

ODNOS IZMEĐU TRANSFER FAKTORA I NEKIH POKAZATELJA PLUĆNE FUNKCIJE U BOLESNIKA S HRONIČNIM OPSTRUKTIVNIM BRONHITOM

I. Mandura, M. Jakupi i M. Haxhiu

Institut za kliničku fiziologiju, Medicinski fakultet, Priština

(Primljeno 2. II 1984)

U 472 ispitanika s hroničnim bronhitom analiziran je odnos između transfer faktora za ugljen monoksid (DLCO), specifičnog otpora vazdušnih puteva ($SR_t = R_t \times ITGV$), spirografskih merenja i respiratornih gasova u hiperemiziranoj kapilarnoj krvi. Rezultati ovog proučavanja ukazali su da je DLCO snižen u bolesnika s hroničnim bronhitom udruženim s umerenom ili teškom opstrukcijom vazdušnih puteva. U ovih bolesnika najbolja je korelacija utvrđena između vitalnog kapaciteta (VC) i DLCO. Velika varijabilnost podataka, koja je bila prisutna, mogla bi se objasniti fiziološkim varijacijama u normalnih osoba i nehomogenošću alveolarne ventilacije. Dalje, nađeno je da se stepen redukcije DLCO u bolesnika s hroničnim bronhitom može predskazati na osnovu dobivenih podataka VC, forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) i PcO_2 i $PcCO_2$ kapilarne krvi. Iako je rasipanje vrednosti DLCO izraženo, poremećaji transfer faktora u bolesnika s hroničnim bronhitom upućuju na razvoj emfizematoznih promena u plućima.

Hronični opstruktivni bronhit predstavlja jedno od ozbiljnih oboljenja respiratornog sistema na čiji značaj ukazuju epidemiološka istraživanja o rasprostranjenosti (1..4) i saznanje da do poremećaja ventilatorne funkcije pluća dolazi i u mlađih osoba, naročito ako su izložene dejstvu dima duvana, vazdušnim zagađenjima ili nepovoljnim klimatskim uslovima sredine (5, 6). Ventilatorni poremećaji se ispoljavaju, pored ostalog, promenama statičkih i dinamičkih plućnih volumena i kapaciteta, otpora vazdušnih puteva, transfer faktora i parcijalnih pritisaka gasova u arterijskoj krvi.

Bolesnici s opstruktivnom bolešću pluća pokazuju široku skalu kliničkih manifestacija, usled čega su vršeni mnogi pokušaji klasifikacije. Među ostalim, *Burrows i saradnici* (7) opisali su dva glavna kontrastna tipa bolesnika koje su nazvali tipovima A i B. Bolesnici tipa A obično su imali radiološki dokaz emfizema, sklonost da stvaraju malo sputuma,

a retko su ispoljavali hiperkapniju ili posledično opterećenje desnog srca, hronično plućno srce; njihov rezidualni i intratorakalni gasni volumen težili su povećanju, a difuzioni kapacitet smanjenju. Nasuprot njima, bolesnici tipa B nisu pokazivali znakove emfizema prilikom rendgen-skog pregleda grudnog koša, obično su stvarali velike količine sputuma, često su ispoljavali hiperkapniju s posledičnim hroničnim plućnim srcem, rezidualni i intratorakalni gasni volumen bili su im relativno manji nego kod bolesnika tipa A.

Sretali su se i drugi bolesnici, označeni kao tip X, koji su pokazivali intermedijarne ili mešovite crte. Hronično opstruktivno oboljenje pluća nađeno je, u manjem broju, i u onih koji nisu bolovali ni od klasičnog bronhita ni od emfizema, a označeni su kao bolesnici sa sindromom hroničnog opstruktivnog oboljenja pluća tipa C.

Za razliku od spirografskih ispitivanja ventilatornih promena, u bolesnika s hroničnim opstruktivnim bronhitom, otkrivanje poremećaja difuzije pluća određivanjem transfera za ugljen monoksid, često je tehnički otežano.

