

Wpływ wysiłku fizycznego na funkcję układu oddechowego w twardzinie układowej

Influence of exercise on the pulmonary function in systemic sclerosis

Justyna Fryc¹, Grzegorz Siergiejkowski², Piotr Siergiejkowski¹, Zenon Siergiejkowski³, Maciej Kaczmarski², Ewa Gińdzieńska-Sieśkiewicz¹, Stanisław Sierakowski¹

¹Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

²Klinika Pediatrii, Gastroenterologii i Alergologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

³Samodzielna Pracownia Diagnostyki Układu Oddechowego i Bronchoskopii

Słowa kluczowe: twardzina układowa, parametry oddechowe, zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla, test wysiłkowy.

Key words: systemic sclerosis, pulmonary parameters, diffusing capacity for carbon monoxide, exercise test.

Streszczenie

Cel: Powikłania ze strony układu oddechowego stanowią główną przyczynę zgonów pacjentów z twardziną układową (TU). Tętnicze nadciśnienie płucne i śródmiąższowa choroba płuc stanowią najistotniejsze z nich. Pacjenci są jednak często zdiagnozowani dopiero w późnym okresie choroby, dlatego też istotne jest opracowanie metody diagnostycznej do wczesnego wykrywania tych powikłań. Celem pracy była ocena wpływu wysiłku fizycznego na zmiany parametrów oddechowych.

Materiał i metody: Badania przeprowadzono wśród 32 pacjentów ze zdiagnozowaną TU; 72% pacjentów miało postać ograniczoną TU, 28% postać uogólnioną. Wykonywano pomiar zdolności dyfuzyjnej płuc dla tlenu węgla (DLCO), natężonej pojemności życiowej (FVC), natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) oraz całkowitej pojemności płuc (TLC) w spoczynku oraz bezpośrednio po zakończeniu wysiłku fizycznego.

Wyniki: Pod wpływem wysiłku fizycznego obserwowano wzrost DLCO od 59,7% do 68,1% wartości należnej ($p < 0,005$). Nie stwierdzono natomiast istotnych statystycznie zmian wartości FVC, FEV₁ oraz TLC.

Wnioski: U chorych na TU zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla po wysiłku fizycznym uległa istotnej statystycznie poprawie w porównaniu z wartościami spoczynkowymi. Związane jest to z koniecznością zapewnienia właściwego utlenowania krwi tętniczej i wynika m.in. ze zwiększenia pojemności łożyska naczyniowego. W klinicznej interpretacji wartości DLCO należy uwzględnić oprócz stężenia hemoglobiny i objętości pęcherzykowej także wpływ wysiłku oraz związane z nim zmiany wielkości objętości rzutu serca.

Summary

Objective: Pulmonary complications are the leading cause of mortality in patients with systemic sclerosis (SSc). Pulmonary arterial hypertension (PAH) and interstitial lung disease (ILD) are the most important complications. However, patients are often diagnosed at a late stage of the disease. The important goal is to find a tool for early diagnosis of these complications. The purpose of this study was to investigate the influence of exercise on changes in pulmonary parameters.

Methods: The study was conducted in a group of 32 patients with SSc: 72% of patients had limited systemic sclerosis (lSSc) and 28% had diffuse systemic sclerosis (dSSc). Before and after exercise, lung diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO), forced vital capacity (FVC), forced expiratory 1 second volume (FEV₁) and the total lung capacity (TLC) were measured.

Results: After exercise, DLCO increased from 59.7% of predicted value to 68.1% of predicted value ($p < 0.005$). FVC, FEV₁ and TLC did not change significantly after exercise.

Conclusions: In TU patients, lung diffusing capacity for carbon monoxide increased from rest to peak exercise. It was associated with increased capillary blood flow during exercise and it is critical for maintaining a normal arterial oxygen saturation. Clinical interpretation of DLCO should take into account not only haemoglobin concentration and alveolar lung volume, but also influence of exercise on the cardiac output.

