

ARTICOLE

intercostali [11, 19, 22]. La acești pacienți, în timpul respirației liniștite sau diferitor sarcini ventilatorii, cea mai mare parte a modificării volumului pulmonar este obținută prin mișcarea caudală a diafragmului și expansiunea peretelui abdominal. De exemplu, în timpul respirației stimulate de CO₂, oamenii sănătoși măresc presiunea transdiafragmatică de 1,4 ori, pe când pacienții cu SA măresc presiunea transdiafragmatică de 2,4 ori [19]. Astfel, contracția diafragmatică mărită și complianța redusă a peretelui toracic sporesc lucrul efectuat de diafragm și consumul de oxigen de către mușchii respiratori, deoarece sistemul de ventilație operează cu o parte mai puțin compliantă a curbei *presiune – volum* [11, 16, 19, 20]. Expansiunea limitată a cutiei toracice în SA poate contribui parțial la limitarea exercițiului fizic, notat la acești pacienți [21]. Cunoașterea gradului limitării cutiei toracice la bolnavii cu SA este importantă pentru elaborarea exercițiilor specifice de reabilitare [18].

În reumatologia clinică, mobilitatea cutiei toracice este apreciată, de obicei, prin măsurarea expansiunii toracice, care este diferența dintre perimetrele cutiei toracice în spațiul intercostal IV între o inspirație completă și o expirație completă [17, 24]. Totuși, aplicabilitatea clinică a acestei măsurători este limitată din cauza reproductibilității ei proaste, înalt dependente de efortul pacienților, spectrului larg al valorilor normale, cu o scădere legată de vârstă și răspuns relativ slab la tratament [2, 8, 9, 12, 18, 21, 25].

În bolile în care este implicat peretele cutiei toracice, mișcările toracoabdominale de asemenea pot fi înregistrate cu în pletismograf respirator-inductiv – o metodă larg răspândită pentru a măsura neinvaziv ventilația [4, 11, 15]. Metoda măsoară schimbările în aria cutiei toracice și a abdomenului în secțiune prin schimbările autoinductanței unui fir electric inclus în benzi elastice la nivelele toracic și abdominal. Este bazată pe principiul că sistemul respirator se comportă ca un sistem fizic simplu, cu două părți mobile independente (cutia toracică și abdomenul), și că schimbările volumetrice ale acestor compartimente corespund schimbărilor în ariile lor pe secțiune [13].

În acest studiu, noi am evaluat implicarea cutiei toracice în SA prin măsurarea mișcărilor toracoabdominale în timpul respirației liniștite, și anume prin partiționarea cutiei toracice și contribuției abdominale la volumul curent, prin metode de pletismografie inductivă. Am studiat un număr relativ mare de pacienți cu diferite grade de implicare a cutiei toracice și am examinat gradul de corelare între patternul configurației cutiei toracice în timpul respirației liniștite și indicii clinici standardizați.

CZU 616.721-002.77-073

IMPACTUL TRATAMENTULUI DMARD ASOCIAT
ȘI AINS ASUPRA MOBILITĂȚII TORACICE ȘI
ABDOMINALE LA PACIENȚII CU
SPONDILITĂ ANCHILOZANTĂ

Liliana GROPPA, Lia CHIȘLARI, Eugeniu RUSSU,
Larisa ROTARU, Victor CAZAC,
Departamentul Medicină Internă,
IP USMF Nicolae Testemitanu

Summary

Impact of associated DMARD treatment and NSAIDs on thoracic and abdominal mobility in patients with ankylosing spondylitis

In patients with ankylosing spondylitis (AS), the mobility of the rib cage can be considerably decreased because of the involvement of the facet and the costochondral joints. The purpose of our study is to assess the relationship between thoracoabdominal motion during quiet breathing and standardised indices of disease activity in patients with AS; also to evaluate if thoracoabdominal motion improves after the institution DMARD treatment in these patients. This variable could be a appropriate target for appreciating the potential utility in monitoring the involvement of the thoracic spine and response to treatment in patients with AS.

