

Kopsude difusioonivõime ja spiromeetriliste näitajate muutuste vahelised seosed hingamiseldite erinevate haiguste puhul

Alan Altraja^{1,2}, Helle Leesik², Jana Kivastik³, Peet-Henn Kingisepp³ – ¹TÜ kopsukliinik, ²TÜ Kliinikumi kopsukliinik, ³TÜ füsioloogia instituut

kopsude difusioonivõime, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus, difuussed parenhümatooossed kopsuhaigused, krooniline bronhiit, kopsude ventilatsioonihäired

Kopsude difusioonivõime muutused olenevad mitmetest teguritest, sagedamini tekivad nad kopsude alveolaartasandit kahjustavate haigusprotsesside korral. Sellistel juhtudel võimaldab difusioonifunktsiooni uurimine hinnata gaasivahetuse häirete põhjusi varasemas staadiumis ja täpsemalt kui teised funktsionaalsed uuringud. Töös on uuritud kopsude difusioonivõime ja ventilatsioonihäirete omavahelist seost erinevat tüüpi kopsuhaiguste korral.

Kopsude difusioonivõime, mille mõõduks on difusioonikapatsiteet või nn üleminekutegur (*diffusing capacity* D_L ehk *transfer factor* T_L), oleneb nii alveolaarmembraani seisundist (nn membraanikomponent), vere hulgest gaasivahetustsoonis, alveolaargaasist verre ülemineva gaasi ja vere vahelise reaktsiooni iseloomust (nn verekomponent) ning verevoolust kopsukapillaarides (nn verevoolu komponent). Kopsude difusioonivõime on oluliseks diagnostiliseks näitajaks juhtudel, kus haigusprotsessi iseloomust johtuvalt kahjustub kõige esmalt või kõige enam kopsude gaasivahetustsoon (peamiselt alveolaartasand) (1). Tüüpiliselt langeb difusioonivõime kas kopsude difusioonipinna vähenemisel, näiteks kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) kaasuva emfüseemi korral, või hingamisgaaside difusioonitee pikenemisel, mida kohtab paljude difuussed parenhümatooosete kopsuhaiguste (DPKH) puhul ja mis on tingitud kopsukoe põletikust ning fibroosist (2). Mitmete haigusseisundite puhul on difusioonivõime muutuste taga tavaliselt paljude tegurite kombinatsioon, nii on idiopaatilise kopsufibroosi korral alati hävinud ka osa funktsioneerivatest alveoolidest, eriti kopsukoe nn kärgja deformatsiooni ("*honey-combing*") piirkondades. Niisuguste haigusseisundite puhul ei tarvitse teised funktsionaalsed

ja kliinilised uuringud (spirograafia, veregaaside analüüsid jm) anda piisavalt aegsasti või küllaldasel hulgal andmeid gaasivahetuse häirete põhjuste kohta, samuti jääb ebaselgeks, missugusel viisil on difusioonivõime langusega seotud muude funktsionaalsete uuringute tulemused ning milline on nende seoste täpsem iseloom.

Töö eesmärgiks oli uurida retrospektiivselt kopsude difusioonivõime muutuste ja ventilatsioonihäirete omavahelist seost erinevat tüüpi kopsuhaiguste korral TÜ Kliinikumi kopsukliinikus ravil olnud patsientidel.

Patsiendid ja meetodid

Patsientide kontingendi moodustasid TÜ Kliinikumi kopsukliinikus ravil viibinud 41 patsienti (17 naist ja 24 meest) vanuses 53 (19–74) aastat (mediaan, sulgudes vahemik), kellel ajavahemikul 1997–2002 oli diagnoosi täpsustamise või kopsude funktsionaalse seisundi hindamise eesmärgil mõõdetud kopsude difusioonivõimet. Vastavalt hingamiseldite haigusele võis eristada kolme rühma: KOKiga ($n = 13$), DPKHga ($n = 17$) ja kroonilise bronhiidiga (KB) ($n = 11$) patsiente (vt tabel 1).

