

Analiza profilu hormonów tarczycy u noworodków z zespołem hipoplazji  
lewej komory serca poddanych operacji Norwooda

Piotr Kaźmierczak

Klinika Kardiologii

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

**ROZPRAWA DOKTORSKA**



Promotor:

Dr hab. n. med. Maciej Moll

Klinika Kardiologii

Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

*„Myślałeś, będąc chłopcem, że mag to ktoś, kto potrafi uczynić wszystko. Tak i ja niegdyś myślałem. Tak myśleliśmy wszyscy. A prawda jest taka, że im bardziej rośnie prawdziwa moc człowieka, im bardziej poszerza się jego wiedza, tym bardziej zwęża się droga, którą może on kroczyć; aż wreszcie niczego już nie wybiera, lecz czyni tylko i wyłącznie to, co musi czynić...”*

Ursula K. Le Guin, „Czarnoksiężnik z Archipelagu”

## SPIS TREŚCI

Wykaz skrótów.....	5
1. Wprowadzenie.....	8
1.1. Hormony tarczycy.....	8
1.2. Wpływ hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy.....	9
1.3. Zespół niskiej trijodotyroniny.....	12
1.3.1. Zespół niskiej trijodotyroniny u dzieci.....	13
1.3.2. Zespół niskiej trijodotyroniny u pacjentów kardiochirurgicznych.....	14
1.4. Zespół niedorozwoju lewego serca.....	15
1.4.1. Anatomia.....	15
1.4.2. Diagnostyka i leczenie prenatalne.....	18
1.4.3. Postępowanie po porodzie.....	19
1.4.4. Operacja metodą Norwooda – technika operacyjna.....	20
1.4.5. Opieka pooperacyjna.....	26
2. Cele pracy.....	28
3. Materiał i metody.....	29
3.1. Materiał.....	29
3.2. Metody.....	30
3.2.1. Analizy biochemiczne.....	30
3.2.2. Protokół zbierania materiału badawczego.....	31
3.2.3. Analiza statystyczna.....	32
4. Wyniki.....	34
4.1. Charakterystyka grupy badanej.....	34
4.2. Parametry operacyjne.....	38

4.3. Parametry pooperacyjne.....	41
4.4. Śmiertelność okołoperacyjna.....	45
4.5. Parametry biochemiczne.....	45
4.5.1. PrzedSIONKOWY PEPTYD NATRIURETYCZNY.....	45
4.5.2. Hormony tarczycy.....	46
4.5.3. Interleukina 6.....	53
4.6. Zależność pomiędzy zamknięciem mostka a stężeniem wolnej trijodotyroniny.....	54
5. Dyskusja.....	56
5.1. Śmiertelność pooperacyjna.....	56
5.2. Wpływ operacji Norwooda na stężenie hormonów tarczycy - – zespół niskiej trijodotyroniny.....	58
5.3. Czy zasadna jest suplementacja fT <sub>3</sub> w okresie okołoperacyjnym?.....	61
5.4. Stężenie wolnej trijodotyroniny jako marker poprawy wydolności krążenia w okresie pooperacyjnym.....	64
5.5. Ograniczenia badania.....	67
6. Podsumowanie.....	68
7. Wnioski.....	69
8. Piśmiennictwo.....	70
Załącznik nr 1. Informacja dla rodziców/opiekunów.....	84
Załącznik 2. Świadoma zgoda rodzica/opiekuna.....	87
Wykaz rycin i tabel.....	88
Streszczenie.....	89
Summary.....	91

## WYKAZ SKRÓTÓW

AA/MS - zarośnięcie zastawki aortalnej / zwężenie zastawki mitralnej (*ang. aortic atresia / mitral stenosis*).

AA/MA - zarośnięcie zastawki aortalnej / zarośnięcie zastawki mitralnej (*ang. aortic atresia / mitral atresia*)

ACC - zaklepowanie aorty (*ang. aortic cross-clamp*)

ALCAPA - nieprawidłowe odejście lewej tętnicy wieńcowej od tętnicy płucnej (*ang. anomalous left coronary artery from the pulmonary artery*)

Ao asc – aorta wstępująca (*ang. ascending aorta*)

Ao arch – łuk aorty (*ang. aortic arch*)

Ao desc – aorta zstępująca (*ang. descending aorta*)

AS/MA - zwężenie zastawki aortalnej / zarośnięcie zastawki mitralnej (*ang. aortic stenosis / mitral atresia*)

AS/MS - zwężenie zastawki aortalnej / zwężenie zastawki mitralnej (*ang. aortic stenosis / mitral stenosis*).

AUC - pole powierzchni pod krzywą (*ang. area under curve*)

CCAM - wrodzona torbielowatość gruczolakowata płuc (*ang. congenital cystic adenomatoid malformation*)

CPB - krążenie pozaustrojowe (*ang. cardiopulmonary bypass*)

DHA – zatrzymanie krążenia w głębokiej hipotermii (*ang. deep hypothermic arrest*)

DSC - opóźnione zamknięcie mostka (*ang. delayed sternal closure*)

ECLIA - metoda immunoenzymatycznej elektrochemiluminescencji

(*ang. electrochemiluminescence immunoenzymatic assay*)

ECMO - pozaustrojowa oksigenacja membranowa (*ang. extracorporeal membrane oxygenation*)

ESS - zespołu niskiej trijodotyroniny (*ang. euthyroid sick syndrome*)

ExV - dodatkowe pobudzenia komorowe (*ang. ventricular extrasystole*)

fT<sub>3</sub> - wolna trijodotyronina (*ang. free triiodothyronine*)

fT<sub>4</sub> - wolna tyroksyna (*ang. free thyroxin*)

HLHC – kompleks niedorozwoju struktur lewego serca; niedorozwój zastawki aortalnej, niedorozwój zastawki mitralnej, niedorozwój komory lewej (*ang. hypoplastic left heart complex*).

HLHS - zespół niedorozwoju lewego serca (*ang. hypoplastic left heart syndrome*)

HP - nadciśnienie płucne (*ang. pulmonary hypertension*)

Il-6 - interleukina 6

ITrV - niedomykalność zastawki trójdzielnej (*ang. tricuspid valve insufficiency*)

IVH - krwawienie dokomorowe (*ang. intraventricular hemorrhage*)

LPA – lewa tętnica płucna (*ang. left pulmonary artery*)

LSVC - przetrwała żyła główna górna lewa (*ang. left superior vena cava*)

MPA – pień płucny (*ang. main pulmonary artery*)

NT-proBNP - N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B

(*ang. N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide*),

PAPVR - częściowy nieprawidłowy spływ żył płucnych (*ang. partial anomalous pulmonary venous return*)

PDA – przetrwały przewód tętniczy (*ang. patent ductus arteriosus*)

Rest. FoA - restrykcyjny otwór owalny (*ang. restrictive foramen ovale*)

RPA – prawa tętnica płucna (*ang. right pulmonary artery*)

rT<sub>3</sub> - forma odwrócona trijodotyroniny (*ang. reverse triiodothyronine*)

RV – prawa komora (*ang. right ventricle*)

RV-PA - zespolenie systemowo-płucnego prawa komora – tętnica płucna (*ang. right ventricle – pulmonary artery*)

SIRS - zespół ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (*ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome*)

T<sub>3</sub> - trijodotyronina

T<sub>4</sub> - tyroksyna

TBG - globuliny wiążącej tyroksynę (*ang. thyroxine binding globulin*)

TRH - hormon uwalniający tyreotropinę (*ang. thyrotropin releasing hormone*)

TSH - hormon tyreotropowy (*ang. thyroid-stimulating hormone*)

VF – migotanie komór (*ang. ventricle fibrillation*)

VSD - ubytek przegrody międzykomorowej (*ang. ventricular septal defect*)

VT – częstoskurcz komorowy (*ang. ventricle tachycardia*)

## 1. Wprowadzenie

### 1.1. Hormony tarczycy

Hormony tarczycy, trijodotyronina ( $T_3$ ) i tyroksyna ( $T_4$ ), są wytwarzane i uwalniane przez gruczoł tarczowy. Oba hormony powstają z tyreoglobuliny, białka zawierającego tyrozynę, która reaguje z jodem w świetle pęcherzyka tarczycowego.  $T_3$  zawiera trzy atomy jodu na cząsteczkę,  $T_4$  zawiera cztery atomy jodu na cząsteczkę [1].

Produkcja  $T_3$  i  $T_4$  jest regulowana głównie przez hormon tyreotropowy (ang. *thyroid-stimulating hormone*, TSH), uwalniany przez przedni płat przysadki mózgowej. Wydzielanie TSH jest stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (ang. *thyrotropin releasing hormone*, TRH), uwalniany w sposób pulsacyjny z podwzgórza. Hormony tarczycy na zasadzie negatywnego sprzężenia zwrotnego hamują wydzielanie TSH i TRH: gdy stężenie  $T_3$  i  $T_4$  są wysokie, produkcje TSH i TRH są zahamowane. Podobnie wysokie stężenie TSH hamuje produkcję TRH [2].

Kiedy komórki pęcherzyka tarczycowego są stymulowane przez TSH, wchłaniają tyreoglobulinę ze światła pęcherzyka. Jodowane tyrozyny są rozszczepiane, tworząc hormony tarczycy: około 80–90%  $T_4$ , około 10–20%  $T_3$  oraz śladowe ilości nieaktywnej biologicznie formy odwróconej trijodotyroniny ( $rT_3$ ) [3]. Po sekrecji tylko niewielka ich część (0,03%  $T_4$  i 0,3%  $T_3$ ) jest transportowana we krwi w formie niezwiązanej z żadnym nośnikiem. Większość wiąże się z globuliną wiążącą tyroksynę (około 70%), transtyretyną (10%) i albuminą (15%) [4].

Główną formą hormonu tarczycy we krwi jest  $T_4$ , ponieważ ma dłuższy okres półtrwania niż  $T_3$ , natomiast  $T_3$  jest formą około 4 razy bardziej aktywną od  $T_4$  [5]. 85%  $T_3$  jest produkowane po konwersji  $T_4$  przez dejodynazę jodotyroninową



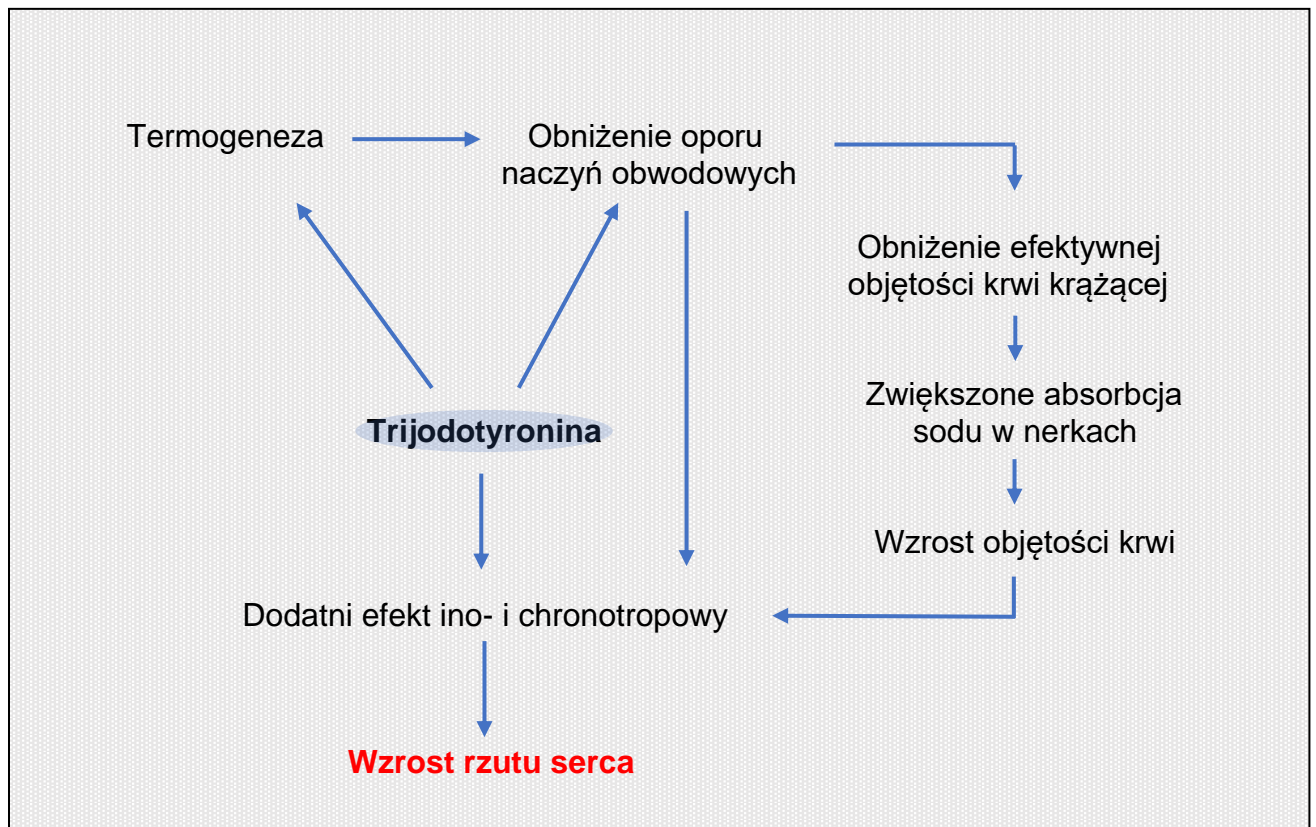
(5'-dejodynaza) w tkankach obwodowych. Niedobór dejodynazy może naśladować niedoczynność tarczycy spowodowaną niedoborem jodu [6].

Hormony tarczycy mają szeroki zakres wpływu na organizm człowieka. Zwiększają podstawową przemianę materii, pobudzają apetyt, wchłanianie substancji i motorykę jelit. Zwiększają wchłanianie glukozy w jelitach, jej wytwarzanie, wychwyt przez komórki i rozkład. Nasilają rozkład tłuszczów i zwiększają ilość wolnych kwasów tłuszczowych oraz obniżają poziom cholesterolu [7]. Hormony tarczycy odgrywają szczególnie istotną rolę w dojrzewaniu mózgu podczas rozwoju płodowego i pierwszych kilku lat życia dziecka [8]. Wpływają również na funkcje seksualne, w tym libido i utrzymanie prawidłowego cyklu menstruacyjnego. [9].

## 1.2. Wpływ hormonów tarczycy na układ sercowo-naczyniowy.

Hormony tarczycy mają wielokierunkowy wpływ na mięsień sercowy oraz, szeroko pojęty, układ sercowo-naczyniowy. Działanie  $T_3$  na hemodynamikę układu krążenia przedstawiono na rycinie 1 [10]. Hormony poprawiają funkcję skurczową mięśnia sercowego. Mają dodatni efekt inotropowy i chronotropowy. Jednocześnie obniżają opór tętnic obwodowych i obciążenie następne. W ten sposób zwiększają rzut serca. Rozszerzenie naczyń wynika z bezpośredniego wpływu  $T_3$  na komórki mięśni gładkich naczyń krwionośnych sprzyjając ich relaksacji [11]. Dodatkowo  $T_3$  zwiększa objętość krwi [12]. Na skutek obniżenia ogólnoustrojowego oporu naczyniowego, zmniejsza się efektywna objętość wypełnienia tętniczego, powodując aktywację układu renina – angiotensyna – aldosteron [13]. To z kolei pobudza reabsorpcję sodu w nerkach, prowadzącą do wzrostu objętości osocza.  $T_3$  stymuluje również wydzielanie erytropoetyny. Połączony efekt tych dwóch działań

powoduje wzrost objętości krwi i obciążenia wstępnego, co dodatkowo zwiększa rzut serca.



Rycina 1. Wpływ trijodotyroniny na układ sercowo-naczyniowy.

Schemat pokazuje, w jaki sposób trijodotyronina zwiększa rzut serca, wpływając na zużycie tlenu w tkankach (termogeneza), opór naczyniowy, objętość krwi, kurczliwość i częstość akcji serca.

Hormony tarczycy wzmacniają aktywność współczulną, a więc działanie endogennych katecholamin. Efekt sercowo-naczyniowy jest związany ze zwiększonym metabolizmem i zużyciem tlenu. Hormony przyspieszają więc oddychanie i pobór tlenu w pęcherzykach oddechowych oraz podnoszą temperaturę ciała [14,15].

Mechanizm działania hormonów tarczycy polega na działaniu transkrypcyjnym w jądrze komórkowym i modulacji ekspresji genów. Zwiększają one produkcję ciężkich łańcuchów  $\alpha$ - i  $\beta$ -miozyny, które tworzą włókna aparatu kurczliwego kardiomiocytów [16,17]. Nasilają także produkcję ATP-azy wapniowej ( $\text{Ca}^{2+}$ -ATP-aza) uwalnianej przez wapń oraz zmniejszają produkcję białka fosfolamban w błonie siateczki sarkoplazmatycznej, co ułatwia uwalnianie wapnia do światła siateczki. W ten sposób poprawia się funkcja skurczowa oraz relaksacja mięśnia sercowego [18]. Poza tym hormony tarczycy modulują aktywność kanałów jonowych:  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATP-azy, wymiennika  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  oraz bramkowane napięciem kanały potasowe Kv1.5, Kv4.2 i Kv4.3 koordynując w ten sposób elektrochemiczne i mechaniczne reakcje mięśnia sercowego [19,20].

Poza wpływem na ekspresję genów, hormony tarczycy mają również efekt pozajądrowy. Poprzez bezpośrednie działanie w błonie komórkowej i cytoplazmie na kanały sodowe, potasowe i wapniowe, zmieniają stężenie wewnątrzkomórkowe jonów, a poprzez reakcję z transporterami glukozy, zwiększają jej stężenie w cytoplazmie [21].

### 1.3. Zespół niskiej trijodotyroniny

Niektóre ciężkie stany chorobowe mogą powodować zaburzenia obwodowej konwersji  $T_4$  do  $T_3$  [22-24]. Przyczyną tego zjawiska jest zmniejszenie aktywności 5'-dejodynazy typu 1 i aktywacji dejodynazy typu 3, co przyspiesza konwersję  $T_4$  do  $rT_3$  oraz  $T_3$  do 3,3'  $T_2$  [25]. Taki zespół zaburzeń pozataarczycowych towarzyszący innym chorobom, przebiegający z prawidłową czynnością tarczycy, nosi nazwę zespołu niskiej trijodotyroniny (ESS, ang. *euthyroid sick syndrome*). We wczesnym etapie zespół ten objawia się: niskim stężeniem całkowitej i wolnej  $T_3$ , prawidłowym lub nieznacznie zmniejszonym stężeniem wolnej i całkowitej  $T_4$ , zwykle prawidłowym poziomem TSH oraz wzrostem stężenia  $rT_3$  [25-27]. W kolejnym etapie dochodzi do wzrostu stężenia całkowitej  $T_4$ , co związane jest ze wzrostem stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG, ang. *thyroxine binding globulin*) przy niskim poziomie całkowitej i wolnej  $T_3$ . W bardzo ciężkich stanach klinicznych dochodzi do zmniejszenia stężenia  $T_4$ , jako skutek zmniejszenia stężenia TBG, zmniejszenia stężenia TSH oraz obecności krążących inhibitorów wiązania tyroksyny z TBG, np. wolnych kwasów tłuszczowych uwalnianych z uszkodzonych i niedotlenionych tkanek [27].

ESS występuje u większości, jeśli nie u wszystkich, pacjentów w stanie krytycznym, tj. u pacjentów z jakimikolwiek zagrażającymi życiu zaburzeniami, które wymagają wsparcia funkcji życiowych narządów bez których śmierć byłaby nieuchronna [28]. ESS obserwowane jest również u pacjentów z chorobami zakaźnymi, chorobami układu krążenia i przewodu pokarmowego, nowotworami, oparzeniami i urazami [29]. U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym jamy brzusznej spadek stężenia  $T_3$  w surowicy zaobserwowano w ciągu 2 godzin od rozpoczęcia operacji [30]. Również ciężkie stany kardiologiczne, jak zawał mięśnia sercowego [24], ostra i przewlekła niewydolność krążenia [22,23] czy operacje

kardiochirurgiczne w krążeniu pozaustrojowym [31] przebiegają z zaburzeniami obwodowego metabolizmu  $T_4$ . ESS towarzyszy także ciężkiemu niedożywieniu oraz anoreksji [32].

#### 1.3.1. Zespół niskiej trijodotyroniny u dzieci

Występowanie ESS obserwowano w różnych stanach chorobowych u dzieci, w tym po przeszczepie szpiku kostnego [33], w zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych [34,35], posocznicy meningokokowej [36], w chorobie Hodgkina [37], zapaleniu wątroby [38], kwasicy metabolicznej z powodu biegunki lub kwasicy ketonowej w przebiegu cukrzycy [39]. Szczególną grupę chorych stanowią wcześniaki [40,41], u których niedobór hormonów tarczycy może prowadzić do upośledzenia rozwoju neurologicznego. Dodatkowo u noworodków tych występują często liczne komplikacje wcześniactwa jak infekcje, niedożywienie, niewydolność wątroby czy nerek, które mogą niezależnie prowadzić do ESS.