Introducere

În spondilita anchilozantă (SA) avansată, anchiloză osoasă sau osificarea articulațiilor implicate poate face cutia toracică practic imobilă, scade complianța sa sau chiar duce la atrofia mușchilor

Un obiectiv adițional a fost de a aprecia dacă configurația toracoabdominală în timpul respirației liniștite s-a ameliorat după tratamentul cu DMARD. Ca punct de referință, noi am inclus datele colectate de la voluntari sănătoși, a căror configurație toracoabdominală a fost măsurată similar în două momente diferite în timp.

Material și metode

În studiu au fost incluși consecutiv 60 de pacienți cu SA din secțiile de reumatologie și artrologie ale IMSP Spitalul Clinic Republican. Ei au fost selectați în baza diagnosticului de SA, fără maladii cardiovasculare sau neuromusculare existente, care ar altera mecanismele respiratorii, precum și cu absența obezității severe. Un grup de 21 de bărbați aleși dintre pacienții cu alt profil (fără impact asupra sistemului cercetat) au servit drept grup de control. Severitatea bolii a fost apreciată prin măsurarea valorilor standardizate [3, 7, 12] pentru activitatea bolii (BASDAI), funcție (BASFI) și metrologie (BASMI). Testul Schoeber modificat [14] a fost efectuat în aceeași zi. Deplasarea toracoabdominală în timpul respirației liniștite în poziție așezată, ortostatism și clinostatism a fost înregistrată la toți subiecții. A fost înregistrată o perioadă de aproximativ 4-5 minute de respirație liniștită.

Pentru măsurările în clinostatism, pacienții cu rigiditate cervicală severă au folosit o pernă ca suport pentru cap și gât. În timpul măsurărilor, pacienții au fost atenționați să rămână nemișcați, să asculte muzică sau să citească în gând un articol din ziar care a fost plasat în fața lor. La 15 pacienți care au fost testați înaintea instituirii tratamentului cu DMARD asociat (Metotrexat 15 mg/săptămânal și Sulfasalazină 3 gr/zi), toate măsurările au fost repetate la 3, 6 și 12 luni de la inițierea tratamentului. Măsurările toracoabdominale în toate pozițiile corpului au fost efectuate similar la voluntarii sănătoși într-un interval de 15-20 zile.

Mișcările cutiei toracice (Ct) și abdomenului (Abd), înregistrate în timpul respirației liniștite în trei poziții diferite ale corpului, au fost afișate pe un sistem de coordonate $x - y$ cu Ct pe axa y și Abd pe axa x (analiza Konno-Mead) [13]. Panta curbei Ct – Abd a fost obținută conectând punctul de la începutul respirației curente cu punctul de la sfârșitul respirației liniștite. Unghiul obținut de curba Ct – Abd și linia orizontală a fost măsurat pentru 5 respirații consecutive, obținând valoarea medie. Coeficientul de variație pentru măsurările independente ale unghiului pantei curbei Ct – Abd raportat de către

trei examinatori a fost mic (~ 2,33 %, în intervalul 0-5,5%).

Datele au fost prezentate sub formă de medie aritmetică (M) și deviație statistică standardizată (DS). Au fost efectuate comparații ale schimbărilor folosind testul t-Student, cu aprecierea veridicității statistice (p).

Rezultate obținute

În tabelul 1 sunt redate caracteristicile clinice ale pacienților. De asemenea, am obținut curbele reprezentative CT – Abd din timpul respirației liniștite, măsurate în poziție șezândă, a unui pacient atât în timpul studiului fundamental, cât și în timpul tratamentului, a unui voluntar sănătos în poziție șezândă în două momente în timp, cu distanță de două săptămâni.

