

**Klinika Wad Wrodzonych Serca
Instytutu Kardiologii w Warszawie
im. Prymasa Tysiąclecia
Stefana Kardynała Wyszyńskiego**

Justyna Rybicka

**Ocena krążenia u dorosłego chorego z czynnościowo
pojedynczą komorą po operacji Fontana z wykorzystaniem
badania echokardiograficznego i rezonansu magnetycznego.
Enteropatia z utratą białka a nowe biomarkery stanu
zapalnego.**

Streszczenie rozprawy na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Mirosław Kowalski

profesor nadzw. Instytutu Kardiologii

Warszawa 2015

Wprowadzenie

Termin „czynnościowo pojedyncza komora” dotyczy wad serca, w których zwykle brakuje dwóch prawidłowo wykształconych komór lub jednej z zastawek przedsionkowo-komorowych lub też dotyczy sytuacji, w której operacja naprawcza z wytworzeniem krążenia dwukomorowego jest niemożliwa z powodu *straddlingu* zastawki przedsionkowo-komorowej. W pracy wykorzystano podział wad serca z pojedynczą komorą zaproponowany przez STS- Congenital Heart Surgery Database Committee w 2000 roku. W 1971 roku Fontan i Baudet opisali nowy sposób leczenia operacyjnego wad serca z czynnościowo pojedynczą komorą, oddzielając krążenia systemowe i płucne. W krążeniu Fontana spływ z żył systemowych odbywa się bezpośrednio do tętnic płucnych, z pominięciem komory. Przewlekłe przeciążenie objętościowe komory, do czasu wykonania zespołań kawałno-płucnych, prowadzi do jej poszerzenia oraz remodelingu z przerostem zarówno ekscentrycznym, jak i koncentrycznym. Po operacji Fontana pojedyncza komora jest poszerzona, a jej mięsień jest przerośnięty. Wielkość komory jest nieadekwatna w stosunku do nowych warunków hemodynamicznych, a przede wszystkim do obciążenia wstępnego (*preload*). Ponadto, przewlekłe niskie obciążenie wstępne prowadzi do dalszego remodelingu komory. Zmiany morfologiczne komory prowadzą do stopniowego pogorszenia jej funkcji. Wśród powikłań krążenia Fontana wyróżnia się enteropatię z utratą białka. Dotyczy ona 3-25% pacjentów po operacji Fontana. Powikłanie to wiąże się z dużą śmiertelnością sięgającą około 50% w okresie 5-letnim od rozpoznania. Mechanizm enteropatii nie został dotychczas wyjaśniony i jest najpewniej złożony. Przypuszcza się, że jednym z czynników odpowiedzialnych za enteropatię może być reakcja zapalna.

Hipotezy badawcze

1. *Hipoteza zerowa*: Funkcja skurczowa pojedynczej komory oceniana przy pomocy echokardiografii tkankowej i rezonansu magnetycznego nie zależy od typu komory i rodzaju zespolenia Fontana.

Hipoteza alternatywna: Funkcja skurczowa pojedynczej komory oceniana przy pomocy echokardiografii tkankowej i rezonansu magnetycznego zależy od typu komory i rodzaju zespolenia Fontana.

2. *Hipoteza zerowa*: Funkcja rozkurczowa pojedynczej komory oceniana przy pomocy echokardiografii tkankowej nie zależy od typu komory i rodzaju zespolenia Fontana.

Hipoteza alternatywna: Funkcja rozkurczowa pojedynczej komory oceniana przy pomocy echokardiografii tkankowej zależy od typu komory i rodzaju zespolenia Fontana.

3. *Hipoteza zerowa*: Wydolność fizyczna pacjentów po operacji Fontana nie ma związku z parametrami funkcji skurczowej i rozkurczowej pojedynczej komory uzyskanymi przy pomocy echokardiografii tkankowej.

Hipoteza alternatywna: Wydolność fizyczna pacjentów po operacji Fontana ma związek z parametrami funkcji skurczowej i rozkurczowej pojedynczej komory uzyskanymi przy pomocy echokardiografii tkankowej.

4. *Hipoteza zerowa:* Wydolność fizyczna pacjentów po operacji Fontana nie zależy od objętości przepływu krwi przez aortę i tętnice płucne ocenianej za pomocą rezonansu magnetycznego.

Hipoteza alternatywna: Wydolność fizyczna pacjentów po operacji Fontana zależy od objętości przepływu krwi przez aortę i tętnice płucne ocenianej za pomocą rezonansu magnetycznego.