Objawy ESS u dzieci wykazują podobieństwa kliniczne do stanu niedoczynności tarczycy (hipotyreozy) [42]. Obejmują one:

- obniżoną temperaturę ciała,
- bradykardię,
- obniżone ciśnienie tętnicze z małą amplitudą skurczowo-rozkurczową,
- w zapisie EKG spłaszczony załamek T i wydłużenie czasu odstępu QT,
- zmniejszenie objętości wyrzutowej serca,
- obrzęk twarzy, szczególnie w obrębie powiek,
- przesięki do jam ciała, szczególnie do worka osierdziowego,
- hipowentylację,
- obniżone napięcie mięśniowe,

- marmurkową skórę,
- apatię i zubożenie.

### 1.3.2. Zespół niskiej trijodotyroniny u pacjentów kardiochirurgicznych.

Operacje kardiochirurgiczne, w szczególności z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (CPB, ang. *cardiopulmonary bypass*), mają znaczący wpływ na metabolizm hormonów tarczycy i rozwój ESS w okresie pooperacyjnym u dorosłych i dzieci [31,43-45]. ESS podczas CPB związany jest z procesami zachodzącymi w tkankach podczas hipotermii, hemodylucji, niedokrwienia i reperfuzji. Uszkodzenie śródbłonna, uwalnianie cytokin (m.in. Il-6 i Il-8), cząsteczek adhezyjnych i czynnika martwicy tkanek, mogą zaburzać homeostazę między procesami biochemicznymi, hormonalnymi i komórkowymi [46,47]. Badania wykazały, że dysfunkcja śródbłonna podczas CPB jest spowodowana głównie przez interakcję między neutrofilami i cząsteczkami zapalnymi wydzielanymi przez śródbłonek [48], co może skutkować nasileniem procesu zapalnego i rozwojem zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS, ang. *systemic inflammatory response syndrome*) [49,50].

Stosowanie dopaminy u pacjentów kardiochirurgicznych celem poprawy rzutu serca, hamuje wydzielanie TSH przez przysadkę mózgową, co może wzmacniać ESS w okresie pooperacyjnym [51].

Noworodki z niektórymi wrodzonymi wadami serca mogą wykazywać objawy niewydolności krążenia lub niewydolności oddechowo-krążeniowej po urodzeniu. Często wymagają one postępowania operacyjnego w pierwszych dobach życia. W takich przypadkach ESS spowodowany przedoperacyjną ciężkością stanu klinicznego jest potęgowany operacją z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego. Jedną z takich wad wrodzonych jest zespół niedorozwoju lewego serca.

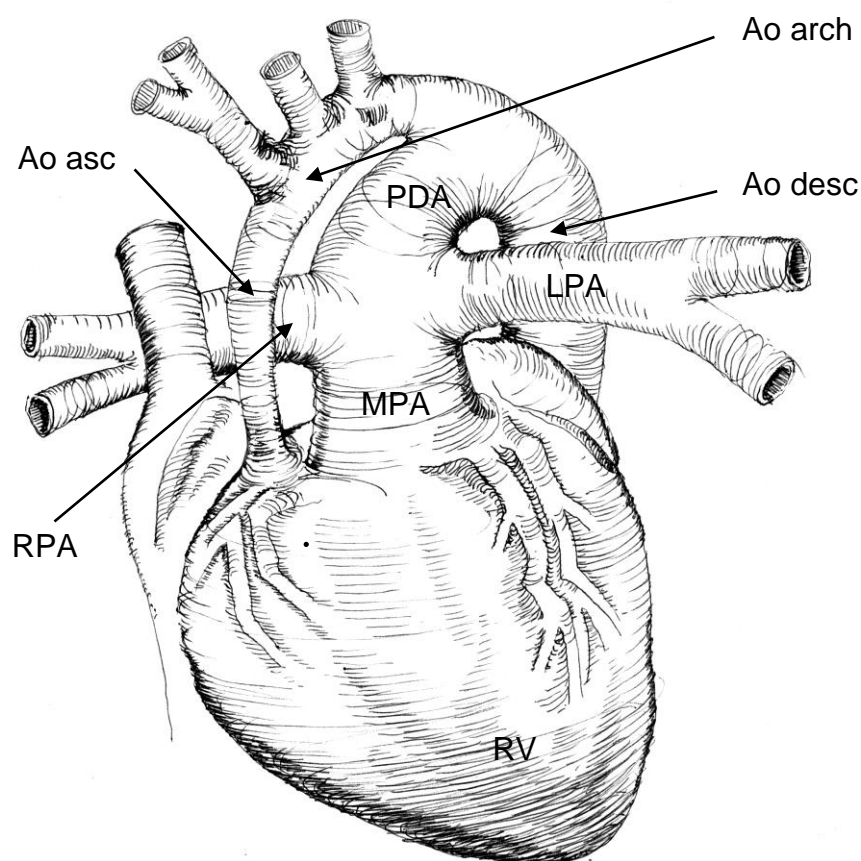
#### 1.4. Zespół niedorozwoju lewego serca.

Zespół niedorozwoju lewego serca (HLHS, ang. *hypoplastic left heart syndrome*) jest wadą stanowiącą 1,4-8,6% wrodzonych wad serca. Jest najczęstszą wadą serca o typie pojedynczej komory. Rozwój diagnostyki prenatalnej spowodował, iż wada ta jest rozpoznawana w 39-75% [52] w okresie płodowym, a w krajach wysoko rozwiniętych nawet w 90% [53].

##### 1.4.1. Anatomia.

Istotą wady jest różnego stopnia niedorozwój struktur lewej części serca i aorty, obejmujący zarośnięcie lub niedorozwój zastawki aortalnej i dwudzielnej, niedorozwój lub brak lewej komory serca oraz niedorozwój aorty wstępującej i łuku aorty [54], którego konsekwencją jest funkcjonalnie pojedyncza prawa komora zaopatrująca krążenie płucne przez pień płucny oraz krążenie systemowe przez przewód tętniczy.

[Ryc. 2]



Rycina 2. Anatomia zespołu niedorozwoju lewego serca

RV – prawa komora (ang. *right ventricle*)

Ao asc – aorta wstępująca (ang. *ascending aorta*)

Ao arch – łuk aorty (ang. *aortic arch*)

Ao desc – aorta zstępująca (ang. *descending aorta*)

MPA – pień płucny (ang. *main pulmonary artery*)

LPA – lewa tętnica płucna (ang. *left pulmonary artery*)

RPA – prawa tętnica płucna (ang. *right pulmonary artery*)

PDA – przetrwały przewód tętniczy (ang. *patent ductus arteriosus*)

*Opracowanie własne*



Wyróżniamy kilka wariantów anatomicznych HLHS [55]:

1. Zarośnięcie zastawki aortalnej, zwężenie zastawki mitralnej (wariant AA/MS, ang. *aortic atresia / mitral stenosis*).
2. Zarośnięcie zastawki aortalnej, zarośnięcie zastawki mitralnej (wariant AA/MA, ang. *aortic atresia / mitral atresia*).
3. Zwężenie zastawki aortalnej, zwężenie zastawki mitralnej (wariant AS/MS, ang. *aortic stenosis / mitral stenosis*).
4. Zwężenie zastawki aortalnej, zarośnięcie zastawki mitralnej, ubytek przegrody międzykomorowej (wariant AS/MA + VSD, ang. *aortic stenosis / mitral atresia + ventricular septal defect*).
5. Niedorozwój zastawki aortalnej, niedorozwój zastawki mitralnej, niedorozwój komory lewej (HLHC, ang. *hypoplastic left heart complex*).

W najczęstszym wariacie AA/MS obserwuje się wąską aortę wstępującą, która pełni funkcję naczynia dostarczającego krew wstecznie do tętnic wieńcowych, wąskie szczelinowate światło lewej komory, przerost ściany lewej komory z zaznaczoną fibroelastozą wsierdza. Różnica pomiędzy wariantami AS/MS a HLHC dotyczy rozwoju zastawek aortalnej i mitralnej. Prawdziwe zwężenie (stenoza) zastawek w wariacie AS/MS jest związane ze zrośnięciem spoidła. Struktury lewego serca w HLHC mają rozmiary graniczne, a mniejsze zastawki aortalna i mitralna nie są zastawkami stenotycznymi *per se*. Ma to swoje konsekwencje terapeutyczne, ponieważ pacjenci z HLHC mogą być kandydatami do operacyjnego leczenia dwukomorowego, natomiast wariant AS/MS wady w większości przypadków wyklucza takie leczenie.

Przeżycie noworodka uzależnione jest od drożności przewodu tętniczego, przez który krew płynie do łożyska systemowego oraz odpowiedniej komunikacji

międzyprzedsionkowej (ubytek międzyprzedsionkowy typu wtórnego lub otwór owalny), która zapewnia odpływ krwi z żył płucnych do prawego przedsionka i mieszanie się krwi utlenowanej z nieutlenowaną systemową. Napływ krwi do aorty wstępującej odbywa się wstecznie w przypadku zarośnięcia zastawki aortalnej lub, w wariacie z drożną zastawką aortalną i mitralną, możliwy jest również napływ z niedorozwiniętej lewej komory. Obniżenie oporu płucnego w pierwszych dniach życia lub zamykanie się przewodu tętniczego powodują zwiększenie przepływu płucnego i zmniejszenie przepływu systemowego, co w konsekwencji prowadzi do hipoperfuzji systemowej i przeciążenia prawej komory, niewydolności serca i zgonu w pierwszych dniach lub tygodniach życia [56].

#### 1.4.2. Diagnostyka i leczenie prenatalne.

Rozwój echokardiografii płodowej spowodował, że większość przypadków HLHS rozpoznawanych jest we wczesnym etapie życia płodowego. Diagnostyka prenatalna powinna uwzględnić możliwości interwencji *in utero*. Do potencjalnych wskazań należy wariant HLHS ze zwężeniem zastawki aortalnej. Prenatalna balonoplastyka tej zastawki jest rozważana w przypadkach granicznych wymiarów struktur lewego serca i daje potencjał do ich rozwoju [57-59]. Innym wskazaniem do interwencji płodowej jest restrykcyjny ubytek przegrody międzyprzedsionkowej lub ciągła przegroda międzyprzedsionkowa. Plastyka balonowa ubytku lub implantacja stentu do ubytku zwiększa szanse przeżycia płodu oraz dziecka. Inną metodą leczenia jest przewlekła terapia tlenowa matki, mająca na celu wzrost wysycenia krwi płodu tlenem, co zwiększa płodowy przepływ płucny i prowadzi do wzrostu powrotu żylnego do lewego serca, co z kolei, ma stymulować rozwój struktur lewego serca [60].

Echokardiografia płodowa jednocześnie ograniczyła przypadki ciężkiej hipoperfuzji systemowej w HLHS, gdyż prenatalne rozpoznanie HLHS jest wskazaniem do włączenia wlewu prostaglandyny tuż po urodzeniu dziecka.

#### 1.4.3. Postępowanie po porodzie.

Poród dziecka z HLHS powinien być zaplanowany w ośrodku zajmującym się leczeniem operacyjnym lub pozostającym w kooperacji z takim ośrodkiem. Donoszone noworodki rodzą się w większości przypadków drogami i siłami natury. Po urodzeniu do leczenia włączany jest wlew prostaglandyny  $E_1$ , zwykle w dawce 0,01–0,03  $\mu\text{g/kg/min}$ . Noworodki w większości wypadków wymagają jedynie tlenoterapii biernej.

Typowe leczenie dzieci z HLHS jest etapowym operacyjnym leczeniem paliatywnym zakończonym operacją Fontana. W Klinice Kardiochirurgii ICZMP w Łodzi metodą operacyjną rozpoczynającą leczenie etapowe jest operacja Norwooda z zastosowaniem zespolenia systemowo-płucnego prawa komora – tętnica płucna (zespolenie RV – PA; ang. *right ventricle – pulmonary artery*) [61,62]. Operacja ta zwykle przeprowadzana jest w pierwszych 14 dniach życia noworodka. W niewielkim odsetku przypadków, leczeniem poprzedzającym tę operację jest przewężenie tętnic płucnych zabezpieczające krążenie płucne przed nadmiernym napływem krwi i rozwojem nadciśnienia płucnego. Etap ten stosowany jest u noworodków w bardzo ciężkim stanie klinicznym spowodowanym infekcją ogólnoustrojową, niewydolnością wielonarządową, krwawieniem dogłowym, dla których operacja Norwooda jest przeciwwskazana. U dzieci tych operacja Norwooda przeprowadzana jest jedynie po stabilizacji stanu klinicznego przy braku innych przeciwwskazań, do 4 tygodni od przewężenia gałęzi płucnych. Jeśli w dalszym ciągu istnieją przeciwwskazania

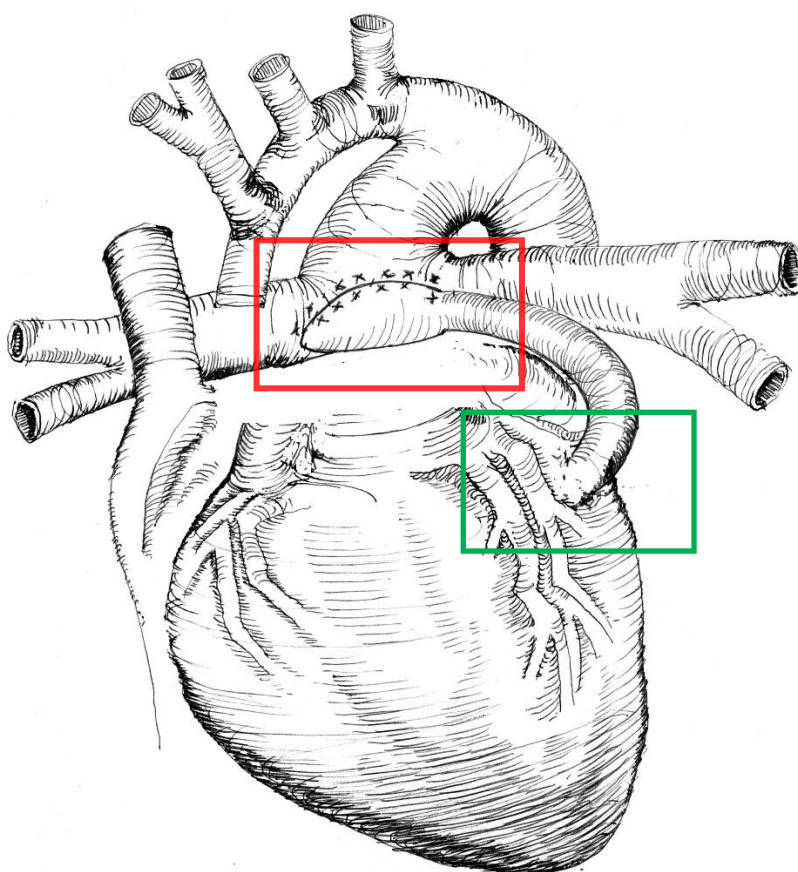
do operacji Norwooda, noworodek jest dyskwalifikowany z leczenia operacyjnego, bądź kwalifikowany do hybrydowej implantacji stentów do przewodu tętniczego i w otwór owalny.

#### 1.4.4. Operacja metodą Norwooda – technika operacyjna.

Operacja wykonywana jest z dostępu przez sternotomię pośrodkową z użyciem krążenia pozaustrojowego, w głębokiej hipotermii z czasowym zatrzymaniem krążenia. Po kaniulacji przewodu tętniczego (kaniula tętnicza; wprowadzona do aorty zstępującej) oraz prawego przedsionka (kaniula żylna), uruchamiane jest krążenie pozaustrojowe, a noworodek stopniowo schładzany jest do głębokiej hipotermii (temperatura w odbytnicy 13-16°C). Należy podkreślić, iż łuk aorty, aorta wstępująca i tętnice wieńcowe wypełniają się krwią wstecznie. Podczas chłodzenia pacjenta, preparowany jest łuk aorty, naczynia dogłowe i tętnice płucne. Pień płucny jest odcinany tuż przed podziałem na tętnice płucne. W tętnice płucne, w miejscu odcięcia, wszywana jest proteza Gore-tex „stretch” (Rycina 3A). Przed zespoleniem koniec protezy przycinany jest na kształt „głowy kobry” (ang. *cobra head cuff*), aby umożliwić swobodny napływ do obu tętnic płucnych jednocześnie zmniejszając ryzyko zagięcia protezy. W zależności od wagi dziecka stosowane są protezy o średnicy 5 mm dla dzieci o wadze  $\leq 3.5$  kg; 6 mm przy masie ciała  $> 3.5$  kg. Po uzyskaniu temperatury  $< 20^{\circ}\text{C}$  w odbytnicy i podaniu krwistej kardiopleginy St. Thomas w dawce 15-20 ml/kg masy ciała, aorta wstępująca odcinana jest od łuku aorty i nacinana podłużnie w kierunku zastawki aortalnej (Rycina 3B), a następnie zespalana z pniem płucnym „bok do boku” (Rycina 3C). W prawej komorze, w odpowiednim oddaleniu od zastawki płucnej, wytwarzany jest otwór. W temperaturze docelowej, po zaciśnięciu naczyń dogłowych i zatrzymaniu krążenia

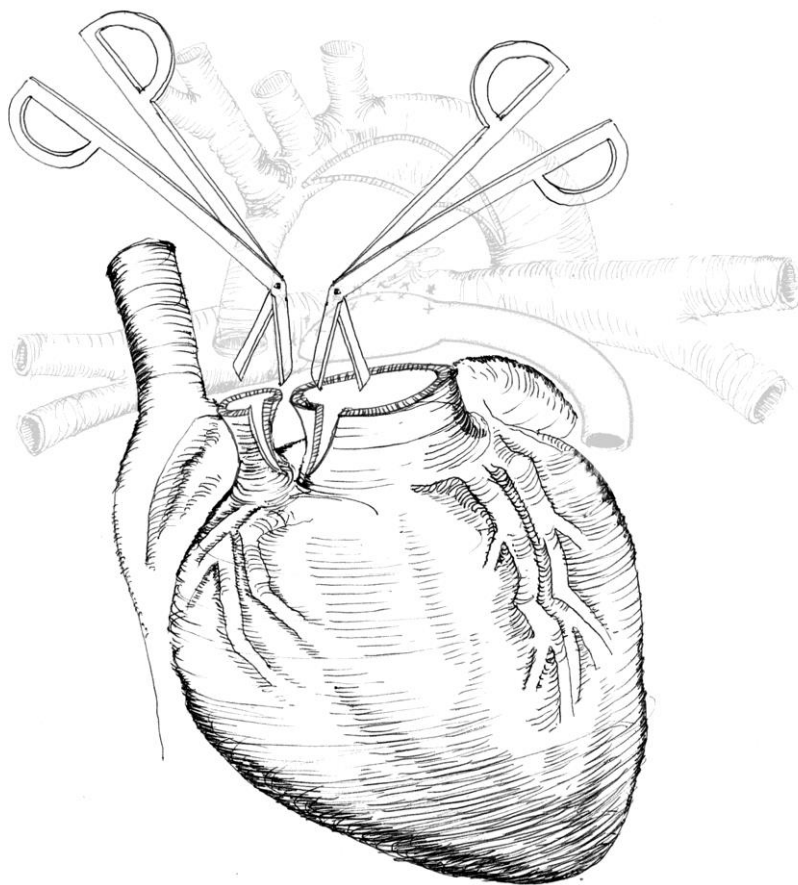
pozaustrojowego, wycinana jest przegroda międzyprzedsionkowa. Przewód tętniczy jest wycinany doszczętnie z aorty. Łuk aorty jest nacinany wzdłuż krzywizny mniejszej (Rycina 3D), a następnie zespalany bezpośrednio z kompleksem pień płucny - aorta wstępująca (Rycina 3E). Po odpowietrzeniu serca i naczyń, ponownie uruchomiane jest krążenie pozaustrojowe, a dziecko powoli ogrzewane. W czasie reperfuzji wszywany jest wolny koniec protezy Gore-tex w wycięty wcześniej otwór w prawej komorze wytwarzając zespolenie RV – PA zapewniające napływ krwi do krążenia płucnego (Rycina 3A). Po ogrzaniu dziecka do normotermii (temperatura w odbytnicy 36.6°C), krążenie pozaustrojowe jest zatrzymywane a kaniule usuwane.

A.



