

А. В. Басанець, Т. А. Остапенко
ВИЗНАЧЕННЯ ДИФУЗІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ АЛЬВЕОЛО-КАПІЛЯРНОЇ МЕМБРАНИ
ЯК БІОМАРКЕРА РАННІХ ОЗНАК ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ
НА ПНЕВМОКОНІОЗ ВІД ВПЛИВУ ВУГІЛЬНОГО ПИЛУ

Інститут медицини праці АМН України

Одним із найважливіших показників порушення функції легень є зниження дифузійної здатності альвеоло-капілярної мембрани (АКМ) [9]. Метод вивчення дифузійної здатності АКМ шляхом поодинокого видиху (DLCO—SB) — чутливий діагностичний критерій для дифузних змін в легенях, що характерні для пневмоконіозу [5].

Взаємозв'язок між впливом пилу та зниженням показника DLCO дискутувався в іноземних виданнях стосовно такого професійного захворювання, як силікоз. Автори доповідають про зниження дифузійної здатності АКМ у хворих на вузликову форму силікозу при нормальних показниках спірометрії [4].

Дані наукових досліджень свідчать про можливість використання DLCO у якості одного з найбільш об'єктивних показників дихальної недостатності. Так, при обстеженні шахтарів, що хворіли на силікоз, а також шахтарів без рентгенологічних ознак захворювання, було встановлене достовірне зниження DLCO у хворих порівняно із обстеженими групи контролю [3, 5, 9]. Оскільки при збільшенні категорії пневмоконіозу (ПК) у патологічний процес залучається все більша кількість корисного газообмінного простору, це приводить до прогресивного зниження показника DLCO [8, 10].

Опубліковані дані щодо достовірного зв'язку рентгенологічних ознак ПК із їх розповсюдженістю та порушенням газообміну у хворих на азбестоз, що визначалось за показником дифузійної здатності АКМ [7]. Імовірність функціональних порушень зростала при наявності мультифокальних та дифузних патологічних змін, виявлених при проведенні комп'ютерної томографії (КТ).

Дані щодо інформативності навантажувальних тестів для функціональної діагностики ПК є дещо суперечливими. В дослідженнях звертається увага на інформативність навантажувальних тестів для діагностики ранніх функціональних порушень при силікозі, а також для оцінки непрацездатності хворих [6, 2, 1]. Але інша група авторів не встановила зв'язку між категорією ПК та порушенням вентиляції та газообміну на основі проведення навантажувальних тестів [3, 6, 2].

Матеріали і методи

Було обстежено 543 пацієнтів, хворих на ПК. Діагноз встановлювався відповідно Міжнародній класифікації пневмоконіозів 2000 року. Характеристика обстежених представлена в табл. 1. У якості контрольної групи у дослідження були відібрані 187 шахтарів підземних професій, які не хворіли на ПК.

Визначення дифузійної здатності АКМ проводилось за методом поодинокого вдиху з CO із застосуванням комплексу Master Screen Body (JAEGER).

Визначення дифузійної здатності АКМ із застосуванням тесту з фізичним навантаженням було проведено у 66 шахтарів із початковою стадією ПК (0/1, 1/0), у яких не

визначались порушення ФЗД. Фізичне навантаження полягало у виконанні обстеженим 30 присідань у помірному темпі. Середній вік обстежених становив 51,5 років, стаж в підземних умовах — 23,9 років. Контрольну групу формували шахтарі без патології бронхолегеневої системи в анамнезі.

Результати

Враховуючи особливості патогенезу ПК [6], ми припустили, що показник DLCO може бути діагностичним критерієм (біомаркером) патологічних змін при цьому захворюванні і проаналізували його рівні в групі пацієнтів, хворих на ПК, в порівнянні з контрольною групою, а також по відношенню до належного рівня. Аналіз показника DLCO повністю підтвердив наші припущення: у хворих на ПК рівень його був майже на 2 ммоль/хв мм Hg меншим, ніж в групі обстежених, що не страждали захворюваннями бронхолегеневої системи ($p < 0,01$) (рис. 1) і становив 74,6 % від належного рівня (табл. 2).

Показник дифузійної здатності АКМ в основній групі характеризувався поступовим зниженням зі зростанням стажу (рис. 2), між маргінальними групами відмінності були достовірними ($p < 0,05$). В контролі показник залишався стабільним у всіх стажових групах.

Було встановлено, що вже у групі хворих на ПК шахтарів зі стажем роботи в підземних умовах менше 15 років, показник дифузійної здатності АКМ досягав патологічного рівня (табл. 3), що свідчило про порушення функціонального стану бронхолегеневої системи.