Svrha ovog rada sastoji se u praćenju odnosa između dobivenih vrednosti spirografskih parametara plućne ventilacije i dobivenih vrednosti transfer faktora, kao i proučavanju odnosa između otpora vazdušnih puteva, respiracijskih gasova u hiperemiziranoj kapilarnoj krvi i transfer faktora za ugljen monoksid.

ISPITANICI I METODE

Izbor bolesnika izvršen je na osnovu anamnestičkih podataka, kliničkih i funkcionalnih nalaza. Oni su bolovali od hroničnog bronhita (8), odnosno pripadali su bolesnicima tipa B prema Burrowsovoj klasifikaciji: iskašljavali su velike količine sputuma, imali su povećan otpor protoku vazduha i druge znakove opstrukcije vazdušnih puteva utvrđene funkcionalnim ispitivanjem. Međutim, bolesnici koji su dugo bolovali od hroničnog opstruktivnog bronhita, ispoljavali su i mešovite crte.

U odnosu na vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) ispitanici su razvrstani u četiri grupe. Ovo je učinjeno zbog toga što je FEV_1 najčešće upotrebljavan test, veoma je pouzdan i reproducibilan.

Ispitivanjem su obuhvaćena ukupno 472 bolesnika (114 žena i 358 muškaraca). Njihove osnovne karakteristike date su na tabeli 1. i 2. Svakom od njih prethodno je objašnjen cilj ispitivanja, što nalažu propisi Instituta koji su u skladu s Međunarodnom konvencijom o kliničkom ispitivanju na ljudima. Određena je plućna funkcija u mirovanju koja se sastojala u: merenju vitalnog kapaciteta (VC), forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) pomoću pneumotesta firme Godart; zatim, otpora vazdušnih puteva (R_t) i intratorakalnog gasnog volumena (ITGV) metodom telesne pletizmografije (9, 10). Iz dobivenih vrednosti

Tabela 1.

Osnovne karakteristike ispitanih osoba s hroničnim opstruktivnim bronhitom*

Parametar	Muškarci	Žene
Broj ispitanih	358	114
Starost (godine)	49,5 ± 10,9	45,3 ± 12,9
Visina (cm)	171,1 ± 6,9	157,6 ± 6,6
Telesna težina (kg)	72,7 ± 12,8	65,1 ± 14,2
Brokin indeks (%)	102,2 ± 16,6	113,0 ± 24,4

* $\bar{X} \pm SD$

Tabela 2.

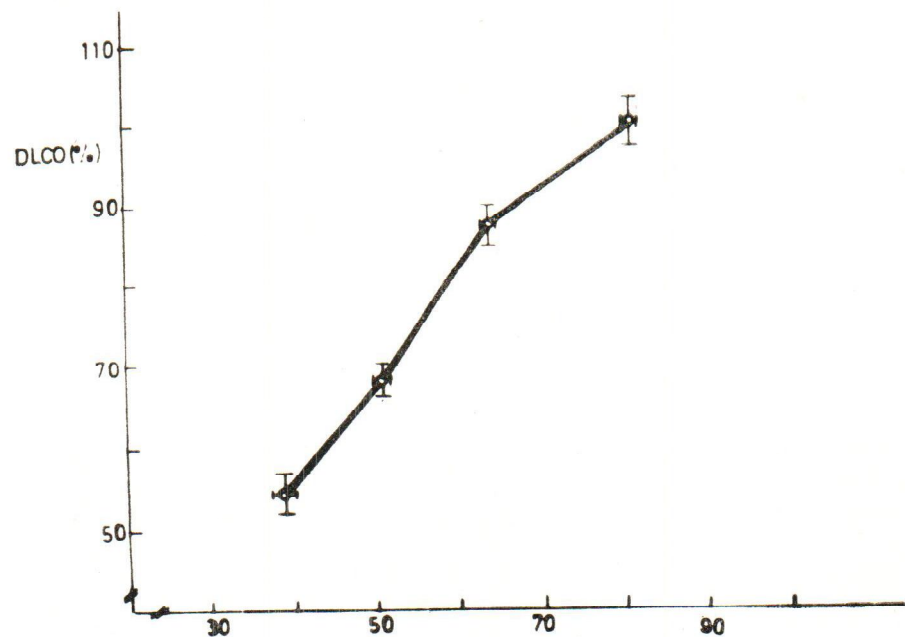
Srednje vrednosti parametara plućne funkcije u ispitanih bolesnika