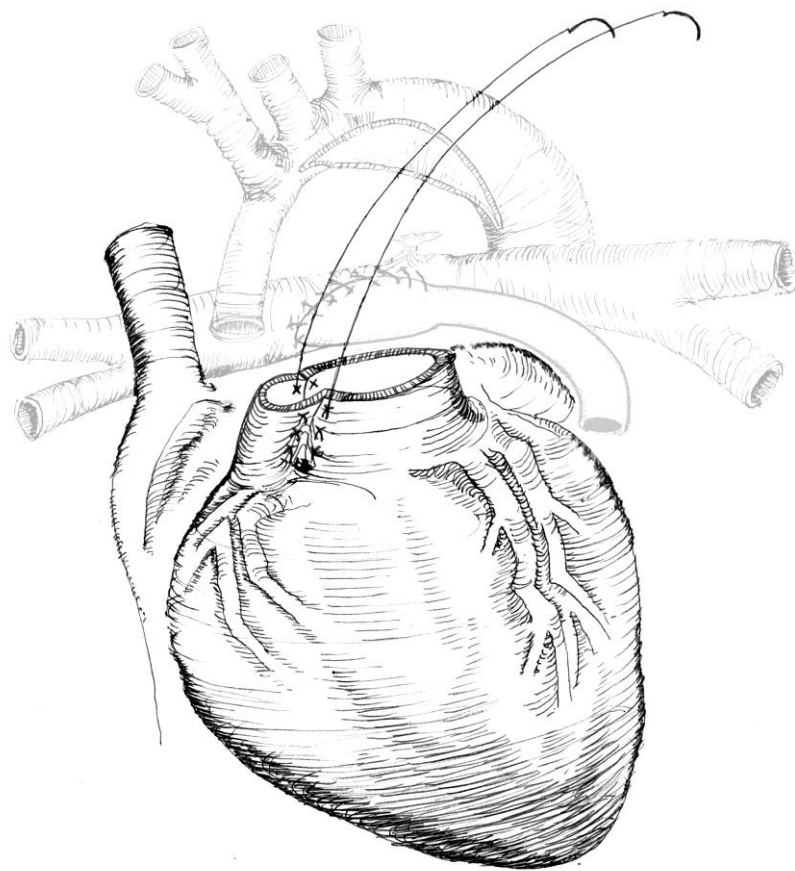
*Opracowanie własne*

B.



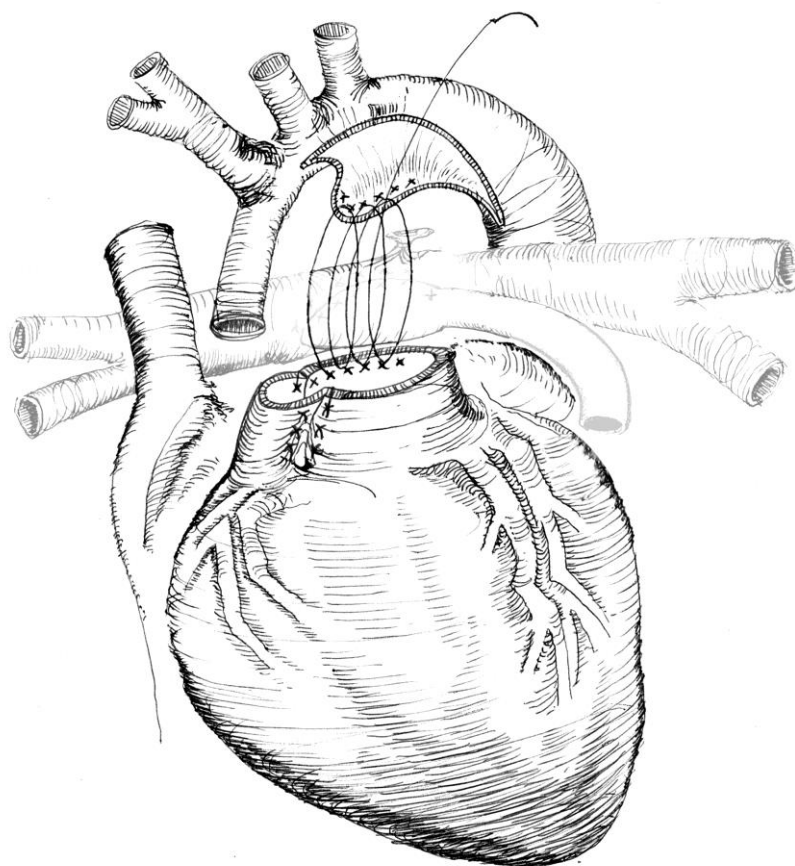
*Opracowanie własne*

C.



*Opracowanie własne*

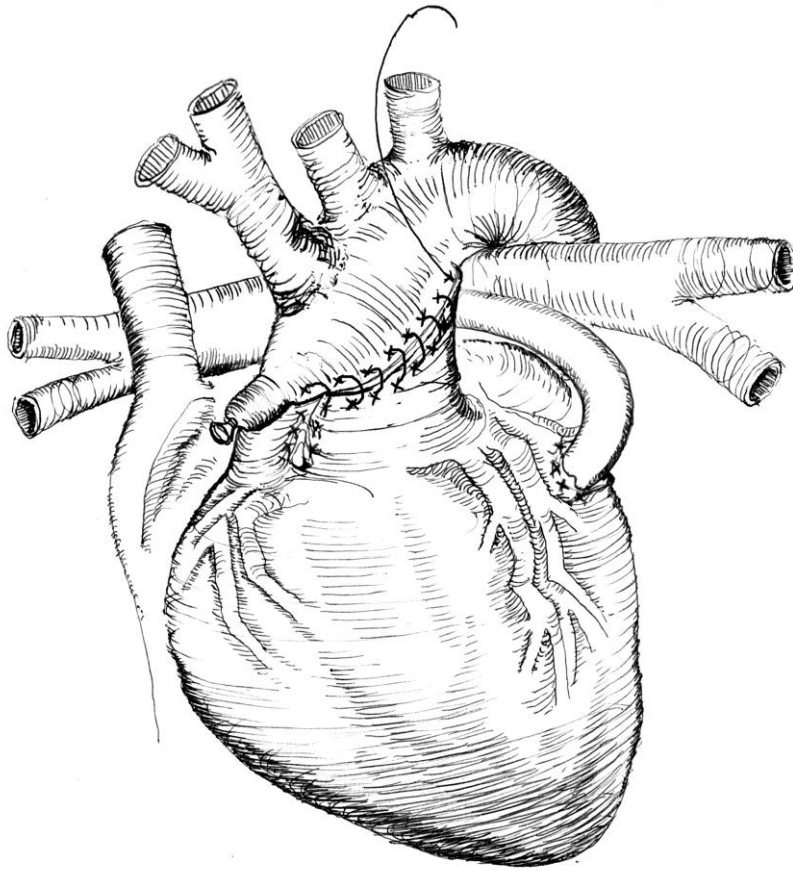
D.



*Opracowanie własne*



E.



Rycina 3. Operacja Norwooda.

**A.** Wszycie odpowiednio dociętej protezy Gore-tex pomiędzy prawą komorę (koniec proksymalny), a tętnice płucne (koniec dystalny). **B.** Podłużne nacięcie aorty wstępującej i tętnicy płucnej. **C.** Zespoleń aorty wstępującej z pniem płucnym „bok do boku”. **D.** Nacięcie łuku aorty wzdłuż krzywizny mniejszej. **E.** Zespoleń łuku aorty bezpośrednio z kompleksem aorta wstępująca-tętnica płucna.

Kwadrat czerwony – wszycie końca dystalnego protezy

Kwadrat zielony – wszycie końca proksymalnego protezy

*Opracowanie własne*

#### 1.4.5. Opieka pooperacyjna.

Długie krążenie pozaustrojowe, głęboka hipotermia oraz niedojrzałość układu krzepnięcia noworodka przyczyniają się do nadmiernego krwawienia. Pacjenci wymagają przetoczenia preparatów krwiopochodnych zapobiegających koagulopatii: płytek krwi, krioprecypitatu, preparatów osocza, fibrynogenu czy czynnika VII krzepnięcia.

Klatka piersiowa w większości przypadków pozostaje otwarta ze względu na obrzęk mięśnia sercowego i możliwą niestabilność hemodynamiczną po zamknięciu mostka i ucisk na struktury serca. Bezpośrednio po zakończonej operacji kluczowe jest utrzymanie odpowiedniego rzutu i zmniejszenie obciążenia następczego. Pacjenci wymagają zastosowania leków działających inotropowo dodatnio, takich jak adrenalina, noradrenalina, dopamina oraz obniżających opór naczyń obwodowych: milrinon. Przy zaburzeniach kurczliwości wskazane jest podanie lewosimendanu, który oprócz poprawy kurczliwości obniża obciążenie następcze.

Krążenie pozaustrojowe, głęboka hipotermia, zatrzymanie krążenia oraz zwiększony przepływ płucny w okresie przedoperacyjnym zwiększają opór płucny, w szczególności we wczesnym okresie pooperacyjnym. Bezpośrednio po zakończeniu krążenia pozaustrojowego, utlenowanie krwi tętniczej może utrzymywać się na stosunkowo niskim poziomie (50-70%), właśnie jako efekt podwyższonego oporu płucnego. Zastosowanie hiperwentylacji zwykle poprawia utlenowanie w ciągu kilku kolejnych godzin pooperacyjnych. W skrajnych przypadkach (saturacja krwi tętniczej < 50%) stosuje się podaż tlenu azotu w mieszaninie gazów wdechowych. Przy braku poprawy utlenowania krwi pomimo powyższego postępowania, należy wykonać cewnikowanie serca z oceną przepływu przez zespolenie RV-PA oraz przez tętnice płucne. Przy stwierdzeniu problemów

technicznych z napływem płucnym należy wykonać balonoplastykę lub rewizję chirurgiczną zespolenia RV-PA i/lub gałęzi płucnych.

W przypadku niestabilności hemodynamicznej, wzrostu stężenia mleczanów, eskalacji leczenia inotropowego, należy rozważyć podłączenie pacjenta do krążenia wspomaganego (ECMO, ang. *extracorporeal membrane oxygenation*).

Śmiertelność okołoperacyjna po operacji Norwooda wynosi od kilku do kilkudziesięciu procent, a największy odsetek zgonów obserwuje się w pierwszych 30 dniach po operacji [63-67]. Najczęściej stwierdzane czynniki ryzyka zgonu operacyjnego [68-70] to:

- wariant wady AS/MS,
- średnica aorty wstępującej  $\leq 2\text{mm}$ ,
- istotna niedomykalność zastawki trójdzielnej,
- restrykcyjny spływ płucny (niewielki ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, rzadziej nieprawidłowy spływ żył płucnych),
- masa urodzeniowa  $\leq 2,5\text{kg}$ ,
- długi okres zatrzymania krążenia i głębokiej hipotermii podczas operacji,
- współistniejące inne wady serca oraz wrodzone wady pozasercowe.

## 2. Cele pracy

Przystępując do badania grupy noworodków z wrodzoną wadą serca pod postacią zespołu niedorozwoju lewego serca poddanych operacji Norwooda postawiłem sobie następujące cele:

- Ocenę profilu hormonów tarczycy. Założyłem, iż zespół niskiej trijodotyroniny, ze względu na niewydolność krążenia u pacjentów z HLHS, będzie występował przed operacją Norwooda, a operacja pogłębi zaburzenia hormonalne.
- Określenie korelacji pomiędzy stężeniem hormonów tarczycy a stanem klinicznym pacjentów w okresie okołoperacyjnym.
- Określenie okołoperacyjnych punktów czasowych, w których potencjalnie można by zastosować suplementację hormonami tarczycy celem zmniejszenia objawów ESS.

### 3. Materiał i metody

Badanie zrealizowano w ramach projektu badawczego służącemu rozwojowi młodych naukowców (nr grantu: 2011/III/20-MN). Projekt uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej przy Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi (Nr 55/2011).

#### 3.1. Materiał.

Badanie przeprowadzono na 25 noworodkach z wrodzoną wadą serca pod postacią HLHS. Wszyscy rodzice dzieci zostali poinformowani o założeniach badania (załącznik 1) oraz wyrazili zgodę na włączenie ich dziecka do badania (załącznik 2).

Kryteria wykluczenia z badania obejmowały: brak zgody przedstawiciela ustawowego pacjenta, operacje kardiochirurgiczne lub interwencyjne zabiegi kardiologiczne poprzedzające operację Norwooda (tj. przewężenie tętnic płucnych, stentowanie przewodu tętniczego i/lub otworu owalnego).

U 22 pacjentów wada serca była rozpoznana prenatalnie. U wszystkich pacjentów tuż po narodzinach włączono wlew prostaglandyny E<sub>1</sub> w dawce 0,01-0,03 mg/kg/min. U wszystkich dzieci wykonano badanie echokardiograficzne, w którym potwierdzano wadę serca oraz oceniano: średnicę aorty wstępującej, funkcję zastawki trójdzielnej, komunikację międzyprzedsionkową oraz ewentualne wady współistniejące. Ocena średnicy przewodu tętniczego warunkowała dawkę wlewu prostaglandyny E<sub>1</sub>.

Wszyscy pacjenci zostali poddani operacji Norwooda (opis znajduje się w Rozdziale 1.4.4. Operacja Norwooda – technika operacyjna). U noworodka z towarzyszącą torbielowatością gruczołakowatą płuc, wykonano resekcję klinową zmiany zlokalizowanej w górnym płacie płuca prawego. W większości przypadków

pozostawiono otwartą klatkę piersiową. Mostek zamykano po stabilizacji stanu klinicznego w kolejnych dobach pooperacyjnych.

### 3.2. Metody

#### 3.2.1. Analizy biochemiczne

Oznaczenia biochemiczne wykonano w Centrum Medycznej Diagnostyki Laboratoryjnej Instytutu Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi. N-końcowy fragment propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *ang. N-terminal prohormone of B-type natriuretic peptide*), wolna tyroksyna ( $fT_4$ ), wolna trijodotyronina ( $fT_3$ ), TSH oznaczano natychmiast po pobraniu. Pozostałe parametry:  $T_4$ ,  $T_3$ ,  $rT_3$ , interleukina 6 (IL-6) oznaczane były po zebraniu wszystkich próbek. Do tego czasu materiał przechowywany był w temperaturze  $-70^{\circ}\text{C}$ . Wszystkie oznaczenia były wykonane w surowicy lub osoczu krwi pacjenta.

Stężenia hormonów tarczycy oraz NT-proBNP oznaczano metodą immunoenzymatycznej elektrochemiluminescencji (ECLIA, *ang. electrochemiluminescence immunoenzymatic assay*) za pomocą testów firmy Roche Diagnostics, Mannheim, Niemcy:

*Elecsys TSH* – oznaczenie stężenia hormonu tyreotropowego

*Elecsys  $fT_3$  II gen.* - oznaczenie stężenia wolnej trijodotyroniny

*Elecsys  $fT_4$*  - oznaczenie stężenia wolnej tyroksyny

*Elecsys  $T_3$*  - oznaczenie stężenia trijodotyroniny

*Elecsys  $T_4$*  - oznaczenie stężenia tyroksyny

*Elecsys proBNP II gen.* – oznaczenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego

Stężenie IL-6 zostało oznaczone metodą immunoenzymatyczną za pomocą testu *Human IL-6 Quantikine ELISA Kit* (R&D Systems, Minneapolis, Minnesota, USA). Stężenie formy odwróconej trijodotyroniny ( $rT_3$ ) zostało oznaczone metodą immunoenzymatyczną za pomocą testu *Human Reverse Tri-iodothyronine,  $rT_3$  ELISA Kit* (MyBioSource, San Diego, USA).

### 3.2.2. Protokół zbierania materiału badawczego

Krew pobierana była w następujących interwałach czasowych:

1. Przed operacją – po znieczuleniu, zaintubowaniu i założeniu kaniuli do żyły centralnej.
2. 10 minut po uruchomieniu krążenia pozaustrojowego (w trakcie chłodzenia dziecka do głębokiej hipotermii).
3. po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego w głębokiej hipotermii.
4. 10 minut przed końcem reperfuzji (podczas ogrzewania dziecka).
5. 12 godzin po operacji.
6. 24 godziny po operacji.
7. 48 godzin po operacji.
8. 96 godzin (4 doba) po operacji.
9. 144 godzin (6 doba) po operacji.
10. 192 (8 doba) godzin po operacji.
11. 288 godzin (12 doba) po operacji.
12. Przed wypisaniem dziecka do domu

Hormony tarczycy oraz IL-6 oznaczono we wszystkich wyżej wymienionych interwałach czasowych. NT-proBNP oznaczono w interwałach: 1, 6, 12.

### 3.2.3. Analiza statystyczna.

Obliczenia statystyczne były wykonane przy pomocy pakietu STATISTICA Wersja 13.3.

Dla zmiennych ilościowych obliczone zostały podstawowe statystyki opisowe: średnia arytmetyczna, odchylenie standardowe, mediana, wartość największa, wartość najmniejsza. Przy pomocy testu Shapiro-Wilka przeprowadzono analizę normalności rozkładów badanych zmiennych ilościowych. Ponieważ we wszystkich przypadkach hipoteza o normalności rozkładu została potwierdzona, w dalszym analizie stosowano testy parametryczne. Różnice pomiędzy przedoperacyjnymi, śródoperacyjnymi i pooperacyjnymi wartościami stężeń TSH,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $fT_3$ ,  $fT_4$ ,  $rT_3$ , II-6 oraz NT-proBNP oceniano za pomocą analizy wariancji (ANOVA). Porównania wielokrotne prowadzono testem post-hoc Tukeya-Kramer. Poziom istotności  $p < 0,05$  przyjęto za wartość istotną statystycznie.

Celem zbadania zależności pomiędzy zmiennymi przedoperacyjnymi, śródoperacyjnymi i pooperacyjnymi z 30-dniową śmiertelnością pooperacyjną, wykonano analizę regresji logistycznej. Analizą objęto następujące zmienne: płeć, wiek, masa urodzeniowa, współistniejące wady serca, restrykcyjna komunikacja międzyprzedsionkowa, skrajnie mała średnica aorty wstępującej (śr.  $\leq 2\text{mm}$ ), istotna niedomykalność zastawki trójdzielnej, czas zatrzymania krążenia w głębokiej hipotermii (DHCA, *ang. deep hypothermic circulatory arrest*), liczba dni otwartej klatki piersiowej, konieczność zastosowania dializy otrzewnowej, stężenia hormonów tarczycy (TSH,  $T_3$ ,  $T_4$ ,  $fT_3$ ,  $fT_4$ ,  $rT_3$ ).

Znaczące rozróżnienie pooperacyjnych wartości  $fT_3$  między dwoma stanami zamknięcia mostka (otwarty/zamknięty), stosowany jako wyznacznik poprawy stanu klinicznego pacjenta, zostało zweryfikowane za pomocą testu t-Studenta na surowych



danych przekształconych metodą Box-Cox. Aby ocenić, na ile wartości  $fT_3$  (zmienne objaśniające) mogą wyjaśniać tę determinantę powrotu do zdrowia (stan zamknięcia mostka: otwarty lub zamknięty; zmienna zależna), wykorzystano analizę z wykorzystaniem wieloczynnikowej regresji logistycznej (iloraz szans, OR: 95% CI) oraz krzywą ROC (ang. *Receiver Operating Characteristic*). Krzywa ROC została obliczona w celu wyróżnienia najlepszej wartości odcięcia  $fT_3$  przewidującej pooperacyjny czas zamknięcia mostka jako wyznacznik poprawy stanu ogólnego noworodka. Dokładność testu oceniano mierząc pole powierzchni pod krzywą (AUC). Punkt odcięcia został wyznaczony przez oszacowanie indeksu Youden.

## 4. Wyniki

### 4.1. Charakterystyka grupy badanej.

Charakterystyka grupy badanej została przedstawiona w tabeli 1. Grupa składała się z 18 chłopców i 7 dziewczynek. Średnia wieku operowanych dzieci wynosiła  $12,1 \pm 4,5$  doby (mediana 12 dni; max 23 dni; min 6 dni). Średnia masa ciała w dniu operacji wynosiła  $3,3 \pm 0,4$  kg (mediana 3,3 kg; max 4,3 kg; min 2,6 kg). U 9 dzieci w badaniu echokardiograficznym stwierdzono cechy restrykcyjnego przepływu przez komunikację międzyprzedsionkową. U dwojga z nich obserwowano cechy podwyższonego ciśnienia płucnego. U 5 pacjentów współistniały inne wady serca: częściowy nieprawidłowy spływ żył płucnych, nieprawidłowe odejście lewej tętnicy wieńcowej od tętnicy płucnej, mnogie ubytki przegrody międzykomorowej. U 1 noworodka z HLHS stwierdzono wrodzoną torbielowatość gruczołakowatą płuc (CCAM, *ang. congenital cystic adenomatoid malformation*). 3 dzieci przebyło zapalenie płuc, więc ich operacja została odroczone na 3-4 tydzień życia. Wszystkie dzieci oddychały samodzielnie; 3 z nich wymagało wspomagania oddechu nCPAP. U 2 noworodków obserwowano krwawienie dokomorowe mózgu II stopnia. U 3 dzieci rozwinęła się żółtaczka noworodkowa. U 2 pacjentów stwierdzono skrajną hipoplazję aorty wstępującej (średnica  $\leq 2$ mm). U 3 noworodków obserwowano istotną niedomykalność zastawki trójdzielnej. U 2 chorych stwierdzono nieznacznie obniżoną wartość  $fT_3$ .

Tabela 1. Charakterystyka przedoperacyjna grupy badanej.