В ході дослідження була встановлена прямо пропорційна залежність редукції показника DLCO від концентрації пилу в повітрі робочої зони. Показник прогресивно знижувався пропорційно збільшенню концентрації пилу і стабілізувався в групі максимального пилового навантаження (рис. 3). Одержані дані є свідченням залежності розвитку рестриктивних порушень ФЗД у хворих на ПК від концентрації пилу, впливу якого вони підлягають на робочому місці.

Слід зазначити, що хоча редукція DLCO в групі шахтарів, хворих на ПК, відмічалась вже у підгрупі, що підлягала впливу пилу у концентрації до 100 мг/м³, однак патологічних рівнів показник досягав лише в підгрупі з пиловим навантаженням 101–150 мг/м³ (табл. 4). Таким чином, на підставі вищезазначеного можна зробити висновок, що найбільш критичною концентрацією пилу, вплив якої приводить до розвитку порушень ФЗД при ПК, є концентрація більше 100 мг/м³.

Показник дифузійної здатності АКМ в групі хворих на ПК прогресивно знижувався зі збільшенням вмісту в пилу SiO₂ (рис. 4), тоді як в контролі подібна закономірність не простежувалась: DLCO спочатку незначно зменшувалась, але в групі хворих, що підлягали дії пилу з максимальним вмістом SiO₂, зростала, хоча відмінності і не носили достовірного характеру.

Показник DLCO у хворих на ПК був достовірно нижчим порівняно з контролем і прогресивно знижувався при

Таблиця 1

Характеристика груп обстежених

Група	n	Середній вік (роки)	Середній стаж (роки)	Пил (мг/м ³)	SiO ₂ (%)	Паління (%)
основна	543	47,2±7,0	22,6±6,8	220,6±217,1	10,7±5,9	47,9±2,1
контрольна	187	48,2±8,2	21,2±6,9	202,9±183,0	9,1±4,9	46,5±3,6

Таблиця 2

Показник DLCO у співвідношенні до належних рівнів (%)

Показник	Групи обстежених (%)	
	Контрольна (M±m)	Основна (M±m)
DLCO	94,4±5,4	74,6±16,2

Таблиця 3

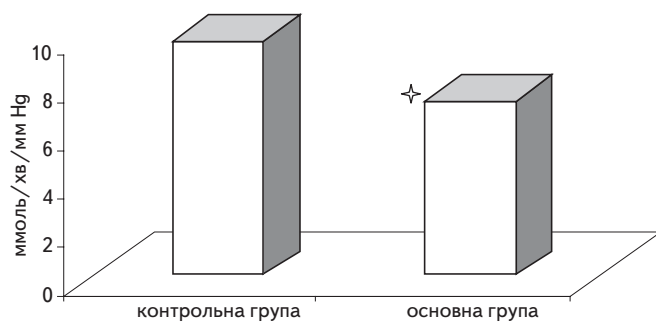
Показник DLCO у співвідношенні до належних рівнів (%) у стажових групах

Показник	Групи обстежених за стажем (р.)							
	≤15 (M±m)		16–20 (M±m)		21–25 (M±m)		>25 (M±m)	
	K n=76	осн. n=38	K n=156	осн. n=54	K n=139	осн. n=49	K n=172	осн. n=46
DLCO	93,9±7,0	78,9±17,3	95,0±4,8	74,0±16,2	94,2±5,3	74,3±16,4	94,4±10,3	73,4±16,6

Таблиця 4

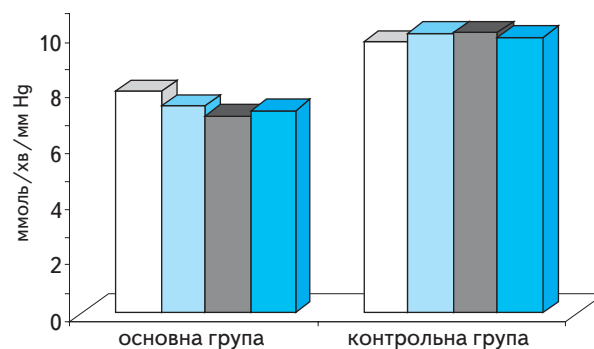
Показник DLCO у співвідношенні до належних рівнів (%) в групах обстежених в залежності від пилового навантаження

Показник	Групи обстежених за пиловим навантаженням (мг/м ³)							
	≤100 (M±m)		101–150 (M±m)		151–200 (M±m)		>200 (M±m)	
	K n=121	осн. n=57	K n=111	осн. n=38	K n=139	осн. n=39	K n=172	осн. n=53
DLCO	93,8±5,7	83,3±16,4	95,5±5,6	75,5±16,9	94,6±4,9	72,2±16,5	94,1±5,2	73,3±16,2