KOK diagnoos põhines Rahvusliku Südame-, Kopsude- ja Vereinstituudi ning Maailma

Tabel 1. Antropomeetrilised näitajad kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK), difuussete parenhümatossete kopsuhaigustega (DPKH) ja kroonilist bronhiiti (KB) põdevate patsientide rühmas, samuti vastavad difusioonikapatsiteedi (D_{LCO}), üleminekukoefitsiendi (K_{CO}), vitaalkapatsiteedi (VC), residuaalmahu (RV) ja totaalkapatsiteedi (TLC) normväärtused (Salorinne, 1976) (mediaan, sulgudes vahemik)

	KOK	DPKH	KB
Patsientide arv (naispatsiente)	13 (2)	17 (12)	11 (3)
Vanus (a)	64 (39–74)	49 (29–67)	42 (19–67)
Pikkus (cm)	172 (156–177)	168 (153–178)	175 (160–190)
Kehakaal (kg)	61 (52–88)	68 (56–81)	77 (62–96)
Kehamassi indeks* (kg/m ²)	21,1 (17,2–29,4)	24,9 (20,1–28,6)	24,7 (19,6–30,0)
D_{LCO} norm (mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹)	8,46 (6,48–10,20)	8,40 (7,08–12,96)	10,38 (6,84–13,14)
K_{CO} norm (mmol·min ⁻¹ ·kPa ⁻¹ ·L ⁻¹)	1,57 (1,39–1,78)	1,68 (1,46–1,86)	1,68 (1,44–1,92)
VC norm (L)	3,9 (2,5–5,3)	3,9 (2,5–5,3)	4,7 (2,6–5,8)
RV norm (L)	2,1 (1,6–2,6)	1,8 (1,3–2,4)	1,8 (1,3–2,3)
TLC norm (L)	6,2 (4,6–6,6)	5,2 (4,4–6,7)	6,4 (4,8–7,4)

*Kehamassi indeks = kehakaal/kehapikkus² (kg/m²).

Terviseorganisatsiooni kriteeriumitel (3), ühel patsientidest oli haigus vastavalt klassifikatsioonile kerge, kuuel keskmise raskusega ja kuuel raske. Kaasuvate haigustena esines KOK rühmas bronhieктаasiatõbe (1 patsiendil), kroonilist südamepuudulikkust (1 patsiendil) ja bronhiaalastmat (1 patsiendil). DPKH (tuntud ka kui “interstitsiaalsed kopsuhaigused”) on ühiseks nimetajaks kopsuhaiguste heterogeensele rühmale, kuhu kuuluvad erinevad mitteneoplasmaatilised ja mitteinfektsioossed kopsuhaigused, mille ühiseks tunnuseks on erinevat laadi põletiku ja fibroosi tagajärjel kujunenud kopsuparenhüümi kahjustus (2). Siia rühma kuulus 8 patsienti idiopaatilise kopsufibroosiga; 5 patsienti sarkoidoosiga, kellest kahel oli 4. radioloogiline staadium (4); 2 patsienti kopsufibroosiga kulgeva süsteemse skleroosiga (sklerodermaga); 1 patsient kopsude hemosideroosiga ja 1 patsient lümfangioloiomüomatoosiga. KB diagnoositi rahvusvaheliselt tunnustatud kriteeriumide alusel (5), tegemist oli tüsistumata kroonilise bronhiidiga, seega ei esinenud selle rühma patsientidel olulisi nihkeid spirograafilistes näitajates. Kopsude difusioonivõime (D_{LCO}) üleminekukoefitsient (K_{CO}), inspiratoorne vitaalkapatsiteet (VC), kopsude residuaalmahut (RV) ja totaalkapatsiteet (TLC) määrati Tartu Ülikooli füsioloogia instituudi hingamisuuringute laboris süsinikmonoksiidi (CO) üksikhingamispeetuse meetodil Transferscreen II (E. Jaeger, GmbH, Würzburg, Saksamaa) abil (6).