Tabelul 1

Caracteristicile pacienților cu spondilită anchilozantă (n=60) și ale grupului sănătos (de control) n=21

Caracteristica	Valori (n, %, DS)
Pacienți:	
Bărbați	56 (93%)
Vârsta medie (ani)	41,46 (9,95)
Durata bolii (ani)	15,77 (10,3)
Indicele masei corporale (kg/m ²)	25,43 (3,4)
Tratament DMARD	27 (45%)
Durata tratamentului DMARD (luni)	19,4 (15,5)
AINS	32 (53%)
BASFI	4,59 (1,92)
BASDAI	4,13 (2,16)
BASMI	5,21 (2,00)
Testul Schoeber (cm)	2,07 (1,35)
Grupul de control:	
Bărbați	21 (100%)
Vârsta (ani)	36,4 (7,2)
Indicele masei corporale (kg/m ²)	23,8 (1,7)

27 din cei 60 de pacienți (45%) se aflau la tratament monoterapeutic cu DMARD (Sulfasalazină 3 gr/zi) pentru o perioadă de 1-48 luni (valoarea medie (DS) = 19,4 (15,5) luni). Nu existau diferențe în unghiul pantei curbei Ct – Abd între pacienții cu tratament DMARD și cei care nu au primit niciodată tratament DMARD (38,2 (14,5)° și 34,7 (19,5)° pentru poziția șezândă, 49,3 (18,1)° și 47,2 (23,1)° în ortostatism și 19,1 (15,6)° și 16,1 (14,6) pentru clinostatism, $p < 0,05$).

În studiul fundamental, unghiul Ct – Abd al pacienților a fost mai mic decât în grupul de control în poziție șezândă (36,3 (17,3)° și 51,5 (8,9)°, $p = 0,0002$), în ortostatism (48,1 (20,8)° și 62,4 (12,5)°, $p < 0,01$) sau clinostatism (17,4 (15,0)° și 24,5 (9,8)°).

$p < 0,05$). În întregul grup de pacienți, unghiul Ct – Abd a corelat negativ cu BASFI în toate cele trei poziții corporale ($r = -0,50$, $p < 0,0001$ în poziție șezândă, $r = -0,36$, $p < 0,01$ în ortostatism, $r = -0,47$, $p < 0,0001$ în clinostatism); nu a corelat cu BASDAI, BASMI sau testul Schoeber modificat în oricare din cele trei poziții corporale.

În tabelul 2 sunt redate caracteristicile a 15 pacienți cu SA cărora li s-au efectuat măsurări repetate ale mișcărilor toracoabdominale în timp ce ei primeau tratament DMARD asociat (Metotrexat 15 mg/săptămânal și Sulfasalazină 3 gr/zi). La trei luni după tratament, unghiul pantei Ct – Abd a fost semnificativ mai mare decât cel din studiul fundamental, în toate pozițiile corporale.

Tabelul 2

Caracteristicile pacienților cu spondilită anchilozantă (n=15) cu măsurări repetate ale mișcărilor toracoabdominale în timpul tratamentului DMARD asociat (Metotrexat 15 mg/săptămânal și Sulfasalazină 3 gr/zi)

Caracteristica	Valori (n, %, DS)
Bărbați	12 (92%)
Vârsta (ani)	44,2 (12,8)
Durata bolii (ani)	20,5 (14,4)
Indicele masei corporale (kg/m ²)	24,9 (2,8)
AINS	11 (85%)
BASFI	5,77 (1,48)
BASDAI	5,54 (2,30)
BASMI	6,0 (1,73)
Testul Schoeber (cm)	1,43 (0,91)

Ulterior, unghiul Ct – Abd a continuat să crească, dar incrementele erau mai puțin pronunțate și au atins valoare semnificativă doar între măsurările de la 3 și de la 12 luni. Îmbunătățirile în indicii clinici standardizați în urma tratamentului DMARD asociat (Metotrexat 15 mg/săptămânal și Sulfasalazină 3 gr/zi) au urmat un pattern similar, scorurile la fiecare interval fiind semnificativ diferite de cele măsurate în studiul fundamental, îmbunătățirile continuând într-un tempou mai lent după a treia lună.

În grupul de control, unghiul pantei curbei Ct – Abd nu a fost diferit în cele două măsurări, în oricare din pozițiile corporale (51,4 (8,9)^o și 50,7 (9,3)^o în poziție șezândă, 62,4 (12,4)^o și 61,6 (11,8)^o în ortostatism, și 24,6 (9,8)^o și 24,8 (10,4)^o în clinostatism; $p < 0,05$). În ortostatism, diferența dintre măsurări a fost 0,8^o (interval de confidență 95% – 0,9 până la 2,52; limitele superioară și inferioară de concordanță 6,6^o și 8,2^o). În clinostatism, diferența dintre măsurări a fost 0,8^o (interval de confidență 95% – 0,9 până la 2,4; limitele superioară și inferioară de concordanță – 6,54^o și 8,1^o).