Adres do korespondencji:

dr med. Justyna Fryc, Klinika Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku, Uniwersytecki Szpital Kliniczny, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24 A, 15-276 Białystok, tel. +48 85 746 84 82, faks +48 85 746 86 06, e-mail: justyna.fryc@umb.edu.pl

Wstęp

Powikłania ze strony układu oddechowego stanowią główną przyczynę zgonów u chorych z twardziną układową [1]. Śródmiąższowa choroba płuc, zwłaszcza przebiegająca z zaawansowanym włóknieniem płuc, i nadciśnienie płucne są jednymi z najczęściej występujących procesów patologicznych w tej chorobie. Duszność wysiłkowa i upośledzenie tolerancji wysiłku należą do głównych objawów chorobowych w przypadku obecności tych powikłań [2]. Do innych czynników, które mogą przyczynić się do pogorszenia tolerancji wysiłku u chorych na twardzinę układową, zalicza się także niewydolność krążenia pochodzenia sercowego, przejawiającą się szczególnie podczas wysiłku fizycznego [3]. Nietolerancja wysiłku fizycznego u pacjentów z twardziną układową może być także skutkiem braku treningu fizycznego wynikającego z ograniczenia ruchomości. Zmniejszona mobilność w twardzinie układowej wynika najczęściej z pogrubienia i zwiększenia napięcia skóry, ograniczenia ruchomości stawów i może mieć związek z niedotlenieniem mięśni kończyn w wyniku zmian naczyniowych [4].

Wczesne zmiany patologiczne w obrębie układu oddechowego mogą być niewykrywalne w spoczynku. U części pacjentów z twardziną układową dopiero podczas wysiłku fizycznego dochodzi do nasilenia uczucia duszności oraz ogólnego osłabienia [4]. Gorsza tolerancja wysiłku fizycznego, mimo braku odchyień w badaniach obrazowych układu oddechowego, może zapowiadać rozwój powikłań płucnych w przyszłości [5]. Intensywne poszukiwanie nowych strategii diagnostycznych do wczesnego wykrycia zmian w układzie oddechowym powinno być priorytetem u tych pacjentów.

Celem niniejszej pracy było zbadanie wpływu znacznego wysiłku fizycznego na zmiany parametrów oddechowych u chorych na twardzinę układową.

Materiał i metody

Pacjenci

Badaniami objęto 32 chorych na twardzinę układową (30 kobiet, 2 mężczyzn) pozostających pod opieką Kliniki Reumatologii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku; 23 pacjentów miało rozpoznaną postać ograniczoną twardziny układowej (ISSc), a 9 osób postać uogólnioną twardziny układowej (dSSc). Rozpoznanie choroby było zgodne z kryteriami klasyfikacyjnymi Amerykańskiego Kolegium Reumatologii (ACR) [6]. Rozpiętość wieku chorych wynosiła od 32 do 66 lat (średni wiek 53,4 ± 8,2 roku). Średni czas trwania choroby wynosił 7,42 ± 8,13 roku. U 27 pacjentów (84% badanych) rozpoznano włóknienie płuc na podstawie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości, w tym u 15 chorych (47% badanych) stwierdzono nasilo-

ne zmiany o charakterze „plastra miodu”. Średni wiek pacjentów oraz czas trwania choroby nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupą pacjentów z ISSc i dSSc. Żadna osoba nie paliła papierosów – ani obecnie, ani w przeszłości.

