stan noworodków, które otrzymywały farmakologiczną lub niefarmakologiczną premedykację do procedury z wcześniakami, które tej premedykacji nie otrzymały. Bezpieczeństwo premedykacji oceniano na podstawie częstości występowania zdarzeń niepożądanych podczas LISA (Less Invasive Surfactant Administration), czyli zmian utlenowania, konieczności ratunkowej intubacji i wentylacji mechanicznej w pierwszych 24 godzinach. Łatwość przeprowadzenia procedury była punktem końcowym oceny skuteczności premedykacji. Wśród 500 wykonanych procedur u noworodków: 102 otrzymały premedykację przed podaniem surfaktantu, z tego 88 wcześniaków otrzymało anestetyk, analgetyk lub analgosedację, a 14 otrzymało niefarmakologiczny środek przeciwbólowy, czyli glukozę na powierzchnię języka. W porównaniu z brakiem premedykacji stosowanie leków przeciwbólowych/uspokajających wiązało się ze znacznym wzrostem częstości bezdechów oraz istotnie wyższymi spadkami saturacji. Jednak konieczność ratunkowej intubacji oraz stosowanie wentylacji mechanicznej nie różniły się pomiędzy grupami. Okazało się również, że sedacja glukozą nie wpłynęła na częstość działań niepożądanych. Procedury LISA (Less Invasive Surfactant Administration) miały podobny poziom łatwości niezależnie od zastosowanej premedykacji i zostały ocenione jako łatwe lub bardzo łatwe u 69% wcześniaków, które nie otrzymały premedykacji, 65,9% w grupie leków przeciwbólowych/uspokajających i 78,5% w grupie otrzymujących glukozę. Podsumowując, wyciągnięto wniosek, że premedykacja podana do procedury nieinwazyjnej podaży surfaktantu zwiększa częstość bezdechów i zmniejsza utlenowanie krwi, ale nie wpływa na częstość intubacji ratunkowej i konieczność stosowania wentylacji mechanicznej.

W kolejnej pracy pt. „FiO₂ before surfactant, but not time to surfactant, affects outcomes in infants with respiratory distress syndrome” podjęliśmy próbę oceny, który z dwóch czynników: zapotrzebowanie na tlen przed podażą surfaktantu metodą nieinwazyjną, czy czas od urodzenia do podania surfaktantu, ma istotny wpływ na wyniki terapeutyczne w leczeniu zespołu zaburzeń oddychania. Aby uzyskać odpowiedź na to pytanie przeprowadzona została analiza post hoc (analiza wariacyjna porównań wielokrotnych) danych z prospektywnego badania kohortowego 500 wcześniaków, u których ze względu na występowanie zespołu zaburzeń oddychania podano surfaktant metodą LISA (Less Invasive Surfactant Administration). Niepowodzenie tej metody zdefiniowano jako konieczność wczesnej (przed upływem 72 godzin) intubacji i zastosowania wentylacji mechanicznej. Czynniki istotnie związanymi z niepowodzeniem nieinwazyjnej metody podaży surfaktantu były wyższe stężenie tlenu (FiO₂) przed rozpoczęciem procedury i niższy wiek ciążowy. Czas podania surfaktantu nie był niezależnym czynnikiem ryzyka niepowodzenia terapii, ani konieczności stosowania wentylacji mechanicznej w dowolnym momencie hospitalizacji. Na podstawie powyższej analizy wyciągnięto wniosek, że stężenie tlenu, czyli FiO₂ przed rozpoczęciem procedury podaży surfaktantu, a nie czas od porodu do momentu jego podaży, wpływa na potrzebę wentylacji mechanicznej wcześniaków z rozpoznanym zespołem zaburzeń oddychania. Wnioski wskazują na istotne znaczenie FiO₂ jako wskaźnika decydującego o podaży surfaktantu, a w codziennej praktyce sugerujemy lepsze przestrzeganie zalecanego progu FiO₂ dla podaży surfaktantu.

Kolejna praca pt. “Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants: Possible Impact of Surfactant Application Techniques” poświęcona jest porównaniu wyników leczenia noworodków przedwcześnie urodzonych, u których doszło do wystąpienia zespołu zaburzeń oddychania w zależności od techniki podaży surfaktantu. Ze względu na sposób podaży surfaktantu podzieliłem i porównałem pacjentów z trzech grupy: noworodki, które otrzymały surfaktant metodą tradycyjną będąc na wentylacji mechanicznej, z grupą noworodków u których zastosowałem technikę INSURE, czyli intubację dotchawiczą, podaż surfaktantu i szybką ekstubację, z grupą noworodków przedwcześnie urodzonych, u których zastosowaliśmy podaż surfaktantu metodą nieinwazyjną LISA (Less Invasive Surfactant Administration). W wyniku przeprowadzonej analizy okazało się, iż nieinwazyjna metoda podaży surfaktantu LISA (Less Invasive Surfactant Administration) stosowana była w grupie noworodków o mniejszym zaawansowaniu zespołu zaburzeń oddychania. Stwierdziłem również, że mniej inwazyjne metody podaży surfaktantu, takie jak LISA i INSURE są

skuteczne i bezpieczne w leczeniu zespołu zaburzeń oddychania u przedwcześnie urodzonych noworodków.

C. Analiza poszczególnych prac

Ad. 1 *Surfactant administration without intubation in preterm infants with respiratory distress syndrome-our experiences.*

W grupie noworodków urodzonych przedwcześnie, niewydolność oddechowa w przebiegu zespołu zaburzeń oddychania (ZZO) jest główną przyczyną zachorowania i zgonów. Stosowanie nosowego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych jest efektywnym sposobem leczenia ZZO i zmniejszenia ryzyka wystąpienia niepożądanych powikłań. Zgodnie z europejskimi zaleceniami dotyczącymi postępowania w zespole zaburzeń oddychania, wczesne zastosowanie nCPAP bezpośrednio po urodzeniu celem rekrutacji płuc wcześniaka, jest pierwszym sposobem leczenia pojawiającej się niewydolności oddechowej w przebiegu ZZO. Należy pamiętać, że wentylacja mechaniczna stosowana w tej grupie pacjentów jest potencjalnie szkodliwa i niesie za sobą zwiększone ryzyko uszkodzenia płuc i w dalszym etapie rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej. Głównym lekiem stosowanym w leczeniu zespołu zaburzeń oddychania jest surfaktant. Przez wiele lat podawany on był w sposób klasyczny, czyli wymagający intubacji i następowej po tym wentylacji mechanicznej. Wraz ze wprowadzeniem techniki INSURE, czyli intubacji, podaży surfaktantu i szybkiej ekstubacji do oddechu własnego lub wspomaganego wentylacją nosową, zapotrzebowanie i konieczność stosowania wentylacji mechanicznej znacząco się w tej grupie pacjentów zmniejszyła. Rozpowszechnienie stosowania już na sali porodowej od pierwszych oddechów pacjenta różnych rodzajów nosowej wentylacji spowodowało kolejny krok w zmianie sposobu podaży surfaktantu w kierunku metod nieinwazyjnych. Postępowanie takie przyczyniło się do dalszego zmniejszenia zapotrzebowania na wentylację mechaniczną u noworodków przedwcześnie urodzonych z zespołem zaburzeń oddychania. W badaniu oceniona została konieczność stosowania wentylacji w zależności od sposobu podaży surfaktantów, u pacjentów z zespołem zaburzeń oddychania, będących na oddechu własnym. Poddano analizie zapotrzebowanie na wentylacje mechaniczną oraz oceniono częstość występowania najpoważniejszych powikłań (krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego, martwicze zapalenie jelit, dysplazję oskrzelowo-płucną, chroniczną chorobę płuc, retinopatię

wcześniaczą) oraz ostateczny wynik leczenia. W badaniu porównano 26 noworodków (grupa badana) urodzonych przedwcześnie, u których wystąpiła niewydolność oddechowa w przebiegu zespołu zaburzeń oddychania i które otrzymały surfaktant przy zastosowaniu nieinwazyjnej metody podaży leku LISA, z grupą retrospektywną 60 wcześniaków, u których zespół zaburzeń oddychania leczony był sposobem intubacji, podania surfaktantu i krótkotrwałej wentylacji, czyli INSURE (grupa kontrolna). Obie grupy nie różniły się między sobą, jeżeli chodzi o płeć, wiek ciążowy oraz stan po urodzeniu, oceniony punktacją w skali Apgar. Zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej nie stosowano premedykacji. W trakcie całej procedury monitorowano u noworodków saturację, czynność serca oraz ciśnienie krwi metodą pośrednią. Celem tego badania była ocena bezpieczeństwa i skuteczności nowej metody podaży surfaktantu metodą nieinwazyjną przy użyciu cienkiego cewnika implantowanego do dróg oddechowych u pacjentów będących na oddechu własnym wspomaganym. Dzięki zastosowaniu tej metody leczenia zespołu zaburzeń oddychania udało się uniknąć intubacji dotchawiczej i wentylacji mechanicznej u 80% badanych wcześniaków, co znacząco zmniejszyło ryzyko uszkodzeń bezpośrednich i odległych tkanki płucnej związanych z działaniem wentylacji mechanicznej. W badaniu odnotowano również znacznie mniejszą częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej, która wystąpiła u 15% noworodków w grupie badanej w porównaniu z 40% w grupie kontrolnej. Badanie wskazało również na występowanie znacznie mniejszego ryzyka intubacji, które wśród grupy badanej wynosiło 19,2% i 65% w grupie kontrolnej. Częstość występowania takich powikłań, jak: krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego, martwicze zapalenie jelit oraz retinopatia wcześniacza, była podobna w obu grupach. Nie odnotowano istotnych różnic również w długości hospitalizacji i czasu prowadzenia wentylacji mechanicznej. Na podstawie wyników tej pracy stwierdzono, że aplikacja surfaktantu metodą nieinwazyjną za pomocą cienkiego cewnika jest korzystna i bezpieczna dla przedwcześnie urodzonych noworodków niewydolnych oddechowo leczonych z powodu zespołu zaburzeń oddychania. Zmniejsza ona konieczność intubacji i wentylacji mechanicznej oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia odległego powikłania terapii przedwcześnie urodzonych noworodków, jakim jest dysplazja oskrzelowo-płucna.

