

**KLINIKA NEONATOLOGII  
KATEDRY NEONATOLOGII UM**

W POZNANIU  
Prof. dr hab. n. med. JAN MAZELA  
GINEKOLOGICZNY-POŁOŻNICZY SZPITAL  
KLINICZNY  
60-535 POZNAŃ UL. POLNA 33  
☎(48) 61-8419270, FAX (48) 61-8419411  
e-mail:janco@pol-med.com.pl

**DEPARTMENT OF NEONATOLOGY  
CHAIR OF NEONATOLOGY**

JAN MAZELA, M.D., Ph.D.  
Professor  
POZNAŃ UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES  
POLAND  
60-535 POZNAŃ, UL. POLNA 33  
☎PHONE: (48)61-8419270  
FAX: (48)61-8419411  
e-mail:janco@pol-med.com.pl

*Poznań 29.05.2023*

*Recenzja rozprawy na stopień doktora nauk medycznych lekarza*

*Malwiny Pietrzykowskiej-Kuncman pt.:*

**„Ocena możliwości wykorzystania pomiaru oksygenacji tkankowej metodą spektroskopii bliskiej podczerwieni (NIRS) w monitorowaniu noworodków w okresie okołoperacyjnym”.**

Ostatnie półwiecze przyniosło największy spadek umieralności niemowląt i dzieci, który niewątpliwie związany jest z rozwojem neonatologii. Tak naprawdę, tak szybki postęp neonatologii w ciągu zaledwie ćwierćwiecza był związany między innymi z zastosowaniem najnowszych zdobyczy techniki. To pozwoliło na użycie dokładniejszych i skuteczniejszych form wsparcia oddechu, prowadzenia bardziej zoptymalizowanego, o wyższym indeksie kalorycznym żywienia, zarówno poza jak i dojelitowego, zastosowania dokładniejszego i ciągłego monitorowania parametrów życiowych, no i w końcu możliwość przeprowadzania inwazyjnych procedur u tak niedojrzałych pacjentów. Jedną z najnowszych zdobyczy technologicznych w zakresie monitorowania funkcji życiowych ostatnich lat jest pomiar oksygenacji tkankowej metodą spektroskopii bliskiej podczerwieni (NIRS). Zaburzenia hemodynamiczne stanowią nadal poważne wyzwanie dla intensywiistów w tym neonatologów ze względu na złożoną fizjologię i niedojrzałość układu sercowo-naczyniowego. Kliniczna ocena ogólnoustrojowego przepływu krwi opiera się o takie metody jak: ciśnienie tętnicze krwi, powrót włóscinkowy, częstość akcji serca, czy diureza, które nie są metodami bezpośrednimi i często bardzo niedokładnymi. Ta sytuacja doprowadziła do konieczności wprowadzenia nowych metod oceny stanu hemodynamicznego ciężko chorych noworodków i niemowląt podczas hospitalizacji na oddziałach intensywnej terapii oraz podczas zabiegów operacyjnych. Jedną z tych nowoczesnych metod prężnie rozwijających się w ostatnim czasie jest monitorowanie oksygenacji tkankowej metodą spektroskopii bliskiej podczerwieni (NIRS).

Wobec tej sytuacji doktorantka słusznie określiła temat swojej rozprawy doktorskiej, której celem było przedstawienie zagadnienia wykorzystania NIRS do pomiaru oksygenacji tkan-

kowej. Cele szczegółowe swojej rozprawy doktorskiej doktorantka określiła w następujący sposób:

Określenie przydatności techniki NIRS we wczesnym rozpoznaniu i leczeniu zaburzeń perfuzji narządowej u noworodków w okresie okołooperacyjnym:

1. Ocena wpływu płynoterapii u noworodków z hipowolemią w okresie pooperacyjnym na wartości cSO<sub>2</sub>, rSO<sub>2</sub>, sSO<sub>2</sub> i fSO<sub>2</sub>.
2. Ocena wpływu adrenaliny u noworodków z hipotensją w okresie pooperacyjnym na wartości cSO<sub>2</sub>, rSO<sub>2</sub>, sSO<sub>2</sub> i fSO<sub>2</sub>.

