

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

Liliana Groppa, Victor Cazac, Valentin Ștepa, Eugeniu Russu,  
Svetlana Agachi, Eugen Goțonoaga

Departamentul Medicină Internă, Clinica Medicală № 5, Reumatologie și Nefrologie,  
USMF "Nicolae Testemițanu"

## Summary

### *The influence of associated DMARD and NSAID treatment on rib cage and abdominal mobility in patients with ankylosing spondilitis*

In patients with ankylosing spondilitis (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.

## Rezumat

La pacienții cu spondilita anchilozantă (SA), mobilitatea cutiei toracice poate fi puternic redusă din cauza implicării articulațiilor intervertebrale și costocondrale. Scopul studiului nostru este de a evalua relația dintre mișcările toracoabdominale în timpul respirației liniștite și indicii standardizați ai activității bolii la pacienții cu SA; deasemenea de a evalua dacă mișcările toracoabdominale se îmbunătățesc după implementarea tratamentului DMARD la acești pacienți. Această variabilă ar putea fi o țintă potrivită pentru evaluarea utilității potențiale în monitorizarea implicării coloanei toracice și răspunsului la tratament în SA.

## Introducere

În SA avansată, anchiloza osoasă sau osificarea articulațiilor implicate poate face cutia toracică practic imobilă, scădea complianța sa sau chiar duce la atrofia mușchilor 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 expansiunii peretelui abdominal. De exemplu, în timpul respirației stimulate de CO<sub>2</sub>, 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 măresc lucrul efectuat de către 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 pacienții cu SA este importantă pentru elaborarea exercițiilor specifice de reabilitare [18].

În reumatologia clinică, mobilitatea cutiei toracice este de obicei apreciată prin măsurarea expansiunii toracice, care este diferența între perimetrele cutiei toracice în spațiul intercostal IV între un inspir complet și un expir complet [17,24]. Totuși, aplicabilitatea clinică a acestei măsurători este limitată din cauza reproductibilității ei proaste, înalt dependentă de efortul pacienților, spectru larg a valorilor normale cu o scădere legată cu vârsta și răspuns relativ slab la tratament [2,8,9,12,18,21,25,26].

În bolile în care este implicat peretele cutiei toracice, mișcările toracoabdominale pot deasemenea fi înregistrate cu în pletismograf respirator – inductiv, o metodă larg răspândită pentru a măsura non-invaziv ventilația [4,11,15]. Metoda măsoară schimbările în aria cutiei

toracice și abdomenului în secțiune prin schimbările auto-inductanței unui fir electric inclus în benzi elastice la nivel 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. Noi 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. Un obiectiv adițional a fost de a aprecia dacă configurația toracoabdominală în timpul respirației liniștite s-a ameliorat după tratament 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 recrutați consecutiv 60 de pacienți cu SA care frecventau ambulatorul de reumatologie și artrologie a Laboratorului Științific de Reumatologie și Artrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican. Ei au fost selectați în baza diagnosticului de SA, fără maladii cardiovasculare sau neuromusculare existente, care ar altera mecanismele respiratorii, cât și absența obezității severe. Un grup de 21 de bărbați recrutați din pacienți 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 deasemenea 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, tuturor pacienților li s-a atenționat 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 în 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, și valoarea medie a fost obținută. Coeficientul de variație pentru măsurările independente al unghiului pantei curbei Ct – Abd raportat de către trei examinatori a fost mic ( $\sim 2,33\%$ , în intervalul 0 – 5,5%).

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

### **Rezultate**

Tabelul 1 redă caracteristicile clinice a facienților. Figura 1 demonstrează curbe reprezentative CT – Abd din timpul respirației liniștite măsurate în poziție sezândă 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 2 săptămâni.

Tabelul 1

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

Caracteristica	Valori (n, %, DS)
<b>Pacienți</b>	
Bărbați	56 (93%)
Vârsta medie (ani)	41,46 (9,95)
Durata bolii (ani)	15,77 (10,3)
Indicele masei corporale (kg/m <sup>2</sup> )	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)
<b>Grupul de control</b>	
Bărbați	21 (100%)
Vârsta (ani)	36,4 (7,2)
Indicele masei corporale (kg/m <sup>2</sup> )	23,8 (1,7)

27 din 60 pacienți (45%) se aflau la tratament monoterapic cu DMARD (Sulfasalazină 3 gr/zi) pentru o perioadă de 1 – 48 luni (valoare medie (DS) = 19,4 (15,5) luni). Nu existau diferențe în unghiul pantei curbei Ct – Abd între pacienții cu tratament DMARD și cei ce nu au primit niciodată tratament DMARD (38,2 (14,5)° și 34,7 (19,5)° pentru poziție 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 la grupul 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 ortostatism (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.

Tabelul 2

**Caracteristicile pacienților cu spondilită anchilozantă (n=15) cu măsurări repetate a 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 <sup>2</sup> )	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)

În tabelul 2 sunt demonstrate caracteristicile a 15 pacienți cu SA cărora li s-au efectuat măsurări repetate a mișcărilor toracoabdominale în timp ce ei primeau tratament DMARD

asociat (Metotrexat 15 mg/săptămânal și Sulfasalazină 3 gr/zi). La 3 luni după tratament, unghiul pantei Ct – Abd a fost semnificativ mai mare decât cel din studiul fundamental, în toate pozițiile corporale.

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 luni și 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, cu scorurile la fiecare interval fiind semnificativ diferite de cele măsurate în studiul fundamental, îmbunătățirile continuând în un tempou mai încet după a treia lună.

