

AUTOREFERAT

**w postępowaniu o nadanie stopnia doktora habilitowanego w dziedzinie nauk medycznych
i nauki o zdrowiu, w dyscyplinie nauki medyczne**



Tytuł osiągnięcia naukowego:

***Ocena skuteczności modyfikacji i suplementacji żywienia enteralnego u noworodków
urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży***

**Dr n. med. Joanna Seliga-Siwecka
Klinika Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka
Warszawski Uniwersytet Medyczny**

AUTOREFERAT

Spis treści

I.	Dane osobowe	3
II.	Posiadane dyplomy	3
III.	Informacja o dotychczasowym zatrudnieniu	3
IV.	Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn. zm.). Tytuł osiągnięcia naukowego i wykaz prac	4
	Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników	7
	Wnioski	15
	Możliwość wykorzystania wyników badań	16
V.	Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową realizowaną w więcej niż jednej uczelni 1. Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej.....	17
	2. Opis aktywności naukowej poza osiągnięciem, o którym mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy	18
VI.	Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych i popularyzujących naukę Aktywność akademicka i dydaktyczna.....	25
	Wystąpienia na zjazdach i sympozjach	27
	Recenzje prac naukowych:.....	29
	Staże naukowe	30
VII.	Inne Stypendia, granty	32
	Członkostwo w krajowych i międzynarodowych organizacjach naukowych	32
	Funkcja recenzenta w czasopismach naukowych	32

I. Dane osobowe

IMIĘ I NAZWISKO: Joanna Seliga-Siwecka

II. Posiadane dyplomy oraz tytuł rozprawy doktorskiej:

- 2004 • Dyplom lekarza Akademia Medycznej w Warszawie, I Wydział Lekarski (obecnie Warszawski Uniwersytet Medyczny)
- 2011 • Dyplom doktora nauk medycznych Warszawski Uniwersytet Medyczny I Wydział Lekarski. Tytuł rozprawy doktorskiej:

Wpływ zapalenia wewnątrzmacicznego u matek na występowanie powikłań u noworodków urodzonych przed 32 tygodniem ciąży

Promotor: prof. dr hab. med. Maria Borszewska-Kornacka

Recenzenci: prof. dr hab. med. Magdalena Rutkowska,
prof. dr hab. med. Mirosław Wielgoś

III. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych:

- 2019– Adiunkt w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2010–2019 Asystent w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny
- 2013–2015 Academic Fellow, Department of Neonatology, University of Ottawa, Ottawa, Kanada
- 2009–2010 Senior House Officer, Department of Neonatology University College Hospital, London, Wielka Brytania
- 2006–2010 Studia doktoranckie w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka, Warszawski Uniwersytet Medyczny

IV. Omówienie osiągnięć, o których mowa w art. 219 ust. 1 pkt. 2 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2021 r. poz. 478 z późn.zm.)

1. Tytuł osiągnięcia naukowego:

Ocena skuteczności modyfikacji i suplementacji żywienia enteralnego u noworodków urodzonych poniżej 32 tygodnia ciąży.

Osiągnięcie naukowe stanowi cykl ośmiu tematycznie powiązanych publikacji, wśród których w trzech jestem pierwszym autorem (MEiN = 260), a w czterech jestem korespondencyjnym autorem. Łączna wartość bibliometryczna cyklu publikacji składających się na osiągnięcie naukowe wynosi IF = 25,446, punktacja MEiN = 850.

Łączna wartość bibliometryczna prac jako pierwszy/korespondencyjny autor IF = 19,546; MEiN 730.

Wykaz prac:

- **Seliga-Siwecka Joanna**, Chmielewska Anna, Jasińska Katarzyna

Tytuł publikacji: Effect of targeted vs standard fortification of breast milk on growth and development of preterm infants (≤ 32 weeks): study protocol for a randomized controlled trial. IF 2,279; MEiN 100

- Wkład habilitanta: mój udział w powstaniu publikacji polegał na stworzeniu założenia pracy, zaprojektowaniu badania, przeanalizowaniu dotychczasowego piśmiennictwa, opracowaniu interwencji, rejestracji badania, przygotowania tabel i rycin, napisaniu, opracowaniu oraz korekcie ostatecznej wersji manuskryptu, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Rola wiodąca.

- **Seliga-Siwecka Joanna**, Chmielewska Anna, Fiałkowska Justyna

Tytuł publikacji: Effect of targeted vs standard fortification of breast milk on growth and development of preterm infants (≤ 32 weeks): results from an interrupted randomized controlled trial. IF 5,9; MEiN 140

- Wkład habilitanta: mój udział w powstaniu publikacji polegał na stworzeniu koncepcji oraz założenia pracy, postawieniu hipotezy badawczej, rekrutacji pacjentów, samodzielnym wykonywaniu analiz składu mleka kobiecego, przeanalizowaniu wyników, przygotowaniu tabel i rycin, napisaniu opracowania oraz korekcie ostatecznej wersji manuskryptu, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Rola wiodąca.

- **Seliga-Siwecka Joanna**, Chmielewska Anna, Fiałkowska Justyna
Tytuł publikacji: Preterm human milk analyses confirms that all components change within four weeks of life. IF 0.1; MEiN 140
 - Wkład habilitanta: mój udział w powstaniu publikacji polegał na stworzeniu koncepcji oraz założenia pracy, postawieniu hipotezy badawczej, zbieraniu i ujednoliceniu danych, przeanalizowaniu wyników, przygotowaniu tabel i rycin, napisaniu, opracowaniu oraz korekcie ostatecznej wersji manuskryptu, udzieleniu odpowiedzi na uwagi recenzentów. Rola wiodąca.

- Kołodziejczyk Alicja, Borszewska-Kornacka Maria, Seliga-Siwecka Joanna *
Tytuł publikacji: Monitored supplementation of vitamin D in preterm infants (MOSVID trial): study protocol for a randomised controlled trial. IF 2,067; MEiN: 70
 - Wkład habilitanta: mój udział w powstaniu publikacji polegał na wsparciu w stworzeniu koncepcji oraz założenia pracy, postawieniu hipotezy badawczej, przeanalizowaniu dotychczasowych publikacji, korekty tabel i rycin, wsparciu przy napisaniu opracowania oraz korekcie ostatecznej wersji manuskryptu, współredagowaniu.

- Kołodziejczyk-Nowotarska Alicja, Bokinić Renata, Seliga-Siwecka Joanna*
Tytuł publikacji: Benefits of prenatal and postnatal vitamin D supplementation. MEiN 20
 - Wkład habilitanta: mój udział w powstaniu publikacji polegał na wsparciu przy stworzeniu koncepcji oraz założenia pracy, postawieniu hipotezy badawczej, przeanalizowaniu wyników, korekcie przygotowanych tabel i rycin, napisaniu opracowania oraz korekcie ostatecznej wersji manuskryptu, współredagowaniu.

- Kołodziejczyk-Nowotarska Alicja, Bokiniec Renata Seliga-Siwecka Joanna*

Tytuł publikacji: Monitored supplementation of vitamin D in preterm infants: A randomized controlled trial. IF 6,704; MEiN 140

- Wkład habilitanta: mój udział w powstaniu publikacji polegał na współtworzeniu koncepcji oraz założenia pracy, postawieniu hipotezy badawczej, rekrutacji pacjentów, przeanalizowaniu uzyskanych wyników, przygotowanie tabel i rycin, napisaniu opracowaniu oraz korekcie ostatecznej wersji manuskryptu, współredagowanie.

- Romańska Justyna, Margas Wojciech, Bokiniec Renata, Krajewski Paweł, Seliga-Siwecka Joanna

Tytuł publikacji: 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. IF 2,496; MEiN 100

- Wkład habilitanta: mój udział w powstaniu publikacji polegał na współtworzeniu koncepcji oraz założenia pracy, postawieniu hipotezy badawczej, przeanalizowaniu wyników poprzednich publikacji, napisaniu opracowania oraz korekcie ostatecznej wersji manuskryptu, współredagowaniu.

- Romańska Justyna, Margas Wojciech, Bokiniec Renata, Krajewski Paweł, Seliga-Siwecka Joanna, Tomasz Wawrzoniak, Natalia Brunets, Ewa Adamska, Izabela Lehman, Tomasz Szczapa, Barbara Królak-Olejniak, Jan Modzelewski.

Tytuł publikacji: Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a non-inferiority randomised controlled trial. IF 5,9; MEiN 140

- Wkład habilitanta: mój udział w powstaniu publikacji polegał na rekrutacji pacjentów, przeanalizowaniu wyników, napisaniu opracowania oraz korekcie ostatecznej wersji manuskryptu.