Nr	Płeć	Wiek, dni	Waga, kg	Inne wady wrodzone	Inne czynniki ryzyka	Rest. FoA	ITR	Profil hormonów tarczycy
1	K	12	3,0	PAPVR	HP	tak	umiarkowana	norma
2	M	7	2,6	-	IVH II	nie	łagodna	norma
3	M	6	4,2	-	-	tak	brak	norma
4	M	7	2,9	-	-	nie	łagodna	norma
5	M	21	3,4	-	żółtaczka	nie	istotna	norma
6	M	8	3,2	-	IVH II	nie	łagodna	norma
7	M	12	2,9	-	-	nie	umiarkowana	norma
8	M	14	3,0	-	pneumonia	nie	brak	norma
9	M	10	3,2	-	-	nie	łagodna	obniżone fT <sub>3</sub> , norma TSH
10	M	23	3,8	multi VSD	-	tak	istotna	norma

11	K	19	3,8	-	HP, pneumonia	tak	umiarkowana	norma
12	M	11	3,3	LSVC	-	nie	umiarkowana	obniżone fT <sub>3</sub> , norma TSH
13	M	14	3,4	-	-	tak	łagodna	norma
14	K	15	3,2	ALCAPA, PAPVR	CCAM II	tak	łagodna	norma
15	K	8	3,5	-	-	nie	łagodna	norma
16	M	13	3,5	-	-	nie	łagodna	norma
17	K	12	3,5	-	żółtaczka	nie	łagodna	norma
18	M	12	3,0	-	-	nie	umiarkowana	norma
19	M	11	2,8	-	-	tak	brak	norma
20	M	9	4,2	multi VSD	-	tak	istotna	norma
21	K	14	3,5	PAPVR	-	tak	umiarkowana	norma
22	K	9	3,1	-	-	nie	łagodna	norma
23	M	18	3,6	-	pneumonia	nie	łagodna	norma

24	M	7	3,2	-	żółtaczka	nie	umiarkowana	norma
25	M	11	3,4	-	żółtaczka	nie	łagodna	norma

ALCAPA - nieprawidłowe odejście lewej tętnicy wieńcowej od tętnicy płucnej (*ang. anomalous left coronary artery from the pulmonary artery*)

CCAM - wrodzona torbielowatość gruczolakowata płuc (*ang. congenital cystic adenomatoid malformation*)

fT<sub>3</sub> - wolna trijodotyronina (*ang. free triiodothyronine*)

HP - nadciśnienie płucne (*ang. pulmonary hypertension*)

ITrV - niedomykalność zastawki trójdzielnej (*ang. tricuspid valve insufficiency*)

IVH - krwawienie dokomorowe (*ang. intraventricular hemorrhage*)

LSVC - przetrwała żyła główna górna lewa (*ang. left superior vena cava*)

PAPVR - częściowy nieprawidłowy spływ żył płucnych (*ang. partial anomalous pulmonary venous return*)

Rest. FoA - restrykcyjny otwór owalny (*ang. restrictive foramen ovale*)

TSH - hormon tyreotropowy (*ang. thyroid-stimulating hormone*)

VSD - ubytek przegrody międzykomorowej (*ang. ventricular septal defect*)

#### 4.2. Parametry operacyjne.

Podstawowe dane operacyjne zamieszczono w tabeli 2. Średni czas krążenia pozaustrojowego wyniósł  $128 \pm 21$  minut (mediana 131 minut; max 170 minut; min 64 minuty). Średni czas zaklemowania aorty to  $38 \pm 8$  minut (mediana 38 minut; max 53 minuty; min 27 minut). Średni czas zatrzymania krążenia w głębokiej hipotermii wyniósł  $26 \pm 5$  minut (mediana 25 minut; max 40 minut; min 19 minut). U 4 dzieci implantowano protezę RV-PA śr. 6 mm. U pozostałych wszczepiono protezę śr. 5 mm. Jedynie u 4 pacjentów zamknięto mostek, u reszty pozostawiono otwartą klatkę piersiową. Wszystkim dzieciom przetoczono płytki krwi i krioprecypitat. 6 noworodkom, u których nie ustąpiło krwawienie, podano preparat czynnika VII krzepnięcia krwi.

Tabela 2. Podstawowe dane operacyjne.

Nr	CPB min	ACC min	DHCA min	RV-PA mm	Otwarta klatka piersiowa
1	128	43	33	5	tak
2	94	39	20	5	tak
3	142	32	24	6	tak
4	115	27	19	5	nie
5	151	49	26	5	nie
6	125	32	25	5	tak
7	118	33	25	5	tak
8	123	34	25	5	nie
9	134	42	23	5	tak
10	131	47	40	6	tak
11	136	53	25	6	tak
12	139	33	23	5	tak
13	125	32	23	5	tak
14	157	52	20	5	tak
15	64	29	20	5	nie
16	137	39	30	5	tak
17	132	41	28	5	tak
18	110	28	20	5	tak
19	132	32	22	5	tak
20	139	38	29	6	tak
21	170	51	38	5	tak

22	112	28	21	5	tak
23	120	37	26	5	tak
24	146	40	32	5	tak
25	122	40	24	5	tak

ACC - zaklepowanie aorty (*ang. aortic cross-clamp*)

CPB - krążenie pozaustrojowe (*ang. cardiopulmonary bypass*)

DHCA – zatrzymanie krążenia w głębokiej hipotermii (*ang. deep hypothermic circulatory arrest*)

RV-PA - zespolenie prawa komora – tętnica płucna (*ang. right ventricle–pulmonary artery shunt*)



#### 4.3. Parametry pooperacyjne.

U 4 noworodków zamknięto klatkę piersiową podczas operacji Norwooda. Średnia czasu otwartej klatki piersiowej wyniosła  $4,5 \pm 2,1$  doby (mediana 4 doby; max 22 doby; min 1 doba). Średnia czasu wentylacji mechanicznej wyniosła  $445,2 \pm 582,7$  godziny (mediana 220 godzin; max 2280 godzin; min 18 godzin). 9 dzieci wymagało interwencji po operacji. Ze względu na obfite krwawienie pooperacyjne wykonano rewizję klatki piersiowej u 2 pacjentów zaopatrując miejsca krwawienia. 1 z tych dzieci zmarło w pierwszej dobie pooperacyjnej z objawami wstrząsu krwotocznego. 1 dziecko z zamkniętym mostkiem podczas operacji Norwooda wymagało otwarcia klatki piersiowej ze względu na objawy hipoksemii. Wystarczyło uwolnienie lewej tętnicy płucnej z tkanek otaczających do poprawy jej geometrii i zwiększenia utlenowania krwi. Odroczone zamknięcie mostka do 4 doby pooperacyjnej u tego pacjenta. U 2 dzieci ze względu na porażenie przepony po stronie lewej wykonano jej plikację po stronie porażenia. U 2 dzieci wykonano balonoplastykę zespolenia RV-PA. 1 pacjent wymagał wymiany zespolenia RV-PA w warunkach krążenia pozaustrojowego. U 1 noworodka wykonano plastykę balonową lewego oskrzela. U 4 dzieci czasowo zastosowano dializę otrzewnową w przebiegu ostrej niewydolności nerek. Powikłania pooperacyjne grupy badanej przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Powikłania pooperacyjne.

Nr	Otwarta klatka piersiowa (dni)	Wentylacja mechaniczna (h)	Reoperacja/ reinterwencja	Powikłania / zgon (doba pooperacyjna)
1	4	272	-	zapalenia płuc, krwiak podtwardówkowy, zgon (12)
2	5	1704	-	niewydolność nerek (dializa), zapalenia płuc, zakażenie rany
3	4	1680	plikacja lewostronna przepony	porażenie przepony, zapalenia płuc, zakażenie rany
4	0	62	-	ExSV, porażenie fałdów głosowych
5	0	65	-	-
6	6	190	-	-
7	8	521	rewizja klatki piersiowej	krwawienie, niewydolność nerek (dializa), zgon (23)
8	0	440	otwarcie mostka, uwolnienie LPA	hipokseミア
9	2	101	-	chłonnokotok, zakażenie rany
10	4	96	-	VF, niewydolność nerek (dializa), zgon (4)
11	3	89	-	-

12	3	138	-	zapalenie płuc
13	3	122	-	zapalenie płuc
14	6	713	-	ExV, wstrząs kardiogeny
15	0	90	wymiana zespolenia RV-PA	zwężenie LPA, odma opłucnowa,
16	4	220	-	-
17	6	400	balonoplastyka RPA	zwężenie RPA, VF, wstrząs septyczny, zgon (15)
18	5	162	-	VF, VT
19	3	278	-	-
20	5	2280	plikacja lewostronna przepony, balonoplastyka lewego oskrzela	wstrząs kardiogeny, porażenie przepony, zwężenie lewego oskrzela zapalenie płuc
21	1	18	rewizja klatki piersiowej	krwawienie, wstrząs krwotoczny, niewydolność wielonarządowa, zgon (1)
22	3	648	balonoplastyka zespolenia RV-PA	zwężenie RV-PA, zapalenie płuc, zakażenie rany
23	10	458	balonoplastyka zespolenia RV-PA	zwężenie RV-PA
24	7	234	-	niewydolność nerek (dializa), IVH II
25	3	149	-	wstrząs kardiogeny

ExV - dodatkowe pobudzenia komorowe (*ang. ventricular extrasystole*)

IVH - krwawienie dokomorowe (*ang. intraventricular hemorrhage*)

LPA - lewa tętnica płucna (*ang. left pulmonary artery*)

RPA - prawa tętnica płucna (*ang. right pulmonary artery*)

RV-PA - zespolenie prawa komora – tętnica płucna (*ang. right ventricle–pulmonary artery shunt*)

VF – migotanie komór (*ang. ventricle fibrillation*)

VT – częstoskurcz komorowy (*ang. ventricle tachycardia*)

#### 4.4. Śmiertelność okołoperacyjna.

Pięciu pacjentów zmarło w pierwszych 30 dniach po operacji co stanowi 20% całej grupy badanej. Przyczyną śmierci u 1 noworodka był wstrząs krwotoczny w pierwszej dobie pooperacyjnej. 1 pacjent zmarł z objawami wstrząsu septycznego w przebiegu infekcji *Escherichia coli*. Kolejny pacjent zmarł w przebiegu ciężkiego zapalenia płuc wywołanego *Klebsiella pneumoniae*. Pozostała dwójka dzieci zmarła z objawami niskiego rzutu i niewydolności wielonarządowej. Dodatkowo dwoje dzieci zmarło w późniejszym okresie podczas tego samego pobytu w szpitalu (w 56 i 71 dobie po operacji).

Analiza regresji logistycznej wykazała istotną zależność z 30-dniową śmiertelnością pooperacyjną jedynie DHCA po standaryzacji na płeć (OR = 1,48 [95%CI: 1,02-2,16];  $p < 0,03$ ). Zależność ta pozostawała istotna również po standaryzacji na inne zmienne: masę urodzeniową (OR=1,49 [95%CI: 1,04- 2,14];  $p < 0,02$ ) oraz wiek w dniu operacji (OR = 1,47 [95%CI: 1,01-2,13];  $p < 0,03$ ).

#### 4.5. Parametry biochemiczne.

##### 4.5.1. Przedsionkowy peptyd natriuretyczny.

Maksymalna wartość stężenia NT-proBNP oznaczanego w laboratorium ICZMP to 35000 pg/ml. Ponieważ stężenie tego markera niewydolności serca 24 godziny po operacji u 20 noworodków było >35000 pg/ml, nie mogłem przeprowadzić wiarygodnej analizy statystycznej. Mediana stężenia NT-proBNP przed operacją wyniosła 25391 pg/ml (max > 35000 pg/ml, min 5291 pg/ml). 24 godziny po operacji mediana wyniosła > 35000 pg/ml (min 15666 pg/ml). Mediana NT-pro-BNP w ostatnim pomiarze przed wypisem wynosiła 4467 pg/ml (max 9987 pg/ml, min 1021 pg/ml).

Wartość referencyjna laboratorium ICZMP dla NT-proBNP wynosi  $< 125$  pg/ml.

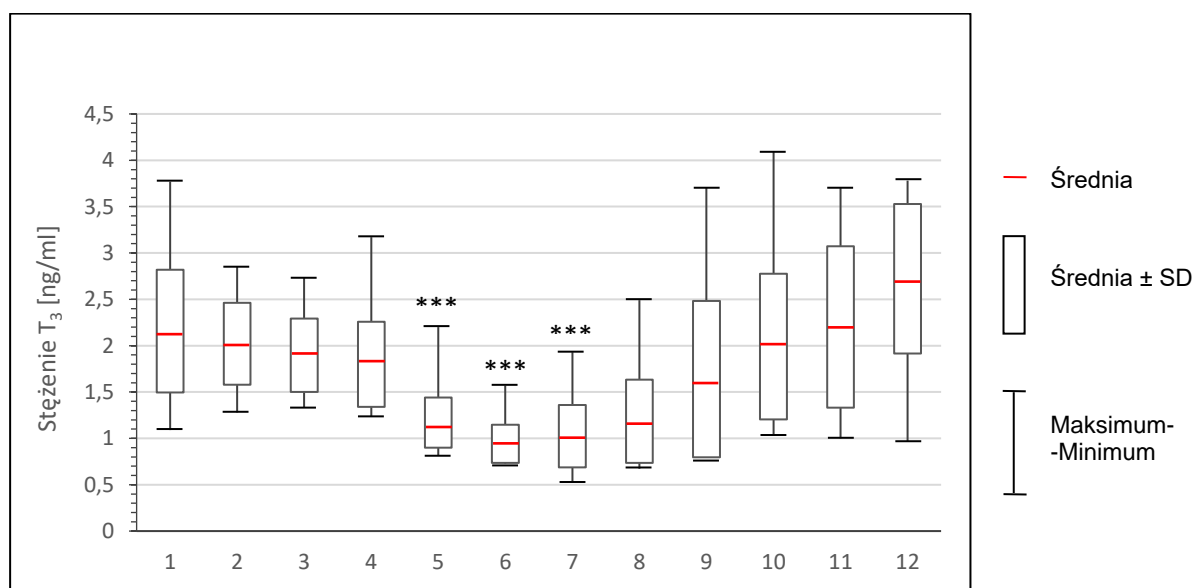
#### 4.5.2. Hormony tarczycy.

Przed operacją stężenia:  $fT_3$  wynosiło  $3,04 \pm 0,84$  pg/ml;  $fT_4$  wynosiło  $1,47 \pm 0,27$  ng/ml; TSH wynosiło  $4,41 \pm 3,41$   $\mu$ IU/ml. U 2 noworodków wartości  $fT_3$  były nieznacznie obniżone (1,72 pg/ml i 1,91 pg/ml) przy prawidłowych wartościach pozostałych hormonów.

Stężenia referencyjne laboratorium ICZMP dla  $fT_3$ : 1,95 – 6,04 pg/ml; dla  $fT_4$ : 0,89 – 2,20 ng/ml; dla TSH: 0,72 -11  $\mu$ IU/ml.

Wyniki oznaczeń poszczególnych hormonów tarczycy przedstawiono na rycinach 4-9. Istotne obniżenie stężenia  $T_3$  miało miejsce 12 godzin po operacji ( $1,17 \pm 0,27$  ng/ml vs  $2,16 \pm 0,66$  ng/ml przed operacją), osiągało minimum 24 godziny po operacji ( $0,94 \pm 0,21$  ng/ml vs ) i utrzymywało się na istotnie niskim poziomie do 96 godziny (4 doby) po operacji. Istotne obniżenie stężenia  $fT_3$  miało miejsce 12 godzin po operacji ( $1,99 \pm 0,42$  pg/ml vs  $3,04 \pm 0,84$  pg/ml przed operacją), osiągało minimum 24 godziny po operacji ( $1,58 \pm 0,36$  pg/ml) i utrzymywało się na istotnie niskim poziomie do 192 godziny (8 doby) pooperacyjnej. Stężenie  $T_4$  ulegało istotnemu obniżeniu 10 minut po uruchomieniu CPB ( $83,74 \pm 17,42$   $\mu$ g/dl vs  $123,72 \pm 28,75$   $\mu$ g/dl przed operacją), osiągało minimum 24 godziny po operacji ( $61,70 \pm 14,20$   $\mu$ g/dl) i utrzymywało się na istotnie obniżonym poziomie do 192 godziny (8 doby) pooperacyjnej. Istotne obniżenie  $fT_4$  było obserwowane w 48 godzinie po operacji ( $1,11 \pm 0,23$  ng/ml vs  $1,47 \pm 0,27$  ng/ml przed operacją), osiągało minimum w 96 godzinie (4 doby) pooperacyjnej ( $0,94 \pm 0,22$  ng/ml) i utrzymywało się na obniżonym poziomie do 192 godziny (8 doby) po operacji. TSH ulegało istotnemu

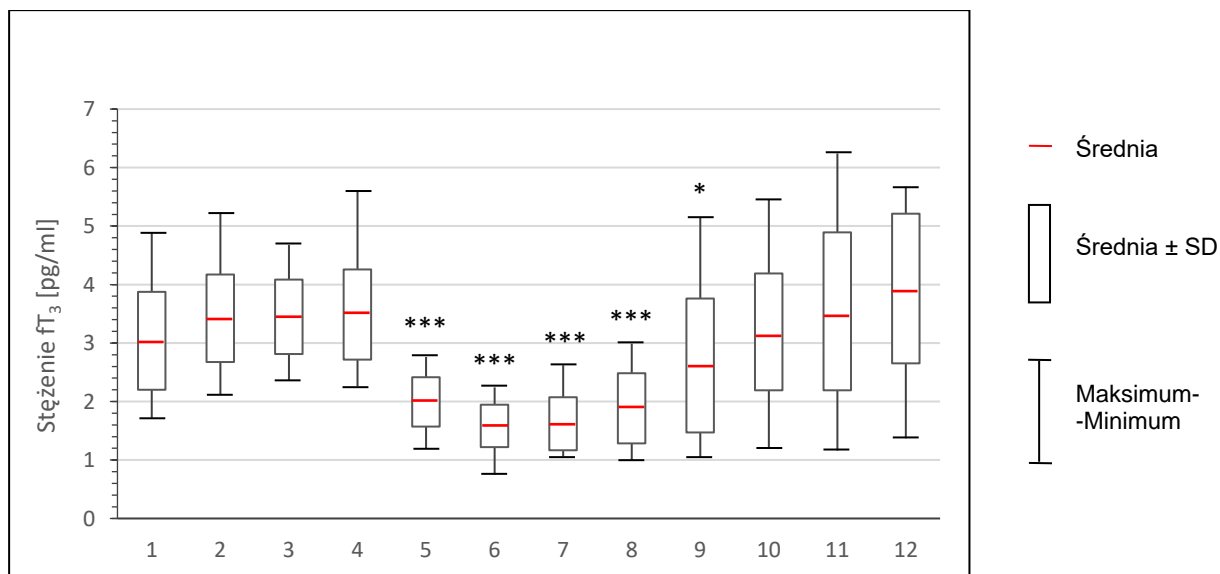
spadkowi 10 minut po uruchomieniu CPB ( $1,57 \pm 0,93 \mu\text{IU/ml}$  vs  $4,41 \pm 3,41 \mu\text{IU/ml}$  przed operacją), osiągało minimum w 24 godzinie pooperacyjnej ( $0,73 \pm 0,53 \mu\text{IU/ml}$ ) i utrzymywało się na istotnie niskim poziomie do 144 godziny (6 doby) po operacji. Nie obserwowano natomiast istotnych różnic w stężeniu  $rT_3$  w żadnym punkcie czasowym.



Rycina 4. Stężenie trijodotyroniny.

Porównanie stężenia trijodotyroniny całkowitej ( $T_3$ ) w surowicy krwi przed operacją (1) ze stężeniem w kolejnych interwałach czasowych: 10 minut po uruchomieniu krążenia pozaustrojowego (2); po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego w głębokiej hipotermii (3); 10 minut przed końcem reperfuzji (4); 12 godzin po operacji (5); 24 godziny po operacji (6); 48 godzin po operacji (7); 96 godzin (4 doba) po operacji (8); 144 godziny (6 doba) po operacji (9); 192 godziny (8 doba) po operacji (10); 288 godzin (12 doba) po operacji (11); przed wypisaniem dziecka do domu (12).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) z użyciem testu post hoc Turkeya-Kramer. \*\*\*  $p < 0,001$



Rycina 5. Stężenie wolnej trijodotyroniny.