Rozprawa doktorska obejmuje 117 stron i zawiera 23 tabele, 45 ryciny, oraz streszczenie w języku polskim i angielskim, wykaz skrótów i bibliografię.

„Wstęp” zawarty jest na 27. stronach. Na początku doktorantka opisuje fizjologiczne uwarunkowania układu krążenia w okresie noworodkowym; definiuje rzut serca w aspekcie zrozumienia historycznego, następnie opisuje powrót żylny i ośrodkowe ciśnienie żyłne. W kolejnej części przedstawia znaczenie krążenia trzewnego i podsumowuje tę część przedstawieniem mikrokrążenia. W kolejnej części doktorantka przedstawia diagnostykę zaburzeń hemodynamicznych u noworodków. W tej części oprócz bardzo dokładnego opisu metod diagnostycznych doktorantka zwraca uwagę na brak narzędzi umożliwiających monitorowania prawej komory, naczyń żylnych i mikrokrążenia. Wspomina, że brak jednolitych norm ciśnienia krwi w okresie noworodkowym zwłaszcza dla noworodków urodzonych przedwcześnie. I właśnie dlatego tak usilnie poszukuje się nieinwazyjnych obiektywnych metod monitorowania wydolności mikrokrążenia i powrotu żylnego. Dlatego jedną z nowych metod, która jest wprowadzana do kanonu monitorowania noworodków i niemowląt jest spektroskopopia w bliskiej podczerwieni. W kolejnej części wstępu doktorantka przedstawiła techniczne aspekty tej nowej metody, po czym przeszła do opisanego wykorzystania NIRS w aspekcie oceny regionalnej saturacji mózgu, nerek, trzewi w końcu obwodowych regionów czyli kończyn. W ostatniej części wstępu doktorantka opisuje metody leczenia niewydolności krążenia u noworodków, które doktorantka w dalszej części swojej rozprawy podda ocenie; czyli leków działających inotropowo dodatnio i stosowanie bolusów płynowych, oraz przedstawiła zastosowanie NIRS u noworodków poddanych zabiegowi operacyjnemu korekty wad wrodzonych innych niż wady wrodzone serca.

Oceniając część rozprawy „Wstęp” stwierdzam, że doktorantka bardzo dobrze wprowadziła w nim zagadnienia związane z rozprawą i udokumentowała konieczność zajęcia się tematem, który podjęła w swojej pracy doktorskiej. Z uwag krytycznych dotyczących tej części stwierdzam tylko kilka błędów literowych na stronach 16, 22, i 25. W/w uwaga nie ma jednak istotnego znaczenia wobec wysokiego poziomu merytorycznego „Wstępu”.

Następna część rozprawy doktorskiej to „Cele” i „Materiał” i „Metody”. Założeniem pracy była ocena przydatności techniki NIRS we wczesnym rozpoznaniu i leczeniu zaburzeń perfuzji narządowej w okresie okołoperacyjnym.

Rozdział „Materiał” zajmuje 5 stron. Badanie przeprowadzono w grupie 53 noworodków z wadami rozwojowymi wymagającymi chirurgicznej korekcji innymi niż wady wrodzone serca. Pacjenci byli hospitalizowani w Klinice Intensywnej Terapii i Wad Wrodzonych w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w latach 2014-2019. Grupę badawczą stanowiły noworodki, u których monitorowano regionalną saturację metodą NIRS z przynajmniej 2 obszarów: mózgu, nerek, jelit i mięśni szkieletowych. U zakwalifikowanych pacjentów pomiar był włączony nie później niż 12 godziny po operacji (najczęściej w ciągu pierwszej godziny po operacji) i był kontynuowany przynajmniej przez 72 godziny. U noworodków stosowano także rutynowe monitorowanie parametrów życiowych: ciągły pomiar elektrokardiograficzny, pomiar saturacji krwi tętniczej za pomocą pulsoksymetrii i pomiar ciśnienia tętniczego (metodą inwazyjną w wybranych przypadkach). Dodatkowo oceniano diurezę, powrót włóśniczkowy i równowagę kwasowo-zasadową (przynajmniej co 24 godziny).