Discuții

În urma studiului efectuat, noi am determinat că pacienții cu SA au o contribuție slabă a cutiei toracice la volumul curent de aer în timpul respirației liniștite, demonstrat de un unghi relativ mic al pantei curbei volumului curent. Panta curbei Ct – Abd în timpul respirației liniștite a corelat bine cu BASFI și s-a îmbunătățit incremential și aproape paralel cu măsurările standardizate ale severității bolii timp de 12 luni după instituirea tratamentului DMARD asociat (Metotrexat 15 mg/săptămânal și Sulfasalazină 3 gr/zi).

La indivizii sănătoși [23], unghiul pantei curbei Ct – Abd în timpul respirației liniștite a avut cele mai mari valori în ortostatism și clinostatism, cu o valoare medie de ~61^o și 58^o, și cea mai mică valoare (~32^o) în poziție șezândă. Aceasta demonstrează că cutia toracică contribuie mai mult la volumul curent în ortostatism și clinostatism. Diferențele legate de poziție în configurația peretelui toracic există, în mare parte, din cauza schimbărilor dependente de forța de gravitație ale complianței cutiei toracice și abdomenului; de asemenea, datorită schimbărilor în lucrul mușchilor respiratori, legate de schimbările în configurația lor geometrică [1, 5, 6, 23]. Vârsta nu pare a avea o influență asupra pantei curbei Ct – Abd la indivizii sănătoși [23].

Valoarea medie a unghiului pantei curbei Ct – Abd în timpul respirației liniștite, ce reflectă în esență limitarea funcțională a cutiei toracice, a fost scăzută în studiul fundamental și a corelat negativ cu BASFI în toate pozițiile corporale; cu cât era mai înalt scorul BASFI (limitare mai mare), cu atât a fost mai mică contribuția înregistrată a Ct asupra volumului curent. În contrast, BASDAI, BASMI și testul Schoeber modificat nu au corelat cu această variabilă. Cu tratament, panta s-a mărit considerabil la 3 luni (35-69% mai mult decât în studiul fundamental) și a continuat să crească după aceasta într-o manieră incrementială. La 12 luni, îmbunătățirea procentuală medie comparativ cu studiul fundamental a fost de 81-92% în toate pozițiile corporale, care este mai înaltă decât îmbunătățirile respective ale indicilor clinici standardizați. Aceasta arată că acest indice este unul cu răspuns înalt, însă trebuie de menționat că toți pacienții urmau concomitent tratament AINS agresiv.

Analiza individuală a răspunsului pacientului a arătat că la 2 bolnavi cu stadiu avansat al bolii nu a fost înregistrată o îmbunătățire esențială detectabilă în unghiul pantei. La măsurările inițiale, unghiul pantei curbei Ct – Abd nu a fost diferit de pacienții ce primeau și la cei ce nu primeau DMARD asociat. Motivul nedetectării unor unghiuri mai mari Ct – Abd la bolnavii tratați cu DMARD dublă terapie este,

probabil, variabilitatea înaltă a valorilor măsurate, reflectând implicarea variată a cutiei toracice și un lot relativ mic de pacienți.

Coloana toracică este frecvent implicată în SA. Spre deosebire de regiunile cervicală și lombară, pentru care există câteva instrumente de monitorizare a mobilității, unica măsură pentru monitorizarea implicării toracice și progresării bolii este expansiunea toracică [21]. Totuși, această măsură nu este standardizată; ea se caracterizează printr-o variabilitate înaltă între examinări și, în general, nu este considerată o metodă sigură de evaluare în SA [9].

În studiile ce apreciază răspunsul la tratament cu DMARD clasice, schimbările în această variabilă s-au dovedit a fi minimale (<20%) sau în genere absente. Totodată, suprapunerea semnificativă între pacienții sănătoși și cei cu SA și reducerea dependentă de vârstă a expansiunii toracice limitează substanțial utilitatea clinică a unei singure măsurări [17, 25]. Utilitatea limitată a expansiunii toracice poate explica de ce această metodă nu este inclusă în careva din instrumentele specifice bolii, pe larg folosite pentru a aprecia severitatea bolii în SA [12].