Parametar	$\bar{X} \pm SD$
Broj ispitanih	455
VC (%)	63,2 ± 29,2
FEV ₁ (%)	57,0 ± 22,3
FEV ₁ /VC x 100	66,7 ± 14,2
Rt (kPa)	0,51 ± 0,32
ITGV (L)	5,3 ± 3,4
PcO ₂ (kPa)	8,83 ± 1,20
PcCO ₂ (kPa)	5,08 ± 0,66
DLCO (%)	81,3 ± 30,3

izračunat je specifični otpor ($SRt = Rt \times ITGV$). Vrednosti spirografskih nalaza date su kao procenat tabličnih vrednosti Evropske zajednice za ugalj i čelik (11). Pored merenja ovih parametara ventilatorne funkcije pluća, određivani su respiratorni gasovi ($PcCO_2$, PcO_2) i pH kapilarne krvi hiperemizirane uške gasnim analizatorom IL 213. Transfer faktor (DLCO) meren je »Steady state« metodom pomoću Diffusiontesta Mark II firme Godart. Dobiveni nalazi dati su u procentima očekivanih vrednosti predloženih od firme, a izračunatih po formuli $DLCO = (58,86 \times \text{visina u metrima} - 0,241 \times \text{starost u godinama} - 56,91) \times 2/3$, za muškarce; i $DLCO = 21,83 \times \text{visina u metrima} - 0,156 \times \text{starost u godinama} - 2,66) \times 2/3$, za žene. Multipla linearna regresija, standardna greška merenja i koeficijent korelacije određivani su računarnom Oliveti u 455 bolesnika od ukupnog broja ispitanih osoba.

REZULTATI

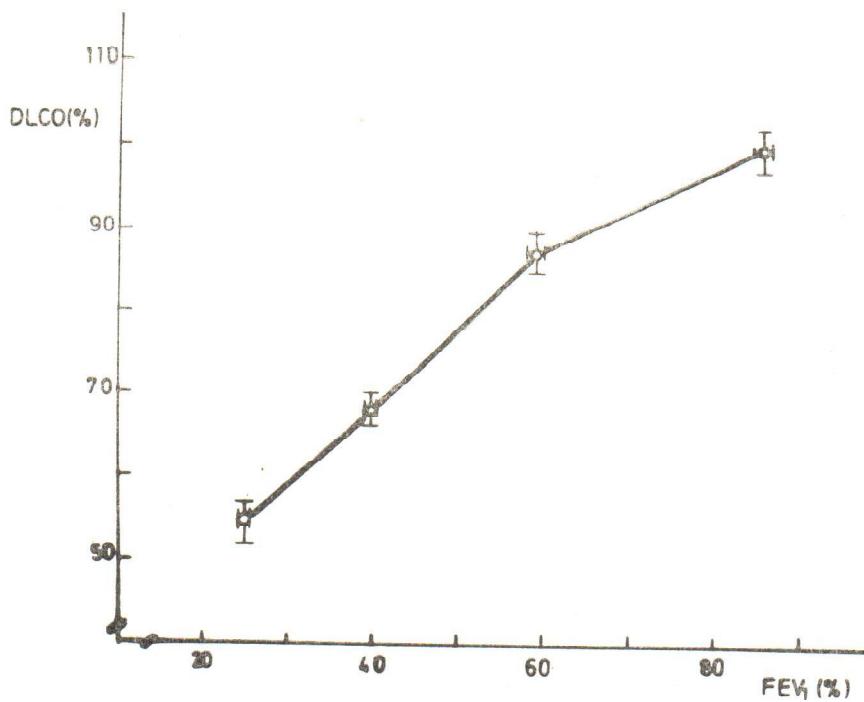
Na slikama 1, 2, 3. i 4. prikazan je odnos između DLCO (%) i grupisanih podataka spirografskih nalaza, vrednosti PcO_2 i SRt. Podaci su svrstani u grupe na osnovu FEV_1 u procentu očekivanih vrednosti. Bolesnici koji su imali FEV_1 iznad 70% činili su prvu grupu, oni s FEV_1 između 69 i 50% drugu grupu, zatim, bolesnici s FEV_1 između 49 i 30% činili su treću grupu, a četvrtu bolesnici s FEV_1 manjim od 30%. Kako se iz grafikona vidi, redukcija VC, FEV_1 i PcO_2 praćena je sniženjem difuzijskog kapaciteta, odnosno transfer faktora za CO. Slično, povećanje SRt udruženo je s padom transfer faktora.