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

### 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 către 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 măsurătorile standardizate a 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  $\sim 61^\circ$  și  $58^\circ$ , și cea mai mică valoare ( $\sim 32^\circ$ ) în poziție șezândă. Aceasta indică că cutia toracică contribuie mai mult la volumul curent în ortostatism și clinostatism. Diferențele legate de poziție în configurația peretelui toracic sînd în mare parte din cauza schimbărilor dependente de forța de gravitație ale complianței cutiei toracice și abdomenului, și deasemenea datorită schimbărilor în lucrul mușchilor respirator legată 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, care 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 contribuția înregistrată a Ct asupra volumului curent a fost mai mică. 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 în o manieră incrementială. La 12 luni îmbunătățirea procentuală medie comparativ cu studiul fundamental a fost de 81 – 192 % în toate pozițiile corporale, care este mai înalt decât îmbunătățirile respective ale indicilor clinici standardizați. Aceasta ne indică că acest indice este unul cu răspuns înalt, însă necesită de menționat că concomitent toți pacienți urmau tratament AINS agresiv. Analiza individuală a răspunsului pacientului a arătat că la 2 pacienți cu stadiu avansat al bolii, nu a fost o îmbunătățire esențială detectabilă în unghiul pantei. La măsurările inițiale, unghiul pantei curbei Ct – Abd nu a fost diferit de pacienții ce primeau și cei ce nu primeau DMARD asociat. Motivul nedectării unor unghiuri mai mari Ct – Abd la pacienții tratați cu DMARD dubla 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 sânt existente 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 prin 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. Adițional 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 [17,25,26]. Utilitatea limitată a expansiunii toracice poate explica de ce expansiunea toracică 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 a 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 ca expansiunea peretelui cutiei toracice să consume cât mai puțină energie [13,27]. 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 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 respiratorii sunt încă puternici și sunt capabili să genereze presiuni care sunt suficiente pentru a umfla și desumfla 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 nici una nu se va schimba odată cu tratamentul.

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 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 sânt dependente de efortul pacientului sau de operator. În aditie, 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 tratament DMARD asociat și AINS. Datele noastre sugerează că această măsură poate fi țintită pentru evaluări ulterioare a utilității sale în monitorizarea implicării coloanei toracice și 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. *Anesthesiology* 1993;78:251–9.
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. *J. Rheumatol.* 1993;20:1957–60.
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. *J. Rheumatol.* 1994;21:2281–5.
4. Carry P.Y., Baconnier P., Eberhard A. et al. Evaluation of respiratory inductive plethysmography: accuracy for analysis of respiratory waveforms. *Chest* 1997;111:910–15.

5. DeTroyer A. Mechanical role of the abdominal muscles in relation to posture. *Respir. Physiol.* 1983;53:341–53.
6. Estenne M., Yernault J.C., De Troyer A. Rib cage and diaphragm-abdomen compliance in humans: effects of age and posture. *J. Appl. Physiol.* 1985;59:1842–8.
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. *J. Rheumatol.* 1994;21:2286–91.
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. *J. Rheumatol.* 2004;31:1126–31.
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. *J. Rheumatol.* 2007;34:1733–9.
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. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1984;130:171–4.
11. Grimby G., Fugl-Meyer A.R., Blomstrand A. Partitioning of the contributions of rib cage and abdomen to ventilation in ankylosing spondylitis. *Thorax* 1974;29:179–84.
12. Jenkinson T.R., Mallorie P.A., Whitelock H.C. et al. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J. Rheumatol.* 1994;21:1694–8.
13. Konno K., Mead J. Measurement of the separate volume changes of rib cage and abdomen during breathing. *J. Appl. Physiol.* 1967;22:407–22.
14. Macrae I.F., Wright V. Measurement of back movement. *Ann. Rheum. Dis.* 1969;28:584–9.
15. McCool F.D., Kelly K.B., Loring S.H. et al. Estimates of ventilation from body surface measurements in unrestrained subjects. *J. Appl. Physiol.* 1986;61:1114–19.
16. McCool F.D., Tzelepis G.E., Leith D.E. et al. Oxygen cost of breathing during fatiguing inspiratory resistive loads. *J. Appl. Physiol.* 1989;66:2045–55.
17. Moll J.M., Wright V. An objective clinical study of chest expansion. *Ann. Rheum. Dis.* 1972;31:1–8.
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. *Br. J. Rheumatol.* 1991;30:29–34.
19. Romagnoli I., Gigliotti F., Galarducci A. et al. Chest wall kinematics and respiratory muscle action in ankylosing spondylitis patients. *Eur. Respir. J.* 2004;24:453–60.
20. Seckin U., Bolukbasi N., Gursel G. et al. Relationship between pulmonary function and exercise tolerance in patients with ankylosing spondylitis. *Clin. Exp. Rheumatol.* 2000;18:503–6.
21. Tzelepis G.E., McCool F.D. Nonmuscular diseases of the chest wall. *Fishman's pulmonary diseases and disorders.* New York: McGraw Hill, 2008:1617–33.
22. Vanderschueren D., Decramer M., Van den D.P. et al. Pulmonary function and maximal transrespiratory pressures in ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* 1989;48:632–5.
23. Verschakelen J.A., Demedts M.G. Normal thoracoabdominal motions. Influence of sex, age, posture, and breath size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995;151:399–405.
24. Viitanen J.V., Heikkila S., Kokko M.L. et al. Clinical assessment of spinal mobility measurements in ankylosing spondylitis: a compact set for follow-up and trials? *Clin. Rheumatol.* 2000;19:131–7.
25. Viitanen J.V., Kautiainen H., Kokko M.L. et al. Age and spinal mobility in ankylosing spondylitis. *Scand. J. Rheumatol.* 1995;24:314–5.