Răspunsul mai bun la tratament al unghiului pantei curbei Ct – Abd decât al expansiunii toracice în SA poate fi explicat teoretic în baza mecanicii respiratorii. În general, acțiunea mușchilor respiratori în timpul respirației liniștite este coordonată în așa fel încât expansiunea peretelui cutiei toracice să consume cât mai puțină energie [13]. Așa o cale este traiectoria pe care o urmează peretele cutiei toracice în timpul relaxării pasive. Prin urmare, în stadiul timpuriu al SA, caracterizat predominant de inflamația, și nu de anchiloza articulațiilor cutiei toracice, complianța scăzută a cutiei toracice alterează patternul mișcărilor toracoabdominale; respirația liniștită acum are loc în mod diferit (o pantă mai puțin abruptă), în care abdomenul, fiind cel mai compliant compartiment, contribuie mai mult la volumul curent. În timpul aceleiași perioade, expansiunea toracică nu se schimbă din cauza că mușchii respiratori sunt încă puternici și sunt capabili să genereze presiuni suficiente pentru a umfla și a dezumfla cutia toracică în aceeași măsură. Astfel, medicația antiinflamatorie ar putea îmbunătăți complianța, crește panta curbei Ct – Abd, dar nu schimbă expansiunea toracică. Cu schimbările permanente ale cutiei toracice, atât expansiunea toracică, cât și panta curbei Ct – Abd vor fi reduse și niciuna nu se va schimba odată cu tratamentul.

Odată cu instituirea tratamentului asociat în SA; necesitatea de a evalua obiectiv efectul tratamentului și de a aplica ulterior opțiuni terapeutice raționale a devenit mai evidentă și mai urgentă ca niciodată. Datele noastre sugerează că panta curbei Ct – Abd

în timpul respirației liniștite ar putea fi o măsurătoare care ar putea fi folosită în această situație. În comparație cu expansiunea cutiei toracice, mișcările peretelui cutiei toracice nu sunt dependente de efortul pacientului sau de operator. În adăție, o singură măsurare ar putea da o apreciere mai obiectivă a gradului de limitare a cutiei toracice la pacienții mai în vârstă cu SA, la care o expansiune redusă a cutiei toracice ar putea fi mai curând cauzată de vârstă decât de implicarea cutiei toracice în maladie.

În concluzie, noi am depistat că panta curbei Ct – Abd în timpul respirației liniștite corelează negativ cu BASFI și răspunde semnificativ la tratamentul DMARD asociat și AINS. Datele noastre sugerează că această măsură poate fi ținută pentru evaluări ulterioare ale utilității sale în monitorizarea implicării coloanei toracice și a răspunsului ei la tratament la pacienții cu SA.

Bibliografie

1. Barnas G.M., Green M.D., Mackenzie C.F. et al. *Effect of posture on lung and regional chest wall mechanics*. In: *Anesthesiology*, 2013; nr. 78, p. 251-259.
2. Burgos-Vargas R., Castelazo-Duarte G., Orozco J.A. et al. *Chest expansion in healthy adolescents and patients with the seronegative enthesopathy and arthropathy syndrome or juvenile ankylosing spondylitis*. In: *J. Rheumatol.*, 2013; nr. 20, p. 1957-1960.
3. Calin A., Garrett S., Whitelock H. et al. *A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*. In: *J. Rheumatol.*, 2014; nr. 21, p. 2281-2285.
4. Carry P.Y., Baconnier P., Eberhard A. et al. *Evaluation of respiratory inductive plethysmography: accuracy for analysis of respiratory waveforms*. In: *Chest*, 2016; nr. 111, p. 910-915.
5. DeTroyer A. *Mechanical role of the abdominal muscles in relation to posture*. In: *Respir. Physiol.*, 2016; nr. 53, p. 341-353.
6. Estenne M., Yernault J.C., De Troyer A. *Rib cage and diaphragm-abdomen compliance in humans: effects of age and posture*. In: *J. Appl. Physiol.*, 2015; nr. 59, p. 1842-1848.
7. Garrett S., Jenkinson T., Kennedy L.G. et al. *A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*. In: *J. Rheumatol.*, 2015; nr. 21, p. 2286-2291.
8. Gladman D.D., Cook R.J., Schentag C. et al. *The clinical assessment of patients with psoriatic arthritis: results of a reliability study of the spondyloarthritis research consortium of Canada*. In: *J. Rheumatol.*, 2015; nr. 31, p. 11-31.
9. Gladman D.D., Inman R.D., Cook R.J. et al. *International spondyloarthritis interobserver reliability exercise: the INSPIRE study. I. Assessment of spinal measures*. In: *J. Rheumatol.*, 2016; nr. 34, p. 1733-1739.
10. Gonzalez H., Haller B., Watson H.L. et al. *Accuracy of respiratory inductive plethysmograph over wide range of rib cage and abdominal compartmental contributions to tidal volume in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. In: *Am. Rev. Respir. Dis.*, 2015; nr. 130, p. 171-174.