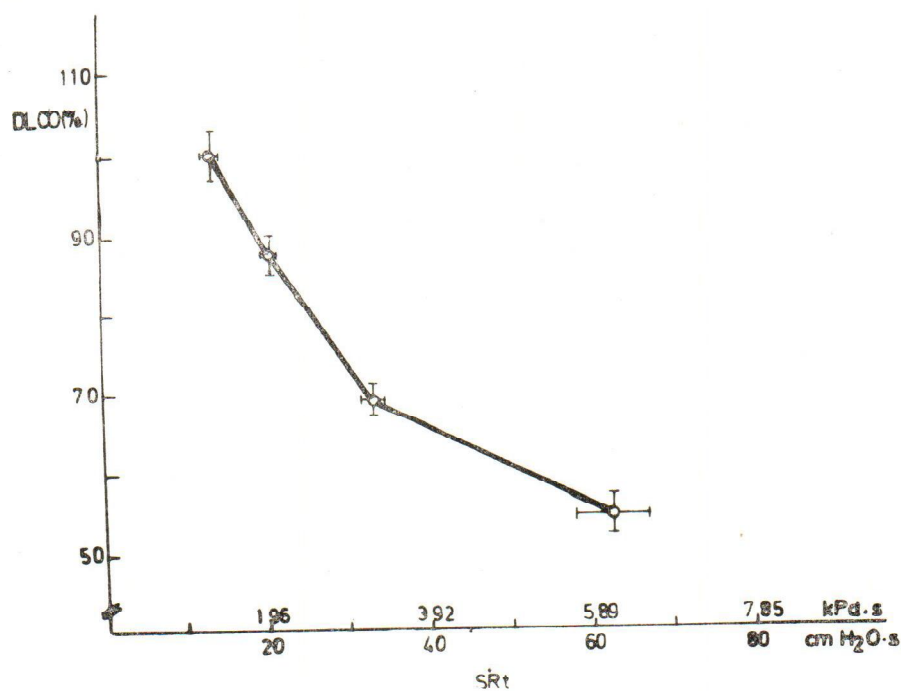
Sl. 1. Odnos između procentualnih vrednosti vitalnog kapaciteta (VC, %) i transfer faktora za ugljen monoksid (DLCO, %). $\bar{X} \pm SE$

Praćenjem stepena korelacije između redukcije DLCO (%) i redukcije VC (%), FEV₁ (%) i Pco₂ (kPa) unutar grupa, utvrdilo se da je u ispitanika s lakom ili umerenom redukcijom VC, FEV₁ i Pco₂ koeficijent korelacije veoma mali i statistički neznačajan ($p > 0,05$). Isto tako, korelacija između redukcije DLCO (%) i povećanja SRt u osoba s lakim i umerenim povećanjem SRt nije bila značajna.