Na prowadzenie badania pozyskano zgodę Komisji Bioetycznej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (numer 66/2012 i 42/2014). Badanie finansowane było z grantu Uniwersytetu Medycznego w Łodzi (numer 502-03/5-047-05/502-54-141).

Grupę badaną stanowiły 53 noworodki z wrodzonymi wadami rozwojowymi wymagającymi leczenia chirurgicznego: 21 z CDH, 16 z wrodzoną niedrożnością układu pokarmowego (w tym jeden z niedrożnością przełyku, 6 z niedrożnością dwunastnicy, 8 z niedrożnością jelita czczego lub krętego i jeden z niedrożnością odbytu), 6 z guzem okolicy krzyżowo-guzicznej, 5 z przepukliną pępowinową, 3 z wytrzewieniem, jeden z przepukliną wślizgową rozworu przełykowego i jeden z wrodzoną gruczolakowatością torbielowatą płuc. Wśród zakwalifikowanych pacjentów 34% stanowiły noworodki przedwcześnie urodzone, w tym 6% urodzone przed 33 tygodniem ciąży. Średni czas zakończenia ciąży wynosił 37 tygodni, a średnia urodzeniowa masa ciała 2807g (tabela 1). Siedem noworodków zmarło przed wypisem ze szpitala: (4 z CDH i 3 z przepukliną pępowinową). Pozostałe 46 noworodków wypisano z kliniki: 43 do domu, 2 pod opiekę hospicjum domowego, 1 do innej kliniki. W części „Metoda” doktorantka przedstawiła dokładnie urządzenia wykorzystane w doktoracie, kryteria zastosowanego leczenia, oraz metody statystyczne, które nie odbiegają od typowych metod wykorzystywanych do określenia normalności rozkładu (test Shapiro-Wilka), różnice między grupami badano przy wykorzystaniu testu U-Manna-Whitney’a, a porównanie między zmianami wartości taknowych saturacji w zależności od szybkości podania bolusa płynowego zrealizowano za pomocą testu Kruskal-Wallisa ANOVA. Doktorantka oceniła również punkt odcięcia dla zastosowania bolusa płynowego i wlewu adrenaliny dla wartości saturacji z wykorzystaniem indeksu Youdena. Wymagany poziom istotności statystycznej w tej sytuacji wyniósł  $p < 0,01$ .

Oceniając tę część doktoratu nie znalazłem żadnych uchybień merytorycznych i stylistycznych.

Część „Wyniki” zawarta jest na 56. stronach. Wyniki zostały przedstawione w zależności od metod leczenia hipotensji. Najpierw zostały przedstawione wyniki wartości regionalnej saturacji u noworodków po zabiegach operacyjnych, które leczone były bolusami płynowymi.

Analizowano łącznie 157 bolusów płynowych zastosowanych u wszystkich pacjentów w okresie pooperacyjnym (u 45 pacjentów podano bolus płynowy 2 lub 3 krotnie). Kryterium włączenia płynoterapii 90 przypadkach była hipotensja, w 34 przypadkach zmniejszona diureza, w 2 przypadkach tachykardia, w 31 przypadkach inne kliniczne cechy hipowolemii. Płynoterapię zastosowano 66 razy w grupie noworodków przedwcześnie urodzonych i 91 w grupie noworodków donoszonych. Nie stwierdzono istotnej zależności między tygodniem ciąży, w którym urodziły się noworodki, a ich przeżyciem w okresie pooperacyjnym ( $p=0,8$ ).