11. Grimby G., Fugl-Meyer A.R., Blomstrand A. *Partitioning of the contributions of rib cage and abdomen to ventilation in ankylosing spondylitis*. In: Thorax, 2014; nr. 29, p. 179-184.
12. Jenkinson T.R., Mallorie P.A., Whitelock H.C. et al. *Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index*. In: J. Rheumatol., 2013; nr. 21, p. 1694-1698.
13. Konno K., Mead J. *Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing*. In: J. Appl. Physiol., 2013; nr. 22, p. 407-422.
14. Macrae I.F., Wright V. *Measurement of back movement*. In: Ann. Rheum. Dis., 1969; nr. 28, p. 584-589.
15. McCool F.D., Kelly K.B., Loring S.H. et al. *Estimates of ventilation from body surface measurements in unrestrained subjects*. In: J. Appl. Physiol., 2015; nr. 61, p. 1114-1119.
16. McCool F.D., Tzelepis G.E., Leith D.E. et al. *Oxygen cost of breathing during fatiguing inspiratory resistive loads*. In: J. Appl. Physiol., 2015; nr. 66, p. 2045-2055.
17. Moll J.M., Wright V. *An objective clinical study of chest expansion*. In: Ann. Rheum. Dis., 2014; nr. 31, p. 1-8.
18. Pile K.D., Laurent M.R., Salmond C.E. et al. *Clinical assessment of ankylosing spondylitis: a study of observer variation in spinal measurements*. In: Br. J. Rheumatol., 2015; nr. 30, p. 29-34.
19. Romagnoli I., Gigliotti F., Galarducci A. et al. *Chest wall kinematics and respiratory muscle action in ankylosing spondylitis patients*. In: Eur. Respir. J., 2015; nr. 24, p. 453-460.
20. Seckin U., Bolukbasi N., Gursel G. et al. *Relationship between pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis*. In: Clin. Exp. Rheumatol., 2016; nr. 18, p. 503-506.
21. Tzelepis G.E., McCool F.D. *Nonmuscular diseases of the chest wall. Fishman's pulmonary diseases and disorders*. New York: McGraw Hill, 2015:1617-33.
22. Vanderschueren D., Decramer M., Van den D.P. et al. *Pulmonary function and maximal transrespiratory pressures in ankylosing spondylitis*. In: Ann. Rheum. Dis., 2014; nr. 48, p. 632-635.
23. Verschakelen J.A., Demedts M.G. *Normal thoracoabdominal motions. Influence of sex, age, posture, and breath size*. In: Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2014; nr. 151, p. 399-405.
24. Viitanen J.V., Heikkilä S., Kokko M.L. et al. *Clinical assessment of spinal mobility measurements in ankylosing spondylitis: a compact set for follow-up and trials?* In: Clin. Rheumatol., 2015; nr. 19, p. 131-137.
25. Viitanen J.V., Kautiainen H., Kokko M.L. et al. *Age and spinal mobility in ankylosing spondylitis*. In: Scand. J. Rheumatol., 2015; nr. 24, p. 314-315.