U ispitanika s redukcijom VC (%) i FEV₁ (%) više od 50% u odnosu na očekivane vrednosti i Pco₂ ispod 7,98 kPa (60 mm Hg) utvrđena je značajna korelacija između stepena redukcije VC (%), FEV₁ (%), Pco₂ (kPa) i sniženja transfer faktora sa CO, zatim, sniženje DLCO (%) i po-



Si. 2. Odnos između procentualnih vrednosti forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV₁, %) i transfer faktora za ugljen monoksid (DLCO, %). $\bar{X} \pm SE$



Sl. 3. Odnos merenih vrednosti specifičnog otpora (SRt) i transfer faktora za ugljen monoksid (DLCO, %). $\bar{X} \pm SE$

većanja SRt. Najbolja korelacija između pojedinačnog testa ventilacijske funkcije pluća i transfer faktora nađena je između VC (%) i DLCO (%), regresiona jednačina za izračunavanje očekivanih vrednosti DLCO, ako su poznate vrednosti VC glasi: $DLCO (\%) = 1,1 VC (\%) + 12,7$.

Regresiona jednačina i koeficijent korelacije između dobivenih vrednosti DLCO (%) i dva ili tri parametra ventilacijske funkcije pluća dati su na tabeli 3. Stepen povezanosti između promena DLCO i posmatranih pokazatelja oštećenja ventilacijske funkcije pluća u bolesnika s hroničnim opstruktivnim bronhitom poboljšava se s povećanjem broja posmatranih parametara.

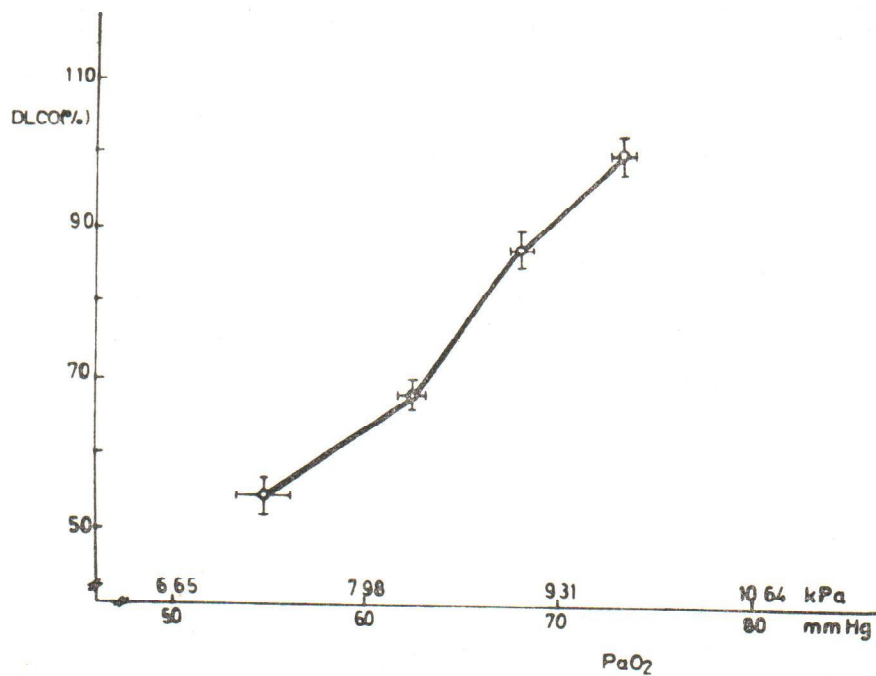
Tabela 3.

Jednačine za očekivane vrednosti DLCO u procentima tabličnih vrednosti

Jednačina	Koeficijent korelacije
$DLCO (\%) = 0,039 VC (\%) + 0,69 FEV_1 (\%) + 0,01 \frac{FEV_1}{VC} \times 100 + 43,89$	$r = 0,49$
$DLCO (\%) = -1,22 Rt (\text{cm H}_2\text{O/L/s}) - 1,64 ITGV (\text{L}) + 96,42$	$r = 0,23$
$DLCO (\%) = -0,79 PcCO_2 (\text{mm Hg}) + 1,09 Pco_2 (\text{mm Hg}) + 38,89$	$r = 0,41$

$\text{cm H}_2\text{O} = 0,098 \text{ kPa}$

$\text{mm Hg} = 0,133 \text{ kPa}$



Sl. 4. Odnos dobivenih vrednosti parcijalnog pritiska kiseonika u kapilarnoj krvi PcO_2 , kPa i transfer faktora za ugljen monoksid (DLCO, %). $\bar{X} \pm SE$