Testy czynnościowe

U wszystkich pacjentów w spoczynku i bezpośrednio po zakończeniu intensywnego wysiłku fizycznego wykonywano testy czynnościowe płuc. Oceniano pojemność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla (DLCO). Badanie zdolności dyfuzyjnej płuc przeprowadzono zgodnie z metodą pojedynczego oddechu w pozycji siedzącej, wykorzystując skalibrowaną mieszaninę gazową zawierającą 0,3% CO, 10% He i 21% O₂. Pacjent wykonywał kilka spokojnych oddechów, następnie wykonywał głęboki wydech do poziomu objętości zalegającej, po którym następował głęboki wdech do osiągnięcia co najmniej 90% pojemności życiowej. Oddech był zatrzymywany na 10 s, po nim następował spokojny głęboki wydech. Do oznaczeń pobierano próbkę powietrza wydychanego z pęcherzyków płucnych. W pobranej próbce mierzono stężenia gazów i obliczano ich ciśnienia parcjalne w powietrzu pęcherzykowym. W przeprowadzonym standardowo badaniu spirometrycznym oceniano natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁) i natężoną pojemność życiową (FVC). W pletyzmografii mierzono całkowitą pojemność płuc (TLC). Wysiłek fizyczny polegał na zejściu po schodach z V piętra i wejściu na V piętro budynku (264 stopnie schodów).

Analiza danych

Wartości DLCO zostały skorygowane względem stężenia hemoglobiny. Zastosowano następujące wzory [7]:

- dla mężczyzn – DLCO skorygowana = DLCO nieskorygowana × [(10,22 + Hb)/1,7Hb],
- dla kobiet – DLCO skorygowana = DLCO nieskorygowana × [(9,38 + Hb)/1,7Hb].

Wszystkie wyniki zostały podane jako wartość średnia ± odchylenie standardowe (SD). Do testowania różnic pomiędzy średnimi posłużono się testem t-Studenta. Za poziom istotności statystycznej przyjęto $\alpha = 0,05$.

Wyniki

W badanej populacji u 29 pacjentów (91% badanych) stwierdzono w spoczynku obniżoną poniżej 80% wartości należnej (WN) zdolność dyfuzyjną płuc dla tlenu węgla. Średnia wartość DLCO w spoczynku wynosiła 59,7% WN ± 17,1. Intensywny wysiłek fizyczny spowodował wzrost wartości DLCO do 68,1% WN ± 19,9 ($p < 0,005$). Po wysiłku fizycznym DLCO poniżej 80% WN stwierdzono u 26 pacjentów (81% badanych).

W spoczynku u 11 pacjentów (34% badanych) stwierdzono obniżoną poniżej 80% WN objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁). U 12 pacjentów (38% badanych) natężona pojemność życiowa (FVC) była również poniżej 80% WN. W badaniu spirometrycznym średnia wartość FEV₁ w spoczynku wynosiła 88,8% WN \pm 21,1, pod wpływem wysiłku 89,5% WN \pm 21,8 ($p = 0,08$), średnia wartość FVC w spoczynku wynosiła 90,5% WN \pm 23,8 pod wpływem wysiłku 89,6% WN \pm 23,2 ($p = 0,24$). Liczba pacjentów, u których stwierdzono obniżone poniżej 80% WN FEV₁ i FVC była taka sama przed wysiłkiem fizycznym i po nim. W badaniu pletyzmograficznym średnia wartość całkowitej pojemności płuc (TLC) w spoczynku wynosiła 99,3% \pm 17,9, pod wpływem wysiłku 100,7% \pm 20,7 ($p = 0,09$). Wysiłek fizyczny nie wpływał w sposób istotny statystycznie na zmianę wartości parametrów spirometrycznych i pletyzmograficznych.

Omówienie

Zajęcie układu oddechowego w przebiegu twardziny układowej prowadzi do ograniczenia objętości płuc i pęcherzykowego transportu gazów. Wyraża się to zmniejszoną pojemnością dyfuzyjną płuc dla gazów, w tym dla tlenu węgla [8, 9]. Zmienia się zarazem błonowa pojemność dyfuzyjna oraz objętość krwi w kapilarach płucnych. W przebiegu twardziny układowej dochodzi również do obniżenia wskaźników spirometrycznych [10]. W niniejszej pracy w przebadanej grupie pacjentów z twardziną układową u części chorych stwierdzono izolowane obniżenie wartości DLCO, przy zachowanych prawidłowych wartościach parametrów spirometrycznych i pletyzmograficznych. Średnie wartości FVC, FEV₁ i TLC nie odbiegały od normy.