W badaniu stwierdzono istotne zwiększenie wartości  $rSO_2$  po zastosowanych pooperacyjnych bolusach płynowych. W pozostałych regionach nie występowały istotne zmiany ocenianych parametrów. Jeżeli chodzi o wyniki regionalnej saturacji poszczególnych narządów to w aspekcie mikrokrążenia mózgowego wykazano zwiększenie wartości  $cSO_2$  po infuzji płynów w grupie noworodków urodzonych przedwcześnie, w porównaniu do grupy noworodków donoszonych. Poza tym zauważono, że im mniejsza początkowa wartość  $cSO_2$ , tym większy był wzrost  $cSO_2$  po płynoterapii. U noworodków, u których stwierdzono zwiększenie wartości  $cSO_2$  powyżej 10% po resuscytacji płynowej, wykazano najmniejsze początkowe wartości  $cSO_2$ . W analizie post-hoc zauważono istotnie większą zmianę wartości  $cSO_2$  po bolusach trwających 20-30 minut w stosunku do infuzji 60-90-minutowych. Natomiast nie wykazano różnic między resuscytacją płynową trwającą 60-90 minut w porównaniu do infuzji 120-minutowych. Wartości nerkowej regionalnej saturacji ( $rSO_2$ ) istotnie wzrasta po resuscytacji płynowej ( $p=0,002$ ). Dodatkowo wykazano istotnie większy wzrost wartości  $rSO_2$  po bolusie płynowym u noworodków, u których początkowa wartość  $rSO_2$  była poniżej lub równa 80% ( $p=0,00002$ ). Jeżeli chodzi o wartości trzewnej regionalnej saturacji ( $sSO_2$ ) i udowej regionalnej saturacji po zastosowaniu płynoterapii to nie zaobserwowano zmiany wartości regionalnej saturacji.

Druga analiza dotyczyła oceny wpływu adrenaliny na wartości poszczególnych regionalnych saturacji. Leczenie adrenaliną zastosowano u noworodków, u których pomimo resuscytacji płynowej utrzymywała się hipotensja. W badaniu analizowano wpływ włączenia wlewu adrenaliny lub zwiększenia jej dawki na wartość  $cSO_2$  (32 interwencje),  $rSO_2$  (19 interwencji),  $sSO_2$  (13 interwencji),  $fSO_2$  (7 interwencji). Stwierdzono istotne zwiększenie wartości  $cSO_2$  godzinę po zastosowaniu leczenia. Wykazano również poprawę wartości  $rSO_2$  i  $fSO_2$ , ale nieistotną statystycznie. Nie wykazano poprawy zwiększenia wartości  $cSO_2$  i  $rSO_2$  po zastosowaniu leczenia adrenaliną u pacjentów z masą ciała poniżej 2500g. Poprawę wartości saturacji regionalnej mózgu i nerek powyżej 5% zaobserwowano u noworodków z najniższymi początkowymi wartościami regionalnej saturacji.

Podsumowując tę część rozprawy należy zwrócić uwagę na przejrzystą formę prezentacji wyników umożliwiającą czytelnikowi zapoznanie się z rezultatami dość złożonej analizy. Z uwag krytycznych należy zwrócić uwagę na małą liczbę analizowanych procedur leczniczych uniemożliwiającą prawdopodobnie uzyskanie istotności statystycznej w analizach saturacji w zależności od podjętych terapii.