Omówienie celu naukowego i osiągniętych wyników

Wprowadzenie

Co roku na świecie 7,35% dzieci rodzi się przedwcześnie, z czego prawie 15% przed 32 tygodniem ciąży. Po urodzeniu noworodki te rozwijają m.in. zaburzenia oddychania, zaburzenia termoregulacji oraz infekcję, w wyniku czego ich zapotrzebowanie energetyczne wynosi około 130 kcal/kg. Niedostateczna podaż substratów odżywczych może prowadzić do zewnątrzmacicznego zahamowania wzrostu oraz nieprawidłowego rozwoju neuromotorycznego.

W związku z powyższym konieczna jest optymalizacja odżywiania na każdym etapie żywienia parenteralnego, enteralnego oraz odpowiednia suplementacja witaminy D3.

W pierwszych dobach życia noworodki urodzone przedwcześnie żywione są głównie parenteralnie, stopniowo zwiększa się objętość żywienia dojelitowego, aż do osiągnięcia pełnej podaży dojelitowej. W tym okresie niemowlęta są wspomagane żywieniem pozajelitowym dostarczonym przez wkłucia centralne (*central line* CL). Umożliwia to podawanie bardziej skoncentrowanego żywienia pozajelitowego przez dłuższy czas. CL są nadal preferowane ze względu na optymalny dostęp dożylny u niemowląt o bardzo niskiej masie urodzeniowej. Badania wykazały długotrwały wpływ wczesnego żywienia na rozwój neurologiczny, przy czym niższe spożycie składników odżywczych koreluje z gorszymi wynikami. Z drugiej strony, dłuższa ekspozycja na żywienie pozajelitowe zwiększa ryzyko powikłań zakaźnych i mechanicznych związanych z cewnikami centralnymi. Zakażenie krwi związane z wkłuciem centralnym (*central line associated blood stream infection* CLABSI) to jedno z głównych powikłań stosowania cewników centralnych. Takie zakażenia wiążą się ze zwiększoną śmiertelnością, zachorowalnością, dłuższym czasem hospitalizacji i wyższymi kosztami szpitalnymi. Badania obserwacyjne wykazały również wyższe ryzyko długoterminowej zachorowalności wśród osób, które przeżyły sepsę noworodkową. Jednak optymalny moment usunięcia CL w odniesieniu do tolerowanej objętości mleka pozostaje niejasny. Ponadto, biorąc pod uwagę ograniczone dane oparte na dowodach, obecna praktyka kliniczna opiera się głównie na opiniach ekspertów.

Mleko kobiece (*Human Milk* – HM) jest optymalnym źródłem żywienia enteralnego.

Pomimo licznych udowodnionych korzyści, stężenie niektórych składników odżywczych w HM może być zbyt niskie, aby zaspokoić wysokie zapotrzebowanie energetyczne wcześniaków. W celu zapewnienia optymalnego wzrostu i rozwoju zaleca się wzbogacanie mleka kobiecego u wszystkich noworodków o bardzo niskiej masie urodzeniowej (< 1500 g masy urodzeniowej).

Istnieje kilka sposobów wzbogacania mleka kobiecego. *Standardowe* wzmacnianie zapewnia stałą podaż węglowodanów, tłuszczu i białka dodawanego do mleka matki na podstawie z góry zdefiniowanego składu mleka kobiecego w celu uzyskania zalecanych wartości odżywczych i jest najczęściej stosowane na oddziale intensywnej terapii noworodków (OITN). Jednak pomiary *in vivo* białka, glukozy i lipidów wykazują różnice międzysobnicze i wewnątrzsobnicze wśród Matek. *Zindywidualizowane* wzbogacanie mleka ludzkiego jest osiągane poprzez dodawanie wyłącznie składników odżywczych (białka, węglowodanów i tłuszczu) do mleka kobiecego w oparciu o wyniki regularnych analiz składu mleka kobiecego.

Podczas gdy standardowe wzbogacanie mleka kobiecego jest najczęściej stosowaną strategią na oddziale intensywnej terapii noworodków, nie uwzględnia ono znacznej zmienności składu mleka kobiecego u różnych matek i w różnych próbkach mleka od tej samej osoby. Nieuwzględnienie tej zmienności może prowadzić do niewystarczającej podaży energetycznej. Efekty zindywidualizowanego wzmacniania zostały ocenione w przeglądzie systematycznym i metaanalizie przez Fabrizio et al. Badanie to wykazało, że zindywidualizowane wzmacnianie poprawia krótkoterminowe wyniki przyrostu masy ciała, długości i obwodu głowy. Jednakże badania uwzględnione w tych analizach nie były jednolite. Do analizy zostały włączone różne schematy wzmacniania, od dodania jednego do dodania wszystkich trzech składników odżywczych. Ponadto różnice w liczbie personelu i w obciążeniu pracą między różnymi systemami opieki zdrowotnej, a także stosowanie preparatów różnych producentów, utrudniają wyciągnięcie jednoznacznych wniosków i wdrożenie wyników na całym świecie.

Kolejnym ważnym składnikiem żywienia enteralnego jest witamina D, która odgrywa ważną rolę w prawidłowym rozwoju szkieletu, a jej receptory znajdują się w większości tkanek. Dlatego odpowiednia suplementacja w okresie okołoporodowym i noworodkowym wpływa na ryzyko wystąpienia infekcji dróg oddechowych, posocznicy, alergii oraz na rozwój

umysłowy i behawioralny. Magazynowanie witaminy D u noworodków zależy w 50–70% od poziomu 25-hydroksywitaminy D [25(OH)D], którą noworodki otrzymały od matki w życiu płodowym. Jednak wcześniaki są podatne na niedobór witaminy D (*vitamin D deficiency* VDD) z powodu niedoboru witaminy D u matki i narażenia na dodatkowe czynniki ryzyka, takie jak długotrwałe żywienie pozajelitowe, nietolerancja wzmacniaczy i mieszanek mleka ludzkiego oraz cholestazę noworodkową. U wcześniaków VDD może prowadzić do choroby kości, którą opisuje się jako krzywicę wcześniaków, osteopenię wcześniaków lub metaboliczną chorobę kości (*metabolic bone disease* MBD). Niemniej jednak, wysokie dawki witaminy D podawane niemowlętom o niskiej masie urodzeniowej przy niedojrzałej filtracji nerkowej mogą prowadzić do toksycznych efektów wzrostu stężenia witaminy D z hiperkalcemią lub hiperkalciurią i powodować poważne choroby. Amerykańska Akademia Pediatrii (AAP) zaleca 200–400 IU/dzień witaminy D (ze wszystkich źródeł) dla wcześniaków. Natomiast Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dziecięcego (ESPGHAN) zaleca wyższe spożycie (800–1000 IU/dzień) w pierwszych miesiącach życia, aby zapobiec niedoborom spowodowanym wcześniactwem. W związku z tym stosowane są wyższe stężenia witaminy D, które mogą wpływać na działanie pozaszkieletowe. Jednak korzyści i bezpieczeństwo stosowania wyższych dawek pozostają kontrowersyjne. Odrębne wytyczne dla Europy Środkowej zalecają 400–800 IU/dzień od pierwszych dni życia wcześniaków, a następnie 400 IU/dzień od 40. tygodnia wieku postkonceptyjnego (PCA).

Dawkowanie witaminy D, jej bezpieczeństwo i skuteczność u wcześniaków pozostają kontrowersyjne, a jasne kryteria odpowiednich suplementacji nie zostały ustalone. Niektórzy eksperci zasugerowali nowe podejście do terapii poprzez monitorowanie suplementacji witaminą D. Jednak kliniczne znaczenie tego podejścia i długoterminowe efekty nie zostały zbadane w większości populacji wcześniaków.

Cel naukowy

Głównym celem niniejszego cyklu, wchodzącego w skład rozprawy habilitacyjnej, była ocena wpływu modyfikacji i suplementacji żywienia enteralnego u noworodków urodzonych poniżej 32. tygodnia ciąży na wyniki antropometryczne. Cel ten postanowiłam zrealizować przez zaprojektowanie i czynny udział w trzech badaniach z randomizacją.

Pierwsze badanie miało na celu ocenę wpływu czasu, w którym przerwano dostęp CL, na wyniki antropometryczne wcześniaków. Postawiliśmy hipotezę, że wcześniejsze usunięcie CL, czyli gdy niemowlę osiągnie 100 ml/kg/dzień podaży parenteralnej (grupa interwencyjna), nie będzie gorsze od jego usunięcia po osiągnięciu pełnego przyjmowania dojelitowego, zdefiniowanego jako moment, w którym niemowlę osiągnie 140 ml/kg/dzień przyjmowania żywienia enteralnego (grupa kontrolna) w odniesieniu do masy ciała wcześniaków w 36. tygodniu wieku postmenstruacyjnego.