W przewlekłych chorobach płuc zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla może ulec zmniejszeniu nawet o 50% bez wywoływania duszności spoczynkowej [11]. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla zależy w głównej mierze od powierzchni wymiany gazowej i płucnego przepływu krwi. Podczas wysiłku fizycznego DLCO zwiększa się o 40–60% w liniowej zależności od perfuzji związanej z rzutem serca [12, 13]. Wysiłek fizyczny powoduje w organizmie wzrost zużycia tlenu i w związku z tym zwiększa się zapotrzebowanie na tlen. Dochodzi do wzrostu objętości wyrzutowej serca, zwiększa się pojemność łożyska naczyniowego, nieperfundowane lub nie w pełni perfundowane naczynia krwionośne wypełniają się krwią. Wzrost wartości DLCO podczas wysiłku wynika z powyższych procesów, ma także związek ze zwiększeniem powierzchni wymiany gazowej. Podczas wysiłku fizycznego zwiększa się liczba wentylowanych pęcherzyków płucnych. Zdolność zwiększenia DLCO wskazuje na uruchamianie rezerw mikrokrążenia pęcherzykowego (poprzez zwiększoną powierzchnię błonową), jak również na większą liczbę i lepszą dystrybu-

cję erytrocytów. Rekrutacja rezerw kapilar płucnych ma zasadnicze znaczenie w utrzymaniu prawidłowego wskaźnika dyfuzja/perfuzja i osiągnięciu właściwego utlenowania krwi opuszczającej płuca [12].

Wyniki przedstawionych w pracy badań wskazują tylko na niewielki, bo ok. 8-procentowy, wzrost wartości należytnej DLCO pod wpływem wysiłku. Zgodnie z danymi literaturowymi wpływ wysiłku fizycznego na zdolność dyfuzyjną płuc dla gazów ma złożony charakter. Podczas wysiłku fizycznego obserwuje się wzrost wartości DLCO związany ze zwiększoną perfuzją łożyska naczyniowego i czynnikami opisanymi powyżej [14, 15]. Z kolei po zakończeniu intensywnego wysiłku fizycznego DLCO obniża się poniżej wartości spoczynkowych. Prawdopodobnie wynika to z redystrybucji przepływu krwi do mięśni kończyn [16].

Niezwykle istotny wgląd w patofizjologię choroby wnoszą pomiary parametrów krążeniowo-oddechowych przeprowadzane podczas testów wysiłkowych. U pacjentów ze śródmiąższowym włóknieniem płuc nie stwierdza się wzrostu DLCO proporcjonalnego do związanego z wysiłkiem fizycznym zwiększonego płucnego łożyskowego przepływu krwi [17]. Stwierdza się u nich zmniejszenie wysycenia krwi tętniczej tlenem po wysiłku fizycznym nawet o małym i średnim nasileniu. W przebiegu twardziny układowej na skutek włóknienia płuc zmniejsza się liczba pęcherzyków płucnych dostępnych dla wymiany gazowej, ponadto dochodzi do uszkodzenia w obrębie ściany łożyska naczyniowego [18]. Już nawet w przypadku nieznacznie zaawansowanych zmian patologicznych w obrębie płuc wielkość DLCO ulega obniżeniu. Zachowana pozostaje jednak zdolność rekrutacji łożyszek pęcherzykowych. Rekrutacja ta łagodzi redukcję DLCO w celu utrzymania saturacji tlenem krwi tętniczej. W zaawansowanym włóknieniu płuc może zostać zrekrutowanych niewiele kapilar pęcherzykowych. Zdolność dyfuzyjna płuc dla tlenu węgla ulega zmniejszeniu w spoczynku, jak również nie zwiększa się wraz ze wzrostem płucnego przepływu krwi. Niewystarczająca rekrutacja powoduje, że wskaźnik dyfuzja/perfuzja zmniejsza się w czasie wysiłku, co prowadzi do poważnej hipoksji tętniczej. Zaburzony transport substancji gazowych w pęcherzykach płucnych u osób z twardziną układową wskazuje na stopniowe zmniejszanie się rezerw małych naczyń.