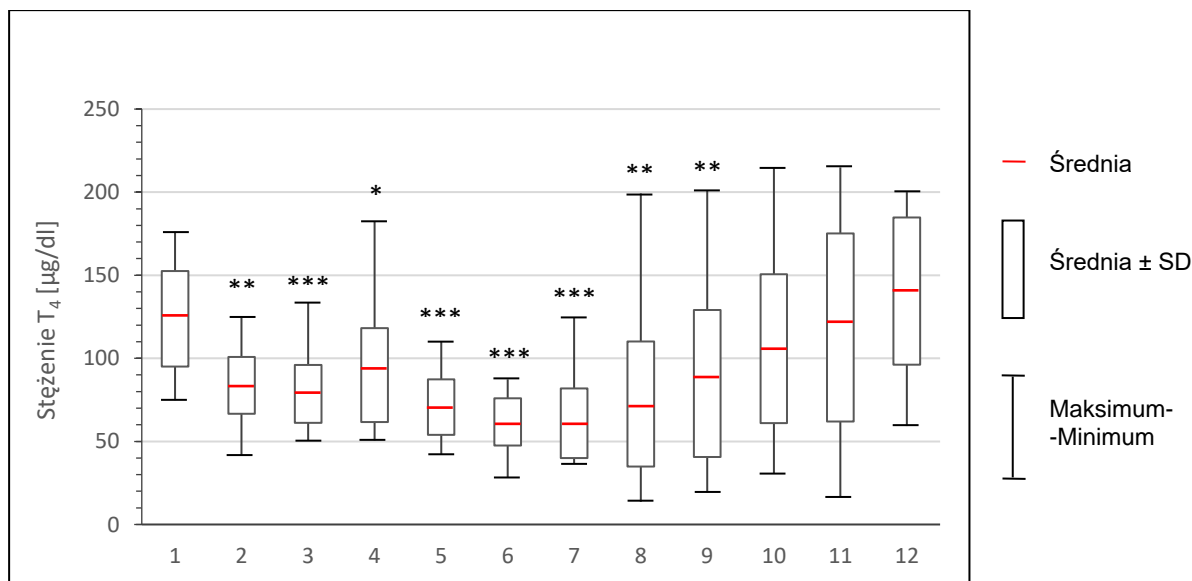
Porównanie stężenia trijodotyroniny wolnej (fT<sub>3</sub>) w surowicy krwi przed operacją (1) ze stężeniem w kolejnych interwałach czasowych: 10 minut po uruchomieniu krążenia pozaustrojowego (2); po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego w głębokiej hipotermii (3); 10 minut przed końcem reperfuzji (4); 12 godzin po operacji (5); 24 godziny po operacji (6); 48 godzin po operacji (7); 96 godzin (4 doba) po operacji (8); 144 godziny (6 doba) po operacji (9); 192 godziny (8 doba) po operacji (10); 288 godzin (12 doba) po operacji (11); przed wypisaniem dziecka do domu (12).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) z użyciem testu post hoc Turkeya-Kramer.

\* p<0,05

\*\*\* p<0,001





Rycina 6. Stężenie tyroksyny.

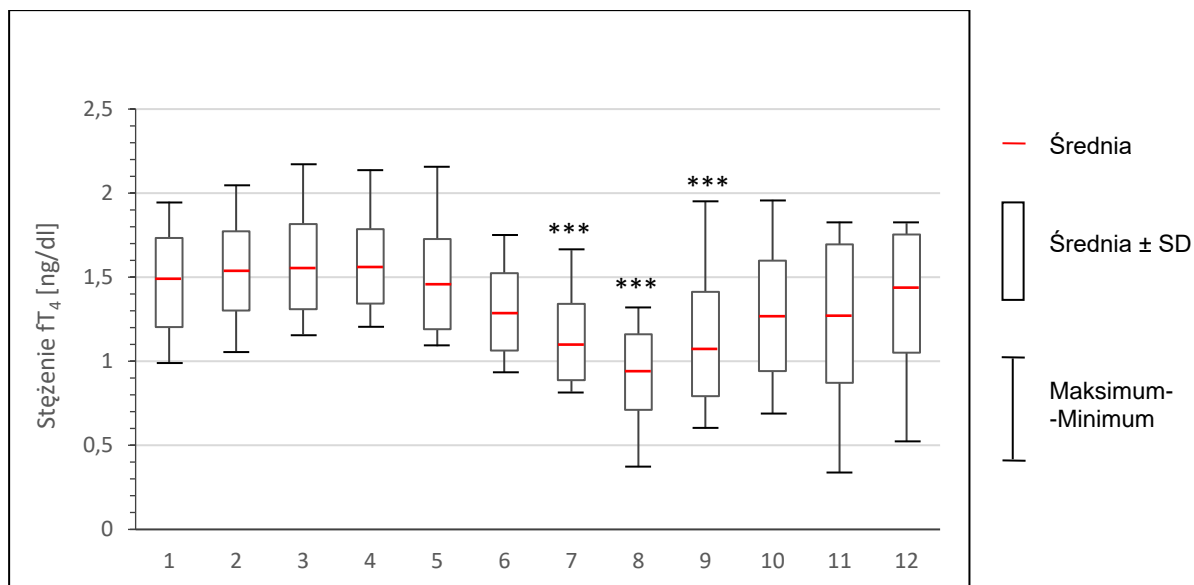
Porównanie stężenia tyroksyny ( $T_4$ ) w surowicy krwi przed operacją (1) ze stężeniem w kolejnych interwałach czasowych: 10 minut po uruchomieniu krążenia pozaustrojowego (2); po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego w głębokiej hipotermii (3); 10 minut przed końcem reperfuzji (4); 12 godzin po operacji (5); 24 godziny po operacji (6); 48 godzin po operacji (7); 96 godzin (4 doba) po operacji (8); 144 godziny (6 doba) po operacji (9); 192 godziny (8 doba) po operacji (10); 288 godzin (12 doba) po operacji (11); przed wypisaniem dziecka do domu (12).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) z użyciem testu post hoc Turkeya-Kramer.

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

\*\*\*  $p < 0,001$



Rycina 7. Stężenie wolnej tyroksyny.

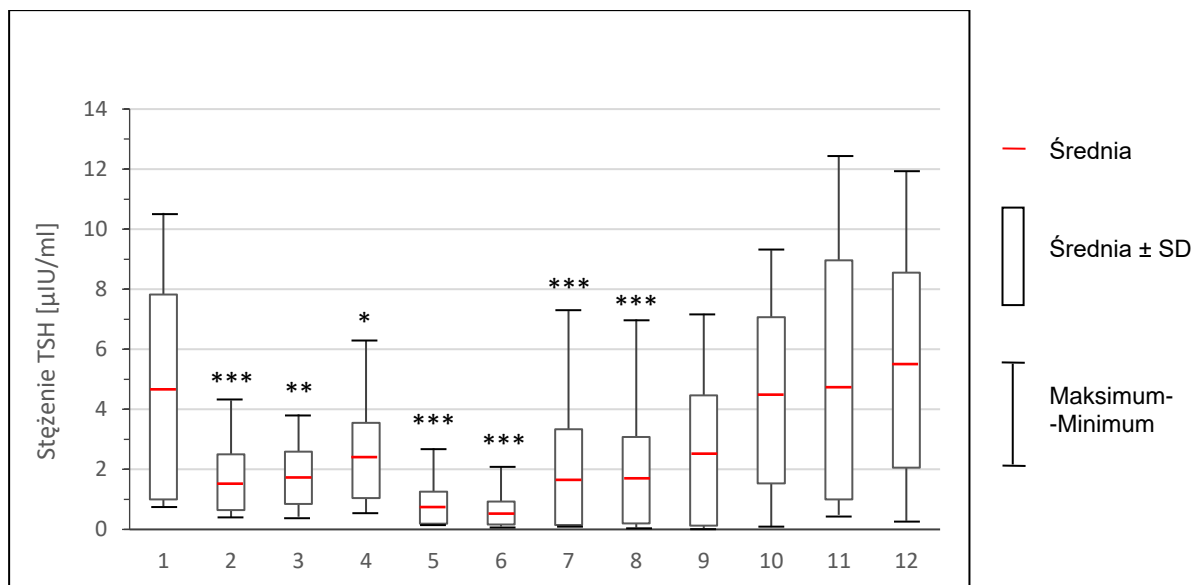
Porównanie stężenia tyroksyny wolnej (fT<sub>4</sub>) w surowicy krwi przed operacją (1) ze stężeniem w kolejnych interwałach czasowych: 10 minut po uruchomieniu krążenia pozaustrojowego (2); po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego w głębokiej hipotermii (3); 10 minut przed końcem reperfuzji (4); 12 godzin po operacji (5); 24 godziny po operacji (6); 48 godzin po operacji (7); 96 godzin (4 doba) po operacji (8); 144 godziny (6 doba) po operacji (9); 192 godziny (8 doba) po operacji (10); 288 godzin (12 doba) po operacji (11); przed wypisaniem dziecka do domu (12).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) z użyciem testu post hoc Turkeya-Kramer.

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

\*\*\*  $p < 0,001$



Rycina 8. Stężenie hormonu tyreotropowego.

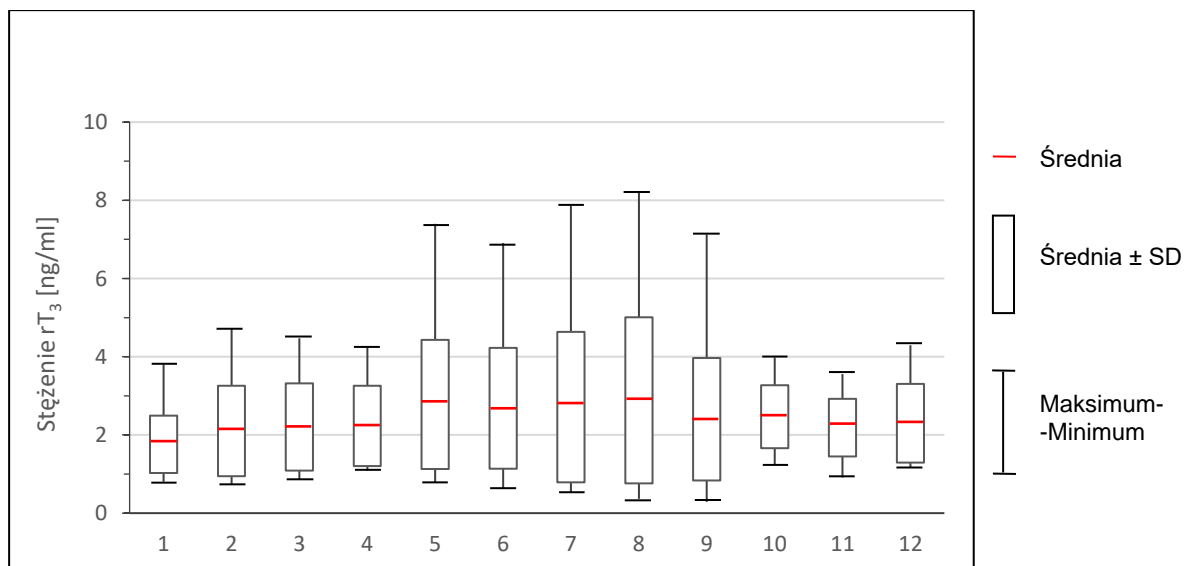
Porównanie stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) w surowicy krwi przed operacją (1) ze stężeniem w kolejnych interwałach czasowych: 10 minut po uruchomieniu krążenia pozaustrojowego (2); po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego w głębokiej hipotermii (3); 10 minut przed końcem reperfuzji (4); 12 godzin po operacji (5); 24 godziny po operacji (6); 48 godzin po operacji (7); 96 godzin (4 doba) po operacji (8); 144 godziny (6 doba) po operacji (9); 192 godziny (8 doba) po operacji (10); 288 godzin (12 doba) po operacji (11); przed wypisaniem dziecka do domu (12).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) z użyciem testu post hoc Turkeya-Kramer.

\*  $p < 0,05$

\*\*  $p < 0,01$

\*\*\*  $p < 0,001$

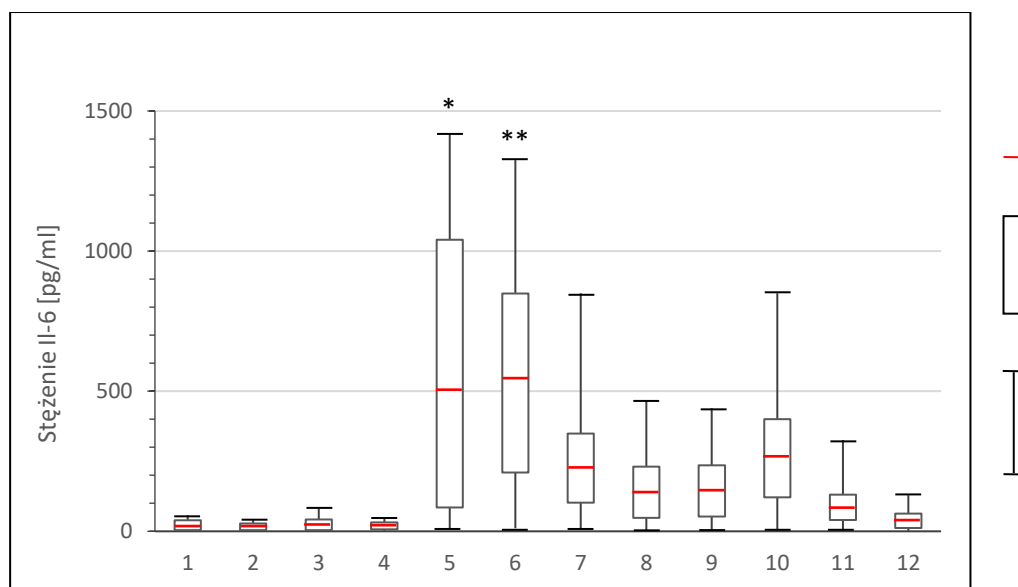


Rycina 9. Stężenie odwróconej trijodotyroniny.

Porównanie stężenia formy odwróconej trijodotyroniny ( $rT_3$ ) w surowicy krwi przed operacją (1) ze stężeniem w kolejnych interwałach czasowych: 10 minut po uruchomieniu krążenia pozaustrojowego (2); po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego w głębokiej hipotermii (3); 10 minut przed końcem reperfuzji (4); 12 godzin po operacji (5); 24 godziny po operacji (6); 48 godzin po operacji (7); 96 godzin (4 doba) po operacji (8); 144 godziny (6 doba) po operacji (9); 192 godziny (8 doba) po operacji (10); 288 godzin (12 doba) po operacji (11); przed wypisaniem dziecka do domu (12).

#### 4.5.3. Interleukina 6.

Do istotnego wzrostu stężenia Il-6 doszło 12 godzin po operacji. Stopniowa normalizacja wartości miała miejsce od 48 godziny pooperacyjnej (ryc. 10).



Rycina 10. Stężenie interleukiny 6.

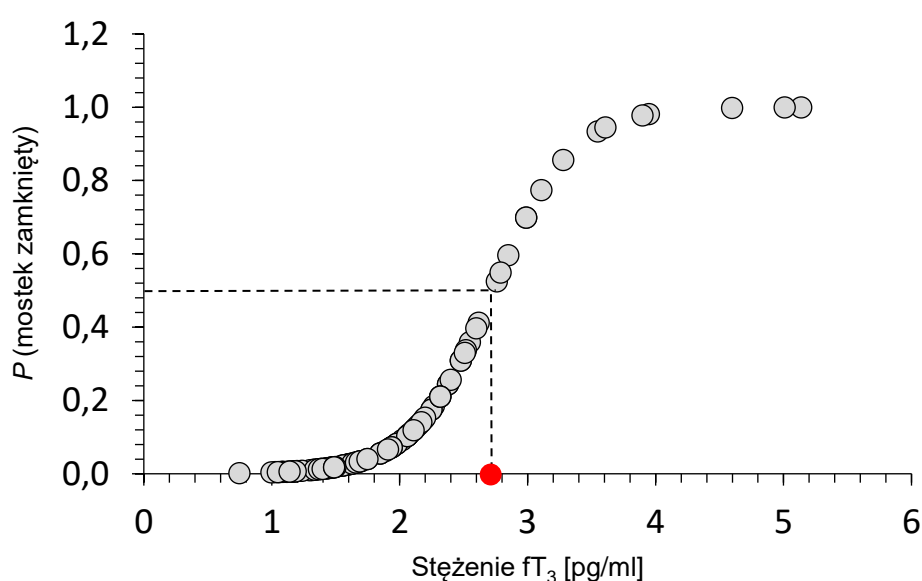
Porównanie stężenia interleukiny 6 (Il-6) w surowicy krwi przed operacją (1) ze stężeniem w kolejnych interwałach czasowych: 10 minut po uruchomieniu krążenia pozaustrojowego (2); po zatrzymaniu krążenia pozaustrojowego w głębokiej hipotermii (3); 10 minut przed końcem reperfuzji (4); 12 godzin po operacji (5); 24 godziny po operacji (6); 48 godzin po operacji (7); 96 godzin (4 doba) po operacji (8); 144 godziny (6 doba) po operacji (9); 192 godziny (8 doba) po operacji (10); 288 godzin (12 doba) po operacji (11); przed wypisaniem dziecka do domu (12).

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą analizy wariancji (ANOVA) z użyciem testu post hoc Turkeya-Kramer.

\*  $p < 0,05$  \*\*  $p < 0,01$

#### 4.6. Zależność pomiędzy zamknięciem mostka a stężeniem wolnej trijodotyroniny.

Wykazano zależność pomiędzy prawdopodobieństwem zamknięciem mostka, jako zmiennej zależnej, a stężeniem  $fT_3$ , jako zmiennej wyjaśniającej, przeprowadzając analizę wieloczynnikowej regresji logistycznej: OR=25,34 [95% CI: 5,56- 115,46];  $p<0,0001$ . Punkt przegięcia krzywej wyniósł 2,74 pmol/l [95%CI: 2,73-2,75] (ryc. 11).

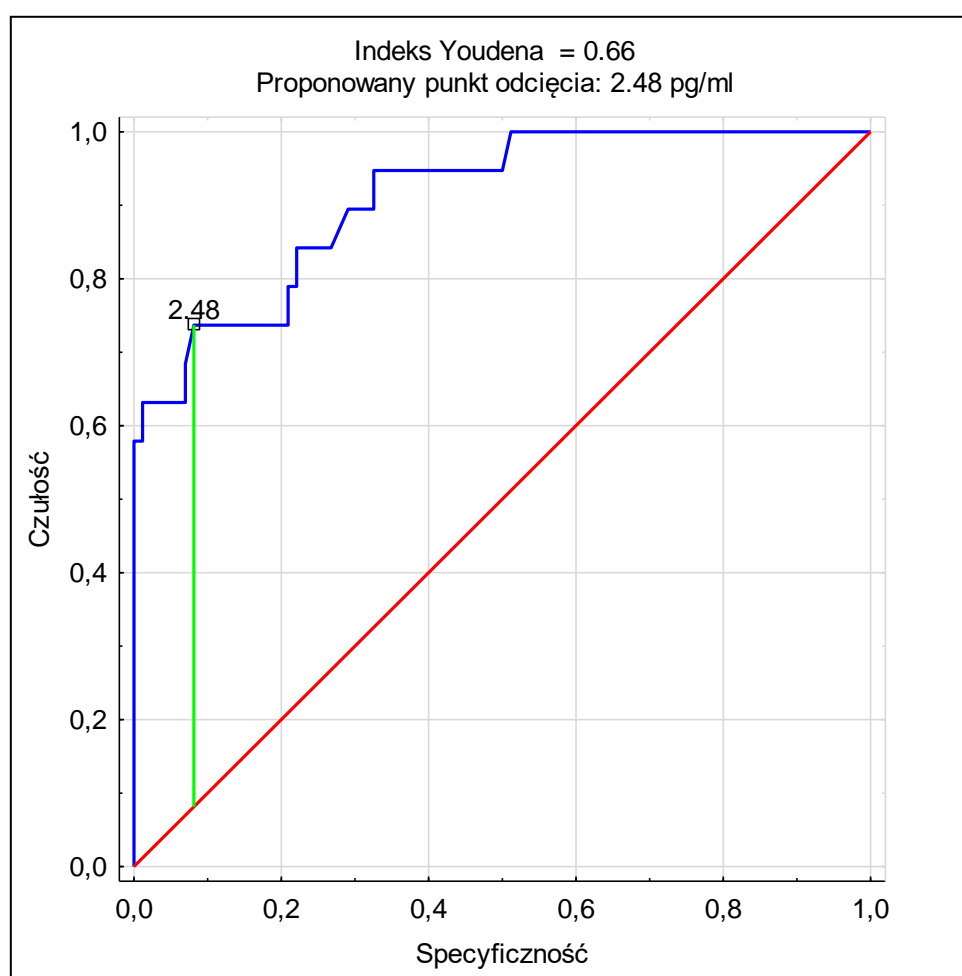


Rycina 11. Prawdopodobieństwo zamknięcia mostka w funkcji stężenia wolnej trijodotyroniny.

Zależność między stężeniem wolnej trijodotyroniny ( $fT_3$ ), a zamknięciem mostka została opisana przez funkcję regresji logistycznej: OR = 25,34 [95% CI: 5,56- 115,46];  $p<0,0001$ . Punkt przegięcia krzywej wynosi 2,74 pg/ml [95%CI: 2,73-2,75] – czerwony punkt.

$P$  – prawdopodobieństwo zamknięcia mostka

Celem wyróżnienia predykcyjnej wartości  $fT_3$  przewidującej pooperacyjny czas zamknięcia mostka przeprowadzono analizę krzywej ROC (Ryc. 12). Najlepsza wartość progowa  $fT_3$  do przewidywania czasu zamknięcia mostka wyznaczona metodą indeksu Youdena wyniosła 2,48 pg/ml (AUC 0,911; 95% CI: 0,840- 0,981;  $p < 0.0001$ ). Ta wartość odcięcia wykazała czułość 0,737 i swoistość 0,919.



Rycina 12. Krzywa ROC dla wolnej trijodotyroniny.