Forsseeritud ekspiratoorne vitaalkapatsiteet (FVC) ja forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht (FEV₁) mõõdeti spirograafiga Flowscreen (E. Jaeger, GmbH, Würzburg, Saksamaa) Tartu Ülikooli kopsukliinikus, tulemusena läks arvesse kolme mõõtmise parim tulemus FEV₁ järgi. Nii spirograafia kui kopsude difusioonivõime (D_{LCO} ja K_{CO} ehk D_{LCO} ja selle määramise ajal kopsudes olnud alveolaargaasi mahu suhe) määrati istuval patsiendil rutiinsel meetodil. Kopsude difusioonivõimet mõõdeti pärast 5–10minutilist vaheaega ka teist korda ning lõpptulemusena esitati kahe mõõtmise keskmine. K_{CO} normväärtused leiti Salorinne järgi (7).

Katseandmete statistiline töötlus tehti tarkvarapaketi Statistica v. 4.3B (StatSoft Inc., USA) abil. Korrelatsioonanalüüsid teostati Spearmani järkude meetodil, rühmadevahelise erinevuse analüüsiks kasutati Manni-Whitney U-testi. Tulemused on esitatud mediaanidena, sulgudes on lisatud vahemik.

Tulemused

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidel esines hingamisteede obstruktsioon ja juba väljakujunenud emfüseem, millele viitas RV/TLC suurenenud suhe (mediaan 0,48; vahemik 0,35–0,58). Kõigil selle rühma patsientidel, välja arvatud ühel, oli vähenenud ka D_{LCO} . DPKH haigetel oli kopsude difusioonivõime oluliselt langenud (vt tabel 2), kusjuures FEV₁ ja FVC erinevus normist oli väiksem

Tabel 2. Hingamisfunktsiooni iseloomustavate näitajate suhtarvud protsendina nende normväärtustest kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK), difuusete parenhümaatoosete kopsuhaigustega (DPKH) ja kroonilist bronhiiti (KB) põdevate patsientide rühmas (mediaan, sulgudes vahemik)

Rühm	$D_{L,CO}$	K_{CO}	FVC	FEV_1	VC	RV	TLC
KOK	43,9 (6–83,8)	51,3 (7,9–77)	58,2 (28–84)	41,0 (15,5–107)	70,0 (28–101)	108,1 (66,6–185,7)	83,8 (50–110)
DPKH	56,7 (22–98)	80,2 (46–25,6)	84,5 (54–112)	83,5 (52–115)	74,1 (54,5–103,7)	73,7 (41–160)	79,4 (48,9–96,9)
KB	102,7 (63–135,9)	108,6 (81–124,9)	90,5 (84–113)	93,0 (76–113)	88,2 (82–121)	123,7 (76,7–207,7)	97,2 (82,7–138,5)