Wnioski

1. Wysiłek fizyczny wpływa na zdolność dyfuzyjną płuc dla gazów, nie zmieniając przy tym wartości parametrów spirometrycznych i pletyzmograficznych.
2. Wzrost wartości DLCO podczas wysiłku fizycznego jest najprawdopodobniej związany ze zwiększonym przepływem krwi w płucnym łożysku naczyniowym.

3. W klinicznej interpretacji wartości DLCO oprócz stężenia hemoglobiny i parametrów objętościowych płuc należy uwzględnić także wpływ wysiłku fizycznego na wielkość płucnego przepływu krwi.
4. W monitorowaniu postępu choroby u pacjentów z twardziną układową powinno się rozważyć rutynowe wykonywanie testów wysiłkowych.
5. W grupie pacjentów z twardziną układową programy rehabilitacji ruchowej powinny zostać opracowane i wdrożone do codziennej praktyki.

Piśmiennictwo

1. Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-944.
2. Morelli S, Ferrante L, Sgreccia A, et al. Pulmonary hypertension is associated with impaired exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 236-242.
3. Schwaiblmair M, Behr J, Fruhmann G. Cardiorespiratory responses to incremental exercise in patients with systemic sclerosis. *Chest* 1996; 110: 1520-1525.
4. Sudduth CD, Strange C, Cook WR, et al. Failure of the circulatory system limits exercise performance in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 1993; 95: 413-418.
5. Alkotob ML, Soltani P, Sheatt MA, et al. Reduced exercise capacity and stress-induced pulmonary hypertension in patients with scleroderma. *Chest* 2006; 130: 176-181.
6. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
7. Martinez FJ. Pulmonary function testing. In: Pulmonary disease diagnosis and therapy: a practical approach. Khan MG, Lynch JP (eds). Williams & Wilkins. Baltimore 1997; 107-141.
8. Behr J, Furst DE. Pulmonary function tests. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 5: v65-67.
9. Witt C, Borges AC, John M, et al. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 635-640.
10. Abramson MJ, Barnett AJ, Littlejohn GO, et al. Lung function abnormalities and decline of spirometry in scleroderma: an overrated danger? *Postgrad Med J* 1991; 67: 632-637.
11. Chance WW, Rhee C, Yilmaz C, et al. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care* 2008; 31: 1596-1601.
12. Hsia CC. Recruitment of lung diffusing capacity: update of concept and application. *Chest* 2002; 122: 1774-1783.
13. Hsia CC, McBrayer DG, Ramanathan M. Reference values of pulmonary diffusing capacity during exercise by a rebreathing technique. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 658-665.
14. Huang YC, Helms MJ, MacIntyre NR. Normal values for single exhalation diffusing capacity and pulmonary capillary blood flow in sitting, supine positions, and during mild exercise. *Chest* 1994; 105: 501-508.
15. Zavorsky GS, Quiron KB, Massarelli PS, et al. The relationship between single-breath diffusion capacity of the lung for nitric oxide and carbon monoxide during various exercise intensities. *Chest* 2004; 125: 1019-1027.
16. Johns DP, Berry D, Maskrey M, et al. Decreased lung capillary blood volume post-exercise is compensated by increased membrane diffusing capacity. *Eur J Appl Physiol* 2004; 93: 96-101.
17. Hughes JM, Lockwood DN, Jones HA, et al. DLCO/Q and diffusion limitation at rest and on exercise in patients with interstitial fibrosis. *Respir Physiol* 1991; 83: 155-166.
18. Franco de Carvalho E, Parra ER, de Souza R, et al. Parenchymal and vascular interactions in the pathogenesis of nonspecific interstitial pneumonia in systemic sclerosis and idiopathic interstitial pneumonia. *Respiration* 2008; 76: 146-153.