Krzywa przedstawia przewidywany moment pooperacyjnego zamknięcia mostka. Kwadrat pokazuje najlepszą wartość predykcyjną wolnej trijodotyroniny (2,48 pmol/l) wyznaczoną metodą indeksu Youdena. Pole pod krzywą AUC 0,911; 95% CI: 0,840 - 0,981;  $p < 0,0001$ .

## 5. Dyskusja

### 5.1. Śmiertelność pooperacyjna.

Wczesne wyniki leczenia pacjentów z HLHS uległy znacznej poprawie w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat. Mahle i wsp. [63] przedstawili wyniki operacji Norwooda u 840 pacjentów w latach 1984 - 1999. Całkowita śmiertelność pooperacyjna wyniosła 49%, jednakże w kolejnych latach ulegała ona sukcesywnie obniżeniu (28,6% w latach 1995-1998). Gaynor i wsp. podają 23% śmiertelność w grupie 158 pacjentów po operacji Norwooda w latach 1998-2001 [69]. 10-letnie obserwacje przedstawione przez Azakie i wsp. [64] wskazują na poprawę przeżywalności w kolejnych latach nabywania doświadczenia przy operacjach Norwooda. Opisują oni zmniejszenie śmiertelności z 59% w latach 1990-1993, przez 39% w latach 1994-1997 do 19% w latach 1998-2000. Bardzo ważnym krokiem w redukcji śmiertelności oraz ciężkości przebiegu pooperacyjnego było wprowadzenie zespolenia systemowo-płucnego RV-PA, przez które napływ krwi do płuc odbywa się prawie wyłącznie w fazie skurczu, w przeciwieństwie do zmodyfikowanego zespolenia Blalock-Taussig, gdzie dochodzi do podkradania krwi z aorty do krążenia płucnego w fazie rozkurczu. Zastosowanie zespolenia RV-PA zapewnia więc wyższe ciśnienie rozkurczowe i poprawę perfuzji wieńcowej; jednocześnie zmniejsza się obciążenie objętościowe prawej komory. Sano i wsp. w latach 1998-2003 przeprowadzili 33 operacje Norwooda z zastosowaniem zespolenia RV-PA [65]. Śmiertelność szpitalna wyniosła jedynie 6%. Malec i wsp. porównując oba źródła napływu krwi do płuc stwierdzili 35% śmiertelność pooperacyjną w grupie ze zmodyfikowanym zespoleniem Blalock-Taussig i zaledwie 10% śmiertelność w grupie z zespoleniem RV-PA [66]. Inne ośrodki wykazały śmiertelność 15-35% [71,72]. Januszewska i wsp. stwierdzili 3,8% śmiertelność



szpitalną u dzieci z HLHS operowanych metodą Norwooda z zastosowaniem zespolenia RV-PA, którego koniec dystalny miał kształt „głowy kobry” (*ang. cobra-head cuff*) [67]. Wszystkie dzieci w analizowanej przeze mnie grupie operowane były metodą Norwooda z zastosowaniem zespolenia RV-PA, którego koniec dystalny przycięty był na kształt „głowy kobry”. 30-dniowa śmiertelność wyniosła 20%. Raport przedstawiający jedną z najliczniejszych dostępnych w literaturze grup, obejmujący łącznie 549 pacjentów z HLHS operowanych metodą Norwooda w 15 ośrodkach amerykańskich, opisuje 11,5% śmiertelność w ciągu pierwszych 30 dni po operacji [73].

Czynniki ryzyka zgonu różnią się w poszczególnych ośrodkach i obejmują:

- czynniki związane z pacjentem, takie jak wcześniactwo [74], masa urodzeniowa  $\leq 2500\text{g}$  [73,75,76] oraz obecność nieprawidłowości genetycznych lub poza sercowych [73-75];
- czynniki anatomiczne, takie jak typ AA/MS wady [75], aorta wstępująca  $\leq 2\text{ mm}$  [76], restrykcyjny ubytek przegrody międzyprzedsionkowej lub istotna niedomykalność zastawki trójdzielnej [72,75];
- czynniki przedoperacyjne, takie jak wstrząs [77] i ECMO [74];
- czynniki operacyjne, takie jak starszy wiek w momencie operacji [78], dłuższy DHCA [73,76], dłuższy czas CPB [77];
- czynniki pooperacyjne, takie jak ECMO [69,73,77,79,80] i niskie saturacje [81].

Tanem i wsp. [82] opisują zwiększoną śmiertelność w grupie pacjentów z HLHS i czynnikami ryzyka (1,6% w grupie bez dodatkowych czynników i 20% u noworodków z czynnikami ryzyka).

Jedynym czynnikiem ryzyka, który w sposób statystycznie istotny zwiększał śmiertelność w badanej przez mnie grupie był dłuższy czas zatrzymania krążenia pozaustrojowego w głębokiej hipotermii. Nie wykazałem zależności pomiędzy stężeniem hormonów tarczycy a śmiertelnością. Różnice w stwierdzanych czynnikach ryzyka pomiędzy ośrodkami mogą odzwierciedlać zróżnicowanie populacji pacjentów, badania na małych populacjach noworodków lub różne doświadczenie ośrodków zarówno w technice operacyjnej, jak i w opiece okołoperacyjnej nad pacjentem. W moim przypadku, najbardziej prawdopodobnym ograniczeniem badawczym była stosunkowo niewielka liczebność analizowanej grupy noworodków z HLHS.

## 5.2. Wpływ operacji Norwooda na stężenie hormonów tarczycy – zespół niskiej trijodotyroniny

Zespół niskiej trijodotyroniny u pacjentów kardiochirurgicznych jest przedmiotem zainteresowania od lat 90 XX wieku. Batra i wsp. obserwowali obniżenie stężenia hormonów tarczycy po operacjach wymiany zastawki mitralnej u dorosłych [83]. Podobne wyniki uzyskali Valissaris i wsp. u pacjentów po pomostowaniu wieńcowym operowanych zarówno w warunkach CPB, jak również bez zastosowanego krążenia [47]. Niewielu badaczy podjęło się oceny stężenia hormonów u dzieci z wrodzonymi wadami serca wymagających operacji kardiochirurgicznej. W większości są to prace dotyczące grup o niewielkiej liczebności i nie uwzględniające rodzaju operacji. Takie badania najczęściej oceniają wpływ samego CPB na stężenie hormonów [84]. Plumpton i wsp. stwierdzili, że im dłuższy czas CPB tym większy spadek stężenia hormonów tarczycy w okresie pooperacyjnym [43].

Moja praca jest jedną z niewielu, która podejmuje temat ESS u pacjentów z konkretną wadą serca. Dodatkowo wybrałem wadę, zespół hipoplazji lewego serca, która wymaga jednej z najcięższych operacji kardiochirurgicznych, operację Norwooda, w pierwszych dobach życia. Przebieg pooperacyjny u tych dzieci jest jednym z najcięższych obserwowanych w kardiochirurgii dziecięcej. Dobór pacjentów pozwolił mi na stworzenie homogennej grupy, u której oceniłem profil hormonów tarczycy w okresie okołoperacyjnym. U każdego noworodka wyznaczyłem częste punkty czasowe dla pomiaru całego spektrum hormonów. Mogłem więc wychwycić dość dokładnie momenty obniżenia bądź wzrostu stężenia poszczególnych hormonów.

Badanie wykazało, że noworodki z HLHS mają prawidłowy profil hormonów tarczycy przed operacją Norwooda. Pomimo niewydolności krążenia, o czym świadczy podwyższone stężenie proBNP, nie dochodzi u nich do rozwoju ESS. Natomiast do istotnego obniżenia stężenia hormonów tarczycy dochodzi podczas operacji lub we wczesnym okresie pooperacyjnym. Wszystkie hormony, oprócz  $fT_4$ , osiągały minimum 24 godziny po operacji.

W pierwszym etapie, po podłączeniu CPB, doszło do obniżenia stężenia TSH i  $T_4$ . Jest to prawdopodobnie efekt zastosowanego primingu do krążenia pozaustrojowego i związanej z tym hemodylucji [47,85] oraz prowadzenia CPB z użyciem niepulsacyjnej pompy rolkowej [86,87]. Spadek stężenia tych hormonów mógł zaburzyć oś przysadka – podwzgórze – gruczoł tarczowy, a tym samym mógł spowodować zmiany w gospodarce pozostałych hormonów tarczycy.

Podczas pierwszych 12 godzin po operacji doszło do istotnego zmniejszenia stężeń całkowitej  $T_3$  oraz  $fT_3$ , a więc do zmniejszenia dostępności aktywnej biologicznie formy hormonu. Co ciekawe, obniżenie stężenia  $fT_4$  miało miejsce dopiero

w 48 godzinie pooperacyjnej. To opóźnienie spadku w porównaniu do  $fT_3$  było prawdopodobnie związane z dezaktywacją enzymu 5'-dejodynazy odpowiedzialnego za obwodową konwersję  $T_4$  do  $T_3$  [22-25]. Przemawia za tym obserwowany przeze mnie wzrost stężenia Il-6, jednej z cytokin odpowiedzialnych za zaburzenia aktywności 5'-dejodynazy, od 12 godziny pooperacyjnej. Stopniowy powrót Il-6 do wartości przedoperacyjnych miał miejsce od 48 godziny i wyprzedził wzrost stężenia całkowitej  $T_3$  od 96 godziny (4 doby) pooperacyjnej i  $fT_3$  od 192 godziny (8 doby) pooperacyjnej. Zmniejszenie aktywności 5'-dejodynazy kieruje metabolizm  $T_4$  w kierunku wzrostu stężenia  $rT_3$  [25]. Bartkowski i wsp. obserwowali wzrost stężenia  $rT_3$  już w pierwszej dobie po operacji u niemowląt operowanych w CPB [31]. Podobny wzrost obserwowano w populacji pacjentów dorosłych poddanych operacji pomostowania naczyń wieńcowych zarówno w CPB [88], jak i bez stosowania krążenia [89]. W moim badaniu zaznaczony jest trend wzrostu stężenia  $rT_3$ , który korelował ze zmianami w stężeniu Il-6, lecz wzrost ten był statystycznie nieistotny.

Stopniowy wzrost stężenia TSH od 144 godziny (6 doby) pooperacyjnej pobudził wydzielanie  $T_4$ , której wzrost stężenia obserwowałem od 192 godziny (8 doby) pooperacyjnej. Wzrost ten korelował z powrotem wartości  $fT_3$  do wartości wyjściowej. ESS z obniżeniem stężenia wszystkich hormonów tarczycy oraz supresja  $fT_3$  aż do 8 doby pooperacyjnej obserwowana w moim badaniu wskazują na ciężką niewydolność krążenia noworodków po operacji Norwooda. Mainwaring i wsp. obserwowali obniżone stężenie  $fT_3$  do 8 doby po operacji Fontana oraz do 5 doby po innych operacjach o łżejszym przebiegu pooperacyjnym [90]. Ten sam autor stwierdził supresję hormonów tarczycy do 5 doby pooperacyjnej w grupie noworodków operowanych w głębokiej hipotermii [91]. W grupie pacjentów opisanych przez Marksa i wsp., niskie stężenie  $fT_3$  utrzymywało się do 7 doby u dzieci operowanych w krążeniu

pozaustrojowym [92]. Z kolei Bartkowski i wsp. opisali powrót stężenia  $fT_3$  do wartości przedoperacyjnych do 8 doby po operacji w krążeniu pozaustrojowym u niemowląt [31]. Autorzy jednak nie wykonywali pomiarów stężenia hormonów pomiędzy 2 a 8 dobą pooperacyjną.

Występowanie ESS ma miejsce, gdy pacjent znajduje się w stanie głębokiego katabolizmu i zwiększonego zużycia tlenu przez tkanki [93]. Może to sugerować, że ESS jest stanem adaptacyjnym organizmu redukującym procesy kataboliczne. Przeczą temu wyniki opisane przez Velissaris i wsp. [47], Autorzy wykazali, że obniżonemu stężeniu  $fT_3$  po operacji pomostowania naczyń wieńcowych z zastosowaniem CPB u dorosłych towarzyszy zwiększone całkowite zużycie tlenu.

### 5.3. Czy zasadna jest suplementacja $fT_3$ w okresie okołoperacyjnym?

Stwierdzenie ESS po CPB skłoniło badaczy do zastosowania suplementacji hormonami tarczycy jako potencjalnej terapii kardioprotekcyjnej. W moim wcześniejszym eksperymencie przeprowadzonym na izolowanych sercach szczurów perfundowanych *ex vivo* w modelu perfuzji Langendorffa stwierdziłem, że podanie preparatu  $T_3$  przed niedokrwieniem mięśnia sercowego miało ochronny wpływ na jego funkcję hemodynamiczną, nie wpływało na przepływ wieńcowy i nie zwiększało zużycia tlenu [94]. Bardzo ciekawe wyniki eksperymentu na zwierzętach opublikowali Klemperer i wsp. [95], którzy wykorzystując model *ex vivo* perfuzji serc psów naśladowali warunki krążenia pozaustrojowego. Podanie  $T_3$  po okresie niedokrwienia serca poprawiało jego funkcję rozkurczową oraz przepływ wieńcowy przy jednoczesnym braku wpływu na zużycie tlenu.

Pierwsze próby podania  $T_3$  w grupie pacjentów dorosłych operowanych w warunkach CPB podjęli Novitzky i wsp. [96,97], którzy wykorzystali inotropowe działanie egzogennej  $T_3$  do poprawy funkcji mięśnia sercowego. Klemperer i wsp. [98] stwierdzili zależną od dawki poprawę rzutu serca oraz obniżenie oporu naczyń obwodowych u pacjentów poddanych operacji pomostowania naczyń wieńcowych w krążeniu pozaustrojowym, którym podawano preparat  $T_3$  przez 6 godzin od początku okresu reperfuzji. W obu pracach, podanie hormonu tarczycy pozwalało na zredukowanie dawek innych leków o działaniu inotropowym. Ranasinghe i wsp. wykazali poprawę wskaźnika sercowego oraz niższe stężenia troponiny I po podaniu  $T_3$  w 6-godzinny wlew od początku okresu reperfuzji u pacjentów po operacji pomostowania tętnic wieńcowych [99]. Jeevanandam opisał zastosowanie  $T_3$  podczas transplantacji serca [100].  $T_3$  podana dawcy serca o obniżonej frakcji wyrzutowej poprawiała funkcję mięśnia sercowego po przeszczepie. Podanie hormonu dawcom o prawidłowej czynności serca lub biorcom w okresie reperfuzji pozwalało na zredukowanie dawek leków inotropowych.

Ocenę farmakokinetyki  $T_3$  podanej dzieciom poddanych operacji Fontana przeprowadzili Mainwaring i wsp. [101]. Wykazali oni, że iniekcja dożylna  $T_3$  była bezpieczna i nie obserwowali objawów niepożądanych w dawkach w przedziale 0,4 – 0,8  $\mu\text{g/kg}$ . Podanie  $T_3$  powodowało istotny wzrost stężenia  $fT_3$  w surowicy do 6 godzin po iniekcji, a okres półtrwania  $T_3$  wynosił 7 godzin. Suplementacja  $T_3$  przyspieszała powrót stężenia  $fT_3$  do wartości przedoperacyjnych. Te zachęcające wyniki spowodowały zainteresowanie suplementacją  $T_3$  przez kolejnych badaczy. Portman i wsp. zastosowali  $T_3$  u niemowląt operowanych z powodu ubytku przegrody międzykomorowej i tetralogii Fallota [102]. Podanie  $T_3$  w dawce 0,4  $\mu\text{g/kg}$  przed operacją oraz w okresie reperfuzji powodowało wzrost stężenia  $fT_3$  w pierwszych

24 godzinach po operacji w porównaniu do grupy kontrolnej. Jednocześnie badacze ci obserwowali poprawę ciśnienia skurczowego oraz przyspieszenie akcji serca. Mackie i wsp. [103] podawali  $T_3$  w dawce 0,5  $\mu\text{g/kg}$  przez 72 godziny po operacji w grupie noworodków, w większości po operacji Norwooda. Poprawie wartości stężenia  $fT_3$  towarzyszyło wyższe ciśnienie tętnicze oraz szybsze osiągnięcie ujemnego bilansu płynowego w grupie leczonej  $T_3$ . Inni badacze również obserwowali poprawę parametrów hemodynamicznych mięśnia sercowego po operacjach w CPB u dzieci z wadami serca, lecz były to badania na grupach kilku pacjentów [104,105]. Największym badaniem wpływu hormonów tarczycy na wynik pooperacyjny było wieloośrodkowe randomizowane podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupą kontrolną (TRICC, ang. *Triiodothyronine Supplementation in Infants and Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass*) obejmujące 193 dzieci poniżej 2 roku życia poddanych operacjom z zastosowaniem CPB [106]. Preparat  $T_3$  podawany był w 10-minutowym wlewie w dawce 0,4  $\mu\text{g/kg}$  po uruchomieniu CPB oraz w okresie reperfuzji, a także w dawce 0,2  $\mu\text{g/kg}$  w 1, 6, 12, 24 i 72 godzinie po odklemowaniu aorty. Badacze obserwowali poprawę stężenia  $fT_3$  u wszystkich pacjentów leczonych  $T_3$ . Natomiast efekt kliniczny (skrócenie czasu do ekstubacji, zmniejszenie zapotrzebowania na leki inotropowe oraz poprawa frakcji wyrzutowej w badaniu echokardiograficznym) stwierdzony był jedynie dla pacjentów poniżej 5 miesiąca życia. Kumar i wsp., pomimo normalizacji stężeń hormonów, nie stwierdzili żadnej poprawy klinicznej po podaniu doustnej  $T_3$  w grupie dzieci poniżej 18 miesiąca życia poddanych operacji z użyciem CPB [107].

Wyniki mojej pracy wskazują, że podanie  $T_3$  może wyrównać niedobory  $fT_3$  towarzyszącemu ESS po operacji Norwooda. Skłaniam się zdecydowanie ku suplementacji parenteralnej ze względu na zaburzenia motoryki przewodu

pokarmowego, zaburzenia trawienia i wchłaniania po tak ciężkiej operacji. Wspomniane powyżej prace świadczą o bezpieczeństwie takiego podania. Uważam za zasadne kierowanie się stężeniem  $fT_3$  celem wyznaczenia punktów czasowych podania hormonu. Pierwszą dawkę należy więc podać w pierwszych godzinach po operacji (stężenie  $fT_3$  w surowicy spada w pierwszych 12 godzinach po operacji). Kolejne dawki powinny być powtarzane co 6 godzin (jak wcześniej wspomniałem czas półtrwania  $T_3$  wynosi 7 godzin) do 8 doby pooperacyjnej, kiedy dochodzi do normalizacji stężenia  $fT_3$ . Cytowane przeze mnie prace opisywały dawkę  $T_3$  w przedziale 0,2 – 0,8  $\mu\text{g/kg}$ . Powinno się zatem rozpocząć od podania najniższej dawki, a kolejne dostosować do aktualnego stężenia  $fT_3$  w surowicy.

#### 5.4. Stężenie wolnej trijodotyroniny jako marker poprawy wydolności krążenia w okresie pooperacyjnym.

Opóźnione zamknięcie mostka (DSC, ang. *delayed sternal closure*) jest często rutynowym postępowaniem po operacji Norwooda w HLHS. Po operacji, ze względu na zwiększoną przepuszczalność naczyń, dochodzi do uogólnionego obrzęku, upośledzonej czynności płuc, koagulopatii i dysfunkcji hemodynamicznej serca [108]. Zamknięcie mostka może wiązać się z uciskiem serca, a tym samym ze zmniejszoną podatnością komór i kurczliwością mięśnia sercowego [109,110]. Dlatego celem DSC jest zminimalizowanie pooperacyjnej niestabilności hemodynamicznej i oddechowej oraz zapewnienie szybkiego dostępu do miejsc uporczywie krwawiących. W Klinice Kardiochirurgii ICZMP pozostawienie otwartej klatki piersiowej po operacji Norwooda jest postępowaniem elektywnym, zależnym od stanu noworodka po operacji, na który składa się stabilne ciśnienie tętnicze, brak uporczywego krwawienia, brak cech narastającej kwasicy metabolicznej oraz stabilne saturacje krwi tętniczej



w badaniach gazometrycznych. Na decyzję o zamknięciu mostka mają również wpływ czynniki przedoperacyjne (wentylacja mechaniczna, restrykcyjny ubytek międzyprzedsionkowy odpowiedzialny za rozwinięcie nadciśnienie płucnego) oraz operacyjne (długość DHCA, krwawienie). W grupie dzieci objętych badaniem u 4 zamknięto klatkę piersiową bezpośrednio po operacji Norwooda. Jedno z nich wymagało ponownego otwarcia mostka we wczesnym okresie po zamknięciu ze względu na utrzymującą się hipoksemię. Otwarcie oraz „uwolnienie” tętnic płucnych od otaczających tkanek były wystarczające do poprawy utlenowania krwi i ponownego zamknięcia klatki piersiowej w 4 dobie po operacji Norwooda. W grupie pacjentów badanych przeze mnie pozostawienie otwartej klatki piersiowej nie miało wpływu na śmiertelność pooperacyjną. Ze względu na to, iż noworodek z HLHS po operacji Norwooda jest pacjentem niezwykle labilnym i wymaga od zespołu bardzo dużego doświadczenia w opiece pooperacyjnej, większość chirurgów z mojego ośrodka skłania się do rutynowego pozostawienia otwartego mostka, celem zredukowania do minimum ryzyka związanego z uciskiem serca.