W drugim badaniu postanowiłam ocenić, czy zastosowanie zindywidualizowanego wzmacniania pokarmu kobiecego poprawi tempo przyrostu masy ciała u wcześniaków urodzonych ≤ 32 . tygodniem ciąży.

W trzecim badaniu postanowiliśmy porównać skuteczność i bezpieczeństwo monitorowanej suplementacji witaminą D ze standardową suplementacją u wcześniaków urodzonych pomiędzy 24. a 32. tygodniem ciąży.

Opis osiągnięcia naukowego

By uzyskać odpowiedzi na postawione pytanie, brałam udział w zaprojektowaniu i przeprowadzeniu trzech badań z randomizacją, które zostały przeprowadzone w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego oraz Oddziale Klinicznym Neonatologii Kliniki Położnictwa i Ginekologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Dwa z trzech badań uzyskały finansowanie w ramach konkursu grantowego Fundacji Nutricia. Byłam kierownikiem badania, które dotyczyło zindywidualizowanej suplementacji pokarmu kobiecego oraz współbadaczem w projekcie oceniającym wczesne zakończenie żywienia parenteralnego u noworodków urodzonych przed 32. tygodniem życia.

Ad.

- **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.**
- **Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a non-inferiority randomised controlled.**

Żywienie parenteralne (dożylnie) dostarczane jest przez wkłucie centralne lub obwodowe.

Pozwala to na podaż wystarczającej ilości substratów energetycznych w jak najmniejszej objętości, tak aby zapewnić prawidłowy rozwój ośrodkowego układu nerwowego i odpowiedni przyrost masy ciała. Jednakże, zbyt długie (> 7 dni) stosowanie wkłuc centralnych niesie za sobą ryzyko infekcji odcewnikowych oraz zgonu. Decyzja o zakończeniu żywienia podejmowana jest przez lekarza prowadzącego, zwykle przy podaży enteralnej około 120 ml/kg/dobę. Zbyt wczesne zakończenie żywienia enteralnego, może wiązać się z niewystarczającą podażą substratów energetycznych. W literaturze brakowało dotychczas danych wskazujących, kiedy należy zakończyć żywienie parenteralne (usunąć cewnik centralny), tak aby w jak największym stopniu zminimalizować ryzyko infekcji cewnikopochodnych, równocześnie zapewniając prawidłowe ilości składników odżywczych. Dlatego wspólnie z dr Justyną Romańską zaprojektowałyśmy badanie z randomizacją. Łącznie do badania zostało włączonych 211 pacjentów do grupy kontrolnej oraz z interwencją.

Średnia masa ciała wynosiła 2232 g w grupie z interwencją w porównaniu do 2200 g w grupie kontrolnej. Średnia różnica masy ciała między grupami wynosiła 32g (95% CI, od – 68 do 132; $p = 0.531$), i nie przekroczyła granicy *non-inferiority*. W naszym badaniu jako pierwsze wykazałyśmy, że wczesne usuwanie cewników centralnych nie przyczyniło się do zaburzeń przyrostu masy ciała w grupie interwencyjnej. Analiza według protokołu dała podobne wyniki: średnia masa ciała w 36. tygodniu postkonceptyjnym (post conceptional age PCA) w grupie interwencyjnej i kontrolnej wynosiła odpowiednio 2225 g i 2180 g (średnia różnica 76 g; 95 CI, od –38 do 189; $p = 0,19$).

Nie zaobserwowano istotnych różnic między dwiema grupami badawczymi w zakresie czasu odzyskania masy urodzeniowej, szybkości wzrostu, masy ciała, długości lub obwodu głowy w 36. tygodniu PCA. Liczba standardowych odchyłeń dla masy ciała i obwodu głowy zmniejszała się stopniowo od urodzenia do 36. tygodnia PCA w obu grupach. Ponadto, w grupie wczesnego usuwania CL obserwowano średnie odchylenie standardowe –0,71, w porównaniu do –0,32 w grupie standardowego usunięcia (średnia różnica, –0,39; 95% CI, –0,69 do –0,09; $p = 0,011$). Zmiany odchylenia standardowego dla masy ciała i obwodu głowy < 10. percentyla w 36. tygodniu PMA były podobne w obu grupach.

Obecna strategia poprawy wzrostu wcześniaków polega na rozpoczęciu żywienia pozajelitowego i suplementacji aminokwasami w pierwszym dniu po urodzeniu. Analiza spożycia makroskładników przez pierwsze 4 tygodnie życia w naszej badanej kohorcie

wykazała minimalny, ale istotny spadek średniego spożycia białka i energii w pierwszym tygodniu. Niemniej jednak obie grupy osiągnęły zalecane spożycie białka i energii.

Ad.

- **Effect of targeted vs standard fortification of breast milk on growth and development of preterm infants (≤ 32 weeks): study protocol for a randomized controlled trial.**
- **Effect of targeted vs standard fortification of breast milk on growth and development of preterm infants (≤ 32 weeks): results from an interrupted randomized controlled trial.**
- **Preterm human milk analyses confirms that all components change within four weeks of life.**

Jest to pierwsze badanie z randomizacją przeprowadzone w populacji dzieci w Europie Środkowo-Wschodniej. Analizie zostały poddane 392 noworodki o dojrzałości poniżej 32. tygodnia ciąży, urodzone w latach 2019–2022. Na podstawie kryteriów rekrutacji wykluczono 344 niemowlęta z następujących powodów: odmowa wyrażenia zgody przez rodziców/opiekunów prawnych ($n = 200$), wstrzymanie rekrutacji ($n = 100$) oraz niespełnienie kryteriów włączenia ($n = 44$). Początkowo zrandomizowano pięćdziesiąt pięć niemowląt; jednakże 16 nie otrzymało przydzielonej interwencji. Ostatecznie do grupy standardowego wzmacniania zostało przydzielonych 21 noworodków i 18 do grupy zindywidualizowanej.

Tylko jedno niemowlę w każdej grupie było karmione mieszanką mleczną. Odsetek dzieci otrzymujących mleko matki i mleko kobiece z banku mleka kobiecego był podobny w obu grupach. Średni czas osiągnięcia 80 ml/kg/d żywienia dojelitowego nie różnił się pomiędzy grupami (SF 6,44 vs. TF 7,9, $p = 0,21$). Wszystkie niemowlęta w obu grupach otrzymały 1 g wzmacniacza mleka kobiecego (Human Milk Fortifier) HMF Bebilon Nutricia® w 25 ml pokarmu kobiecego (PK) w maksymalnej dawce 6,6 g/kg. Czterdzieści cztery procent (8 z 18 noworodków) wymagało suplementacji chociaż jednego z trzech składników odżywczych przez cały okres badania. W pierwszym tygodniu badania jedno niemowlę wymagało jedynie suplementacji lipidów. Dwadzieścia siedem procent (5 z 18) pacjentów wymagało wszystkich trzech suplementów przez całe badanie. Średni przyrost masy ciała w g/dobę był większy w grupie zindywidualizowanego wzmacniania w porównaniu z grupą standardową (odpowiednio $27,01 \pm 10,19$ g/d vs. $25,84 \pm 13,45$ g/d); nie stwierdzono jednak istotnej statystycznie różnicy ($p = 0,776$). Nie stwierdzono również istotnej różnicy w przyroście masy

ciała w g/kg/dobę pomiędzy grupą zindywidualizowaną i standardową (odpowiednio $15,76 \pm 3,10$ g/kg/dobę vs. $16,84 \pm 10,04$ g/kg/dobę, $p = 0,683$). Różnice między grupami na poziomie tendencji statystycznej stwierdzono w przypadku przyrostu długości i obwodu głowy w cm/tydzień (odpowiednio $p = 0,056$ i $p = 0,074$). W obu grupach w ciągu pierwszych 4 tygodni suplementacji zaobserwowano znaczny przyrost masy całkowitej (MD = 632,11, 95% CI [359,94; 904,28], $p = 0,001$ i MD = 601,78, 95% CI [414,70; 788,86], odpowiednio $p < 0,001$). Zmiana wskaźnika z-score w tym samym okresie nie była istotna w żadnej z grup (odpowiednio $p = 0,947$ i $p = 0,723$).

Dotychczas opublikowane badania analizowały skład mleka w danej populacji, ale żadne z nich nie oceniało, jak zmienia się skład PK od tych samych matek wcześniaków w określonym przedziale czasu. W moim materiale jako pierwsza przeanalizowałam zmienność składu mleka matki przy zastosowaniu złotego standardu odciągania mleka w populacji kobiet z Europy Środkowo-Wschodniej, czyli co trzy godziny i co najmniej raz w nocy.