W części „Dyskusja” Pani dr Malwina Pietrzykowska-Kuncman na 18. stronach zawarła analizę porównawczą swoich wyników w świetle doniesień literatury. Dyskusja została podzielona podobnie jak część „Wyniki” na podrozdziały przedstawiające regionalną saturację poszczególnych narządów w zależności od zastosowanej terapii; bolus płynowy i drenalina. Doktorantka zawarła w dyskusji najnowsze pozycje literatury wskazując na podobne obserwacje prezentowane przez innych badaczy. Podsumowując analizę można powiedzieć, że niesprawna autoregulacja przepływu mózgowego częściej występuje u noworodków urodzonych przedwcześnie, oraz z niższymi wyjściowymi wartościami  $cSO_2$  i to właśnie u nich możemy spodziewać się efektu terapeutycznego wywołanego podaniem bolusa płynowego zwłaszcza u pacjentów z  $rSO_2$  poniżej 70%, co świadczy o znacznego stopnia hipowolemii. Poza tym doktorantka jako jedyna oceniła skuteczność resuscytacji płynowej w zależności od czasu trwania procedury. Wykazała, że szybsza interwencja 20-30 min istotnie zwiększa poprawę wartości  $cSO_2$ . Doktorantka omówiła również w dyskusji kwestię wykorzystania NIRS do predykcji zaburzeń rozwojowych u pacjentów po zabiegach kardiochirurgicznych, co dodaje merytorycznej wartości dysertacji. Jeżeli chodzi o  $rSO_2$  doktorantka zwróciła uwagę na rolę tego pomiaru w celu zastosowania resuscytacji płynowej co może zapobiec powstaniu ostrej przednerkowej niewydolności nerek u noworodków po operacjach. W oparciu o analizę literatury i swoich wyników tej części dyskusji dotyczącej  $rSO_2$  doktorantka stwierdziła, że pomiar  $rSO_2$  może być użytecznym wczesnym markerem hipowolemii u noworodków. Wykazuje on wyraźną korelację z innymi parametrami jak stężenie mleczanów w krwi czy saturacja mierzona w IVC. Monitorowanie  $rSO_2$  może być przydatne do szybkiego wykrycia zaburzeń przepływu w naczyniach nerkowych, zmniejszając częstość ONN po zabiegach operacyjnych. W zakresie wpływu resuscytacji płynowej na saturację trzewną doktorantka nie zaobserwowała istotnej poprawy tego parametru po zastosowaniu resuscytacji płynowej. Doktorantka w dyskusji zwróciła uwagę, że ten brak wpływu interwencji nie został również zaobserwowany przez dwóch innych badaczy, którzy opublikowali swoje badania. Doktorantka w dyskusji bardzo słusznie zwróciła uwagę na liczne dowody w literaturze pokazujące techniczne ograniczenia tej metody w aspekcie pomiaru saturacji trzewnej. Poza tym zauważyła, że być może objętości bolusów były zbyt małe, aby wywołać poprawę mikrokrażenia trzewnego. W kolejnej części dyskusji doktorantka omówiła kwestie związane z wpływem adrenaliny na wartości przepływów regionalnych. Podsumowując, doktorantka stwierdziła, że nie u wszystkich

noworodków z rozpoznaną hipotencją perfuzja mózgowa jest zmniejszona a teoria mówiąca, że sapdek MABP poniżej tygodnia ciąży, lub poniżej 30 mmHg odpowiada za hipoperfuzję mózgu i wymaga leczenia aminami katecholowymi być może jest niesłuszna i wymaga dalszych badań. Natomiast niskie wartości cSO<sub>2</sub> niezależnie od zaobserwowanego MABP są związane z gorszymi wynikami rozwoju neurologicznego. W dyskusji doktorantka przeprowadziła bardzo dokładną analizę dawki zastawanej adrenaliny i nie wykazała zależności między dawką leku a porawą wartości cSO<sub>2</sub>. Posumowując doktorantka zwraca uwagę, że nadal w neonatologii nie ma konsensu w kwestii stosowania leczenia aminami katecholowymi. Podobne wnioski doktorantka wyciągnęła w aspekcie wpływu adrenaliny na rSO<sub>2</sub>, gdzie nie brak w literaturze jednoznacznie wpływu stosowania adrenaliny na wartości rSO<sub>2</sub>, niemniej monitorowanie rSO<sub>2</sub> może być pomocne w różnicowaniu tych pacjentów, którzy pomimo zastosowania resuscytacji płynowej wymagają włączenia leków wazoaktywnych.