DISKUSIJA

Na osnovu dosadašnjih saznanja o difuziji gasova u plućima može se očekivati da se vrednosti DLCO mogu povećati ili smanjiti kod bolesnika s različitim kardio-pulmonalnim poremećajima koji mogu menjati plućni kapilarni volumen krvi ili površinu i debljinu alveolo-kapilarne membrane, odnosno oba ova činioca koji determinišu transfer gasova kroz barijeru vazduh—krv. Pad DLCO može se razviti kod bolesnika s plućnim vaskularnim poremećajima, kao što su plućna embolija i plućni vaskulit, koji direktno ili indirektno, menjaju plućne kapilare i volumen kapilarne krvi u plućima. Slično, DLCO je redukovano zbog promene plućnog kapilarnog volumena krvi s infiltrativnim promenama u interalveolarnoj pregradi s posledičnom obliteracijom kapilara. Ovo je osnovni mehanizam redukcije DLCO kod osoba s difuznom intersticijalnom infiltrativnom bolešću pluća.

Promene u površini i debljini alveolo-kapilarne membrane dovode takođe do redukcije DLCO. To se odigrava u patološkim procesima udruženim s punjenjem intraalveolarnog prostora, kao npr. kod plućnog edema, plućne alveolarne proteinoze, zatim kod smanjenja površine alveolo-kapilarne membrane i pada kapilarnog volumena pluća kod bolesnika nakon hirurškog uklanjanja dela pluća ili destrukcije plućnog tkiva kod emfizematoznih promena (12). Tako je kod plućnog emfizema nađena značajna korelacija između stepena arterijske hipoksemije i redukcije transfer faktora u toku fizičkog opterećenja (13). Saopšteno je da je određivanje transfer faktora od značaja u diferencijaciji bronhijalne astme i emfizema pluća (14). Dok su u nekomplikovanoj bronhijalnoj astmi vrednosti transfer faktora u fiziološkim granicama, u bolesnika s emfizemom pluća značajno su snižene. I u bolesnika s hroničnim bronhitom transfer faktor je očuvaniji nego u emfizematoznih bolesnika.

Povećanje transfer faktora može nastati sekundarno usled hemodinamskih promena u plućnoj cirkulaciji: povećanje plućnog arterijskog pritiska ili krvnog protoka u plućnosudovnom sistemu. Povremeno se može naći povećanje DLCO kod bolesnika s bronhijalnom astmom u toku ataka, ali odgovorni mehanizmi nisu poznati (12).

U ovom radu praćene su promene transfer faktora u bolesnika s hroničnim bronhitom. Rezultati ispitivanja ukazuju da u bolesnika s hroničnim bronhitom i izraženom ventilacijskom insuficijencijom opstruktivnog tipa postoji značajno sniženje transfer faktora i korelacija između redukcije plućne funkcije i sniženja transfer faktora je signifikantna. Najbolja korelacija između transfer faktora i samo jednog testa ventilacijske funkcije pluća nađena je između DLCO i VC. Ovo upućuje da u ovih bolesnika, usled opstrukcije vazdušnih puteva, dolazi do destrukcije plućnog parenhima, redukcije plućno-sudovnog sistema s posledičnim sniženjem transfer faktora za ugljen monoksid, odnosno kiseonik. Suženje malih vazdušnih puteva i smanjenje distenzirajućih sila pluća

usled gubitka elastičnih vlakana vodi do prevremenog zatvaranja malih vazdušnih puteva i povećanja rezidualnog volumena. Redukcija vitalnog kapaciteta u bolesnika s hroničnim opstruktivnim bronhitom nastaje uglavnom usled povećanja rezidualnog volumena. Premda su i u zdravih osoba individualne razlike velike, na osnovu promena spirografskih nalaza i respiratornih gasova u hiperemiziranoj kapilarnoj ili arterijskoj krvi u bolesnika s opstrukcijom vazdušnih puteva može se predskazati stepen redukcije transfer faktora. Izražena varijabilnost nalaza transfer faktora u ovih bolesnika može se delimično objasniti i uticajem plućnog volumena i funkcionalne nehomogenosti ventilacije na dobivene vrednosti (16). Iako ovaj test može biti od koristi u svakodnevnom radu pulmoloških laboratorija i davanju mišljenja o stepenu oštećenja plućne funkcije pri oceni radne sposobnosti, njegova nepogodnost proizlazi i iz njegove nespecifičnosti, naročito ako je patološki nalaz jednokratno utvrđen.