***Ad. 2 Implementation of less invasive surfactant administration in clinical practice—
Experience of a mid-sized country.***

We współczesnej neonatologii zmienia się podejście do leczenia niewydolności oddechowej u wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania. Zmiana ta idzie w kierunku

stosowania systemów nieinwazyjnego wspomaganie oddechu własnego, zastępując stopniowo wentylację mechaniczną. Przyczynia się to do poprawy wyników leczenia, znacznego spadku liczby powikłań - szczególnie oddechowych oraz redukcji kosztów hospitalizacji. Podążając za tym trendem również techniki podaży surfaktantu stają się coraz mniej inwazyjne. Jedną z takich technik jest LISA (Less Invasive Surfactant Administration). Obecnie technika LISA stała się integralną częścią zaleceń leczenia ZZO (zespół zaburzeń oddychania) u pacjentów zagrożonych niewydolnością oddechową z tego powodu. Od ostatniej aktualizacji europejskich wytycznych dotyczących leczenia ZZO w 2019 roku LISA jest sugerowana, jako preferowany sposób podaży surfaktantu, pod warunkiem że lekarze mają odpowiednie doświadczenie w stosowaniu tej techniki. W związku z tym, iż LISA niesie ze sobą bardzo wiele korzyści dla wcześniaków z ZZO, staje się ona procedurą coraz bardziej powszechną. Jednak przyjęcie jej i akceptacja jest w różnych regionach świata różna. Na podstawie ostatnich raportów, rutynowe stosowanie tej metody podaży surfaktantu deklaruje tylko 8% neonatologów z USA i 11% neonatologów w Wielkiej Brytanii. W innych krajach takich jak Niemcy, Austria czy Hiszpania LISA stała się dominującą metodą podawania surfaktantu. Badania przeprowadzone w Polsce w latach 2014 i 2015 wskazały, że ten sposób podaży surfaktantu pomimo postrzegania go jako procedurę stosunkowo prostą stosuje tylko 4% neonatologów. Podjęto więc decyzję o przeprowadzeniu serii wystandaryzowanych szkoleń z tej techniki podaży surfaktantu, którą przeprowadzono wśród najbardziej doświadczonych lekarzy pracujących w oddziałach III stopniach referencyjności. Przeprowadzono także badanie monitorujące stan wdrożenia i stosowania metody LISA oraz opisanie jej w codziennej praktyce w naszym kraju.

Fazą wstępną poprzedzającą rozpoczęcie badania była ogólnopolska seria wystandaryzowanych szkoleń z techniki LISA w oddziałach III stopnia referencyjności. Szkolenie obejmowało ujednolicone wykłady teoretyczne oraz praktyczne ćwiczenia LISA. Ćwiczenia praktyczne odbywały się na realistycznym manekinie 25 tygodniowego wcześniaka z możliwością standardowej laryngoskopii przy zastosowaniu różnych systemów nieinwazyjnego wsparcia oddechu. Przeprowadzono 33 kursy i przeszkolono 500 neonatologów. Od lutego 2018 roku rozpoczęto zbieranie danych z 31 na 64 (48%) oddziałów intensywnej terapii noworodka III stopniu referencyjności. Dane zbierano przez 12 miesięcy. Badanie dotyczyło czterech czynników: praktycznych aspektów procedury, łatwości uczenia się, implementacji LISA w ośrodkach badanych i możliwych komplikacji przy stosowaniu tej procedury. Dane zostały zebrane za pomocą dedykowanej do tego badania platformy on-line.

Przeprowadzone badanie było pierwszym badaniem procesu wdrożenia praktycznie *de novo* techniki LISA w codziennej praktyce na poziomie krajowym. LISA jest ciekawym przykładem technologii medycznej, która jest odpowiednio podparta dowodami medycznymi wskazującymi na jej skuteczność i wyższość w stosunku do podaży surfaktantu przez rurkę intubacyjną. Procedura ta jest postrzegana jako wysoce specjalistyczna, którą powinni wykonywać doświadczeni specjaliści. Badanie obejmowało również ocenę procesu uczenia się i tempa przyjmowania LISA jako sposobu postępowania w zespole zaburzeń oddychania. Dużym zaskoczeniem był fakt, że 25% procedur wykonanych zostało przez rezydentów, a tylko połowa z nich deklarowało biegłość w intubacji dotchawiczej. Niemniej jednak wysoki wskaźnik powodzenia pierwszej próby założenia cewnika wskazuje, że LISA jako technika była stosunkowo nieskomplikowana do wykonania. Potwierdził to również odsetek ocen, w których łącznych odsetek wyników „łatwy” i „bardzo łatwy” był wysoki. Na postrzeganie trudności LISA może mieć również wpływ używany cewnik. W wielu krajach europejskich stosuje się do tej techniki sondy do karmienia oraz cewniki dożylne. W niniejszej pracy tylko 8% procedur została wykonana przy użyciu tego typu cewników, które ze względu na swoją specyfikę wymagają użycia kleszczyków Magilla. Pozostałe procedury zostały wykonane przy użyciu cewnika „LISAcath” – sztywnego, specjalnie dedykowanego do tej procedury.

W badanej grupie średnia dawka surfaktantu wynosiła 192 mg/kg, co jest bardzo bliskie zalecanej przez europejskie wytyczne dawce 200mg/kg. Oznacza to, że tylko u 15% pacjentów należało podać surfaktant powtórnie. U 63% noworodków procedurę LISA przeprowadzono wtedy, gdy byli oni na oddechu własnym wspomaganym. Mniej niż 2% procedur w tym badaniu przeprowadzono ze wspomaganie oddychania przez rurkę nosowo-gardłową, a 8% przez kaniulę nosową.

Średni czas podawania surfaktantu wynosił 90 sekund, co mieści się w zakresie rekomendowanym przez ekspertów. Około 80% pacjentów nie otrzymało premedykacji przed rozpoczęciem procedury. LISA była skuteczną procedurą dla większości noworodków biorących udział w badaniu, niepowodzenie jej korelowało z wiekiem ciążowym, co jest zbieżne z danymi dostępnymi w literaturze. Ogólny odsetek powikłań był stosunkowo niski, a większość objawów miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Częstość desaturacji wynosiła 22%, a refluksu 19%, co było zbliżone do wyników uzyskanych w innych krajach.

Przedstawione dane wskazują na to, że procedura wdrażania LISA w Polsce była udanym procesem, a częstość jej wykonywania wzrosła w badanym okresie sześciokrotnie

w stosunku do danych wyjściowych. Ten obserwowany wzrost częstości wykonywanej procedury LISA w polskich oddziałach intensywnej terapii noworodka był prawdopodobnie związany z przeprowadzonym wcześniej programem szkoleniowo-edukacyjnym i dużą liczbą przeszkolonych lekarzy. Doświadczenia z tego szkolenia wskazują, że dla uzyskania najlepszego efektu, szkolenie takie musi łączyć w sobie podstawy teoretyczne z aspektem praktycznym przy użyciu realistycznych manekinów, materiałów wideo nagranych przy łóżku pacjenta i wideolaryngoskopii. Zaobserwowane różnice w implementacji procedury LISA pokazują, że zmiany w ugruntowanym wzorcu postępowania mogą być trudne i wymagają cyklicznych szkoleń.

Podsumowując przedstawione badanie należy stwierdzić, że procedura LISA jest relatywnie łatwa technicznie, a rozległe szkolenia, które łączą teorię z ćwiczeniami praktycznymi są skutecznym sposobem na jej wprowadzenie.

Ad. 3 Premedication practices for less invasive surfactant administration - results from a nationwide cohort study.