5. *Hipoteza zerowa:* Pacjenci po operacji Fontana z enteropatią z utratą białka do przewodu pokarmowego nie wykazują podwyższonych wartości stężeń „nowych” biomarkerów stanu zapalnego: interleukiny 6, 8, 10 i TNF- α .

Hipoteza alternatywna: Pacjenci po operacji Fontana z enteropatią z utratą białka do przewodu pokarmowego wykazują podwyższone wartości stężeń „nowych” biomarkerów stanu zapalnego: interleukiny 6, 8, 10 i TNF- α .

Cele pracy

1. Ocena funkcji skurczowej pojedynczej komory u pacjentów po operacji Fontana za pomocą badania echokardiograficznego z wykorzystaniem technik tkankowych i rezonansu magnetycznego serca.
2. Ocena funkcji rozkurczowej pojedynczej komory u pacjentów po operacji Fontana za pomocą badania echokardiograficznego z wykorzystaniem technik tkankowych.
3. Ocena wydolności fizycznej pacjentów po operacji Fontana za pomocą testu ergospirometrycznego.
4. Ocena objętości przepływów krwi przez aortę i tętnice płucne w rezonansie magnetycznym.
5. Porównanie wartości stężeń „nowych” biomarkerów stanu zapalnego u pacjentów po operacji Fontana z enteropatią i bez enteropatii z utratą białka do przewodu pokarmowego.

Materiał i metody

Do badania włączono 40 dorosłych chorych (16 kobiet, 24 mężczyzn; średni wiek 26.3 ± 5.9 lat) z czynnościowo pojedynczą komorą, po operacji Fontana, hospitalizowanych w Klinice Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii Warszawie w latach 2012-2013. Kryteria włączenia stanowiły: czynnościowo pojedyncza komora, stan po operacji Fontana i pisemna świadoma zgoda na udział w badaniu. Wyłączeni z badania byli: chorzy z czynnościowo pojedynczą komorą w okresie krótszym niż 6 miesięcy od ostatniej operacji oraz ze współistniejącym rozpoznaniem ostrego incydentu wieńcowego, zatorowości płucnej, zakażenia, choroby nowotworowej, pierwotnej choroby mięśni i układu nerwowego, systemowej choroby tkanki łącznej, zapalenia mięśnia sercowego i/lub zapalenia osierdzia, a także przewlekłej niewydolności nerek (eGFR $<30\text{ml}/\text{min}/1,73\text{m}^2$).

U wszystkich włączonych do badania wykonano badanie echokardiograficzne, rezonans magnetyczny, badanie ergospirometryczne oraz badania laboratoryjne. W badaniu echokardiograficznym funkcję włókien podłużnych mięśnia sercowego oceniono na podstawie parametrów odkształcenia regionalnego uzyskanych techniką śledzenia markerów akustycznych. Zarejestrowano prędkość miokardialną (vel), maksymalne odkształcenie podłużne (ϵ) i tempo odkształcenia (SR) i odniesiono je do podokresów skurczu i rozkurczu.

Wyznaczano te wartości dla segmentu podstawnego (bas), środkowego (mid) i koniuszkowego (ap) ściany wolnej pojedynczej komory. Oceniono również globalne odkształcenie podłużne (GLS). Funkcja skurczowa pojedynczej komory oceniana była także za pomocą tradycyjnych metod: frakcji wyrzutowej (EF_{tte}) oraz amplitudy ruchu przegrodowej i bocznej części pierścienia zastawki przedsionkowo-komorowej w skurczu (odpowiednio SAPSE i LAPSE), a także za pomocą prędkości skurczowej pierścienia zastawki przedsionkowo-komorowej zarejestrowanej techniką doplera tkankowego (S'). Funkcję rozkurczową badano przy użyciu doplera tkankowego oceniając wczesnorozkurczową prędkość pierścienia zastawki przedsionkowo-komorowej (E') oraz prędkość pierścienia zastawki przedsionkowo-komorowej w czasie skurczu przedsionka (A'). Obliczono również stosunek E'/A' .

Protokół badania rezonansu magnetycznego obejmował ocenę anatomii struktur sercowych i dużych naczyń, wizualną ocenę funkcji pojedynczej komory oraz aparatu zastawkowego, ilościową analizę objętości, funkcji i masy pojedynczej komory, ilościową ocenę zaburzeń pracy aparatu zastawkowego, ocenę drożności i szerokości zespolenia Fontana oraz ocenę objętości przepływu krwi przez aortę i tętnice płucne.