Oceniliśmy 726 próbek od 39 matek wcześniaków w pierwszym tygodniu po porodzie, używając Miris HMA. Zgodnie z protokołem noworodki przydzielano do standardowego lub zindywidualizowanego wzmacniania PK, ale **wszystkie** matki poproszono o wykonywanie dobowej zbiórki mleka z pełnego odciągnięcia piersi przy każdym karmieniu przez okres 24 godzin dwa razy w tygodniu.

Zawartość białka

Zmierzyliśmy próbki PK od matek niemowląt urodzonych pomiędzy 24 + 0/7 a 31 + 6/7 tygodniem ciąży. W 1. tygodniu życia po urodzeniu mediana zawartości białka w PK wynosiła 2,00 i 1,91 na 100 ml odpowiednio dla grupy zindywidualizowanej i standardowej. Odchylenie standardowe wyniosło $\pm 0,09$ przy 95% CI (-0,10;0,29). Zawartość białka zmniejszała się z czasem, a mediana białka w 4. tygodniu życia po urodzeniu wynosiła 1,37 i 1,32 na 100 ml odpowiednio dla grupy zindywidualizowanej i standardowej. Średnie odchylenie wyniosło $\pm 0,05$ przy 95% CI (-0,14;0,24).

Zawartość energii

W 1. tygodniu życia poporodowego mediana zawartości lipidów w PK wyniosła 3,48 i 3,65 na 100 ml odpowiednio dla grupy zindywidualizowanej i standardowej. Odchylenie standardowe

wyniosło $\pm 8,00$ przy 95% CI ($-17,0;8,00$). Zawartość lipidów wzrastała z biegiem czasu, a mediana zawartości lipidów w 4. tygodniu życia po urodzeniu wynosiła 4,06 i 3,82 na 100 ml, odpowiednio dla grupy zindywidualizowanej i standardowej. Odchylenie standardowe wyniosło $\pm 0,05$ przy 95% CI ($-0,80;0,80$). Mediana zawartości glukozy w PK wynosiła 7,60 i 7,40 na 100 ml, odchylenie standardowe wynosiło $\pm 0,2$ przy 95% CI ($-0,10;0,50$). Zawartość glukozy nie zmieniała się w czasie. Mediana zawartości energii w PK wyniosła 71,06 i 71,21 na 100 ml, odchylenie standardowe wyniosło $\pm 6,15$ przy 95% CI ($-1,27;13,57$). Zawartość energii wzrosła z czasem jedynie w grupie zindywidualizowanej, a mediana energii w 4. tygodniu życia wyniosła 73,35 na 100 ml.

Ad.

- **Monitored supplementation of vitamin D in preterm infants (MOSVID trial): study protocol for a randomised controlled trial.**
- **Benefits of prenatal and postnatal vitamin d supplementation.**
- **Monitored supplementation of vitamin D in preterm infants: a randomized controlled trial.**

Celem tego badania z randomizacją była ocena tego, czy monitorowanie stężeń witaminy D zwiększa bezpieczeństwo suplementacji.

Do badania zostało początkowo włączonych 109 wcześniaków o dojrzałości (24 0/7–32 6/7 tygodni ciąży). Noworodki były losowo przydzielane do dwóch grup; terapia standardowa (500 IU witaminy D, z łączną podażą około 800–1000 IU) lub terapii monitorowanej (z możliwością modyfikacji dawki z zależności od stężenia witaminy D w surowicy).

Czterdzieścioro troje i trzydzieścioro siedmioro niemowląt odpowiednio przydzielonych losowo do monitorowanej i standardowej terapii było obserwowanych do 52. tygodnia PCA. U 10 (23%) pacjentów z grupy kontrolnej podjęto decyzję o zakończeniu suplementacji z powodu ekstremalnie wysokiego stężenia witaminy D (≥ 90 ng/ml) i znacznego ryzyka dalszego przedawkowania do 52. tygodnia PCA. Pacjentów tych włączono do analiz wyników wtórnych w 52. tygodniu PCA (*intention to treat analysis*). W grupie kontrolnej odnotowano jedno odstępstwo od protokołu, w którym niemowlę otrzymało nieprawidłową dawkę witaminy D i zostało wykluczone z analizy.

Niedobór witaminy D w 4. tygodniu PCA wykryto u 18% (8/45) w grupie monitorowanej w porównaniu do 14% (6/42) w grupie kontrolnej ($p = 0,403$) i zmniejszało się ono z czasem (jeden przypadek odnotowano w grupie kontrolnej w 52. tygodniu PCA). Ponadto istniała istotna dodatnia korelacja między statusem witaminy D w 4. tygodniu PCA a poziomem suplementacji witaminą D w czasie ciąży ($p = 0,37$, $p < 0,001$) i ze statusem witaminy D w momencie porodu ($p = 0,42$, $p < 0,001$). Znacznie większy odsetek niemowląt w grupie monitorowanej miał akceptowalny status witaminy D (20–80 ng/ml) w 52. tygodniu PCA (RR 1,32 95% CI 1,02; 1,71; $p = 0,017$).

Co więcej, w 52. tygodniu PCA większość pacjentów prezentowała optymalne średnie stężenie 25(OH)D ($50,63 \pm 18,25$ ng/ml) w grupie monitorowanej, w przeciwieństwie do zwiększonego stężenia zarejestrowanego w grupie kontrolnej ($62,19 \pm 25,31$ ng/ml) (MD $-11,56$ 95% CI $-21,96$: $-1,16$, $p = 0,030$). Po uwzględnieniu następujących zmiennych współzależnych: wiek ciążowy, masa urodzeniowa, suplementacja witaminą D w ciąży, 25(OH)D przy urodzeniu, nasze wnioski pozostają takie same ($p = 0,023$).

W naszej pracy wśród noworodków z przekroczonym stężeniem witaminy D odnotowaliśmy zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym w badaniu USG. Dodatkowo w grupie kontrolnej u dwóch pacjentów stężenie witaminy D osiągnęło poziom toksyczny w 52. tygodniu PCA.

Nie odnotowaliśmy różnic w występowaniu drugorzędowych punktów końcowych takich jak hipo/hiperkalcemia, osteopenia wcześniaków i kamica nerkowa.

Wnioski

- Wśród niemowląt o bardzo małej masie ciała wcześniejsze usunięcie CL nie miało negatywnego wpływu na przyrost masy ciała w szpitalu. W związku z tym ryzyko utrzymania CL do momentu osiągnięcia przez noworodka pełnej podaży enteralnej nie jest równoważone przez poprawę przyrostu masy ciała w 36. tygodniu PMA.
- Pomimo że wcześniejsze usunięcie CL daje potencjalne korzyści w redukcji CLABSI, nie wykazaliśmy niższej częstości występowania CLABSI w grupie interwencyjnej. Podejrzewamy, że przyczyny tego mogą być dwojakie. Po pierwsze, nie jest to pojedyncza interwencja, ale wiele praktyk wdrażanych jednocześnie jako pakiety opieki, które – jak

udowodniono – skutecznie zapobiegają CLABSI. Po drugie, nie zaobserwowano żadnych oczywistych różnic między grupami badawczymi w odniesieniu do dni z dostępem do CL.

- Zindywidualizowana suplementacja PK może prowadzić do optymalizacji przyrostu wymiarów antropometrycznych wcześniaków. Jednakże jest to metoda, która wymaga zaangażowania dodatkowego personelu medycznego (analiza składu mleka matki minimum dwa razy w tygodniu i przygotowanie składu suplementacji), z tego powodu nie zyskała na popularności w OITN.
- Nasze wyniki sugerują, że wdrożenie monitorowanej suplementacji witaminą D nie zmniejsza znacząco częstości występowania nieprawidłowych poziomów witaminy D w 40. tygodniu PCA w populacji wcześniaków.
- U pacjentów z niedoborem witaminy D obserwowano systematyczny wzrost stężenia z czasem i był porównywalny w grupie monitorowanej i kontrolnej.
- Niedobór witaminy D w wieku 4 tygodni był dodatnio skorelowany z brakiem suplementacji matki w czasie ciąży.
- Częstość występowania osteopenii wcześniaków nie różniła się między grupami. Stan mineralizacji kości był podobny, wykazując zmniejszone poziomy w porównaniu do niemowląt urodzonych o czasie w obu grupach.
- Średnie stężenie 25(OH)D mieściło się w optymalnym zakresie w wieku 4 tygodni i 35. tygodniu PCA, nieznacznie wzrosło w 40. tygodniu PCA w obu grupach i dalej wzrosło w 52. tygodniu PCA w grupie kontrolnej.
- Osiągnięcie akceptowalnych poziomów w 52. tygodniu PCA było trwałe w grupie monitorowanej. W okresie naszej obserwacji nadmierne poziomy występowania witaminy D były częstsze u pacjentów ze standardowym podejściem.