Stosowanie sedacji u noworodków jest przedmiotem dyskusji, a na przestrzeni ostatnich lat podejście do jej stosowania w neonatologii znacząco się zmieniło. Wskazuje na to między innymi analiza danych z ośrodków w USA, gdzie w roku 1992 premedykację stosowano u 4% pacjentów, natomiast w roku 2006 u 44%. Obserwuje się jednak, że nadal wielu lekarzy unika podawania premedykacji. Spowodowane jest to dwoma czynnikami. Pierwszy to obawa przed skutkami działań ubocznych leków podawanych do premedykacji, takich jak spadek ciśnienia krwi, osłabienie lub całkowity zanik napędu oddechowego, znaczny spadek napięcia mięśniowego i możliwość wzrostu ciśnienia śródczaszkowego. Drugi to brak pewności czy wybrany lek okaże się być skuteczny. Zachodzi pytanie, czy powinien to być opioidowy środek przeciwbólowy, taki jak fentanyl, czy remifentanyl, czy środek nasenny (anestetyk) taki jak propofol lub tiopental, a może środek łączący w sobie zarówno działanie analgetyczne jak i anestetyczne, czyli ketamina? Nadal więc poszukuje się leku o najlepszym działaniu i najmniejszej toksyczności. Procedura LISA nie wymaga intubacji dotchawiczej, co wskazywałoby na jej mniejszą inwazyjność. Wymaga ona jednak nadal laryngoskopii bezpośredniej, która jest procedurą bolesną, a implantacja cewnika w drogach oddechowych powoduje powstanie wielu trudnych do opanowania odruchów. W analizowanej pracy oceniona

została rzeczywista częstość stosowania premedykacji do procedury LISA na podstawie danych z 31 oddziałów intensywnej terapii noworodka w naszym kraju. Analizie poddano rodzaj leku użytego do premedykacji, wpływ łatwości wykonania procedury na bezpieczeństwo, częstość występowania powikłań oraz tolerancję leku.

Badanie zostało przeprowadzone w grupie 500 noworodków z niewydolnością oddechową w przebiegu zespołu zaburzeń oddychania, leczonych w 31 oddziałach intensywnej terapii noworodka III stopnia referencyjności, u których została wykonana procedura LISA. W tej analizie grupa badana została stratyfikowana na podstawie podaży premedykacji w procedurze LISA. Grupę badaną porównano z noworodkami, które nie dostały premedykacji do LISA oraz grupą, która otrzymała niefarmakologiczny lek przeciwbólowy, czyli glukozę 30% na przednią część języka do tej procedury. Grupa noworodków otrzymujących premedykację dostała albo pojedynczy lek albo grupę leków z następujących klas: benzodiazepiny, opioidy, barbiturany, propofol oraz ketaminę. Oceniane parametry bezpieczeństwa obejmowały zdarzenia z góry określane jako zdarzenia niepożądane, pojawiające się w trakcie wykonywania procedury LISA. Należały do nich spadki saturacji, konieczność prowadzenia wentylacji mechanicznej przed upływem 24 godzin od zakończenia procedury, refluks surfaktantu, konieczność ratunkowej intubacji dotchawiczej, bradykardia i bezdechy. Różnice w utlenowaniu podczas procedury LISA oceniano na podstawie zmian wysycenia krwi tlenem (saturacja krwi SpO₂), a frakcją wdechową tlenu (FiO₂). Najniższa wartość tego stosunku SpO₂/FiO₂ porównywana była z wartościami przed rozpoczęciem procedury. Trudność wykonania procedury oceniana była samodzielnie przez neonatologa wykonującego ją w skali sześciostopniowej: od bardzo łatwej do niewykonalnej. Oceniano również liczbę podjętych prób implantacji cewnika w trakcie pojedynczej procedury.

Spośród 500 wcześniaków: 102 (20,4%) otrzymało premedykację przed procedurą LISA, u 88 z nich podano leki przeciwbólowe/środki uspokajające, a 14 z nich otrzymało glukozę 30% podjęzykowo lub na język. Grupa referencyjna bez premedykacji obejmowała 393 noworodki. Pięcioro wcześniaków zostało wyłączonych z analizy, ponieważ otrzymało tylko atropinę. Noworodki, które nie otrzymały premedykacji miały istotnie statystycznie niższą dojrzałość i niższą masę urodzeniową. Najczęstszym lekiem stosowanym w premedykacji do procedury LISA była ketamina, otrzymało ją 51 noworodków, co stanowi 47,7% wszystkich, które otrzymały premedykację i 10,1% wszystkich noworodków biorących udział w badaniu. Zdecydowanie dominowała monoterapia w stosunku do politerapii, którą zastosowano u 98 pacjentów. Drugą grupę stanowili pacjenci, którzy jako premedykację

otrzymali podjęzykowo 30% glukozę. Najmniej rozpowszechnione były leki opioidowe, które zostały podane tylko u pięciorga pacjentów. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym był refluks surfaktantu, występujący u 21,6% noworodków, które otrzymały premedykację, lecz różnice pomiędzy grupami nie były istotne. Statystycznie częściej w grupie z premedykacją występował bezdech (9,1% vs 2,6%). Dodatkowo w grupie badanej odnotowano największy spadek utlenowania w trakcie LISA mierzony różnicą SpO₂/FiO₂ (średnia zmiana 55+/-62) w porównaniu do grupy bez premedykacji. Częstość występowania desaturacji nie różniła się istotnie pomiędzy grupami. Dwa wcześniaki z 88 (2,3%) z grupy z premedykacją wymagały intubacji ratunkowej, co nie stanowiło jednak istotnej różnicy w stosunku do pozostałych grup. Nie było również istotnych różnic między grupami jeżeli chodzi o konieczność wentylacji mechanicznej w pierwszych 24 godzinach po procedurze oraz występowania innych zdarzeń niepożądanych. Poziom trudności procedury LISA był podobny we wszystkich grupach. Procedura ta została oceniona jako łatwa i bardzo łatwa w 69,1% przypadków noworodków z premedykacją w stosunku do 78,5% przypadków noworodków bez premedykacji. W przeprowadzonym badaniu wśród 500 noworodków leczonych metodą LISA 102 (20,4%) otrzymało premedykację. Nie jest to odsetek wysoki, ale związany jest prawdopodobnie z faktem, że LISA jako nowa procedura na polskich oddziałach intensywnej terapii noworodka, sama w sobie budzi obawy, więc stosowanie leków, które mają możliwy wpływ na napęd oddechowych, napięcie mięśniowe oraz powodujące spadek ciśnienia jest mniej akceptowane. Wydaje się jednak, że istnieje konieczność stosowania tej procedury z premedykacją, a znalezienie odpowiedniego leku jest jeszcze przyszłością.

Ad. 4 FiO₂ before surfactant, but not time to surfactant, affects outcomes in infants with respiratory distress syndrome.

Terapia egzogennym surfaktantem to kamień milowy w leczeniu zespołu zaburzeń oddychania. Efekt leczenia surfaktantem jest istotnie związany z dawką leku, czasem jego podania oraz stanem noworodka w momencie podaży preparatu. Czas podaży surfaktantu jest powszechnie uważany za krytyczny, a koncepcja: im szybciej, tym lepiej, jest mocno ugruntowana. Ten punkt widzenia jest również poparty wieloma dowodami naukowymi. Jednak strategia podaży profilaktycznej surfaktantu w zespole zaburzeń oddychania, czyli jak najszybciej po urodzeniu, która przez pewien czas uważana była za standard leczenia ZZO, ostatecznie została odrzucona w późniejszych europejskich wytycznych dotyczących leczenia

wcześnieaków z zespołem zaburzeń oddychania. Okazało się, iż nie była ona skuteczniejsza niż wczesna podaż ratunkowa. Zasugerowano idee optymalnego okna czasowego dla podaży surfaktantu, ale nigdy nie zostało ono ostatecznie zdefiniowane. Obecnie głównym kryterium podaży surfaktantu jest wielkość zapotrzebowania na tlen w mieszaninie oddechowej, które pozwoli utrzymać prawidłowe poziomy utlenowania krwi. Próg FiO_2 wynoszący 0,3, został uznany za optymalny wyznacznik terapii surfaktantem. Biorąc pod uwagę fakt, że dawka 200mg/kg surfaktantu jest czynnikiem stałym i jest powszechnie stosowana w Polsce, pozostałe dwa czynniki, czyli czas do podaży surfaktantu oraz wartość FiO_2 przed jego podażą, można uznać za potencjalnie decydujące o wynikach leczenia zespołu zaburzeń oddychania. Podstawowym celem tej analizy było ustalenie, który z tych dwóch czynników jako czynnik niezależny ma znaczący wpływ na potrzebę wczesnej wentylacji mechanicznej oraz potrzebę wentylacji mechanicznej w dowolnym momencie podczas przebiegu leczenia. Celem drugorzędym było ustalenie jak szybko po urodzeniu i na jakim poziomie FiO_2 podaje się surfaktant w codziennej praktyce.