W teście ergospirometrycznym rejestrowano następujące parametry: szczytowe pochłanianie tlenu (VO_2max), pochłanianie tlenu na progu beztlenowym (VO_2 at VAT), maksymalny puls tlenowy (O_2 pulse max), puls tlenowy na progu beztlenowym (O_2 pulse at VAT) i u chorych, którzy osiągnęli współczynnik wymiany oddechowej RER (VCO_2/VO_2) >1 równoważnik wentylacyjny dwutlenku węgla (VE/VCO_2). Wielkość wykonanego wysiłku określano w jednostkach metabolicznych (METs).

W celu diagnostyki enteropatii z utratą białka oznaczono stężenie alfa-1-antytrypsyny w próbce kału. Enteropatię rozpoznawano jeżeli stężenie alfa-1-antytrypsyny było wyższe od $268\mu g/g$.

Wyniki

W grupie 40 badanych z pojedynczą komorą najczęstszą wadę stanowiła atrezja trójdzielna ($n=15$) i dwunapływowa lewa komora ($n=11$). Dominowali pacjenci z czynnościowo pojedynczą komorą typu dominującej komory lewej (75%). Najczęściej wykonanym zespoleniem Fontana w badanej grupie był tunel boczny (50%). Połączenie RA-PA obecne było u 22%, a tunel zewnętrzsercowy u 28% pacjentów. Enteropatię z utratą białka stwierdzono u 18% ($n=7$) włączonych do badania.

Pacjenci z pojedynczą komorą typu dominującej komory lewej, dominującej komory prawej i wspólnej komory nie różnili się w zakresie większości parametrów charakteryzujących funkcję skurczową. Wykazano jedynie istotne statystycznie różnice dla LAPSE, którego wartość była wyższa u chorych z dominującą komorą lewą w porównaniu do chorych z dominującą komorą prawą ($p=0.008$). Wyniki te wskazują na lepszą funkcję skurczową włókien podłużnych u chorych z dominującą komorą lewą w porównaniu do chorych z dominującą komorą prawą. Analizując funkcję skurczową w zależności od rodzaju zespolenia Fontana, pacjenci z tunelem zewnętrzsercowym charakteryzowali się istotnie niższą wartością EF w badaniu echokardiograficznym w porównaniu do pacjentów z tunelem bocznym ($p=0.011$). Stwierdzono również istotnie niższą wartość LAPSE u pacjentów z tunelem bocznym i tunelem zewnętrzsercowym w porównaniu do chorych z połączeniem

RA-PA ($p=0.014$ i $p=0.014$). Nie stwierdzono różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do pozostałych parametrów funkcji skurczowej ocenianej przy pomocy echokardiografii tkankowej. Uzyskane wyniki świadczą o gorszej funkcji skurczowej włókien podłużnych pojedynczej komory u chorych z tunelem bocznym i zewnątrzsercowym w porównaniu do chorych z tunelem RA-PA.

Analizując funkcję rozkurczową w grupach z pojedynczą komorą typu dominującej komory lewej, dominującej komory prawej i wspólnej komory wykazano jedynie różnice w zakresie $bas\ vel\ e$. Wartość ta była istotnie wyższa u chorych z dominującą komorą lewą w porównaniu do chorych z dominującą komorą prawą ($p=0.007$), co świadczy o lepszej funkcji rozkurczowej dominującej komory lewej. Oceniając funkcję rozkurczową pojedynczej komory w zależności od rodzaju zespolenia wykazano istotnie wyższą wartość wskaźnika E'/A' brzegu wolnego i brzegu przyśrodkowego pierścienia zastawki przedsionkowo-komorowej u chorych z połączeniem RA-PA w porównaniu do chorych z tunelem bocznym i tunelem zewnątrzsercowym (odpowiednio $p<0.0001$ i $p=0.003$ oraz $p=0.011$ i $p=0.019$). Stwierdzono również istotnie wyższą wartość $bas\ vel\ e$ u pacjentów z połączeniem RA-PA w porównaniu do pacjentów z tunelem bocznym ($P=0.042$). Wyniki te wskazują na lepszą funkcję rozkurczową pojedynczej komory u chorych z połączeniem RA-PA w porównaniu do chorych z tunelem bocznym i zewnątrzsercowym.