Według Wernovsky i wsp., DSC łagodzi wczesny przebieg pooperacyjny i nie wpływa na śmiertelność pooperacyjną [111]. DSC nie wpływało na śmiertelność również w innych badaniach [68]. Johnson i wsp. ocenili 1283 niemowlęta z HLHS z 45 ośrodków kardiochirurgicznych w USA operowanych metodą Norwooda w latach 2000-2007 i stwierdzili, że DSC było związane z dłuższym pobytem i wyższym odsetkiem infekcji pooperacyjnych, natomiast nie miało wpływu na śmiertelność wewnątrzszpitalną [112]. Analiza ta wykazała, iż u 74% noworodków z HLHS pozostawiano otwartą klatkę piersiową po operacji Norwooda. DSC było stosowane częściej u pacjentów z przedoperacyjną niewydolnością oddechową wymagającą mechanicznej wentylacji oraz z cechami anatomicznymi wady takimi jak atrezja aorty

i obecność restrykcyjnego ubytku przegrody międzyprzedsionkowej. Z kolei wieloośrodkowe badanie Tabutt i wsp. [73] wykazało zwiększoną śmiertelność pooperacyjną u pacjentów z pozostawioną otwartą klatką piersiową po operacji Norwooda niezależnie od strategii ośrodka tj. zamykanie mostka elektywne vs. rutynowe. Otwarty mostek pozostawał istotnie związany ze śmiertelnością szpitalną i 30-dniową po skorygowaniu o inne ważne niezależne czynniki ryzyka, w tym pooperacyjne ECMO. Badania z pojedynczych ośrodków kardiochirurgicznych potwierdzają tę zależność. [78,112]. Ponadto, pozostawienie otwartej klatki piersiowej wiązało się z przedłużonym pobytem na oddziale intensywnej terapii, czasem hospitalizacji, dłuższym czasem respiratoroterapii oraz częstszymi infekcjami rany pooperacyjnej. [73,113,114].

Decyzja o zamknięciu klatki piersiowej u pacjenta otwartego po operacji Norwooda jest podejmowana po ocenie stanu klinicznego noworodka. Składają się na nią: stabilne ciśnienie tętnicze, możliwość zmniejszenia dawek katecholamin, niskie stężenie mleczów w badaniu gazometrycznym krwi tętniczej oraz saturacje >80%. Mediana czasu otwartej klatki piersiowej w Klinice Kardiochirurgii ICZMP w Łodzi wyniosła 4 doby (średnia  $4,5 \pm 2,1$  doby). W mojej pracy wykazałem istotny wpływ stężenia  $fT_3$  na podjęcie decyzji o zamknięciu mostka. Stwierdziłem, że istnieje korelacja pomiędzy stężeniem  $fT_3$ , a prawdopodobieństwem stabilności hemodynamicznej pacjenta rozumianej jako możliwość zamknięcia klatki piersiowej. Po okresie znacznego pooperacyjnego obniżenia stężenia  $fT_3$ , następuje jego powolny wzrost. Wykazałem, że ten punkt przegięcia stężenia hormonu w kierunku wzrostu był momentem świadczącym o stabilizacji stanu klinicznego pacjenta i pozwalał na podjęcie decyzji o zamknięciu mostka pomimo wciąż utrzymującej się supresji stężenia  $fT_3$ . Dodatkowo wyznaczyłem stężenie progowe  $fT_3$  do przewidywania czasu

zamknięcia mostka. Wartość tego stężenia to 2,48 pg/ml. Jest to wartość, która może być wykorzystana w praktyce, szczególnie przy istniejących wątpliwościach klinicznych co do zamknięcia klatki piersiowej. Stężenie  $fT_3$  równe bądź wyższe od 2,48 pg/ml jest argumentem przemawiającym za zamknięciem; stężenie niższe ułatwia podjęcie decyzji o odroczeniu zamknięcia o kolejną/e dobę/y.

#### 5.5. Ograniczenia badania.

Najistotniejszym ograniczeniem powyższego badania była liczebność badanej populacji. Chcąc zachować homogenność grupy, brałem pod uwagę ograniczoną ilość pacjentów z HLHS. Jedyną możliwością powiększenia grupy widzę w wydłużeniu okresu badania lub jego poszerzeniu o inne ośrodki kardiochirurgiczne zajmujące się leczeniem noworodków z HLHS.

## 6. Podsumowanie

Noworodki z HLHS mają wysokie stężenie NT-proBNP w surowicy krwi przed operacją świadczące o ciężkiej niewydolności serca.

Noworodki z HLHS mają prawidłowy profil hormonów tarczycy przed operacją. Nieznaczne obniżenie  $fT_3$ , przy prawidłowych wartościach pozostałych hormonów, obserwowano jedynie u 2 pacjentów.

U noworodków z HLHS operowanych metodą Norwooda dochodzi do obniżenia stężenia hormonów tarczycy zarówno podczas operacji jak i w okresie pooperacyjnym. Maksymalny spadek  $fT_3$  ma miejsce w 24 godzinie po operacji, po którym następuje wzrost stężenia tego hormonu. Stopniowa normalizacja stężeń poszczególnych hormonów tarczycy ma miejsce do 8 doby pooperacyjnej.

Pięciu pacjentów zmarło w pierwszych 30 dniach po operacji Norwooda, co stanowiło 20% badanej grupy. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem hormonów tarczycy a śmiertelnością noworodków. Jedynym czynnikiem ryzyka 30-dniowego zgonu był czas zatrzymania krążenia w głębokiej hipotermii.

Istnieje korelacja pomiędzy stężeniem wolnej trijodotyroniny u pacjentów po operacji Norwooda, a możliwością zamknięcia klatki piersiowej będącą odzwierciedleniem stanu klinicznego dziecka. Stężenie wolnej trijodotyroniny równe bądź wyższe od 2,48 pg/ml jest argumentem przemawiającym za zamknięciem mostka.

Ewentualna suplementacja trijodotyroniną noworodków po operacji Norwooda powinna być prowadzona od pierwszych godzin pooperacyjnych i kontynuowana do 8 doby po operacji pod kontrolą stężenia wolnej trijodotyroniny.

## 7. Wnioski

Przeprowadzone badania pozwoliły na wysunięcie następujących wniosków:

- Podczas operacji Norwooda oraz w okresie pooperacyjnym dochodzi do rozwinięcia zespołu niskiej trijodotyroniny. Supresja hormonów tarczycy ma miejsce do 8 doby pooperacyjnej.
- Monitorowanie stężenia wolnej trijodotyroniny u pacjentów po operacji Norwooda z pozostawioną otwartą klatką piersiową pomaga w podjęciu decyzji o zamknięciu mostka.
- Suplementacja trijodotyroniną noworodków po operacji Norwooda celem wyrównania stężenia wolnej trijodotyroniny w surowicy krwi powinna być prowadzona od pierwszych godzin pooperacyjnych i kontynuowana do 8 doby po operacji pod kontrolą stężenia wolnej trijodotyroniny.

## 8. Piśmiennictwo

1. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases". *Endocrine Reviews*. 2002; 23(1):38–89.
2. Chiamolera MI, Wondisford FE. Minireview: thyrotropin releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology*. 2009;150:1091.
3. Dunn JT, Dunn AD. Update on intrathyroidal iodine metabolism. *Thyroid*. 2001;11:407-411.
4. Heuer H, Visser TJ. Pathophysiological importance of thyroid hormone transporters. *Endocrinology*. 2009;150:1078-1082.
5. Cooper DS, Ladenson PW. Chapter 7. The Thyroid Gland. In: Shoback D, Gardner DG (ed.). *Greenspan's basic & clinical endocrinology* (9th ed.). 2011; New York: McGraw-Hill Medical.
6. Sypniewski E: Comparative pharmacology of the thyroid hormones. *Ann Thorac Surg*, 1993;56:S2–8.
7. Zhang J, Lazar MA. The mechanism of action of thyroid hormones. *Ann Rev Physiol*. 2000;62:439-444.
8. Fisher DA. Thyroid disorders in childhood and adolescence. In: Sperling MA (ed.) *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders 2002;187-210.
9. Bates JN, Kohn PN, Pastuszak AW. Effect of thyroid hormone derangements on sexual function in men and women. *Sex Med Rev*. 2020; 8(2):217-230.
10. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 2001;344(7):501-507.

11. Ojamaa K, Klemperer JD, Klein I. Acute effects of thyroid hormone on vascular smooth muscle. *Thyroid* 1996;6:505-512.
12. Klein I, Levey GS. The cardiovascular system in thyrotoxicosis. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:596-604.
13. Resnick LM, Laragh JH. Plasma renin activity in syndromes of thyroid hormone excess and deficiency. *Life Sci*. 1982;30:585-586.
14. Mullur R., Liu Y.Y., Brent G.A. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*. 2014;94:355–382.
15. Silva J.E. The thermogenic effect of thyroid hormone and its clinical implications. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139:205–213.
16. Ojamaa K, Klemperer JD, MacGilvray SS, Klein I, Samarel A. Thyroid hormone and hemodynamic regulation of beta-myosin heavy chain promoter in the heart. *Endocrinology* 1996;137:802-808.
17. Morkin E. Regulation of myosin heavy chain genes in the heart. *Circulation* 1993;87:1451-1460.
18. Kiss E, Jakab G, Kranias EG, Edes I. Thyroid hormone-induced alterations in phospholamban protein expression: regulatory effects on sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport and myocardial relaxation. *Circ Res* 1994;75:245-251.
19. Gick GG, Melikian J, Ismail-Beigi F. Thyroidal enhancement of rat myocardial Na,K-ATPase: preferential expression of alpha 2 activity and mRNA abundance. *J Membr Biol* 1990;115:273-282.
20. Ojamaa K, Sabet A, Kenessey A, Shenoy R, Klein I. Regulation of rat cardiac Kv1.5 gene expression by thyroid hormone is rapid and chamber specific. *Endocrinology* 1999;140:3170-3176.

21. Walker JD, Crawford FA, Kato S, Spinale FG. The novel effects of 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on myocyte contractile function and beta-adrenergic responsiveness in dilated cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:672-679.
22. Hamilton MA: Prevalence and clinical implication of abnormal thyroid hormone metabolism in advanced heart failure. *Ann Thorac Surg*, 1993; 56: S48–53.
23. Morkin E, Pennock GD, Raya TE et al: Studies on the use of thyroid hormone and a thyroid hormone analogue in the treatment of congestive heart failure. *Ann Thorac Surg*, 1993;56:S54–60
24. Ojamaa K, Kenessey A, Shenoy R, Klein I: Thyroid hormone metabolism and cardiac gene expression after acute myocardial infarction in the rat. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2000; 279: E1319–E1324.
25. Docter R, Krenning EP, De Jong M, Hennemann G: The sick euthyroid syndrome. *Clin Endocrinol*, 1993;39:499–518.
26. Wartofsky L, Burman KD: Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: the euthyroid sick syndrome. *Endocrin Rev*, 1982;3:164–217.
27. Umpierrez GE: Euthyroid Sick Syndrome. *South Med J*, 2002; 95(5):506–513.
28. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014;24:1456–1465.
29. Wiersinga WM, van den Berghe G. Nonthyroidal illness syndrome. In: Braverman LE, Cooper DS, editors. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 10. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2013. 203–217.
30. Michalaki M, Vagenakis AG, Makri M, Kalfarentzos F, Kyriazopoulou V. Dissociation of the early decline in serum T(3) concentration and serum IL-6 rise and TNFalpha in nonthyroidal illness syndrome induced by abdominal surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4198–4205.



31. Bartkowski R, Wojtalik M, Korman E et al: Thyroid hormones levels in infants during and after cardiopulmonary bypass with ultrafiltration; *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002;22:879–884.
32. Usdan S, Khaodh L, Apovian CM. The endocrinopathies of anorexia nervosa. *Endocr Pract*. 2008 Nov;14(8):1055-1063.
33. Matsumoto M, Ishiguro H, Tomita Y et al.: Changes in thyroid function after bone marrow transplant in young patients. *Pediatr Int* 2004, 46:291-295.
34. Szychowska Z, Kucharska W. The thyroid function in children with purulent meningitis. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 1998;4:19-25.
35. Szychowska Z, Kucharska W. The thyroid function in children with viral meningitis. *Endokrynol Diabetol Chor Przemiany Materii Wieku Rozw*. 1998;4:13-17.
36. Den Brinker M, Dumas B, Visser TJ, Hop WC, Hazelzet JA, Festen DA, Hokken-Koelega AC, Joosten KF: Thyroid function and outcome in children who survived meningococcal septic shock. *Intensive Care Med*. 2005. 31:970-976.
37. Mohn A, Di Marzio A, Cerruto M, Angrilli F, Fioritoni C, Chiarelli F: Euthyroid sick syndrome in children with Hodgkin disease. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001;18:211-215.
38. Tahirovic H, Maric D: Euthyroid sick syndrome in children with acute viral hepatitis A. *Acta Paediatr Hung*.1991;31:233-239.
39. Tahirovic HF: Thyroid hormones changes in infants and children with metabolic acidosis. *J Endocrinol Invest*.1991;14:723-726.
40. Fisher DA: Euthyroid low thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) states in pretermatures and sick neonates. *Pediatr Clin North Am*.1990;37:1297-1312.

41. Franklin R, O'Grady C: Neonatal thyroid function: effects of nonthyroidal illness. *J Pediatr*. 1985;107:599-602
42. Klein I, Ojamaa K. The cardiovascular system in hypothyroidism. In: Braverman LE, Utiger RD, eds. *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 2000:777-82.
43. Plumpton K, Haas NA: Identifying infants at risk of marked thyroid suppression post-cardiopulmonary bypass. *Intensive Care Med*. 2005; 31:581-587.
44. Ross OC, Petros A: The sick euthyroid syndrome in paediatric cardiac surgery patients. *Intensive Care Med*. 2001;27:1124-1132.
45. Guden M, Akpinar B, Saggbas E et al: Effects of intravenous triiodothyronine during coronary artery bypass surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2002;10(3):219–22.
46. Klemperer, JD. Thyroid hormone and cardiac surgery. *Thyroid* 2002;12:517–521.
47. Velissaris, T, Tang, AT, Wood, PJ, et al. Thyroid function during coronary surgery with and without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009;36: 148–154.
48. Gabriel, EA, Locali, RF, Matsuoka, PK, et al. On-pump coronary artery bypass graft surgery: biochemical, hormonal and cellular features. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011;26:525–531.
49. Seghaye MC: The clinical implications of the systemic inflammatory reaction related to cardiac operations in children. *Cardiol Young* 2003;13:228-239.
50. Brix-Christensen V: The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001, 45:671-679.

51. Van den Berghe G, de Zegher F: Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med.* 1996;24:1580-1590.
52. Roeleveld PP, Axelrod DM, Klugman D, Jones MB, Chanani NK, Rossano JW, Costello JM. Hypoplastic left heart syndrome: from fetus to fontann. *Cardiol Young.* 2018;28(11):1275-1288.
53. Thakur V, Munk N, Mertens L, Nield LE. Does prenatal diagnosis of hypoplastic left heart syndrome make a difference? – A systematic review. *Prenat Diagn.* 2016;36(9):854-63.
54. Jacobs JP, Franklin RCG, Béland MJ et al. Nomenclature for Pediatric and Congenital Cardiac Care: Unification of Clinical and Administrative Nomenclature - The 2021 International Paediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC) and the Eleventh Revision of the International Classification of Diseases (ICD-11). *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 2021;12(supl):1-129.
55. Alphonso N, Angelini A, Barron DJ et al. Guidelines for the management of neonates and infants with hypoplastic left heart syndrome: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) hypoplastic left heart syndrome guidelines task force. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2020;58(3):416–499.
56. Gobergs R, Salputra E, Lubaua I. Hypoplastic left heart syndrome: a review. *Acta Med Litu.* 2016;23(2):86-98.
57. Freud, LR, McElhinney, DB, Marshall, AC, et al. Fetal aortic valvuloplasty for evolving hypoplastic left heart syndrome: Postnatal outcomes of the first 100 patients. *Circulation* 2014;130:638–645.

58. Moon-Grady, AJ, Morris, SA, Belfort, M, et al. International fetal cardiac intervention registry: A worldwide collaborative description and preliminary outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66:388–399.
59. Emani, SM, McElhinney, DB, Tworetzky, W, et al. Staged left ventricular recruitment after single-ventricle palliation in patients with borderline left heart hypoplasia. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1966–1974.
60. Lara, DA, Morris, SA, Maskatia, SA, et al. Pilot study of chronic maternal hyperoxygenation and effect on aortic and mitral valve annular dimensions in fetuses with left heart hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48:365–372.
61. Norwood WI. Hypoplastic left heart syndrome. *Cardiol. Clin.* 1989;7:377-385.
62. Sano S, Kasahara S. Sano modification with a right ventricle-to-pulmonary artery shunt". *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2012;17(2):66–80.
63. Mahle W.T. Spray T.L., Wernovsky G., Gaynor J.W., Clark 3rd, B.J. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome. *Circulation* 2000;102(Suppl 3):136–41.
64. Azakie T., Merklinger S.L., McCrindle B.W., Van Arsdell G.S., Lee K.J., Benson L.N. et al. Evolving strategies and improving outcomes of the modified Norwood procedure a 10-year single-institution experience. *Ann Thorac Surg.* 2001;72:1349-1353.
65. Sano S, Ishino K, Kawada M, Arai S, Kasahara S, Asai T, Masuda Z, Takeuchi M, Ohtsuki S. Right ventricle–pulmonary artery shunt in first-stage palliation of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;126(2):504-9.
66. Malec E, Januszewska K, Kolcz J, Mroczek T. Right ventricle-to-pulmonary artery shunt versus modified Blalock-Taussig shunt in the Norwood procedure for

- hypoplastic left heart syndrome - influence on early and late haemodynamic status. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;23(5):728-33.
67. Januszewska K, Lehner A, Schmidt C, Stegger J, Nawrocki P, Malec E. Cobra-head cuffed vascular graft as right ventricle-to-pulmonary artery shunt in Norwood procedure. *Ann Thorac Surg*. 2021;112(1):156-161
  68. Forbess JM, Cook N, Roth SJ, Serraf A, Mayer JE Jr, Jonas RA. Ten-year institutional experience with palliative surgery for hypoplastic left heart syndrome. Risk factors related to stage I mortality. *Circulation*. 1995;92(suppl II):II262-6.
  69. Gaynor JW, Mahle WT, Cohen MI, Ittenbach RF, DeCampi WM, Steven JM, et al. Risk factors for mortality after the Norwood procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;22:82-9.
  70. Kern JH, Hayes CJ, Michler RE, Gersony WM, Quaegebeur JM. Survival and risk factor analysis for the Norwood procedure for hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol*. 1997;80:170-4.
  71. Murtuzaa B, Stumper O, Walla D, Stickleya J, Jonesa TJ, Barrona DJ, Brawn DJ. The effect of morphologic subtype on outcomes following the Sano–Norwood procedure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;48:787–793.
  72. Shuhaiber J, Morgan B, Gottliebson B. Survival outcomes following Norwood procedure for hypoplastic left heart. *Pediatr Cardiol*. 2015;36:57–63.
  73. Tabbutt S, Ghanayem N, Ravishankar C, Sleeper LA, Cooper DS, Frank DU et al. Risk factors for hospital morbidity and mortality after the Norwood procedure: A report from the Pediatric Heart Network Single Ventricle Reconstruction trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012;144:882-95.

74. Jacobs JP, Obrien SM, Chai PJ, Morell VO, Lindberg HL, Quintessenza JA. Management of 239 patients with hypoplastic left heart syndrome and related malformations from 1993 to 2007. *Ann Thorac Surg.* 2008;85:1691-7.
75. Stasik CN, Goldberg CS, Bove EL, Devaney EJ, Ohye RG. Current outcomes and risk factors for the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131:412-7
76. Ashburn DA, McCrindle BW, Tchervenkov CI, Jacobs ML, Lofland GK, Bove EL, et al. Outcomes after the Norwood operation in neonates with critical aortic stenosis or aortic valve atresia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;125:1070-82.
77. Vida VL, Bacha EA, Larrazabal A, Gauvreau K, Dorfman AL, Marx G, et al. Surgical outcome for patients with the mitral stenosis–aortic atresia variant of hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:339-46.
78. Tabbutt S, Dominguez TE, Ravishankar C, Marino BS, Gruber PJ, Wernovsky G, et al. Outcomes after the stage I reconstruction comparing the right ventricular to pulmonary artery conduit with the modified Blalock Taussig shunt. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:1582-91.
79. Allan CK, Thiagarajan R, del Nido PJ, Roth SJ, Almodovar MC, Laussen PC. Indication for initiation of mechanical circulatory support impacts survival of infants with shunted single-ventricle circulation supported with extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133:660-7.
80. Ravishankar C, Dominguez TE, Kreutzer J, Wernovsky G, Marino BS, Godinez R, et al. Extracorporeal membrane oxygenation after stage I reconstruction for hypoplastic left heart syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:319-23.

81. Tweddell JS, Ghanayem NS, Mussatto KA, Mitchell ME, Lamers LJ, Musa NL, et al. Mixed venous oxygen saturation monitoring after stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2007;84:1301-11.
82. Tanem J, Rudd N, Rauscher J, Scott A, Frommelt MA, Hill GD. Survival after Norwood procedure in high-risk patients. *Ann Thorac Surg.* 2020;109(3):828-833.
83. Batra YK, Singh B, Chavan S, Chari P, Dhaliwal RS, Ramprabu K. Effects of cardiopulmonary bypass on thyroid function. *Ann Card Anaesth.* 2000;3(2):3-6.
84. Talwar S, Khadgawat R, Sandeep JA, et al. Cardiopulmonary bypass and serum thyroid hormone profile in pediatric patients with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2012;7:433–40.
85. Chu SH, Huang TS, Hsu RB, Wang SS, Wang CJ. Thyroid hormone changes after cardiovascular surgery and clinical implications. *Ann Thorac Surg.* 1991;52:791-6.
86. Buket S, Alayunt A, Ozbaran M, Hamulu A, Discigil B, Cetindag B, Ozkilic H, Balkan Z, Bilkay O, Durmaz I. Effect of pulsatile flow during cardiopulmonary bypass on thyroid hormone metabolism. *Ann Thorac Surg* 1994;58:93-6.
87. Thrush DN, Austin D, Burdash N. Cardiopulmonary bypass temperature does not affect postoperative euthyroid sick syndrome? *Chest* 1995;108:1541-5.
88. Holland FW, Brown PS, Weintraub BD, Clark RE. Cardiopulmonary bypass and thyroid function: a "euthyroid sick syndrome". *Ann Thorac Surg.* 1991;52(1):46-50.
89. Cerillo AG, Sabatino L, Bevilacqua S, Farneti PA, Scarlattini M, Forini F, Glauber M. Nonthyroidal illness syndrome in off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2003;75(1):82-7.

90. Mainwaring RD, Lamberti JJ, Carter TL, Nelson JC. Reduction in triiodothyronine levels following modified Fontan procedure. *J Card Surg.* 1994;9:322-331.
91. Mainwaring RD, Lamberti JJ, Billman GF, Nelson JC. Suppression of the pituitary thyroid axis after cardiopulmonary bypass in the neonate. *Ann Thorac Surg.* 1994;58(4):1078-82.
92. Marks SD, Haines C, Rebeyka IM, Couch RM. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis changes in children after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(8):2781-6.
93. Ohri SK, Becket J, Brannan J, Keogh BE, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on gut blood flow, oxygen utilization, and intramucosal pH. *Ann Thorac Surg* 1994;57:1193—9.
94. Kazmierczak P, Polak A, Mussur M. Influence of preischemic short-term triiodothyronine administration on hemodynamic function and metabolism of reperfused isolated rat heart. *Med Sci Monit*, 2004;10(10):BR381-387.
95. Klemperer JD, Zelano J, Helm RE, Berman K, Ojamaa K, Klein I, Isom OW, Krieger K. Triiodothyronine improves left ventricular function without oxygen wasting effects after global hypothermia ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:457– 465.
96. Novitzky D, Cooper DKC, Barton CI, Greer A, Chaffin J, Grim J, Zuhdi N. Triiodothyronine as an inotropic agent after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1989;98:972–978.
97. Novitzky D, Cooper DKC, Swanepoel A. Inotropic effect of triiodothyronine in low cardiac output following cardioplegic arrest and cardiopulmonary bypass: an initial experience in patients undergoing open-heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1989;3:140 –145.



98. Klemperer JD, Klein I, Gomez M, Helm RE, Ojamaa K, Thomas SJ, Isom OW, Krieger K. Thyroid hormone treatment after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 1995;333:1522–1563.
99. Ranasinghe A.M., Quinn D.W., Pagano D., Edwards N., Farouqi M., Graham T.R., Keogh B.E., Mascaro J., Riddington D.W., Rooney S.J., et al. Glucose-insulin-potassium and tri-iodothyronine individually improve hemodynamic performance and are associated with reduced troponin I release after on-pump coronary artery bypass grafting. *Circulation*. 2006;114:1245–1250.
100. Jeevanandam V. Triiodothyronine: Spectrum of use in heart transplantation. *Thyroid*. 1997;7:139–145.
101. Mainwaring R D, Capparelli E, Schell K, Acosta M, Nelson J C. Pharmacokinetic evaluation of triiodothyronine supplementation in children after modified Fontan procedure. *Circulation*. 2000;101(12):1423–1429.
102. Portman MA, Fearneyhough C, Ning XH, Duncan BW, Rosenthal GL, Lupinetti FM. Triiodothyronine repletion in infants during cardiopulmonary bypass for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;120(3):604-8.
103. Mackie AS, Booth KL, Newburger JW. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of triiodothyronine in neonatal heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;130:810-816.
104. Chowdhury D, Parnell VA, Ojamaa K, Boxer R, Cooper R, Klein I. Usefulness of triiodothyronine (T3) treatment after surgery for complex congenital heart disease in infants and children. *Am J Cardiol*. 1999;84:1107-1109.
105. Carrel T, Eckstein F, Englberger L, Mury R, Mohacsi P. Thyronin treatment in adult and pediatric heart surgery: clinical experience and review of the literature. *Eur J Heart Fail*. 2002;4:577-582.

106. Portman MA, Slee A, Olson AK et al. Triiodothyronine Supplementation in Infants and Children Undergoing Cardiopulmonary Bypass (TRICC) A Multicenter Placebo-Controlled Randomized Trial: Age Analysis. *Circulation*. 2010;122(11 Suppl):S224-33.
107. Kumar A, Tiwari N, Ramamurthy HR, Kumar V, Kumar G. A prospective randomized clinical study of perioperative oral thyroid hormone treatment for children undergoing surgery for congenital heart diseases. *Ann Pediatr Cardiol*. 2021;14(2):170-177.
108. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Dabritz S, Koch D. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1996;112:687–97.
109. McElhinney DB, Reddy VM, Parry AJ, Johnson L, Fineman JR, Hanley FL. Management and outcomes of delayed sternal closure after cardiac surgery in neonates and infants. *Crit Care Med*. 2000;28:1180–4.
110. Kay PH, Brass T, Lincoln C. The pathophysiology of atypical tamponade in infants undergoing cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1989;3:255–61.
111. Wernovsky G, Ghanayem N, Ohye RG, Bacha EA, Jacobs JP, Gaynor JW, et al. Hypoplastic left heart syndrome: consensus and controversies in 2007. *Cardiol Young*. 2007;17:S75–86.
112. Johnson JN, Jaggars J, Li S, O'Brien SM, Li JS, Jacobs JP, et al. Center variation and outcomes associated with delayed sternal closure after stage 1 palliation for hypoplastic left heart syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;139:1205-10.
113. Składzień T, Kołcz J, Wójcik E, Skalski JH. Wpływ odroczonego zamknięcia klatki piersiowej na okres pooperacyjny u dzieci z zespołem niedorozwoju lewego serca

po zmodyfikowanej operacji Norwooda. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*. 2012;1:38–40.

114. Shah SS, Kagen J, Lautenbach E, Bilker WB, Matro J, Dominguez TE, et al. Bloodstream infections after median sternotomy at a children's hospital. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133:435–40.

Załącznik nr 1.

INFORMACJA DLA RODZICÓW / OPIEKUNÓW PRAWNYCH DZIECKA NA TEMAT  
BADANIA: „WPŁYW STĘŻENIA HORMONÓW TARCZYCY NA STAN KLINICZNY  
NOWORODKÓW Z ZESPOŁEM NIEDOROZWOJU LEWEJ KOMORY SERCA  
PO OPERACJI NORWOODA”

Hormony tarczycy (tyroksyna i trijodotyronina) są hormonami wydzielanymi przez gruczoł tarczowy (tarczycę). Hormony te wpływają, między innymi, na układ sercowo-naczyniowy, poprawiając kurczliwość mięśnia sercowego oraz obniżając opór naczyń krwionośnych. Hormonem, który bezpośrednio wpływa na komórki mięśnia sercowego oraz naczyń krwionośnych jest trijodotyronina, a właściwie jej forma nie związana z białkami osocza krwi (tzw. wolna trijodotyronina). Istnieją dowody naukowe, iż ciężki stan kliniczny pacjentów przed operacją, ciężkość samej operacji (zastosowanie krążenia pozaustrojowego, głębokiej hipotermii oraz czasowego zatrzymania krążenia) mogą wpływać na wydzielanie oraz metabolizm hormonów tarczycy. Główne zmiany dotyczą zaburzeń obwodowej przemiany wolnej formy tyroksyny do wolnej formy trijodotyroniny (ta forma wpływa bezpośrednio na komórki). To zaburzenie nosi nazwę zespołu niskiej trijodotyroniny. Obniżone stężenie wolnej trijodotyroniny może pogłębiać niewydolność krążenia w okresie pooperacyjnym. Stężenie wolnej trijodotyroniny jest również uznawane za silny czynnik prognostyczny niewydolności krążenia (im niższe stężenie wolnej trijodotyroniny, tym bardziej nasilona niewydolność krążenia). Stan wiedzy na temat zespołu niskiej trijodotyroniny u dzieci z najcięższymi wadami wrodzonymi serca nie jest do końca poznany. Dlatego badanie ma przede wszystkim znaczenie poznawcze, a jego głównymi celami są:

1. Ocena zależności pomiędzy stężeniem hormonów tarczycy a wydolnością mięśnia sercowego noworodka z zespołem hipoplazji lewej komory serca (HLHS) po zmodyfikowanej operacji Norwooda.
2. Określenie okołooperacyjnych punktów czasowych, w których potencjalnie można by zastosować leczenie hormonami tarczycy celem poprawy funkcji hemodynamicznej mięśnia sercowego u noworodków z HLHS.

Badanie będzie polegało na wykonaniu w surowicy krwi następujących oznaczeń:

1. Stężenia hormonów tarczycy (tyreotropina, tyroksyna – forma wolna i całkowita, trijodotyronina – forma wolna, całkowita i odwrócona) w okresie okołooperacyjnym.
2. Stężenia przedsionkowego peptydu natriuretyczny (NT-proBNP), którego stężenie koreluje z wydolnością krążenia (im wyższe stężenie NT-proBNP, tym bardziej nasilona niewydolność krążenia).
3. Stężenia interleukiny 6 (IL-6) jako wyznacznika stanu zapalnego nasilającego zaburzenia metabolizmu hormonów tarczycy.

Zaświadcza się, że wszystkie badania będą przeprowadzane z krwi pobranej z wcześniej kaniulowanej żyły (żyły centralnej) lub z krwi pobieranej rutynowo do innych badań. Dziecko nie będzie poddane dodatkowemu nakłuciu żyły celem pobrania krwi do badania. Dziecko nie będzie odczuwało dyskomfortu związanego z badaniem.

Krew będzie pobierana 12 razy w czasie pobytu dziecka w Klinice Kardiochirurgii ICZMP w Łodzi:

1. 1 raz przed rozpoczęciem operacji, po znieczuleniu dziecka.
2. 3 razy podczas operacji.
3. 7 razy we wczesnym okresie pooperacyjnym.
4. Ostatnie oznaczenie będzie wykonane przed wypisem dziecka do domu.

Udział Pani/a dziecka w omawianym badaniu może nie przynieść żadnych bezpośrednich korzyści Pani/a dziecku. Natomiast, z wiedzy uzyskanej dzięki uczestnictwu Pani/a dziecka w badaniu skorzystać mogą inni pacjenci.

Załącznik nr 2.

ŚWIADOMA ZGODA RODZICA / OPIEKUNA PRAWNEGO DZIECKA NA UDZIAŁ  
DZIECKA W BADANIU: „WPŁYW STĘŻENIA HORMONÓW TARCZYCY NA STAN  
KLINICZNY NOWORODKÓW Z ZESPOŁEM NIEDORÓZWOJU LEWEJ KOMORY  
SERCA PO OPERACJI NORWOODA”

Ja, niżej podpisany, będący rodzicem / opiekunem prawnym dziecka  
\_\_\_\_\_, nr PESEL dziecka \_\_\_\_\_,  
po zapoznaniu się z informacją dotyczącą badania: „Wpływ stężenia hormonów  
tarczycy na stan kliniczny noworodków z zespołem niedorozwoju lewej komory serca  
po operacji Norwooda”, wyrażam zgodę na udział mojego dziecka w badaniu.  
Jednocześnie zostałam/zostałem poinformowana/y, iż badanie będzie  
przeprowadzone anonimowo, a dane osobowe nie zostaną wykorzystane w publikacji  
dotyczącej wyżej wymienionej terapii.

Podpis rodzica / opiekuna prawnego

## WYKAZ RYCIN I TABEL

Rycina 1. Wpływ trijodotyroniny na układ sercowo-naczyniowy.....	10
Rycina 2. Anatomia zespołu niedorozwoju lewego serca.....	16
Rycina 3. A-E Operacja Norwooda.....	21-25
Rycina 4. Stężenie trijodotyroniny.....	47
Rycina 5. Stężenie wolnej trijodotyroniny.....	48
Rycina 6. Stężenie tyroksyny.....	49
Rycina 7. Stężenie wolnej tyroksyny.....	50
Rycina 8. Stężenie hormonu tyreotropowego.....	51
Rycina 9. Stężenie odwróconej trijodotyroniny.....	52
Rycina 10. Stężenie interleukiny 6.....	53
Rycina 11. Prawdopodobieństwo zamknięcia mostka w funkcji stężenia wolnej trijodotyroniny.....	54
Rycina 12. Krzywa ROC dla wolnej trijodotyroniny.....	55
Tabela 1. Charakterystyka przedoperacyjna grupy badanej.....	35-37
Tabela 2. Podstawowe dane operacyjne.....	39-40
Tabela 3. Powikłania pooperacyjne.....	42-44



## STRESZCZENIE

Noworodki z zespołem niedorozwoju lewej komory serca (HLHS, ang. *hypoplastic left heart syndrome*) reprezentują najcięższą grupę sinicznych wad wrodzonych serca wymagającą operacji w pierwszych dobach życia. Zarówno stan kliniczny pacjenta z HLHS w okresie okołoperacyjnym (ciężka niewydolność krążenia), jak i sama operacja (zastosowanie krążenia pozaustrojowego, głębokiej hipotermii z czasowym zatrzymaniem krążenia) mogą wpływać na wydzielanie i metabolizm hormonów osi podwzgórza – przysadka - tarczyca. Zaburzenie to nosi nazwę zespołu niskiej trijodotyroniny.

Cele pracy: ocena profilu hormonów tarczycy u noworodków z HLHS operowanych metodą Norwooda, określenie korelacji pomiędzy stężeniem wolnej trijodotyroniny a stanem klinicznym pacjenta po operacji oraz wyznaczenie potencjalnych punktów czasowych suplementacji trijodotyroniną u tych pacjentów.

Badanie przeprowadzono na 25 noworodkach z HLHS poddanych operacji Norwooda. Pełen profil hormonów tarczycy, stężenie interleukiny 6 oraz NT-proBNP były oznaczane w okresie przedoperacyjnym, w trakcie operacji, 12, 24, 48, 96, 144, 192, 288 godzin po operacji oraz przed wypisem dziecka do domu. Przeprowadzono analizę zależności pomiędzy zmiennymi przedoperacyjnymi, śródoperacyjnymi i pooperacyjnymi z 30-dniową śmiertelnością pooperacyjną. Wykonano również ocenę korelacji stężenia wolnej trijodotyroniny z możliwością zamknięcia mostka jako wyznacznika poprawy stanu klinicznego dziecka w okresie pooperacyjnym.

W uzyskanych wynikach zwraca uwagę wysokie stężenie NT-proBNP przed operacją (mediana 25391 pg/ml przy normie < 125 pg/ml), które wzrasta we wczesnym okresie pooperacyjnym > 35000 pg/ml. Pięciu pacjentów zmarło

w pierwszych 30 dniach po operacji co stanowiło 20% badanej grupy. Analiza regresji logistycznej wykazała istotną zależność z 30-dniową śmiertelnością pooperacyjną jedynie czasu zatrzymania krążenia w głębokiej hipotermii. Nie wykazano zależności pomiędzy stężeniem hormonów tarczycy a śmiertelnością noworodków.

Stężenia hormonów tarczycy były prawidłowe przed operacją Norwooda. Po podłączeniu krążenia pozaustrojowego doszło do obniżenia stężenia hormonu tyreotropowego oraz tyroksyny. Istotne obniżenie stężenia wolnej trijodotyroniny miało miejsce 12 godzin po operacji ( $1,99 \pm 0,42$  pg/ml vs  $3,04 \pm 0,84$  pg/ml przed operacją) i osiągało minimum 24 godziny po operacji ( $1,58 \pm 0,36$  pg/ml). Stężenie wolnej tyroksyny uległo obniżeniu w 48 godzinie po operacji. Nie stwierdzono różnic w stężeniu odwróconej formy trijodotyroniny. Supresja hormonów tarczycy utrzymywała się do 192 godziny (8 doby) pooperacyjnej. Do wzrostu stężenia interleukiny 6 doszło w 12 godzinie po operacji i utrzymywało się ono na podwyższonym poziomie do 48 godziny pooperacyjnej. Wykazano zależność pomiędzy prawdopodobieństwem zamknięcia klatki piersiowej, a stężeniem wolnej trijodotyroniny. Wartość progowa wolnej trijodotyroniny do przewidywania momentu zamknięcia mostka wyniosła 2,48 pg/ml.

Na podstawie uzyskanych wyników wnioskuję, że u noworodków z HLHS operowanych metodą Norwooda dochodzi do zespołu niskiej trijodotyroniny, a supresja hormonów tarczycy ma miejsce do 8 doby pooperacyjnej. Wykazałem, że monitorowanie stężenia wolnej trijodotyroniny u pacjentów po operacji Norwooda z pozostawioną otwartą klatką piersiową pomaga w podjęciu decyzji o zamknięciu mostka. Ewentualna suplementacja trijodotyroniną noworodków po operacji Norwooda powinna być prowadzona od pierwszych godzin pooperacyjnych i kontynuowana do 8 doby po operacji pod kontrolą stężenia wolnej trijodotyroniny.

## SUMMARY

Newborns with hypoplastic left heart syndrome (HLHS) represent the most severe group of cyanotic congenital heart defects requiring surgery in the first days of life. Both the clinical condition of the patient in the perioperative period (heart failure) and the operation itself (the use of cardiopulmonary bypass, deep hypothermic cardiac arrest) may affect the secretion and metabolism of the hormones of the hypothalamic - pituitary - thyroid axis. This disorder is called euthyroid sick syndrome.

Aims of the study: assessment of the thyroid hormone profile in neonates with HLHS undergoing Norwood surgery; correlation between the concentration of free triiodothyronine and the patient's clinical condition after surgery; determination of potential time points for triiodothyronine supplementation.

The study was performed on 25 newborns with HLHS undergoing Norwood surgery. The profile of thyroid hormones, concentrations of interleukin 6 and NT-proBNP were measured in the preoperative period, during the operation, 12, 24, 48, 96, 144, 192, 288 hours after the surgery and before the child was discharged home. The association of preoperative, intraoperative and postoperative variables with 30-day postoperative mortality was investigated. The correlation between the free triiodothyronine concentration and the possibility of sternum closure as a determinant of cardiac recovery in the postoperative period was also assessed.

The results showed the high concentration of NT-proBNP before surgery (median 25391 pg/ml with normal <125 pg/ml), which increased in the early postoperative period >35000 pg/ml. Five patients died in the first 30 days after surgery that is 20% of the study group. Logistic regression analysis revealed correlation between deep hypothermic cardiac arrest and 30-day mortality. There was no

correlation between the concentration of thyroid hormones and postoperative mortality.

Thyroid hormones levels were normal prior to Norwood's surgery. After the cardiopulmonary bypass had been started, the concentration of thyroid stimulating hormone and thyroxine decreased. A significant decrease in the concentration of free triiodothyronine occurred 12 hours after surgery ( $1,99 \pm 0,42$  pg/ml vs  $3,04 \pm 0,84$  pg/ml before surgery) and it achieved the minimum value 24 hours after the surgery ( $1,58 \pm 0,36$  pg/ml). The concentration of free thyroxine decreased 48 hours after the surgery. There were no differences in the concentration of the reverse form of triiodothyronine. The suppression of the hormones lasted up to 192 hours (8 days) postoperatively. Interleukin 6 concentration increased at 12 and 24 hours after the surgery. The correlation between the free triiodothyronine concentration and the possibility of sternum closure was demonstrated. The best threshold value of free triiodothyronine for predicting the time of sternum closure was 2,48 pg/ml.

I conclude that euthyroid sick syndrome occurs in newborns with HLHS operated by the Norwood method. Monitoring of free triiodothyronine concentration after Norwood surgery in patients with sternum left opened can help to decide about chest closure. Supplementation with triiodothyronine should be introduced from the first hours after the Norwood procedure and continued until the 8<sup>th</sup> day after the surgery under the control of serum free triiodothyronine concentration.