Była to analiza post hoc danych z prospektywnego badania 500 wcześniaków leczonych z powodu zespołu zaburzeń oddychania nieinwazyjną metodą podaży surfaktantu LISA. Praca przeprowadzona była w 31 oddziałach intensywnej terapii noworodka III stopnia referencyjności. Kluczowym punktem w tej analizie było niepowodzenie leczenia ZZO metodą LISA i konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej do 72 godziny życia lub stosowanie wentylacji mechanicznej w dowolnym momencie leczenia. Aby ocenić wpływ czasu od porodu do podania surfaktantu i wartość FiO_2 przed podaniem leku na występowanie pierwszorzędowych punktów końcowych zastosowano modele wieloczynnikowej regresji logistycznej. Zabieg LISA wykonano u 500 wcześniaków, z których większość nie była premedykowana (79%). Przed procedurą podaży surfaktantu na wsparciu oddechu własnego metodą nCPAP znajdowało się 40% noworodków, na wspomaganie w formie BiPAP (bilevel CPAP) 39% a na nieinwazyjnej wentylacji nosowej NIPPV (non invasive positive pressure ventilation), która była stosowana jako podstawowa lub dodatkowa - 24%. Leczenie zespołu zaburzeń oddychania przy zastosowaniu wsparcia oddechu własnego oraz nieinwazyjnej metody podaży surfaktantu wymagające zastosowania wentylacji mechanicznej w ciągu 72 godzin nie powiodło się u 114 z 500 wcześniaków, co stanowiło 22,8%. Konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej w dowolnym momencie hospitalizacji dotyczyła kolejnych 41 wcześniaków (8,2%), czyli razem grupa wymagająca zastosowania wentylacji mechanicznej objęła 155 pacjentów (31%). Nie stwierdzono korelacji pomiędzy FiO_2 przed

podaniem surfaktantu a czasem do jego podania. Wielowymiarowy model regresji potwierdził istotny związek pomiędzy FiO_2 przed niepowodzeniem podaży surfaktantu metodą LISA. Podanie leku na wyższym poziomie FiO_2 było związane z wyższym ryzykiem wentylacji mechanicznej przed upływem 72 godzin życia, a szanse wzrastały o 3% na każdy 0,01 przyrostu FiO_2 w mieszaninie oddechowej. Podobny związek stwierdzono dla konieczności stosowania wentylacji mechanicznej w każdym momencie hospitalizacji, gdzie szansa ta wzrastała o 2,4% na każdy 0,01 FiO_2 wzrostu przed podażą surfaktantu. Wskaźnik niepowodzenia LISA różnił się w zależności od FiO_2 przed podażą leku w zakresie od 18% przy $FiO_2 < 0,30$ do 56% przy $FiO_2 > 0,70$. Czas do podania surfaktantu od urodzenia wynosił średnio 2,1 godziny i nie był on niezależnym czynnikiem ryzyka całej procedury LISA, jak również konieczności stosowania wentylacji mechanicznej w dowolnym momencie hospitalizacji. Wyniki kliniczne u wcześniaków z niepowodzeniem procedury LISA wskazują, iż grupa ta wymagała wielokrotnych podań surfaktantu, takich przypadków w grupie z niepowodzeniem było aż 240 (48%). W porównaniu do niższych wartości $FiO_{2(0,30)}$ przed podażą surfaktantu, wyższe $FiO_2 (> 0,60)$ wiązało się z częstszym niepowodzeniem metody LISA (46% vs 20%) i dłuższym czasem trwania wentylacji mechanicznej (średnio 7 vs 3 dni). Konieczność stosowania wentylacji mechanicznej do 72 godziny życia wiązała się również z wyższą częstością krwawień dokomorowych (IVH), w tym ciężkich (11 vs 2%) i zwiększoną śmiertelnością wewnątrzszpitalną (17 vs 1%).

W przedstawionym badaniu wskazano, że to wartość FiO_2 przed podaniem surfaktantu, ale nie czas od urodzenia do podania leku, ma wpływ na konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej u wcześniaków z zespołem zaburzeń oddychania. Wydaje się być to ważnym odkryciem w erze coraz powszechniejszego stosowania nieinwazyjnych technik podaży surfaktantu o potencjalnie dużych implikacjach klinicznych. Czas podaży surfaktantu w zespole zaburzeń oddychania jest dobrze znanym czynnikiem związanym z sukcesem terapii. Wczesne (w ciągu 2 godzin) podanie surfaktantu w porównaniu do późnego leczenia wiąże się z niższą śmiertelnością noworodków i mniejszym ryzykiem uszkodzenia płuc oraz rozwoju dysplazji oskrzelowo-płucnej. W naszej analizie, czas nie miał wpływu na wynik leczenia, jakim była potrzeba wentylacji mechanicznej. Chociaż wcześniejsze rekomendacje podkreślają rolę czasu przy podjęciu decyzji o podaży surfaktantu, zostały one oparte na wynikach badań przeprowadzonych, gdy stosowanie wsparcia oddechu własnego od momentu porodu nie było powszechną praktyką, jak również rzadziej stosowano sterydy prenatalne. Ponadto w badaniach nad wpływem czasu podaży surfaktantu na wynik leczenia zespołu zaburzeń oddychania, lek

ten podawany był przez rurkę intubacyjną z krótkotrwałą wentylacją ręczną, ekstubacją i kontynuacją wentylacji nieinwazyjnej (technika INSURE). Ponieważ jednak nieinwazyjne metody podaży surfaktantu (bez intubacji) stają się coraz bardziej powszechne i wchodzi powoli jako standard postępowania z noworodkami z zespołem zaburzeń oddychania, kluczowe wydaje się zrozumienie, które czynniki mają wpływ na pozytywny wynik leczenia. W codziennej praktyce surfaktant podaje się zwykle w ciągu kilku godzin od urodzenia, w prezentowanym badaniu mediana czasu do podaży surfaktantu wynosiła 2,1 godziny życia. Brak wpływu czasu na wynik leczenia w tym materiale pokazuje, że surfaktant był podawany w optymalnych ramach czasowych. Wydaje się oczywiste, że nasilenie zaburzeń oddychania wpływa na skuteczność leczenia zespołu zaburzeń oddychania surfaktantem. W regresji logistycznej okazało się jednak, że zapotrzebowanie na tlen przed podaniem leku, a nie początkowa wartość FiO_2 znacząco korelowało z niepowodzeniem LISA. To odkrycie sugeruje, że nie wczesne nasilenie niewydolności oddechowej po porodzie, ale raczej brak poprawy po stabilizacji w pierwszych godzinach życia jest istotnym czynnikiem ryzyka niepowodzenia i konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej. W codziennej praktyce FiO_2 jest szeroko stosowanym parametrem dla oceny ciężkości niewydolności oddechowej i śledzenia dynamiki rozwoju zespołu zaburzeń oddychania. Ponieważ nieinwazyjna wentylacja jest obecnie stosowana do stabilizacji na sali porodowej u ponad 80% noworodków, czynniki niepowodzenia nCPAP nabierają dodatkowego znaczenia. W naszym badaniu potwierdzono skojarzenie wartości FiO_2 z potrzebą eskalacji terapii zespołu zaburzeń oddychania i wskazano, że wraz ze wzrostem zapotrzebowania na tlen przed podażą surfaktantu wzrasta ryzyko niepowodzenia jakim jest konieczność stosowania wentylacji mechanicznej. W związku z powyższym istotne znaczenie przy podejmowaniu decyzji co do leczenia ZZO ma poziom FiO_2 .

Ad. 5 Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants: Possible Impact of Surfactant Application Techniques.

W grupie noworodków urodzonych przedwcześnie główną przyczyną zachorowalności i umieralności jest zespół zaburzeń oddychania. Do niedawna jedynym standardem postępowania w przypadku niewydolności oddechowej spowodowanej niedoborem surfaktantu była intubacja, dotchawicze podanie surfaktantu przez rurkę intubacyjną, a następnie mechaniczna wentylacja trwająca zwykle przez kilka dni. Metoda ta wiązała się ze

znacznym ryzykiem wczesnych i odległych uszkodzeń płuc. Wdrożenie i powolne wprowadzanie w praktyce klinicznej mniej inwazyjnych metod wsparcia oddechu własnego noworodka skutecznie zmniejszyło ryzyko następowych powikłań. Krok ten pozwolił również na zmianę podejścia do podaży surfaktantu na mniej inwazyjną. Pojawiła się technika INSURE (intubacja, surfaktant, ekstubacja), która w znaczący sposób przyczyniła się do poprawy wyników leczenia zespołu zaburzeń oddychania w tej grupie pacjentów. Ponieważ w obecnej dobie ponad 80% noworodków urodzonych przedwcześnie otrzymuje wsparcie oddechu własnego już bezpośrednio na sali porodowej, pojawiła się jeszcze mniej inwazyjna metoda podaży surfaktantu, określana mianem LISA (Less Invasive Surfactant Administration). Zaletą tej metody jest możliwość podania surfaktantu bez konieczności intubacji przy kontynuowaniu wsparcia oddechu własnego. Na podstawie ostatnich badań uważa się, że technika ta zmniejsza częstość wentylacji mechanicznej i skraca jej czas, zmniejsza również występowanie dysplazji oskrzelowo-płucnej.

Celem tego retrospektywnego badania było porównanie skuteczności tych trzech technik podawania surfaktantu stosowanych w leczeniu niewydolności oddechowej w przebiegu zespołu zaburzeń oddychania. Ocenie poddano również częstość występowania po każdej z metod najczęstszych powikłań. Grupa badana składała się z 198 wcześniaków z niewydolnością oddechową spowodowaną zespołem zaburzeń oddychania. Przeprowadzona została retrospektywna analiza wyników leczenia w zależności od zastosowanego sposobu podaży surfaktantu. Zdefiniowano trzy grupy pacjentów: grupa 1 – noworodki, u których podano surfaktant na wentylacji mechanicznej, a następnie ją kontynuowano do momentu uzyskania parametrów wentylacji pozwalających na ekstubację (grupa MV), grupa 2 – wcześniaki po podaniu surfaktantu metodą INSURE, grupa 3 – noworodki, które otrzymały surfaktant za pomocą metody LISA. Oceniano przeżywalność, konieczność intubacji dotchawiczej, całkowity czas wspomaganie oddechu, czas trwania wentylacji mechanicznej, częstość powikłań płucnych takich jak odma opłucnowa i krwawienie z płuc oraz występowanie dysplazji oskrzelowo-płucnej. Oceniono również częstość występowania powikłań terapii takich jak: krwawienie do ośrodkowego układu nerwowego, leukomalacji okołokomorowa, przetrwały przewód tętniczy Botalla, retinopatii wcześniaczej oraz martwiczego zapalenia jelit.

Stopień zespołu zaburzeń oddychania oceniano na podstawie zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej. Różnica w częstości występowania łagodnej postaci ZZO nie była istotna pomiędzy grupami MV i INSURE. (61,2% vs 78,3%), natomiast różniła się istotnie pomiędzy grupą MV a LISA (61,2% vs 93,9%). Zaobserwowano również istotną statystycznie różnicę

między grupami w częstości występowania ciężkiego ZZO. Występował on z częstością 38,8% w grupie MV, 21,7 % w grupie INSURE i 6,1% w grupie LISA. Ta różnica w częstości występowania ciężkiego zespołu zaburzeń oddychania może wynikać z faktu, że w grupie wentylacji mechanicznej wiek ciążowy był najniższy (26,1 tydzień ciąży), a także z braku sterydoterapii prenatalnej u części pacjentek. Profilaktycznie podano (do 15 min po porodzie) surfaktant u 54% wcześniaków z grupy MV, 76% pacjentów z grupy INSURE i 42% noworodków z grupy LISA. Konieczność ponownego podania surfaktantu (druga dawka) była istotnie niższa w grupie INSURE, niż w grupie MV. Liczba dni, w których pacjenci z grup badanych wymagali tlenoterapii była najmniejsza w grupie LISA, ale różnica ta nie była istotna. Dysplazja oskrzelowo-płucna będąca jednym z najczęstszych negatywnych skutków stosowania wentylacji mechanicznej i długotrwałej tlenoterapii była najniższa w grupie leczonej LISA 32,4%, 44% MV i 49,2% INSURE. Odma opłucnowa występowała istotnie rzadziej zarówno w grupie INSURE jak i LISA niż w grupie MV (2,9% vs 3,3% vs 9,6%). Częstość występowania krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego (niezależnie od stopnia zaawansowania) była najwyższa w grupie INSURE 46,7%, gdy w grupie noworodków z wentylacją mechaniczną wynosiła 35%, a w grupie LISA 26,5%. Zaobserwowano istotną różnicę w częstości występowania ciężkich krwawień (stopień III i IV) na korzyść pacjentów z grupy LISA w stosunku do grupy MV (2,9% vs 20,4%).

Badanie wykazało, że zarówno metody INSURE jak i LISA podawania surfaktantu można uznać za bezpieczną i skuteczną w leczeniu zespołu zaburzeń oddychania. Zgodnie z większością wcześniejszych badań również w naszych badaniach czas uzależnienia od tlenoterapii był istotnie krótszy w grupie LISA, niż w pozostałych grupach badanych. Również częstość występowania BPD (bronchopulmonary dysplasia) była w grupie LISA najniższa. Może to wynikać z faktu, że technika ta pozwala na kontynuowanie nieinwazyjnego wspomaganie oddychania podczas całej procedury podawania surfaktantu. Wskazuje to, iż jest to czynnik zapobiegający urazom płuc wynikającym z wentylacji mechanicznej o dowolnym czasie jej trwania. Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości występowania PDA (patent ductus arteriosus), choć potrzeba leczenia chirurgicznego była istotnie mniejsza w grupie LISA, niż w pozostałych grupach.

Podsumowując, powyższe badanie należy stwierdzić, że nieinwazyjne metody podaży surfaktantu, takie jak LISA i INSURE są bezpieczne i skuteczne w leczeniu niewydolności oddechowej w przebiegu zespołu zaburzeń oddychania, a profilaktyczne podanie surfaktantu na sali porodowej metodami nieinwazyjnymi jest korzystne dla pacjenta i zmniejsza szansę na

konieczność podania drugiej dawki surfaktantu. Praca wskazała również, iż nieinwazyjne metody leczenia ZZO zmniejszają częstość dysplazji oskrzelowo-płucnej i nie mają istotnego wpływu na wzrost częstości występowania innych powikłań.

D. Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej

Zgodnie z załączoną analizą bibliometryczną przeprowadzoną przez Bibliotekę Główną Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego mój dorobek naukowy jako autora lub współautora obejmuje:

13 prac naukowych oryginalnych pełnotekstowych (po doktoracie) 790 pkt. **MNiSW, IF = 27,942**

44 prace naukowe oryginalne pełnotekstowe (po doktoracie) 199 pkt. **MNiSW**

6 opisów przypadków 23 pkt. **MNiSW**

8 prac poglądowych 46 pkt. **MNiSW**

1 praca z udziałem w badaniu wielośrodkowym 200 pkt **MNiSW, IF = 91,253**

Łączny IF = 119,195; MNiSW 1258

Liczba cytowań bazy Scopus z dnia 21.04.2022 roku (bez autocytowań) = **111**

Indeks Hirscha z bazy Scopus z dnia 21.04.2022 roku = **7**

V. Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo badawczych

Nowacka U, Kosińska-Kaczyńska K, Krajewski P. Predictive Accuracy of Singleton versus customized twin growth chart for adverse perinatal outcome: a cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021; 18(2016): 1-10.

Celem pracy była ocena wpływu wzrostu płodu w ciążach bliźniaczych w odniesieniu do wielkości płodów w ciążach pojedynczych na częstość występowania powikłań noworodkowych u bliźniąt małych w stosunku do wieku ciążowego (SGA – small for gestational age). Przeprowadzono analizę ciąż bliźniaczych z ustaloną kosmówką, ze szczególnym uwzględnieniem poporodowych niekorzystnych wyników u noworodków

sklasyfikowanych jako SGA. Masę urodzeniową noworodka oceniono porównawczo za pomocą zarówno pojedynczych, jak i bliźniaczych centylowych siatek wzrostu. Zbiór danych obejmował 322 pary bliźniąt, w tym 247 przypadków ciąży dwukosmówkowych i 75 przypadków jednokosmówkowych ciąży dwuowodniowych. Korzystanie z wykresu przeznaczonego dla ciąży bliźniaczych pozwalało przewidywać powikłania noworodkowe w grupie SGA z większą czułością i miało lepszą pozytywną wartość predycyjną w odniesieniu do zachorowalności poporodowej. Na podstawie powyższej pracy wyciągnięto wnioski, że szacowanie wzrostu bliźniąt za pomocą dostosowanych wykresów zapewnia lepsze prognozowanie niepożądanych zdarzeń u noworodków w grupie SGA, a tym samym może determinować podejście prenatalne do intensywnej opieki noworodkowej.

Deprest JA, Benachi A, Gratacos E, Nicolaides K, Berg C, Persico N, Belfort M, Gardener G, Ville Y, Johnson A, Morini F, Wielgoś M, Van Calster B, DeKoninck P, TOTAL Trial for Moderate Hypoplasia Investigators [m.in. **Krajewski P**]. Randomized Trial of Fetal Surgery for Moderate Left Diaphragmatic Hernia. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385(2): 119-129.

Fetoskopowa endoluminalna okluzja tchawicy (FETO - Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion) wiąże się ze zwiększonym przeżyciem poporodowym u niemowląt z ciężką hipoplazją płuc z powodu izolowanej wrodzonej przepukliny przeponowej po lewej stronie, brakuje jednak danych, pozwalających określić jej wpływ na stan zdrowia niemowląt z umiarkowanym nasileniem wady. W tym otwartym badaniu przeprowadzonym w wielu ośrodkach mających doświadczenie w FETO i innych rodzajach chirurgii prenatalnej losowo przydzielono kobiety noszące płody pojedyncze z umiarkowaną izolowaną wrodzoną przepukliną przeponową po stronie lewej w stosunku 1:1, do FETO w 30 do 32 tygodniu ciąży lub do standardowej opieki w ciąży. Po obu zabiegach następowała standaryzowana opieka poporodowa. Głównymi punktami końcowymi były: przeżycie noworodka do wypisu z oddziału intensywnej terapii noworodków oraz przeżycie bez suplementacji tlenem w wieku 6 miesięcy. W analizie obejmującej 196 kobiet, 62 z 98 niemowląt w grupie FETO (63%) i 49 z 98 niemowląt w grupie opieki wyczekującej (50%) przeżyło do wypisu (IR 1,27; 95%). W wieku 6 miesięcy 53 z 98 niemowląt (54%) w grupie FETO i 43 z 98 niemowląt (44%)

w grupie opieki oczekującej żyło bez suplementacji tlenem (IR 1,23; 95%). Częstość występowania przedwczesnego pęknięcia błon płodowych przed porodem była wyższa wśród kobiet w grupie FETO, niż wśród kobiet w grupie oczekującej (44% vs 12%; IR 3,79; 95%), podobnie jak częstość przedwczesnych porodów (odpowiednio 64% vs 22%; RR 2,86; 95%), ale FETO nie wiązał się z żadnymi innymi poważnymi powikłaniami matczynymi. Stwierdzono dwa spontaniczne zgony płodów (po jednym w każdej grupie) bez oczywistej przyczyny i jeden zgon noworodka związany z usunięciem balonu. Badanie z udziałem płodów z umiarkowaną wrodzoną przepukliną przeponową po lewej stronie nie wykazało istotnej przewagi FETO wykonanej w 30-32 tygodniu ciąży w stosunku do opieki wyczekującej w odniesieniu do przeżycia do wypisu lub konieczności suplementacji tlenem po 6 miesiącach. FETO zwiększył ryzyko przedwczesnego, przedporodowego pęknięcia błon płodowych i porodu przedwczesnego.

Strzałko B, Karowicz-Bilińska A, Wyka K, **Krajewski P**, Kęsiak M, Kociszewska-Najman B. Serum S100B protein concentrations in SGA/FGR newborns. *Ginekologia Polska*. 2021;1-14.

Ograniczenie wzrostu płodu (IUGR) wiąże się z przewlekłym niedotlenieniem płodu, złym wynikiem okołoporodowym i zwiększoną śmiertelnością okołoporodową. Na chwilę obecną brak jest wiarygodnych metod wykrywania uszkodzeń komórek ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w tej grupie pacjentów. Stwierdzenie zwiększonego stężenia białka wiążącego wapń (S100B) w płynach biologicznych niemowląt po uszkodzeniu mózgu potwierdzają zastosowanie S100B jako biochemicznego markera uszkodzenia OUN z grupie noworodków z IUGR. Celem pracy była ocena stężenia S100B we krwi u noworodków małych dla wieku ciążowego (SGA) i odpowiednich dla wieku ciążowego (AGA) oraz ocena przydatności S100B we wczesnym wykrywaniu hipoksji. Badania prowadzono w okresie od listopada 2011 do kwietnia 2014 roku. Oznaczono poziom białka S100B w surowicy krwi pępowinowej pobranej od noworodków po urodzeniu. Dokonano przeglądu dokumentacji medycznej matek noworodków objętych badaniem pod kątem nadciśnienia indukowanego ciążą (PIH), stanu przedrzucawkowego, palenia papierosów przez matkę podczas ciąży oraz nieprawidłowości w badaniu ultrasonograficznym w zakresie przepływów w tętnicy pępowinowej (UA). Badanie przeprowadzono na 88 noworodkach SGA i 80 noworodkach

AGA. Mediana stężenia białka S100B w grupie badanej SGA była istotnie wyższa niż w grupie kontrolnej AGA ($p < 0,001$). Stężenie S100B w surowicy krwi pępowinowej u noworodków z SGA z prawidłowymi wynikami prenatalnymi UA Doppler ($n = 32$) nie różniło się od stężenia u noworodków SGA z nieprawidłowymi prenatalnymi wynikami UA Doppler ($n = 25$) ($p = 0,74$), ale było znacznie wyższe, niż u noworodków AGA ($p < 0,001$). W wyniku przeprowadzonych badań wyciągnięto wniosek, że podwyższony poziom białka S100B we krwi pępowinowej pobranej od noworodków z SGA może być pomocny we wczesnym wykrywaniu podwyższonego ryzyka poporodowych zaburzeń neurologicznych u noworodków.

Kosiński P, **Krajewski P**, Wielgoś M, Jezela-Stanek A. Nonimmune Hydrops Fetalis-Prenatal Diagnosis, Genetic Investigation, Outcomes and Literature Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9(6): 1-8.

Artykuł jest przeglądem wyników i omówieniem genetycznej i niegenetycznej etiologii nieimmunologicznego obrzęku płodu, w celu wsparcia różnicowej oceny ultrasonograficznej i genetycznej oraz poradnictwa rodzinnego. To jednośrodkowe badanie obejmuje wszystkie przypadki nieimmunologicznego obrzęku płodu zdiagnozowanego prenatalnie w latach 2009-2019 w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii. W badaniu tym wykorzystano dwa źródła danych (prenatalne i noworodkowe) w celu porównania i podsumowania wyników. Zebrano dane z badań genetycznych i USG. W sumie zbadano 33 ciężarne kobiety z rozpoznaniem prenatalnie nieimmunologicznym obrzękiem płodu. Dane obejmowały 30 przypadków ciąży pojedynczych (91%) i 3 przypadki (9%) ciąży bliźniaczych. Przeżyło 14 noworodków (43%), odnotowano 7 przypadków zgonów poporodowych (21%), 4 przypadki śmierci wewnątrzmacicznych płodów (12%), 4 przypadki przerwania ciąży (12%) i 4 kobiety bez obserwacji (12%). Całkowita liczba ciąży pojedynczych z prawidłowymi chromosomami wyniosła 29 (88%), a anatomiczną nieprawidłowość wykryto w badaniu ultrasonograficznym u 14 płodów. Szansa przeżycia była najwyższa w przypadku izolowanego, idiopatycznego obrzęku płodu, który w większości przypadków był spowodowany niewykrywalnym zakażeniem wewnątrzmacicznym. W wielu przypadkach diagnozy nie można było postawić

w czasie ciąży. Każdy przypadek nieimmunologicznego obrzęku płodu należy zatem analizować indywidualnie.

Romańska J, Margas W, Bokiniec R, **Krajewski P**. Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a protocol for a non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ Open*. 2019; 9(9):1-6

Praca była przedstawieniem projektu badawczego, którego celem była ocena optymalnego czasu usunięcia linii centralnych stosowanych do żywienia pozajelitowego u wcześniaków. Celem pracy było ustalenie, czy wcześniejsze usunięcie linii centralnej nie jest gorsze od jej usunięcia po osiągnięciu pełnego spożycia dojelitowego, z punktu widzenia wzrostu wcześniaków. Do badania zakwalifikowane zostały wcześniaki o bardzo niskiej masie urodzeniowej (<1500g). Kwalifikujące się niemowlęta zostały losowo przydzielone w równych proporcjach do dwóch grup. W grupie interwencyjnej linie centralne zostały usunięte, gdy niemowlęta osiągnęły 100 ml/kg/dzień podaży dojelitowej. W grupie kontrolnej linie centralne zostały usunięte, gdy niemowlęta osiągnęły 140 ml/kg/dzień podaży dojelitowej (pełne spożycie dojelitowe). Pierwszorzędową miarą wyniku była różnica między dwiema grupami pod względem masy ciała w wieku 36 tygodni wieku korygowanego. W chwili obecnej wyniki pracy przygotowywane są do publikacji.

Borszewska-Kornacka MK, Gulczyńska E, Kostuch M, Korbal M, **Krajewski P**. Antenatal corticosteroids and respiratory distress syndrome-the first Polish national survey. *Ginekologia Polska*. 2016,87(7):498-503

To retrospektywne badanie miało na celu ocenę częstości i właściwego stosowania przedporodowej terapii korykosteroidami oraz jej wpływu na występowanie i leczenie zespołu zaburzeń oddychania (ZZO) i jego powikłań. Retrospektywną ocenę przeprowadzono przy użyciu standardowych narzędzi badawczych: kwestionariusza częstotliwości stosowania korykosteroidów prenatalnych w wybranych ośrodkach oraz danych dotyczących

noworodków. Zakwalifikowano łącznie 987 noworodków urodzonych w wieku ≤ 32 . tygodnia ciąży, leczonych w 54 ośrodkach (w tym 42 ośrodkach referencyjnych trzeciego stopnia i 12 ośrodkach drugiego stopnia) w okresie 6 miesięcy w 2013 roku. Grupa badana składała się z 749 noworodków, których matki otrzymywały sterydy przed porodem. W grupie noworodków, których matki nie dostały steroidoterapii prenatalnej znalazło się 238 noworodków. Kortykosteroidy przed porodem podano u 75,89% noworodków z grupy badanej, przy czym 79% i 21% otrzymało odpowiednio jeden lub dwa kursy. Dzieci, których matki otrzymywały prenatalne steroidy, charakteryzowały się mniej rozległymi zmianami radiologicznymi typowymi dla zespołu zaburzeń oddychania (ZZO) i rzadziej wymagały terapii surfaktantem (70% vs. 78%; $p = 0,0143$). W grupie dzieci poddawanych sterydoterapii prenatalnej odsetek dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) był niższy (13,27% vs 18,63%) ($p = 0,0881$). Śmiertelność wyniosła odpowiednio 20,91% i 10,81% w grupie kontrolnej i badanej ($p = 0,0001$). Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziliśmy, że odsetek stosowania steroidoterapii prenatalnej w ośrodkach II i III stopnia w Polsce jest niezadowalająco niski (76%). Kortykosteroidy prenatalne wykazały wysoką skuteczność w zmniejszaniu ciężkich postaci ZZO, mniejsze zapotrzebowanie na terapię surfaktantem oraz zmniejszenie BPD i śmiertelności.

Krajewski P, Sieroszewski P, Karowicz-Bilinska A, Kmiecik M, Chudzik A, Strzałko-Głowska B, Kwiatkowska M, Pokrzywnicka M, Wyka K, Chłapiński J, Kamiński M, Więckowska K. Assessment of interleukin-6, interleukin-8 and interleukin-18 count in the serum of IUGR newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014 Jul;27(11):1142-5.

Celem pracy była ocena stężeń interleukiny-6 (IL-6), interleukiny-8 (IL-8) i interleukiny-18 (IL-18) w surowicy noworodków z rozpoznaniem wewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu (IUGR) w porównaniu do stężeń w surowicy noworodków o masie ciała odpowiedniej do wieku ciążowego (AGA). Prospektywne badanie przeprowadzono w Klinice Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2010-2011. Badana grupa składała się z 50 hipotroficznym, donoszonym noworodków z ciąż pojedynczych (średnia masa ciała: 2329 ± 287 g); grupa kontrolna, obejmująca 50 noworodków z masą ciała odpowiednią do wieku ciążowego (AGA) (średnia waga: 3544 ± 2161 g). Dzieci z obu grup

uzyskały średni wynik punktacji w skali Apgar 9 punktów. Stężenia analizowanych cytokin oznaczono w okresie 4-6 godzin po urodzeniu. Do określenia stężeń interleukin zastosowano test immunoenzymatyczny (ELISA). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, iż stężenia IL-6 i IL-18 były istotnie podwyższone w grupie IUGR w porównaniu z grupą kontrolną. Pozwoliło to nam stwierdzić, że podwyższony poziom IL-6 i IL-18 w grupie IUGR w porównaniu z grupą kontrolną świadczy o istnieniu stanu zapalnego w procesie rozwoju IUGR, dlatego badania przesiewowe oceniające poziom interleukin IL-6 i IL-18 mogą być klinicznie przydatne w przewidywaniu wystąpienia IUGR i zapobieganiu mu.

Kalinka J, **Krajewski P**, Sobala W, Wasiele M, Brzezińska-Błaszczak E. The association between maternal cervicovaginal proinflammatory cytokines concentrations during pregnancy and subsequent early-onset neonatal infections. *J. Perinat. Med.* 2006 Vol. 34 nr 5 s. 371-377.

Celem pracy było zbadanie związku pomiędzy stężeniem wybranych cytokin prozapalnych (IL-1alfa, IL-1beta, IL-6 i IL-8) w płynie szyjkowo-pochwowym, mierzonym w połowie ciąży, a ryzykiem wystąpienia infekcji u noworodków o wczesnym początku. Płyny szyjkowo-pochwowe pobrano z kohorty 114 ciężarnych kobiet w 22-34 tygodniu ciąży. Próbkę analizowano pod kątem stężeń wybranych cytokin prozapalnych przy użyciu standardowej techniki ELISA. Mikrobiologię dolnych dróg rodnych rozpoznawano metodą barwienia Grama według kryteriów Spiegla oraz posiewów. Średni wiek ciążowy w momencie pobrania próbki wynosił 29,0 tygodni. Średni czas między pobraniem próbki, a porodem wyniósł 9,3 (SD 4,7) tygodni. Bakteryjne zapalenie pochwy (BV) rozpoznano u 27,2% badanych, a *M. hominis* i *U. urealyticum* odpowiednio u 22,8% i 26,3%. Spośród 114 badanych kobiet 20 (17,5%) urodziło noworodki z EONI (early-onset neonatal infection). Mediana stężenia IL-1alfa, IL-1beta, IL-6 i IL-8 w szyjce macicy i pochwie nie różniła się między kobietami, które urodziły noworodki z EONI, a kobietami, które urodziły noworodki bez EONI. Kobiety z patologiczną mikroflorą dolnych dróg rodnych i niskim stężeniem IL-8 (poniżej 25. percentyla) w czasie ciąży przedstawiały istotne ryzyko urodzenia noworodków z infekcją o wczesnym początku (OR=4,9; 95%). Pacjentki z patologiczną mikroflorą dolnych dróg rodnych i niskim stężeniem więcej niż jednej cytokiny miały największe ryzyko urodzenia noworodka z EONI, OR=16,2, 95%. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdziliśmy, że pomiar cytokin w płynie

szykowo-pochwowym we wczesnej ciąży może być przydatny w przewidywaniu wystąpienia infekcji o wczesnym początku u noworodka tylko u ciężarnych z zakażeniem dolnych dróg rodnych. Niedostateczna odpowiedź immunologiczna maczycznych narządów płciowych, reprezentowana przez niskie stężenia cytokin prozapalnych, może stworzyć sprzyjające środowisko dla rozwijającej się infekcji i może prowadzić do późniejszego EONI.

Piotrowski A, Sobala W, **Krajewski P**. Ascites in infants with severe sepsis - treatment with peritoneal drainage. *Pediatr. Anesthesia* 2006 Vol. 16 nr 12 s. 1268-1273

Wodobrzusze u noworodków i niemowląt jest zwykle spowodowane niewydolnością serca i niedrożnością dróg moczowych lub dróg żółciowych. Celem tego badania było scharakteryzowanie naszych doświadczeń z wodobrzuszem jako powikłaniem sepsy. Zgromadziliśmy retrospektywnie i przeanalizowaliśmy dane pacjentów leczonych na oddziale intensywnej terapii uniwersyteckiego szpitala dziecięcego, u których wodobrzusze rozwinęło się podczas sepsy szpitalnej. U dziesięciu niemowląt przyjętych do oddziału w pierwszych 2 dniach życia posocznica rozwinęła się średnio 31,5 (+/-21,9) dnia po urodzeniu. Bakterie Gram-ujemne były organizmem sprawczym w dziewięciu przypadkach, a *Staphylococcus hemolyticus* w jednym. Z powodu sepsy konieczna była reintubacja i wentylacja mechaniczna. Wszyscy pacjenci otrzymywali antybiotyki o szerokim spektrum działania (w tym meropenem i cyprofloksacynę), transfuzje krwi, katecholaminy i dożylnie preparaty immunoglobulinowe. Wodobrzusze obserwowano średnio 13,5 dnia posocznicy (zakres 3-36). W leczeniu zastosowano ciągły drenaż jamy otrzewnej za pomocą cewnika wewnątrznaczyniowego umieszczonego w prawym dolnym kwadrancie brzucha. Średnia objętość drenowanego płynu wyniosła 44,7 (+/-20,4) ml/kg na dobę, drenaż kontynuowano przez średnio 5,5 (1-56) dnia. Jego zastosowanie umożliwiło znaczną redukcję parametrów respiratora w ciągu 24 godzin po jego wykonaniu. Nie wystąpiły poważne komplikacje związane z drenażem; przeżyło sześć z dziesięciu dzieci. Na podstawie przeprowadzonej analizy stwierdziliśmy, że wodobrzusze może rozwijać się u niemowląt z sepsą i powodować zaburzenia oddychania. Ciągły drenaż płynu otrzewnego przy użyciu cewnika dożylnego jest stosunkowo bezpieczną metodą terapii i może poprawić wymianę gazową.

VI. Informacje o szkoleniach, osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych, pracach badawczych oraz popularyzujących naukę.

A. Szkolenia

W trakcie swojej pracy zawodowej odbyłem wiele staży i szkoleń krajowych i zagranicznych. Do najważniejszych krajowych kursów i szkoleń podyplomowych należą:

1. Anestezjologia i Intensywna Terapia Dzieci, Kurs Doskonalący Łódź styczeń-marzec 1993
2. Intensywna Terapia Noworodków i Dzieci, kurs w Akademii Medycznej w Katowicach styczeń 1995
3. Zimowa Szkoła Neonatologii. „Wentylacja noworodka – surfactant” Szczyrk 1992
4. Zimowa Szkoła Neonatologii. „Dostępy żyłne u noworodka” Ustronie 1998
5. Międzynarodowa Organizacja Kształcenia Podyplomowego - IPOKRaTES and Harvard International – kurs z zakresu stanów zagrożenia życia u dzieci Katowice 2001
6. The Fetal Medicine Foundation – „Hot Topics in Fetal Medicine” – kurs prowadzony przez Kyprosa Nicolaidesa Łódź 06.10.2005
7. Międzynarodowa Organizacja Kształcenia Podyplomowego - IPOKRaTES and Harvard International – kurs z zakresu postępowanie na sali porodowej Kraków 2013

Odbyłem również staże i kursy zagraniczne:

1. Intensywna Terapia Noworodka, Oddział Intensywnej Terapii i Chirurgii Noworodka Szpitala Uniwersyteckiego w Rotterdamie (prof. Teboee) Rotterdam 6.01.1997 do 14.03. 1997 (9 tygodni) - pobyt na stażu pozwolił mi na poznanie nowych technik wentylacji noworodka oraz zapoznanie się z procedurą ECMO (Extra Corporeal Membrane Oxygenation).
2. Open Society Institute/Soros Foundations Salzburg Medical Seminars International uczestnictwo w szkoleniu na temat Emergency Care in Pediatric luty 2000 (tydzień) – w trakcie stażu przeszedłem kurs resuscytacji noworodków i dzieci oraz poznałem nowe procedury postępowania we wstrząsie septycznym i posocznicy u noworodków.

3. Intensywna Terapia Noworodka - Columbia Presbyterian Medical Center, Nowy York, kwiecień/czerwiec 2000 (9 tygodni) – pobyt pozwolił mi na zdobycie doświadczenia w zastosowaniu różnych form wsparcia oddechu własnego u przedwcześnie urodzonych noworodków.
4. Intensywna Terapia Noworodka – RJMS University Hospital Belfast, styczeń 2012 (dwa tygodnie) – staż pozwolił mi na zdobycie kolejnych doświadczeń w różnych sposobach podaży surfaktantu w leczeniu zespołu zaburzeń oddychania.

B. Prace badawcze

W trakcie mojej pracy w Klinice Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi uzyskałem zgodę komisji bioetycznej na wykonanie następujących prac badawczych:

1. Analiza skuteczności leczenia zespołu zaburzeń oddychania u noworodków przedwcześnie urodzonych, w zależności od zastosowanych metod podaży surfaktantu.
2. Podaż surfaktantu met. MIST vs INSURE u noworodków przedwcześnie urodzonych (≤ 32 dbd), spontanicznie oddychających z cechami zespołu zaburzeń oddychania.
3. Ocena poziomu białka S100B jako wczesnego markera hipoksji i ryzyka śmierci noworodka hipotroficznego w porównaniu z noworodkiem eutroficznym.
4. Wpływ płodowego zespołu odpowiedzi zapalnej (fetal inflammatory response syndrom FIRS), na przebieg okresu noworodkowego oraz rozwój zespołu zaburzeń oddychania, martwiczego zapalenia jelit, krwawień do ośrodkowego układu nerwowego, wczesnej posocznicy oraz dysplazji oskrzelowo-płucnej.
5. Ocena zdolności antyoksydacyjnej w płynie owodniowym u rodzących oraz ocena zależności z danymi dotyczącymi położnicy, parametrów krwi ciężarnej i stanem noworodka.

W trakcie mojej pracy w I Katedrze i Klinice Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego otrzymałem zgodę komisji bioetycznej na wykonywanie następujących prac badawczych:

1. Redukcja częstości antybiotykoterapii po wprowadzeniu schematu diagnostyki zakażeń o wczesnym początku opartego na monitorowaniu stanu klinicznego u noworodków o dojrzałości ≥ 35 t.c.

2. Stosowanie leków sedacyjnych w procedurze podawania surfaktantu metodą bez intubacji (LISA/MIST), randomizowane badanie porównujące dożylną ketaminę z podjęzykową glukozą.
3. Stosowanie leków sedacyjnych w procedurze podawania surfaktantu metodą bez intubacji (LISA/MIST): randomizowane badanie porównujące dożylną ketaminę z podjęzykową glukozą 30% z oceną stopnia sedacji przy użyciu stężenia kortyzolu w ślinie.
4. Porównanie wpływu usunięcia linii centralnej przy podaży enteralnej 100ml/kg/dobę vs 140ml/kg/dobę na wzrastanie noworodków urodzonych przedwcześnie z masą ciała <1500g - badanie z randomizacją.
5. Objętość krwi pobranej na posiew u noworodków – wielośrodkowa inicjatywa służąca poprawie jakości badania przez rutynowe ważenie próbek krwi.
6. Analiza stężenia białka S100B u dzieci z czynnikami ryzyka niedotlenienia wewnątrzmacicznego.
7. Analiza stężenia białka S100B u dzieci z cięż powikłanych niedokrwistością leczonych transfuzjami dopłodowymi.

C. Działalność dydaktyczna

Działalność dydaktyczna stanowiła i stanowi istotną część mojej pracy zawodowej. Od 2004 do 2014 roku pracowałem na stanowisku adiunkta I Katedry Ginekologii i Położnictwa Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, prowadząc zajęcia z neonatologii i intensywnej terapii noworodka dla studentów Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Od 2018 roku jestem zatrudniony na stanowisku adiunkta I Katedry i Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Prowadzę wykłady, zajęcia i seminaria z zakresu neonatologii dla studentów I Wydziału Lekarskiego, Wydziału Nauk o Zdrowiu oraz Oddziału Stomatologii. Jestem opiekunem Studenckiego Koła Naukowego. Prowadzę również szkolenia podyplomowe dla rezydentów z zakresu niewydolności oddechowej noworodka oraz leczenia surfaktantem. Jestem wykładowcą na kursach podyplomowych do specjalizacji z neonatologii oraz kursach doskonalących dla specjalistów neonatologii z zakresu niewydolności oddechowej i sposobów jej leczenia. Dotychczas byłem opiekunem naukowym 2 prac magisterskich oraz 4 prac licencjackich, zakończonych uzyskaniem tytułu magistra i licencjata w dziedzinie pielęgniarstwa i położnictwa. Czterokrotnie sprawowałem funkcję kierownika specjalizacji z neonatologii, a jednym

z moich specjalizantów był Pan prof. dr hab. n. med. Andrzej Piotrowski. Obecnie jestem kierownikiem dwóch specjalizacji z dziedziny neonatologii.

W roku 2020 byłem recenzentem w czasopiśmie Hematologia Polska.

D. Działalność popularyzująca naukę

Prowadzona przeze mnie działalność popularyzująca naukę obejmowała:

- prowadzenie edukacji dotyczącej postępowania na bloku porodowym z noworodkiem oraz podstaw resuscytacji noworodka,

- udział w projekcie „Poprawa opieki nad noworodkiem w województwie łódzkim”, który rozpoczął się w październiku 2008 roku. Projekt sfinansowany został ze środków Mechanizmu Finansowego Europejskiego Obszaru Gospodarczego oraz przez Ministerstwo Zdrowia. Koordynatorem projektu był prof. dr hab. n. med. Andrzej Piotrowski. Projekt o wartości 582 269 euro miał na celu zmniejszenie w czasie 3 lat swojego trwania umieralności noworodków oraz okołoporodowych powikłań u dzieci w województwie łódzkim. Program obejmował swym zasięgiem - zarówno dzięki szkoleniom organizowanym przez Oddział Intensywnej Terapii Instytutu Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, jak i system szkoleń zdecentralizowanych - 100 lekarzy oraz 250 pielęgniarek i położnych zatrudnionych w oddziałach noworodkowych w 25 szpitalach w województwie łódzkim. Założenia Projektu opierało się na przeszkoleniu wszystkich pracowników placówek medycznych w regionie zajmujących się opieką nad noworodkiem w zakresie resuscytacji krążeniowo-oddechowej z naciskiem położonym na naukę sprawnej intubacji i wentylacji noworodka.

- W latach 2007 – 2011 należałem do amerykańskiej organizacji PREBIC (PREterm BIRTH Collaborative) zajmującej się szeroko pojętym problemem porodu przedwczesnego. Głównym celem działania organizacji PREBIC jest stworzenie platformy naukowej służącej wymianie poglądów dotyczących problematyki porodu przedwczesnego, a także (w kooperacji z innymi organizacjami, takimi jak Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) czy March of Dimes) planowanie i realizacja międzynarodowych projektów badawczych przyczyniających się do zmniejszenia negatywnych skutków wcześniactwa na całym świecie.

- od 2007 do 2014 roku prowadziłem cykl szkoleń w większości oddziałów III stopnia referencyjności dotyczący nowych sposobów podaży surfaktantu oraz zmiany postępowania z ekstremalnie małym noworodkiem na sali porodowej.

E. Nagrody.

W roku 2011 otrzymałem nagrodę Marszałka Województwa Łódzkiego za wdrażanie innowacyjności w medycynie.

VII. Istotna aktywność naukowa realizowana w więcej niż jednej uczelni lub instytucji naukowej.

W latach 2005 - 2008 jako kierownik Oddziału Neonatologii i Intensywnej Terapii w I Katedrze i Klinice Ginekologii i Położnictwa w Uniwersytecie Medycznym w Łodzi współpracowałem z Instytutem Medycyny Pracy im. J. Nofera w Łodzi w projekcie wielośrodkowym oceniającym koszty intensywnej terapii noworodków niedonoszonych z posocznicą i bez niej. Efektem współpracy była publikacja w Postęпах Neonatologii w 2008 roku.

Od roku 2019 współpracuję z Kliniką Neonatologii Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu w realizacji projektu, porównującego wpływ usunięcia linii centralnej przy podaży enteralnej 100ml/kg/dobę vs 140ml/kg/dobę, na wzrastanie noworodków urodzonych przedwcześnie z masą ciała <1500g, w chwili obecnej wyniki pracy przygotowywane są do publikacji.

W obecnym roku Niklas Breindahl w imieniu EBN (European Board of Neonatology) zaproponował mi współpracę w stworzeniu metodologii i kursów dla neonatologów i pediatrów z całej Europy w dziedzinie podaży surfaktantu metodami nieinwazyjnymi w zespole zaburzeń oddychania.