Analizując związek wydolności fizycznej chorych z typem pojedynczej komory uzyskano istotnie wyższą wartość $VO_2\ max$ u chorych z dominującą komorą lewą i wspólną komorą w porównaniu do chorych z dominującą komorą prawą (odpowiednio $p=0.029$ i $p=0.021$). Podobnie, wartość $O_2\ pulse\ max$ była istotnie wyższa u pacjentów z dominującą komorą lewą i wspólną komorą w porównaniu do pacjentów z dominującą komorą prawą ($p=0.002$ i $p=0.032$). Uzyskane wyniki wskazują na lepszą wydolność fizyczną chorych z dominującą komorą lewą i wspólną komorą w porównaniu do chorych z dominującą komorą prawą. Badając związek wydolności fizycznej chorych z rodzajem wykonanego zespolenia Fontana wykazano istotnie wyższą wartość $O_2\ pulse\ max$ u chorych z połączeniem RA-PA w porównaniu do chorych z tunelem zewnątrzsercowym ($p=0.025$), co wskazuje na lepszą wydolność fizyczną pacjentów z połączeniem RA-PA.

Oceniając związek objętości pojedynczej komory oraz jej funkcji skurczowej i rozkurczowej, jak również objętości przepływu krwi przez aortę i tętnice płucne z wydolnością fizyczną chorych uzyskano istotne korelacje $O_2\ pulse\ max$ z echokardiograficznymi parametrami funkcji skurczowej ($LAPSE$, S' , $bas\ vel\ s$, $mid\ vel\ s$) i rozkurczowej (E') oraz z ocenianą w CMR objętością wyrzutową pojedynczej komory i objętością przepływu krwi przez aortę i tętnice płucne w jednym cyklu pracy serca. Rejestrowano także istotnie niższe wartości $O_2\ pulse\ max$ u pacjentów w klasie NYHA II i III w porównaniu do pacjentów w klasie NYHA I. Stwierdzono również istotne korelacje pomiędzy VE/VCO_2 a ocenianą w CMR objętością pojedynczej komory indeksowaną do powierzchni ciała (EDV/BSA , ESV/BSA) i objętością wyrzutową serca bezwzględna i indeksowaną do powierzchni ciała (SV , SV/BSA). W modelu wieloczynnikowej regresji liniowej istotnymi czynnikami niezależnie związanymi z $O_2\ pulse\ max$ okazały się S' i przepływ przez aortę. Wyniki świadczą o zależności wydolności fizycznej chorych po operacji Fontana od właściwości kurczliwych miokardium oraz od wczesnorozkurczowego napełniania komory. Wyniki wskazują również na zależność wydolności fizycznej badanych od przepływu krwi przez aortę, a więc od objętości wyrzutowej, a także od przepływu płucnego. Na

podstawie otrzymanych wyników można również przyjąć, że u chorych z powiększoną komorą wtórnie do dużego przeciążenia objętościowego przed operacją Fontana rokowanie jest mniej korzystne.

Badając związek pomiędzy stopniem utraty białka przez przewód pokarmowy a stężeniem biomarkerów zapalnych uzyskano istotne korelacje stężenia alfa-1-antytrypsyny z wartościami hsIL-6, hsIL-10 i hsTNF- α . U chorych z PLE w porównaniu do chorych bez PLE stwierdzono istotnie wyższe wartości hsIL-10 i hsTNF- α . W modelu wieloczynnikowej regresji logistycznej czynników związanych z PLE, czynnikiem niezależnie związanym z PLE okazało się stężenie hsTNF- α . U części analizowanych pacjentów z enteropatią z utratą białka wykazano podwyższone stężenia wybranych biomarkerów stanu zapalnego, co wskazuje, że jednym z mechanizmów patofizjologicznych enteropatii jest stan zapalny, a najbardziej przydatnym do oceny udziału stanu zapalnego u pacjentów z enteropatią okazał się hsTNF- α .

Wnioski

1. Wykazano, że wybrane parametry echokardiografii tkankowej, które charakteryzują funkcję skurczową i rozkurczową pojedynczej komory pozwalają na różnicowanie pacjentów w zależności od typu komory oraz wykonanego zespolenia.
2. Echokardiografia tkankowa odzwierciedla stopień upośledzenia wydolności fizycznej chorych po operacji Fontana a jej parametry korelują z parametrami uzyskanymi w czasie testu ergospirometrycznego.
3. W ocenie wydolności fizycznej chorych po operacji Fontana, istotne znaczenie ma badanie metodą rezonansu magnetycznego oceniającego przepływ krwi przez aortę i tętnice płucne oraz wykazano, że objętość przepływu krwi przez aortę jest niezależnie związana z maksymalnym pulsem tlenowym.
4. Podwyższone wartości biomarkerów stanu zapalnego: hsIL-10 i hsTNF- α mają związek z występowaniem enteropatii z utratą białka, a hsTNF- α jako jedyny z badanych parametrów zapalnych okazał się niezależnym predyktorem enteropatii.

Justyna Rybicka
Marek Kowalski