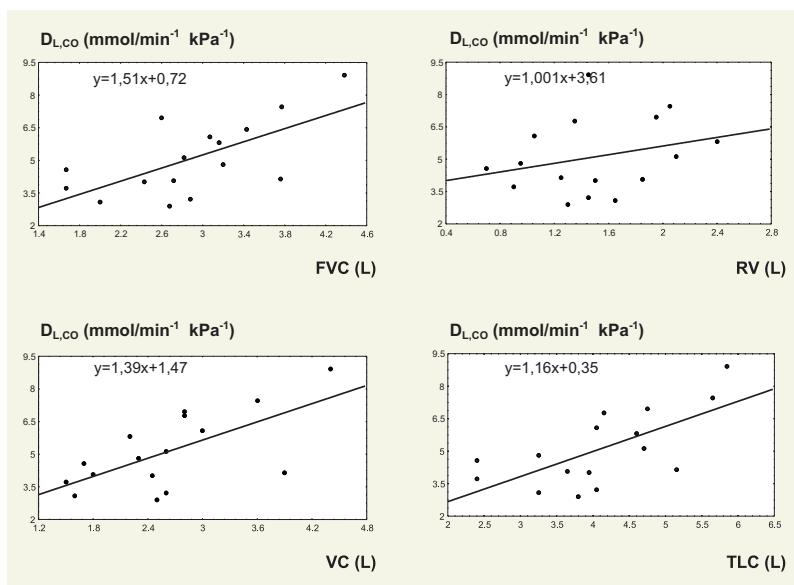
$D_{L,CO}$ – difusioonikapsiteet, K_{CO} – üleminekukoefitsient, VC – vaitaalkapsiteet, RV – residuaalmaht, TLC – totaalkapsiteet.

(vastavalt 83,5% ja 84,5%) kui KOK patsientidel (vastavalt 41,0% ja 58,2%), $p = 0,0007$ ja $p = 0,0022$.

DPKH rühmas ilmnes positiivne korrelatsioon $D_{L,CO}$ ning FVC ($p = 0,62$; $p = 0,011$), VC ($p = 0,63$; $p = 0,009$) ja TLC vahel ($p = 0,68$; $p = 0,003$) (vt jn 1). Olulist korrelatsiooni spirograafiliste ja difusioonivõime näitajate vahel ei ilmnenud ei KOK ega tüsistumata KB patsientidel. Tüsistumata kroonilise bronhiidiga haigetel ei ilmnenud spirograafiliste näitajate halvenemist ega kopsude difusioonivõime olulist vähenemist (vt tabel 2).

Arutelu ja järeldused

Uuringu tulemused näitavad kopsude difusioonivõime olulist langust DPKH rühmas nii $D_{L,CO}$ kui K_{CO} osas, ilma et neil patsientidel oleks täheldatud samaväärseid nihkeid kopsude ventilatsiooni iseloomustavates funktsionaalsetes näitajates (FEV_1 ja FVC). Teisest küljest vaadatuna iseloomustab DPKH rühmas esinenud oluline korrelatsioon $D_{L,CO}$ ning FVC, VC ja TLC vahel veel säilinud difusioonivõime ja patsiendil kujunenud restriksiooni ulatuse vahelist pöördvõrdelist seost. Kirjeldatud haiguste puhul on kopsude difusioonivõime määramine



Joonis 1. Kopsude difusioonikapsiteedi ($D_{L,CO}$) korrelatsioon forsseeritud vaitaalkapsiteedi (FVC) ($p = 0,62$; $p = 0,011$), aeglase vaitaalkapsiteedi (VC) ($p = 0,63$; $p = 0,009$), kopsude residuaalmahtu (RV) ($p = 0,27$; $p = 0,32$) ja totaalkapsiteediga (TLC) ($p = 0,68$; $p = 0,003$) difuusete parenhümaatoosete kopsuhaigustega (DPKH) patsientidel ($n = 17$).

tundlikuks meetodiks kopsukahjustuse avastamisel ja selle ulatuse kindlaksmääramisel. Eriti oluline on arvestada asjaolu, et enamik siia gruppi kuuluvaid haigusi, nende hulgas idiopaatiline kopsufibroos, teised idiopaatilised interstiitsiaalsed pneumooniad ja krooniline sarkoidoos, progresseeruvad aeglaselt ja suhteliselt märkamatult (2, 4). Mitmed uuringud on näidanud, et kopsude difusioonivõime on oluliseks indikaatoriks, mis näitab DPKH puhust kopsukahjustuse reageerimist rakendatavale ravile ning aitab langetada otsust ravi edasise jätkamise küsimustes idiopaatilist kopsufibroosi põdevatel patsientidel (8). Veelgi enam, kopsude difusioonivõime (D_{LCO}) on nii idiopaatilise kopsufibroosiga kui sarkoidoosiga patsientidel korrelatsioonis elulemusega: mida madalam on D_{LCO} , seda halvem on prognoos (9, 10).