Analizując wnikliwie kwestie wpływu leczenia aminami katecholowymi czy nawet bolusem płynowym trudno ocenić jednoznacznie przydatność pomiarów regionalnej saturacji trzewnej. Obniżone wartości sSO<sub>2</sub> mogą wskazywać na zwiększone ryzyko NEC, natomiast moim zdaniem nadal nie ma dowodów na ich wykorzystanie w aspekcie oceny skutecznego leczenia płynowego czy katecholaminami.

Doktorantka kończy dysertację przedstawiając listę 5 wniosków:

1. Monitorowanie regionalnej oksygenacji może być przydatne w leczeniu zaburzeń hemodynamicznych u noworodków w okresie pooperacyjnym. Regionalna oksygenacja pozwala monitorować transport tlenu do tkanek.
2. Jednoczesny pomiar regionalnej oksygenacji mózgowej i ciśnienia tętniczego metodą krwawą pozwala wykryć niesprawny mechanizm autoregulacji przepływu mózgowego u noworodków w okresie pooperacyjnym. Zarówno płynoterapia, jak i adrenalina, wykazują wpływ na oksygenację mózgową u pacjentów z niesprawnym mechanizmem autoregulacji przepływu mózgowego. Regionalna saturacja mózgowa pozostaje stabilna u noworodków z prawidłowym mechanizmem autoregulacji.
3. Płynoterapia i adrenalina mają wpływ na wartość oksygenacji peryferyjnej (trzewnej, nerkowej, mięśni poprzecznie prążkowanych). Ich efekt zależy od aktualnego stanu hemodynamicznego noworodka.
4. Nerkowa oksygenacja może być pomocna jako wczesny marker hipowolemii u noworodków.

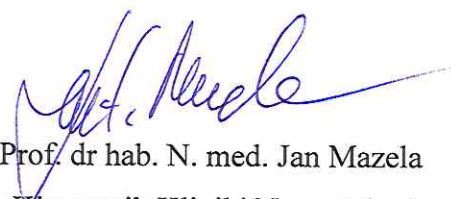
5. Jednoczesne monitorowanie mózgowej i peryferyjnej oksygenacji regionalnej może być użyteczne w leczeniu zaburzeń hemodynamicznych u noworodków w okresie pooperacyjnym. Jest pomocne w różnicowaniu hipotensji bez towarzyszącej hipoperfuzji mózgowej i obwodowej, która najprawdopodobniej nie wymaga interwencji leczniczej. Wdrożenie terapii może być korzystne u noworodków z obniżonym przepływem krwi w tkankach.

Z uwag krytycznych uważam, że wnioski można przedstawić w bardziej skondensowanej formie odzwierciedlając bezpośrednio założenia zaprezentowane w celach pracy.

Podsumowując stwierdzam, że uwagi krytyczne nie mają znaczenia wobec wysokiego poziomu merytorycznego pracy. W przedstawionej rozprawie doktorskiej występują wszystkie elementy niezbędne dla rozprawy na stopień doktora nauk o zdrowiu. Stanowi ona oryginalny wkład wiedzy na temat monitorowania noworodków w okresie okołoperacyjnym z wykorzystaniem technologii NIRS i wnioski płynące z tej rozprawy mogą mieć bardzo praktyczne przełożenie na działania mające na celu poprawę leczenia subklinicznych incydentów hipowolemii w tej populacji w przyszłości.

Poza tym stwierdzam, że „Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.)”.

Mam przyjemność przedstawić Radzie Naukowej Instytutu Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie, wniosek o dopuszczenie lekarza Malwiny Pietrzykowskiej-Kuncman do dalszych etapów przewodu doktorskiego.



Prof. dr hab. N. med. Jan Mazela  
Kierownik Kliniki Neonatologii  
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu