

UNIWERSYTET MEDYCZNY W ŁODZI

WYDZIAŁ LEKARSKI

Rozprawa Doktorska

OCENA WYDOLNOŚCI TLENOWEJ I JEJ ZWIĄZKU Z WCZESNYMI
ZMIANAMI W UKŁADZIE SERCOWO- NACZYNIOWYM U DZIECI
Z MŁODZIEŃCZYM IDIOPATYCZNYM ZAPALENIEM STAWÓW.

lek. Aleksandra Stasiak

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Jerzy Stańczyk

Promotor Pomocniczy:

Dr n. med. Piotr Kędziora

Klinika Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej

II Katedry Pediatrii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Elżbieta Smolewska

Łódź 2023

10.0 STRESZCZENIA

10.1 STRESZCZENIE

WSTĘP: Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów (MIZS) jest najczęstszą przewlekłą chorobą reumatyczną wieku dziecięcego. Uważa się, że dzieci z MIZS wykazują gorszą wydolność sercowo-płucną oraz upośledzoną tolerancję wysiłku fizycznego, a także zwiększone ryzyko zachorowalności i śmiertelności z powodu powikłań sercowo-naczyniowych. Złotym standardem oceny wydolności fizycznej jest wydolność tlenowa, określana jako maksymalne lub szczytowe pochłanianie tlenu (VO_{2peak}) mierzone podczas sercowo-płucnego testu wysiłkowego z maksymalnym obciążeniem. Obniżona wydolność tlenowa może odgrywać kluczową rolę w ocenie stanu zdrowia pacjentów z MIZS, ponieważ stwierdzono jej korelację z występowaniem chorób układu krążenia i zwiększoną śmiertelnością u osób dorosłych. Etiologia zmian w układzie krążenia u dzieci z MIZS jest wieloczynnikowa i obejmuje przewlekły stan zapalny, stosowane leczenie oraz zmniejszoną aktywność fizyczną w tej grupie pacjentów. Poza pogorszoną wydolnością tlenową, nieprawidłowości w układzie sercowo-naczyniowym obejmują dysfunkcję serca oraz wczesny początek zmian miażdżycowych w naczyniach obwodowych. Programy ćwiczeń powinny być indywidualizowane w celu poprawy wydolności pacjentów z MIZS oraz redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego.

CELE: Celem pracy była ocena wydolności tlenowej u dzieci i młodzieży z MIZS wraz z parametrami badania echokardiograficznego oraz wynikami badań laboratoryjnych w celu określenia grupy pacjentów o zwiększonym ryzyku rozwoju chorób układu krążenia w porównaniu z osobami zdrowymi. Ponadto kolejnym celem badań była identyfikacja czynników, które mogą istotnie wpływać na rozwój zmian w układzie sercowo-naczyniowym u dzieci z MIZS.

MATERIAŁ I METODY: Do badania zakwalifikowano 50 pacjentów z MIZS hospitalizowanych w Klinice Kardiologii i Reumatologii Dziecięcej w okresie od grudnia 2018 roku do marca 2021 roku oraz 50 zdrowych dzieci, które stanowiły grupę porównawczą. U pacjentów wykonano sercowo-płucny test wysiłkowy podczas którego oceniano parametry, takie jak szczytowe pochłanianie tlenu, objętość oddechowa, wentylacja minutowa, czas wysiłku, czynność serca czy puls tlenowy. Wyniki tego badania w połączeniu z wynikami badania echokardiograficznego, elektrokardiograficznego oraz badań laboratoryjnych, pozwoliły na wyodrębnienie grupy pacjentów z potencjalnym ryzykiem rozwoju chorób układu krążenia, w tym subklinicznej niewydolności serca. Pacjentów oceniano na podstawie parametrów, takich jak: wiek, płeć, BMI, postać MIZS, aktywność choroby, parametry laboratoryjne oraz zastosowane leczenie.

WYNIKI: U pacjentów z MIZS stwierdzono istotnie niższą medianę szczytowego pochłaniania tlenu (29,05 vs 38,02 ml/min/kg, $p < 0,001$), pulsu tlenowego (7,00 vs 11,40 ml/uderzenie, $p < 0,001$), wentylacji minutowej (55,5 vs 84,5 l/min, $p < 0,001$), wskaźnika efektywności pobierania tlenu (1,62 vs 2,17, $p < 0,001$) oraz rzutu serca (8,25 vs 12,75 l/min, $p < 0,001$) w porównaniu do grupy porównawczej. Wentylacyjny próg anaerobowy był osiągnięty wcześniej i przy niższych wartościach VO_2 u dzieci z MIZS ($p = 0,0001$). U pacjentów z MIZS stwierdzano również niższe wartości parametrów wentylacyjnych, takich jak maksymalna wentylacja dowolna ($p = 0,0031$) i objętość oddechowa ($p = 0,0002$). W badaniu echokardiograficznym stwierdzono istotnie niższą frakcję skracania ($p = 0,0389$). Frakcja wyrzutowa była również niższa w grupie pacjentów z MIZS, ale nie była ona istotna statystycznie. Czternastu pacjentów (28%) miało powiększone wymiary prawej komory serca w stosunku do BSA. U 2 pacjentów (4%) stosunek fali E/A zastawki mitralnej był większy niż 2, co wskazuje na większe ryzyko dysfunkcji rozkurczowej lewej komory serca. Stężenie NT-proBNP było podwyższone u 4 pacjentów (8%). Dwudziestu dwóch pacjentów (44%) grupy

badanej było aktywnych fizycznie i mieli oni istotnie wyższe wartości szczytowego pochłaniania tlenu ($p=0,0099$) oraz stosunku VO_2/WR ($p=0,0041$) niż pacjenci z MIZS, którzy nie byli aktywni fizycznie.

WNIOSKI: Dzieci z MIZS wykazują znaczne pogorszenie wydolności fizycznej w porównaniu ze zdrowymi rówieśnikami. Ponadto u pacjentów tych stwierdzano istotnie niższe wartości innych parametrów wymiany gazowej oraz wentylacyjnych, co wskazuje na przydatność przeprowadzania badania ergospirometrycznego w tej grupie pacjentów i podkreśla rolę tego badania w wykrywaniu subklinicznych cech dysfunkcji układu krążenia. Niektóre parametry echokardiograficzne, a zwłaszcza frakcja skracania, wymiary jam serca oraz stosunek fali E/A zastawki mitralnej, mogą być przydatne w monitorowaniu subklinicznych cech dysfunkcji serca w tej grupie pacjentów. Przydatne jest również oznaczenie laboratoryjnego markera niewydolności serca oraz profilu lipidowego. Postać choroby i stosowane leczenie mogą wpływać na wydolność fizyczną pacjentów. Pacjenci, którzy są aktywni fizycznie, mają istotnie lepszą wydolność aerobową, co podkreśla rolę wysiłku fizycznego jako terapii adjuwantowej w leczeniu MIZS. Dzieci z MIZS powinny być okresowo konsultowane kardiologicznie w celu wykrycia i kontroli powikłań sercowo-naczyniowych.

10.2 ABSTRACT

INTRODUCTION: Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is the most common chronic rheumatologic disease in children. It is believed that children with JIA have lower cardiopulmonary capacity and worse exercise tolerance, as well as an increased risk of morbidity and mortality due to cardiovascular complications. The gold standard for assessing physical fitness is aerobic fitness, commonly referred to as the maximum or peak oxygen uptake volume (VO_{2peak}) measured during a maximum load exercise test. Reduced aerobic fitness may play a key role in predicting the health of JIA patients as it has been associated with cardiovascular diseases and increased adult mortality. The underlying cause of these alterations is multifactorial and includes persistent inflammation, applied treatment and decreased physical activity in this group of patients. Cardiovascular changes include cardiac dysfunction seen on echocardiography, early onset of atherosclerosis and changes in heart failure markers. Exercise programs should be applied and individualized or at least modified according to different types of the disease to improve aerobic fitness.

OBJECTIVE: The aim of this study was to assess the oxygen capacity of children and adolescents with JIA along with echocardiographic and laboratory parameters in order to determine a group of patients with increased risk of developing cardiovascular diseases in comparison with healthy individuals. Furthermore, another objective of the research was to identify factors that may significantly influence the development of cardiovascular changes in children with JIA.

MATERIAL AND METHODS: The study included 50 patients with JIA hospitalized in the Department of Pediatric Cardiology and Rheumatology in the period from December 2018 to March 2021, and 50 healthy patients who served as a comparison group.

Patients underwent a cardiopulmonary exercise test during which parameters such as peak oxygen uptake, tidal volume, minute ventilation, exercise time, heart rate or oxygen pulse were evaluated. The results of this test, combined with the results of echocardiography, electrocardiography and laboratory tests, allowed to distinguish a group of patients with a potential risk of developing cardiovascular diseases, including subclinical heart failure. Patients were evaluated on the basis of parameters such as age, gender, BMI, type of JIA, disease activity, laboratory parameters and applied treatment.

RESULTS: Patients with JIA had lower median values of VO_{2peak} (29,05 vs 38,02 ml/min/kg, $p<0,001$), oxygen pulse (7,00 vs 11,40 ml/beat, $p<0,001$), minute ventilation (55,5 vs 84,5 l/min, $p<0,001$), oxygen uptake efficiency slope (1,62 vs 2,17, $p<0,001$), and cardiac output (8,25 vs 12,75 l/min, $p<0,001$) than in the control group. The ventilatory anaerobic threshold was achieved earlier and at lower VO_2 values in children with JIA ($p=0,0001$). Children with JIA also had lower respiratory parameters such as maximum voluntary ventilation ($p=0,0031$) and tidal volume ($p=0,0002$). Echocardiography revealed a significantly lower shortening fraction ($p=0,0389$), and the ejection fraction was also lower in the JIA group, but it was not statistically significant. Fourteen patients (28%) had enlarged right ventricular dimensions in relation to BSA. Two patients had E/A on the mitral valve greater than 2, indicating a higher risk of left ventricular diastolic dysfunction. NT-proBNP levels of all but four patients were within norm range. Twenty-two patients attended any form of physical activity and they had significantly higher peak oxygen consumption ($p=0,0099$) and VO_2/WR relationship ($p=0,0041$) values than JIA patients who were not physically active. Changes in lipid profile were found in part of the study group's patients. Most of the patients had excessive heart rate for their age. Treatment, subtype of the disease and inflammatory activity can affect cardiac function.

CONCLUSIONS: Children with JIA show moderate to severe physical impairment compared to healthy peers. Certain echocardiographic parameters, particularly shortening fraction, dimensions of heart cavities and mitral E/A, may be useful in detecting and controlling JIA patients with risk of developing heart failure. Determination of laboratory marker of heart failure and lipid profile is also useful. Patients who were physically active had significantly better aerobic capacity than those who were not physically active, highlighting the role of exercise as an adjuvant therapy in the treatment of JIA. Disease subtype and applied treatment can affect physical performance of patients. Children with JIA should stay under cardiac care in order to detect and control cardiovascular complications.