Możliwość wykorzystania wyników badań

- Obecnie brak jest wytycznych polskich i międzynarodowych wskazujących, kiedy należy usuwać wkłucia centralne u noworodków urodzonych przedwcześnie. Uzyskane przez nas wyniki mogą być podstawą do stworzenia standardu prowadzenia żywienia parenteralnego.
- Zindywidualizowane wspomaganie pokarmu kobiecego jest metodą pracochłonną. W przyszłości wskazane jest opracowanie metody wymagającej mniejszego obciążenia

personelu oddziału. Dalsze badania powinny koncentrować się na opracowaniu innych metod wzmacniania PK, które pozwolą na uzyskanie prawidłowego tempa przyrostu i składu masy ciała. Prowadzenie dobowej zbiórki pokarmu do celów naukowych jest ogromnym wyzwaniem dla Matek wcześniaków i nie powinno stanowić elementu protokołu badania.

- Brak efektu związanego z przyrostem parametrów antropometrycznych wskazuje, że być może dalsze badania dotyczące wzmacniania pokarmu powinny koncentrować się na jego wpływie na skład masy ciała.
- Uzyskanie informacji o tym, jak zmienia się skład mleka poszczególnych matek w dłuższym okresie obserwacji, może być w przyszłości przydatne w planowaniu spersonalizowanej suplementacji mleka kobiecego u innych pacjentów.
- Obserwowano duży problem z przestrzeganiem przez matki zasad dobowej zbiórki pokarmu, co mogło mieć wpływ na problem z rekrutacją i dostarczaniem próbek. W przyszłości protokół powinien być skonsultowany ze środowiskami rodziców wcześniaków, aby udział w badaniu był dla nich jak najmniej uciążliwy.
- Zła tolerancja suplementacji może wynikać z dużej zawartości tłuszczu w pokarmie, co powinno być uwzględnione podczas opracowywania nowych metod wzmacniania.
- Wyniki naszego badania wskazują, że europejskie zalecenia dotyczące suplementacji witaminą D w dużych dawkach u wcześniaków powinny być wdrażane pod kontrolą 25(OH)D, aby zapobiec przedawkowaniu i chorobom nerek.
- Określając cele drugorzędowe, nie uwzględniliśmy poziomów parathormonu, które mogą być czułym wskaźnikiem równowagi wapniowo-fosforanowej w oparciu o niedawno opublikowane badania. Stężenie tego hormonu powinno być uwzględnione przy projektowaniu kolejnych badań.

V. Informacja o wykazywaniu się istotną aktywnością naukową albo artystyczną realizowaną w więcej niż jednej uczelni, instytucji naukowej lub instytucji kultury, w szczególności zagranicznej.

1. Podsumowanie dorobku naukowego na podstawie analizy bibliometrycznej

Szczegółowa analiza bibliometryczna wykonana przez Bibliotekę Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego została przedstawiona w załączniku 4.

Jestem autorką bądź współautorką 31 publikacji w czasopismach naukowych, w tym 23 publikacji w czasopismach z listy Journal Citation Reports (JCR) z Impact Factor.

Podsumowanie danych bibliometrycznych – łącznie:

Index Hirscha:

9 (wg bazy Web of Science z dn. 01.04.2025)

10 (wg bazy Scopus z dn. 01.04.2025)

Liczba cytowań (bez autocytowań):

238 (wg bazy Web of Science z dn. 01.04.2025)

264 (wg bazy Scopus z dn. 01.04.2025)

Przed uzyskaniem stopnia doktora:

Impact factor: 0

Punktacja MEiN: 14

Po uzyskaniu stopnia doktora:

Impact factor: 86,594

Punktacja MEiN: 1969

łącznie (przed i po uzyskaniu stopnia doktora) bez listów do redakcji i prac w badaniach wieloośrodkowych:

Impact factor: 84,494

Punktacja MEiN: 1899

2. Opis aktywności naukowej poza osiągnięciem, o którym mowa w art.219 ust. 1 pkt.2 ustawy.

Poniżej wyróżniłam wybrane projekty z głównych obszarów naukowych zainteresowań.
Łączna liczba projektów: 6.

**Antibiotic Exposure for suspected Neonatal EArly-onset Sepsis (AENEAS study).
Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie retrospektywne.**

Projekt międzynarodowy prowadzony w ramach pracy w sekcji I4 (Infection, Inflammation, Immunology, Immunization) European Society for Pediatric Research (https://www.espr.eu/sections/I4_section.php). Wraz z badaczami z jedenastu krajów przeprowadziliśmy badania

dotyczące epidemiologii infekcji u noworodków. W wyniku tej współpracy opublikowaliśmy wspólnie trzy prace.

Pierwszym wspólnym projektem realizowanym w ramach współpracy sekcji I4 było badanie retrospektywne. Badanie to miało za cel oszacowanie stopnia nadmiernej antybiotykoterapii wśród późnych wcześniaków (urodzonych ≥ 34 tygodni ciąży i noworodków donoszonych) z podejrzeniem sepsy. Do badania zostało włączonych 757 979 noworodków urodzonych w latach 2012–2014 z jedenastu krajów. Odsetek stosowanych antybiotyków wynosił od 1.18% do 12.45%. Mediana stosowania antybiotyków wynosiła 9 dni dla noworodków z sepsą potwierdzoną antybiotykoterapią i 4 dni dla noworodków bez infekcji o wczesnym początku. Wynikiem takiego postępowania była niepotrzebna ekspozycja na antybiotyki wynosząca 135 dni na 1000 żywych urodzeń. Otrzymane przez nas wyniki zostały opublikowane jako dwie następujące prace:

- Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, Fusch G, Bliss JM, Lehnick D, Guerina N, **Seliga-Siwecka J**, Maton P, Lagae D, Mari J, Janota J, Agyeman PKA, Pfister R, Latorre G, Maffei G, Laforgia N, Mózes E, Størdal K, Strunk T, Stocker M. Analysis of Antibiotic Exposure and Early-Onset Neonatal Sepsis in Europe, North America, and Australia. *JAMA Network Open*. 2022 5 11 (1-13)
- Dimopoulou V, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, Fusch G, Bliss JM, Lehnick D, Guerina N, **Seliga-Siwecka J**, Maton P, Lagae D, Mari J, Janota J, Agyeman PKA, Pfister R, Latorre G, Maffei G, Laforgia N, Mózes E, Størdal K, Strunk T, Stocker M, Giannoni E; AENEAS Study Group. Antibiotic exposure for culture-negative early-onset sepsis in late-preterm and term newborns: an international study. *Pediatr Res*. 2024 Sep 17. doi: 10.1038/s41390-024-03532-6. Epub ahead of print. PMID: 39289592.

Dodatkowo wraz z pozostałymi badaczami z grupy I4 jestem współautorką artykułu poglądowego na temat konieczności stosowania racjonalnej antybiotykoterapii u noworodków, który został opublikowany w Nature Communications.

- Stocker M, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, Fusch G, Bliss JM, Lehnick D, Dimopoulou V, Guerina N, **Seliga-Siwecka J**, Maton P, Lagae D, Mari J, Janota

J, Agyeman PKA, Pfister R, Latorre G, Maffei G, Laforgia N, Mózes E, Størdal K, Strunk T, Giannoni E. Less is more: Antibiotics at the beginning of life. *Nat Commun.* 2023 Apr 27;14(1):2423.

Antibiotic exposure for suspected neonatal early- and late-onset sepsis in preterm infants (AENEAS-P). Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie retrospektywne.

Projekt ten jest kontynuacją poprzedniego badania, tym razem skierowanego na populację noworodków urodzonych przedwcześnie. Do badania zaprosiliśmy badaczy z 33 ośrodków, z 14 krajów z Europy, Stanów Zjednoczonych Ameryki i Australii. Obecnie trwa zbieranie danych, które zakończy się w grudniu 2025 roku. Jestem kierownikiem tego projektu, który jest realizowany ze środków własnych każdego z ośrodków. Warszawski Uniwersytet Medyczny jest liderem tego projektu.

Ocena bezpieczeństwa wyłącznego żywienia enteralnego u donoszonych noworodków z wrodzonymi przewodozależnymi wadami serca w okresie przedoperacyjnym – badanie wieloośrodkowe z randomizacją.

Jestem kierownikiem projektu (grant wewnętrzny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego) oraz pierwszym autorem protokołu.

- **Seliga-Siwecka J**, Wójcik-Sęp A, Bokiniec R, Latka-Grot J, Żuk M, Furmańczyk K, Zieliński W, Chrzanowska M, Płotko A. Effect of standardized vs. local preoperative enteral feeding practice on the incidence of NEC in infants with duct dependent lesions: Protocol for a randomized control trial *Frontiers in Cardiovascular. Medicine* 2022; (9) 1-12. D.

Do udziału w projekcie zaprosiłam następujące ośrodki:

1. Klinikę Neonatologii, Patologii i Intensywnej terapii Noworodka IP-CZD, Aleja Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
2. Klinikę Kardiologii IP-CZD, Aleja Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
3. Klinikę Intensywnej Terapii i Wad Wrodzonych Noworodków i Niemowląt ICZMP, ul. Rzgowska 281/289, 90-001 Łódź
4. Klinikę Neonatologii i Chorób Rzadkich, UCK WUM, ul. Żwirki i Wigury 63A; 02-091 Warszawa

5. Oddział Neonatologiczny z Intensywną Terapią Noworodka, Szpital Położniczo-Ginekologiczny Ujastek, ul. Ujastek 3; 31-752 Kraków
6. Klinikę Chorób Dzieci, Uniwersytecki Szpital Dziecięcy w Krakowie, ul. Wielicka 265, 30-663 Kraków

Celem badania była ocena ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia jelit i/lub zgonu w grupie pacjentów żywionych enteralnie zgodnie z zaproponowanym protokołem. Brak jest wytycznych dotyczących żywienia enteralnego noworodków z krytycznymi wadami serca. W badaniach retrospektywnych wykazano, że zbyt późne wprowadzanie żywienia enteralnego może mieć wpływ na przyrost masy ciała oraz pogorszyć wyniki leczenia operacyjnego. Lekarze często opóźniają wprowadzenie oraz zwiększanie żywienia enteralnego w obawie przed wystąpieniem martwiczego zapalenia jelit. Zaprojektowane przeze mnie badanie jest pierwszym badaniem z randomizacją mającym na celu ocenić, czy wczesne wprowadzanie żywienia enteralnego jest równie bezpieczne (*non-inferiority trial*) i nie zwiększa ryzyka wystąpienia martwiczego zapalenia jelit. Obecnie została zakończona rekrutacja pacjentów i trwa analiza wyników.

Przegląd systematyczny i metaanaliza dotyczące zastosowania sterydów w przebiegu dysplazji oskrzelowo-płucnej. (Steroid use for established bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis).

Projekt międzynarodowy realizowany przy udziale Pana Krzysztofa Włodarczyka z Biblioteki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM). Badanie to zostało przeprowadzone przy współpracy badaczy z 5 ośrodków akademickich w Europie. Obserwowane podczas wczesnego stosowania sterydów (w ramach prewencji BPD) działania niepożądane, spowodowały, że leki te są niechętnie stosowane u dzieci z rozpoznaną chorobą. Późne rozpoczęcie leczenia sterydami może pozwolić na uniknięcie zaburzeń rozwojowych. Dotychczas brak jest skutecznego leczenia BPD, a wyniki zaprojektowanego przez nas przeglądu systematycznego oraz metaanalizy mogą wskazać nowe perspektywy terapeutyczne.

Do badania zostało włączonych 20 badań. Wyniki metaanalizy wskazują, że zastosowanie sterydów u noworodków z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo-płucną skraca czas stosowania tlenoterapii (średnio o 1.6%, 95%CI 0.25–2.95), ale zwiększa ryzyko przejściowego nadciśnienia tętniczego (średnio o 6.8 mmHg, 95%CI 4.6–8.9). Dodatkowo zastosowanie

sterydów przed 50 dobą życia zmniejszało śmiertelność nawet o 2.9%. Nasze badanie wskazuje, że zastosowanie sterydoterapii u dzieci z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo-płucną nie wpływa znacząco na przebieg choroby.

- Strashun Sabina, **Seliga-Siwecka Joanna**, Chioma Roberto, Zielińska Kinga, Włodarczyk Krzysztof, Villamor Eduardo, Philip Roy, Assaf Niazy, Pierro Maria. Steroid use for established bronchopulmonary dysplasia: study protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2022 12 6 (1-7) .
- Pierro Maria, Chioma Roberto, Włodarczyk Krzysztof, Benke Margit, Mangroo Kaushik, Chiara Vetrano Maria, Zielińska Kinga, O'Keffe David, **Seliga-Siwecka Joanna**, Villamor Eduardo, Purtill Helen, Al Assaf Niazy, Philip Roy K. Steroid use for established bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics* (under review).

Przegląd systematyczny i metaanaliza oceniające wpływ trombocytopenii na ryzyko wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej. (Thrombocytopenia as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis).

Projekt międzynarodowy realizowany przy udziale Pana Krzysztofa Włodarczyka z Biblioteki Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego (WUM). Badanie to zostało przeprowadzone przy współpracy badaczy z pięciu ośrodków akademickich w Europie. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, iż płytki krwi mogą wpływać na rozwój pęcherzyków w płucach oraz ich regenerację u wcześniaków. Opublikowane badania z randomizacją wskazują, że przetaczanie koncentratu płytek krwi zwiększa ryzyko wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej.

Obecnie zakończyły się prace nad ekstrakcją i analizą danych na podstawie opracowanej strategii wyszukiwania. Bazy danych MEDLINE, Embase, Cochrane i źródła szarej literatury bez ograniczeń czasowych i językowych zostały przeszukane pod kątem badań oceniających wpływ przetoczeń masy płytkowej na wystąpienie dysplazji oskrzelowo-płucnej u wcześniaków.

- Chioma R, Ghirardello S, Włodarczyk K, Ulan-Drozdowska J, Spagarino A, Szumska M, Krasuska K, Seliga-Siwecka J, Philip RK, Al Assaf N and Pierro M. Association between the development of bronchopulmonary dysplasia and platelet transfusion: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *Front. Pediatr.* 2023. 11:1049014.

Wielochorobowość wśród noworodków urodzonych przedwcześnie (< 37 tygodni ciąży); ogólnopolskie I międzynarodowe badanie kohortowe.

Projekt badania otrzymał finansowanie Agencji Badań Medycznych w ramach konkursu otwartego na realizację badań epidemiologicznych dotyczących wielochorobowości ABM/2023/3. Jestem kierownikiem tego projektu.

Cel badania i przesłanki do jego realizacji:

Badanie zostało zaprojektowane celem oceny zapadalności i umieralności w grupie noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży. Wielkość próby będzie stanowiło 32 tys. wcześniaków. Uczestnicy będą poddani obserwacji mającej na celu określenie czynników ryzyka wystąpienia wielochorobowości na podstawie analizy z góry określonych czynników ryzyka oraz rozbudowanej bazy parametrów dotyczących przebiegu hospitalizacji, m.in. liczby dni antybiotykoterapii, mechanicznej wentylacji czy długość żywienia parenteralnego.

Noworodki urodzone przed 37. tygodniem ciąży stanowią istotny problem zdrowotny ze względu na wysoką zachorowalność oraz ryzyko długotrwałej niepełnosprawności czy zgonu. Wynikiem tego są wysokie koszty hospitalizacji, rehabilitacji oraz długofalowej opieki powypisowej. W wielu krajach prowadzone są rejestry chorobowości wcześniaków. Zbierane w nich dane pozwalają na prowadzenie badań epidemiologicznych. Wyniki tych prac stanowią podstawę do tworzenia nowych procedur i wytycznych opieki nad wcześniakiem. Nowelizacje procedur i wytycznych prowadzą do obniżenia zapadalności oraz śmiertelności, a tym samym do obniżenia kosztów opieki zdrowotnej.

Do badania planujemy włączyć 32 tys. noworodków z 20 ośrodków zlokalizowanych w 16 województwach w okresie ośmiu lat.

Wyniki badania pozwolą na ocenę występowania wielochorobowości w grupie noworodków urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w odniesieniu do występujących czynników ryzyka. Wiedza ta pozwoli na stworzenie procedur zmniejszających występowanie wielochorobowości oraz aktualizację standardów opieki nad noworodkiem. To wszystko umożliwi redukcję kosztów opieki w oddziałach specjalistycznych oraz poradniach podstawowej opieki zdrowotnej, gdyż pacjenci ci będą zdrowszą populacją. Obniżenie wielochorobowości pozwoli więc na obniżenie kosztów społecznych oraz obecnych i przyszłych zasobów ludzkich i finansowych w systemie ochrony zdrowia, potrzebnych do opieki na noworodkiem urodzonym przedwcześnie.