Kokkuvõtteks võib öelda, et kopsude difusioonivõime on oluliselt langenud DPKH patsientidel ka siis, kui spirograafilised näitajad on normilähedased või haiguse samas faasis vähem väljendunud. Kopsude difusioonivõime määramine on seega nendel haigetel oluliseks diagnostiliseks vahendiks hingamisfunktsiooni languse põhjuste selgitamisel, haiguse diagnoosimisel, samuti ravi tulemuste ja prognoosi hindamisel. KOK korral on muutused olemas nii difusioonivõimes kui ka spirograafilistes näitajates. Töö tulemused rõhutavad veel kord difusioonivõime määramise otstarbekust ja vajalikkust kliinilises praktikas, eeskätt DPKHd põdevate patsientide korral.

Tänuavaldus

Teadusuuringuid on toetanud Eesti Teadusfond (grant nr 4363).

Kirjandus

1. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault J-C. Standardisation of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J* 1993;6(Suppl 16):41–53.
2. American Thoracic Society/European Respiratory Society. International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277–304.
3. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1256–76.
4. Statement of sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:736–55.
5. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema: a statement by the Committee on Diagnostic Standards for Nontuberculous Diseases. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:762–8.
6. Kingisepp P-H, Pert V. Kopsude difusioonivõime määramine CO üksikhingamispeetuse meetodil. *Eesti Arst* 1998;(6):499–501.
7. Salorinne Y. Single-breath pulmonary diffusing capacity. Reference values and application in connective tissue diseases and in various lung diseases. *Scand J Respir Dis* 1976;96(Suppl):1–84.
8. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International Consensus Statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:646–64.
9. Erbes R, Schalberg T, Lodenkemper R. Lung function tests in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 1997;111:51–7.
10. Thomeer M, Demedts M. Survival in interstitial lung diseases: correlation with findings at diagnosis. *Sarcoidosis* 1997;14:S37.

Summary

Relationship between changes in the diffusing capacity of the lung and the spirometric measures in different pulmonary disorders

The study analyses retrospectively the characteristics of carbon monoxide diffusing capacity of the lung (D_{LCO}) and transfer coefficient (K_{CO}) in relation to the spirometric parameters in patients with different pulmonary disorders.

The study involved 41 patients (24 males), aged 53 yr (median, range: 19–74): 13 with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), 17 with diffuse parenchymal lung diseases (DPLD), and 11 with non-complicated chronic bronchitis (CB). D_{LCO} , K_{CO} , vital capacity (VC), residual volume (RV), and total lung capacity (TLC) were measured with Transferscreen II (Jaeger) using the CO single breathholding method. Forced expiratory volume per second (FEV_1) and forced expiratory vital capacity (FVC) were measured with a Flowscreen spirometer (Jaeger).

Patients with COPD showed a marked decline in D_{LCO} and had an airway obstruction. The diffusion parameters were also significantly decreased in the DPLD group, however, although present, the decline in FVC and FEV_1 was far less marked than in COPD. In DPLD, D_{LCO} correlated significantly with FVC ($p = 0.62$, $p = 0.011$), VC ($p = 0.63$, $p = 0.009$), and TLC ($p = 0.68$, $p = 0.003$). In CB, the diffusion parameters and the spirometric values were unaffected and there was no correlation between these two sets of variables.

Diffusing capacity of the lung is a sensitive and early parameter of lung function loss in DPLD, showing a decline even when commonly used spirometric values are near-normal or only slightly abnormal. Thus, measurement of D_{LCO} and K_{CO} should be highly recommended in monitoring patients with the diseases of this heterogeneous group.

alan@kliinikum.ee