Literatura

1. Šarić, M.: Arh. hig. rada toksikol., 14 (1963) 327.
2. Haxhiu, M. A.: Simptomni kompleks emfizem — hronični bronhitis u Kosovskom bazenu. Disertacija, Zagreb 1972.
3. Fortič, B.: Pluć. Bol. Tuberk., 28 (1976) 17.
4. Begraca, M.: Nespecifični efekti prašine na nastanak hronične opstruktivne bolesti pluća pod uslovima industrijske ekspozicije. Disertacija. Priština 1978.
5. Šarić, M., Kalačić, I., Holetić, A.: Br. J. Ind. Med., 33 (1976) 18.
6. Haxhiu, M. A., Begraca, M., Radotić, M., Fehmiu, E.: Programme de la XXIVe conference mondiale, Bruxelles, 1978, str. 46.
7. Burrows, B., Fletcher, C. M., Heard, B. E., Jones, N. L., Wooltiff, J. S.: Lancet, 1 (1966) 830.
8. American Thoracic Society: Am. Rev. Respir. Dis., 93 (1966) 965.
9. DuBois, A. B., Botelho, S. Y., Comroe, J. H. Jr.: J. Clin. Invest., 35 (1956) 327.
10. Du Bois, A. B., Botelho, S. Y., Badell, G. N., Marshall, R., Comroe, J. H. Jr.: J. Clin. Invest., 35 (1956) 322.
11. Jouasset, D.: Poumon, 16 (1960) 1145.
12. Murray, J. F.: Abnormality of CO-Diffusing Capacity. U: Pathophysiology, The Biological Principles of Disease. Ur. Smith and Thier, W. B. Saunders Company, 1981, str. 966.
13. Burrows, B., Kasik, J. E., Niden, A. H., Barelay, W. R.: Am. Rev. Respir. Dis., 84 (1961) 789.
14. Williams, M. H., Jr., Zohman, L. R.: Am. Rev. Respir. Dis., 80 (1959) 689.
15. Ogilvie, C. M., Forster, R. E., Blakemore, W. S., Morton, J. W.: J. Clin. Invest., 36 (1957) 1.
16. Meyer, M., Scheid, P., Riepl, G., Wagner, H. J., Piiper, J.: J. Appl. Physiol., Respir. Environ. Exercise Physiol., 51 (1981) 1643.

Summary

RELATIONSHIP BETWEEN PULMONARY DIFFUSING CAPACITY AND INDICES OF AIRWAY OBSTRUCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS

The relationship between pulmonary diffusing capacity, specific airway resistance ($SR_t = R_t \times ITGV$), and spirographic measurements was studied in 472 patients with chronic bronchitis. The results showed that pulmonary diffusing capacity was reduced in a group of patients with chronic bronchitis associated with moderate or severe airway obstruction. In this group the best correlation was noted between pulmonary diffusing capacity and vital capacity. However, a wide variability of data was present, which can be explained by means of a wide range of physiological values in healthy persons, and by inhomogeneity of alveolar ventilation. Furthermore, it was found that the degree of reduction of diffusing capacity in cases of chronic obstructive bronchitis can be predicted on the basis of VC, FEV₁, and capillary PO₂ and PCO₂ data. Despite a very wide variability of pulmonary diffusing capacity, its impairment in patients with chronic bronchitis suggests the development of pulmonary emphysema.

*The Institute for Chemical Physiology,
Medical Faculty, Priština*

*Received for publication
February 2, 1984*