W ramach wymienionych projektów współpracowałam z następującymi naukowcami z zagranicznych ośrodków:

- **Profesor Eric Gianonni**, Faculty of Biology and Medicine, Neonatology, Szwajcaria
- **Profesor Martin Stocker**, Department of Neonatology and Pediatric Intensive Care of the Children's Hospital in Lucerne, Szwajcaria
- **Profesor Arkadiusz Sitkowski**, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, Stany Zjednoczone
- **Profesor Claus Klindenberg**, UiT The Arctic University of Norway, Tromsø, Norwegia
- **Profesor Anna Chmielewska**, Pediatrics, Umeå Universitet, Umeå, Szwecja
- **Profesor Thierry Daboval**, Department of Neonatology, Pediatrics, University of Ottawa, Ottawa, Kanada
- **Profesor Maria Pierro**, University Maternity Hospital Limerick (UMHL), Limerick Irlandia
- **Profesor Christopher Hartel**, University of Lübeck, Lübeck, Niemcy
- **Profesor Tobias Strunk**, The University of Western Australia, Perth Australia
- **Profesor Roy Philip**, University Maternity Hospital Limerick (UMHL), Limerick Irlandia

Udział w międzynarodowych projektach badawczych

- **Antibiotic Exposure for suspected Neonatal EARly-onset Sepsis (AENEAS study).** Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie retrospektywne – współbadacz.
- **Antibiotic Exposure for suspected Neonatal EARly-onset Sepsis in preterms (AENEAS-P study).** Międzynarodowe, wieloośrodkowe badanie retrospektywne – kierownik projektu.
- **Steroid use for established bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis.** Przegląd systematyczny i metaanaliza dotyczące zastosowania sterydów w przebiegu dysplazji oskrzelowo-płucnej – współbadacz.
- **Thrombocytopenia as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis.** Przegląd systematyczny i metaanaliza oceniające wpływ trombocytopenii na ryzyko wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej – współbadacz.

- **Wielochorobowość wśród noworodków urodzonych przedwcześnie (< 37 tygodni ciąży); ogólnopolskie i międzynarodowe badanie kohortowe** – opracowanie pierwszego polskiego rejestru neonatologicznego oraz ocena i porównanie wielochorobowości w populacji noworodków urodzonych przedwcześnie w Polsce oraz 11 krajach zrzeszonych w sieci iNeo – kierownik projektu.
- **Wpływ zindywidualizowanego i standardowego wzmacniania pokarmu kobiecego na wzrost i rozwój noworodków urodzonych przed 32. tygodniem ciąży – badanie z randomizacją**. Projekt realizowany był w ramach grantu otrzymanego z Fundacji Nutricia we współpracy z dr Anną Chmielewską z Department of Clinical Sciences, Pediatrics, Umeå University w Szwecji – kierownik projektu.

VI. Informacja o osiągnięciach dydaktycznych, organizacyjnych oraz popularyzujących naukę.

Aktywność akademicka i dydaktyczna

1. W 2019 roku byłam głównym organizatorem wizyty Pani Profesor Emanuela Ferratti i Pana Profesora Thierry Daboval z Uniwersytetu Medycznego w Ottawie. W trakcie pobytu goście poprowadzili tygodniowe warsztaty dla studentów WUM oraz lekarzy Kliniki Neonatologii i Intensywnej Terapii WUM na temat prawidłowej komunikacji personelu medycznego z rodzicami wcześniaków oraz rodzicami dzieci w stanie bezpośredniego zagrożenia życia.
2. Prowadzę seminaria oraz ćwiczenia dla studentów Wydziału Lekarskiego oraz Wydziału English Division.
3. Jestem promotorem pomocniczym doktoratu dr Alicji Kołodziejczyk-Nowotarskiej pt. „Porównanie monitorowanej suplementacji witaminy D u noworodków urodzonych przedwcześnie z terapię standardową – badanie z randomizacją”. Brałam czynny udział w projektowaniu oraz publikacji protokołu badania. Nadzorowałam przebieg badania, zbieranie i analizę danych oraz przygotowanie wyników do publikacji. Wyniki doktoratu zostały opublikowane. Dodatkowo jestem współautorką dwóch prac poglądowych na temat roli witaminy D3 w leczeniu noworodków urodzonych przedwcześnie. Doktorat został obroniony w maju 2023 z wyróżnieniem.

4. Jestem organizatorem seminariów dla rezydentów i stażystów odbywających szkolenie specjalizacyjne w Klinice Neonatologii i Intensywnej Terapii Noworodka.
5. Jestem aktywnym członkiem **European Society of Paediatric Research (ESPR)**. Biorę udział w pracach komitetu do spraw zakażeń (Infection, inflammation, immunology, and immunology section I4) oraz komitetu do spraw żywienia (nutrition, metabolism and gastroenterology). Wynikiem mojej pracy w Komitecie do spraw zakażeń są trzy publikacje:

Giannoni E, Dimopoulou V, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, Fusch G, Bliss JM, Lehnick D, Guerina N, **Seliga-Siwecka J**, Maton P, Lagae D, Mari J, Janota J, Agyeman PKA, Pfister R, Latorre G, Maffei G, Laforgia N, Mózes E, Størdal K, Strunk T, Stocker M. Analysis of Antibiotic Exposure and Early-Onset Neonatal Sepsis in Europe, North America, and Australia. *JAMA Network Open*. 2022 5 11 (1-13).

Stocker M, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, Fusch G, Bliss JM, Lehnick D, Dimopoulou V, Guerina N, **Seliga-Siwecka J**, Maton P, Lagae D, Mari J, Janota J, Agyeman PKA, Pfister R, Latorre G, Maffei G, Laforgia N, Mózes E, Størdal K, Strunk T, Giannoni E. Less is more: Antibiotics at the beginning of life. *Nat Commun*. 2023 Apr 27;14(1):2423.

Dimopoulou V, Klingenberg C, Navér L, Nordberg V, Berardi A, El Helou S, Fusch G, Bliss JM, Lehnick D, Guerina N, **Seliga-Siwecka J**, Maton P, Lagae D, Mari J, Janota J, Agyeman PKA, Pfister R, Latorre G, Maffei G, Laforgia N, Mózes E, Størdal K, Strunk T, Stocker M, Giannoni E; AENEAS Study Group. Antibiotic exposure for culture-negative early-onset sepsis in late-preterm and term newborns: an international study. *Pediatr Res*. 2024 Sep 17. doi: 10.1038/s41390-024-03532-6. Epub ahead of print. PMID:39289592.
6. Tłumacz podręcznika H. Kirpalani, A.M. Moore, · M. Perlman, *Podręcznik neonatologii*, red. wyd. pol. M.K. Kornacka, wyd. 2009, Medipage.
7. Współredaktor tłumaczenia podręcznika H. Kirpalani, M. Epelman, J.R. Mernagh *Diagnostyka obrazowa noworodka*, wyd 2015, Medipage.
8. Organizator i dyplomowany instruktor symulacji medycznej. Prowadzę kursy „Stany nagłe w neonatologii” dla lekarzy dyżurujących w oddziałach intensywnej terapii

noworodka i patologii noworodka. Kursy odbywają się w salach wysokiej wierności w Centrum Symulacji Medycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

9. Jestem aktywnym członkiem Oddziału Mazowieckiego Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Obecnie kieruje zespołem, którego zadaniem jest stworzenie nowych wytycznych postępowania w przypadku podejrzenia i rozpoznania infekcji u noworodków.

Wystąpienia na zjazdach i sympozjach:

1. 10th Winter school on Perinatal medicine Zermatt, (Switzerland) 2005, oral presentation: "The incidence of BPD depending on PDA treated with Ibuprofen or surgical ligation." J Seliga, M K Kornacka, K Kufel.
2. Hot Topics in Neonatology Washington DC, (USA) 4th – 6th December 2005, poster presentation: "The incidence of BPD depending on PDA treated with Ibuprofen or surgical ligation." J Seliga, M K Kornacka, K Kufel.
3. XXII International Congress The Fetus as a Patient Poznań, (Poland) 9th – 11th June 2006, oral presentation: "Neonatal outcome in a group of women with chorioamnionitis." J Seliga, M K Kornacka.
4. World Congress of Perinatal Medicine Florence, (Italy) 9th – 13th September 2007, oral presentation: "Necrotizing enterocolitis in neonates of mothers with chorioamnionitis." J Seliga, M K Kornacka.
5. 3rd International Congress of the Polish Resuscitation Council Cracow, (Poland) 27th – 29th September 2007, oral presentation: "Room air neonatal resuscitation – our experience." D Madajczak, J Seliga, M K Kornacka.
6. 1st International Congress of UENPS 17th – 19th Rome, (Italy) October 2008, poster presentation: "Using room air or 100% oxygen during resuscitation- our experience." D Madajczak, J Seliga, M K Kornacka.
7. Winter School of Perinatal Medicine Mayerhofen, (Austria) 18th March 2011, guest speaker: "Neonatal outcome of preterm infants born to mothers with abnormal genital tract colonisation and chorioamnionitis: a cohort study."
8. 3rd International Congress of Obstetric Anaesthesia and Perinatal Medicine Poznań, (Poland) 6th – 8th October 2011, guest speaker: "Intrauterine infection and neonatal outcome."

9. 3rd International Conference on Clinical Neonatology Torino, (Italy) 24th–26th May 2012, poster presentation: “The effect of hydrocortisone on the growth of preterm infants on prolonged mechanical ventilation” J Seliga-Siwecka, D Chrzanowska-Liszewska, M K Kornacka.
10. Paediatric Academic Societies’ Annual Meeting San Diego, (USA) April 2015: “The use of PCR for diagnosing early onset sepsis in newborns – a feasibility study”. J Seliga-Siwecka, I Moldovan, R Slinger, T Lacaze.
11. Paediatric Academic Societies’ Annual Meeting San Francisco, (USA) May 2017: “The risk of hyperbilirubinemia in term newborns after placental transfusion: a randomized-blinded controlled trial.” J Seliga-Siwecka, J Puskarz-Gąsowska, M K Borszewska-Kornacka, J Tołłoczko.
12. Konferencja Neonatologiczna Toruń, (Polska) maj 2017: „Ryzyko hiperbilirubinemii u noworodków po zabiegu przetaczania pępowinowego badanie z randomizacją.” J Seliga-Siwecka, J Puskarz-Gąsowska, M K Borszewska-Kornacka, J Tołłoczko.
13. 10th International Conference on Clinical Neonatology Venice, (Italy) June 2019, poster presentation: “International survey on premedication for non- emergency intubation.” J Mari, W Margas, M Bebrysz, R Bokiniec, P Franzcia, J Seliga-Siwecka.
14. 3rd Joint European Neonatal Society Maastricht, (Netherlands) September 2019, oral-poster presentation: “International survey on premedication for non- emergency intubation.” J Mari, W Margas, M Bebrysz, R Bokiniec, P Franzcia, J Seliga-Siwecka.
15. Pediatric Academic Societies’ Annual Meeting Philadelphia, (USA) May 2020: “Projected application of the sepsis risk calculator versus screening for early onset sepsis based on national guidelines in the polish population – a cost analyses”. J Seliga-Siwecka, J Ulan-Drozdowska, A Zwijacz, B Grochowski.
16. Rola pielęgniarki i Położnej w opiece nad noworodkiem, styczeń 2020: „Żywienie enteralne noworodka urodzonego przedwcześnie”.
17. Międzynarodowe sympozjum naukowo-szkoleniowe – Zaburzenia oddychania u noworodka – nowe spojrzenie, marzec 2020: „Nowe terapie w leczeniu nadciśnienia płucnego”.
18. Konferencja Neonatologia przez przypadki, listopad 2021: „CRP w praktyce neonatologia – fałszywy przyjaciel.”

19. 9th European Academy of Pediatric Societies Barcelona, (Italy) September 2021, oral presentation: "International consensus is needed on premedication for non-emergency neonatal intubation after survey found wide-ranging policies and practices in 70 countries".
20. Nutrition and Growth 10th International Conference on Nutrition and Growth London, (Wielka Brytania) 2022; "Effect of targeted vs. standard fortification of breast milk on growth and development of preterm infants (≤ 32 weeks): results from an interrupted randomized controlled trial".
21. Pediatric Academic Societies' Annual Meeting Waszyngton (USA) May 2023; "Effect of targeted vs. standard fortification of breast milk on growth and development of preterm infants (≤ 32 weeks): results from an interrupted randomized controlled trial".
22. 10th European Academy of Pediatric Societies Rome, (Italy) October 2023: "Effect of targeted vs. standard fortification of breast milk on growth and development of preterm infants (≤ 32 weeks): results from an interrupted randomized controlled trial".
23. 11th European Academy of Pediatric Societies Wien, (Austria) October 2024: "Effect of standardized vs. local preoperative enteral feeding practice on the incidence of NEC in infants with duct dependent lesions".

Recenzje prac naukowych:

BMJ Open Bentsen MH, Markestad T, Øymar K, Halvorsen T. Lung function at term in extremely preterm-born infants: a regional prospective cohort study. *BMJ Open*. 2017 Oct 25;7(10):e016868. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016868. PMID: 29074512; PMCID: PMC5665228.

American Journal of Perinatology Ayrapetyan M, Carola D, Lakshminrusimha S, Bhandari V, Aghai ZH. Infants Born to Mothers with Clinical Chorioamnionitis: A Cross-Sectional Survey on the Use of Early-Onset Sepsis Risk Calculator and Prolonged Use of Antibiotics. *Am J Perinatol*. 2019 Mar;36(4):428-433. doi: 10.1055/s-0038-1668548. Epub 2018 Aug 21. PMID: 30130819.

PLoS One Wójkowska-Mach J, Róžańska A, Borszewska-Kornacka M, Domańska J, Gadzinowski J, Gulczyńska E, Helwich E, Kordek A, Pawlik D, Szczapa J, Heczko PB. Necrotising enterocolitis in preterm infants: epidemiology and antibiotic consumption in the Polish neonatology

network neonatal intensive care units in 2009. *PLoS One*. 2014 Mar 21;9(3):e92865. doi: 10.1371/journal.pone.0092865. PMID: 24658445; PMCID: PMC3962467.

Polish Gynecology Can E, Oglak SC, Olmez F, Abnormal liver function tests in pregnant patients with COVID-19: a retrospective cohort study in a tertiary center. 2021 Oct Ahead of print. DOI: 10.5603/GP.a2021.0182.

Polish Gynecology Young women awareness concerning asthma management during pregnancy. Rejected.

Polish Gynecology Knowledge on performance of mediolateral episiotomies before and after a simulation training: an observational study. Rejected.

Cardiology in the Young Heart to Heart: The Integration of Infant Mental Health Services in Fetal-Maternal Comprehensive Care for Congenital Heart Disease. Accepted.

BMJOpen Shen R, Embleton N, Lyng Forman J, *et al.* Early antibiotic use and incidence of necrotising enterocolitis in very preterm infants: a protocol for a UK based observational study using routinely recorded data *BMJ Open* 2022;12:e065934. doi: 10.1136/bmjopen-2022-065934.

Nutrients Thanhaeuser, M.; Eibensteiner, F.; Kornsteiner-Krenn, M.; Gsoellpointner, M.; Brandstetter, S.; Koeller, U.; Huf, W.; Huber-Dangl, M.; Binder, C.; Thajer, A.; et al. Preterm Infants on Early Solid Foods and Vitamin D Status in the First Year of Life—A Secondary Outcome Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Nutrients* 2022, 14, 3105.

BMJOpen Kato S, Ito M, Saito M, *et al.* Severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants: a scoping review protocol for identifying risk factors *BMJ Open* 2022;12:e062192. doi: 10.1136/bmjopen-2022-0

Link do profilu ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4628-0541>

Staże naukowe:

- 2008 Maj – Open Medical Institute Salzburg, Austria
- 2009 Kwiecień –czerwiec – Stypendium Erasmus dla doktorantów Department of Neonatology University College of London, Londyn, Wielka Brytania
- 2009–2010 Senior House Officer Department of Neonatology University College of London, Londyn, Wielka Brytania

- 2013–2015 Senior Research Fellow Department of Neonatology, University of Ottawa, Ottawa, Kanada
- 2018 wrzesień – Open Medical Institute Salzburg, Austria
- 2022 maj – Open Medical Institute Salzburg, Austria

VII. Inne

Stypendia, granty

- 2009 Kwiecień –czerwiec – Stypendium Erasmus dla doktorantów Department of Neonatology University College of London, Londyn Wielka Brytania
- 2018 Grant Fundacji Nutricia – kierownik projektu “Effect of targeted vs standard fortification of breast milk on growth and development of preterm infants (≤ 32 weeks): a randomized controlled trial.”
- 2020 Grant Fundacji Nutricia – współbadacz “Effect of early versus standard central line removal on growth of very low birthweight premature infants: a non-inferiority randomized controlled trial.”
- 2024 Grant Agencji Badań Medycznych – kierownik projektu “Wielochorobowość wśród noworodków urodzonych przedwcześnie (<37 tygodni ciąży); ogólnopolskie i międzynarodowe badanie kohortowe.”

Członkostwo w krajowych i międzynarodowych organizacjach naukowych

- **European Society of Paediatric Research (ESPR)**. Sekcja do spraw zakażeń (Infection, inflammation, immunology, and immunology section I4)
- **European Society of Paediatric Research (ESPR)**. Sekcja do spraw żywienia (nutrition, metabolism and gastroenterology).
- **Oddział Mazowieckiego Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego.**

Funkcja recenzenta w czasopismach naukowych

- **BMC Pediatrics** Impact Factor: 2.0 Source Normalized Impact per Paper (SNIP): 0.972 SCImago Journal Rank (SJR): 0.688
- **Frontiers in Pediatrics – neonatology** Impact Factor: 2.1 Cite Score 3.6

.....
Podpis wnioskodawcy