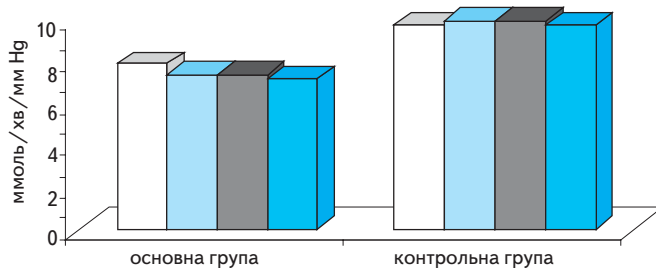
✱ p<0,01

Рис. 1. Дифузійна здатність АКМ у досліджуваних осіб



□ <100 мг/м³ (1) ■ 151–200 мг/м³ (3) p1–3<0,01
 ■ 101–150 мг/м³ (2) ■ >200 мг/м³ (4) p1–4<0,01

Рис. 3. Динаміка показника DLCO в залежності від пилового навантаження



□ <15 (1) ■ 21–25 (3) p1–4<0,05
 ■ 16–20 (2) ■ >25 (4)

Рис. 2. Динаміка показника дифузійної здатності АКМ в залежності від стажу

збільшенні вмісту SiO₂ в пилу від 82,4 % (SiO₂<8 %) до 64,4 % (SiO₂>10 %) (табл. 5). У обстежених, що не страждали захворюваннями легень, дифузійна здатність АКМ залишалась практично на одному рівні незалежно від вмісту SiO₂ в пилу повітря робочої зони.

Високим ступенем достовірності характеризувалась залежність зниження дифузійної здатності АКМ пропорційно прогресуванню ознак ПК. Відмінності між контрольною групою і групою пацієнтів з початковими ознаками ПК (категорія 1/0) були достовірними. В групі хворих на ПК категорії 2/2 DLCO становила половину від показ-

Таблиця 5

Показник DLCO у співвідношенні до належних рівнів (%) у групах в залежності від вмісту SiO₂ в пилу

Показник	Групи обстежених за рівнем SiO ₂ в пилу (%)					
	<8 (M ± m)		8–10 (M ± m)		> 10 (M ± m)	
	K n=183	осн. n=88	K n=185	осн. n=66	K n=175	осн. n=33
DLCO	93,8 ± 5,7	83,3 ± 16,4	95,5 ± 5,6	75,5 ± 16,9	94,6 ± 4,9	72,2 ± 16,5

Таблиця 6

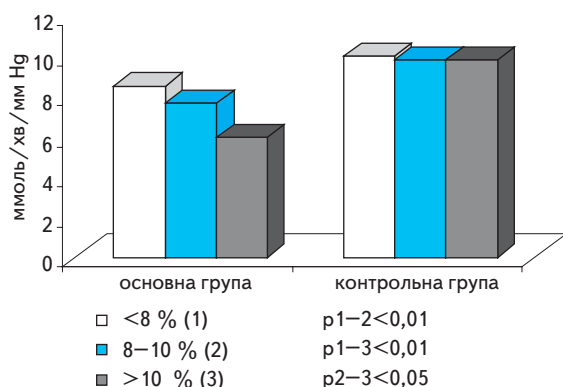
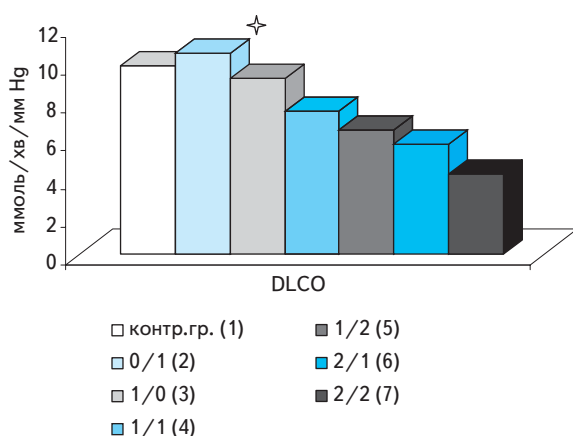
Показники функціонального стану легень у співвідношенні до належних рівнів (%) у групах обстежених в залежності від категорії ПК

Показник	Групи за категорією ПК						
	Контроль M ± m	0/1 M ± m	1/0 M ± m	1/1 M ± m	1/2 M ± m	2/1 M ± m	2/2 M ± m
DLCO	94,4 ± 5,4	97,6 ± 4,2	91,3 ± 4,5	76,4 ± 4,8	65,6 ± 5,1	59,1 ± 4,6	54,7 ± 4,6

Таблиця 7

Результати визначення дифузійної здатності АКМ з використанням навантажувального тесту

Групи обстежених	DLCO, ммоль/хв мм рт.ст.				р
	до проби з навантажен.		після проби з навантаж.		
	М	м	М	м	
Хворі на ПК (n=64)	8,70	0,87	9,29	0,87	
Контрольна (n=66)	9,90	1,05	11,87	0,77	<0,05

Рис. 4. Динаміка показника DLCO в залежності від вмісту SiO₂ в пилу повітря робочої зони.

☆ — відмінності між всіма групами достовірні (p<0,01)

Рис. 5. Динаміка показника дифузійної здатності АКМ в залежності від категорії ПК

ника при початковій стадії захворювання. Зазначені результати свідчать про високу інформативність показника DLCO для діагностики легеневої недостатності при даному захворюванні, а також про кореляцію рестриктивних порушень ФЗД з рентгенологічними ознаками. Незважаючи на те, що достовірні відмінності відмічались у рівнях дифузійної здатності АКМ між пацієнтами, хворими на ПК категорій 0/1 та 1/0, патологічних рівнів показник досягав у групі хворих на ПК категорії 1/1 (табл. 6).

Для вивчення ефективності діагностики ранніх функціональних порушень при ПК методом визначення дифузійної здатності АКМ був проведений тест із фізичним навантаженням у 64 хворих з категорією ПК 0/1 та у 66 осіб контрольної групи (шахтарі без патології бронхолегеневої системи). За даними спірометрії, бодіплетизмографії і визначення дифузійної здатності АКМ пацієнти обох груп не мали порушень ФЗД.

Результати дослідження показали, що після фізичного навантаження середнє значення показника DLCO у групі хворих на ПК зростало на 0,57 ммоль/хв мм рт.ст., в той час, як у групі здорових обстежених зростання досягало 1,97 ммоль/хв мм рт.ст. (табл. 7). Різниця між показниками до та після фізичного навантаження у обстежених контрольної групи була достовірною (p<0,05).

Дані свідчать про те, що у хворих на початковій стадії ПК після фізичного навантаження дифузійна здатність АКМ зростала в середньому на 6,5 %, у осіб контрольної групи — на 19,9 % від вихідного рівню, тобто в 3 рази більше. Це може бути пояснено тим, що у хворих на ПК АКМ патологічно змінена у зв'язку із надлишковим розвитком в ній сполучної тканини, проникливість мембрани порушується і втрачається нормальна здатність забезпечувати належний газообмін.

Таким чином, динаміка показника дифузійної здатності АКМ до та після фізичного навантаження може бу-

ти запропонована у якості біомаркера функціональних порушень у хворих із підозрою на ПК. Стабільність показника, або його зростання близько 6,5 % від вихідного рівня, свідчить про порушення проникливості АКМ, оскільки у здорових осіб фізичне навантаження приводить до значного (близько 20 %) збільшення DLCO.

Висновки

Дані дослідження свідчать, що в патогенезі ПК при формуванні дихальної недостатності провідну роль відіграє зниження дифузійної здатності АКМ, що приводить до порушення ФЗД за рестриктивним типом. У зв'язку із вищезазначеним, пропонується використання показника DLCO, визначеного методом поодинокого вдоху з CO, у якості біомаркера функціональних порушень при початкових стадіях розвитку ПК від впливу вугільного пилу. При обстеженні шахтарів із підозрою на ПК рекомендується визначення динаміки показника дифузійної здатності АКМ у тесті з фізичним навантаженням, що є чутливим показником функціональних порушень на ранніх стадіях. Стабільність показника, або його зростання після фізичного навантаження близько 6,5 % від вихідного рівня свідчить про порушення дифузійної здатності АКМ і наявність легеневої недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Chi L., Piao Z., Liu Y. Change of pulmonary diffusing capacity, membrane diffusing capacity and pulmonary capillary blood volume in patients with COPD and connective tissue disease at rest and post-exercise // *Zhonghua Jie He He Hu*. — 2001. — Vol. 21, № 6. — P. 344–347.
2. Duvenkamp I., Bauer T. T., Schmidt E. W., Emming B., Lemke B., Schultze-Werninghaus G. Submaximal spirometric stress study in patients with mixed dust pneumoconiosis // *Pneumologie*. — 1998. — Vol. 52, № 3. — P. 171–177.
3. Frans A., Veriter C., Brasseur L. Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide in simple coal workers' pneumoconiosis // *Bull. Physiopathol. Respir. (Nancy)*. — 1975. — Vol. 11, № 4. — P. 479–502.
4. Gevenois P. A., Sergeant G., De Maertelaer V., Gouat F., Yernault J. C., De Vuyst P. Micronodules and emphysema in coal mine dust or silica exposure: relation with lung function // *Eur. Respir. J.* — 1998. — Vol. 12, № 5. — P. 1020–1024.
5. Petrova E., Petkov D., Shonshkov P., Nachev C. // The diagnostic value of conventional X-ray examination of the lungs in comparison with high-resolution computed tomography (HRCT), isotope perfusion scintigraphy and the diffusion capacity in patients with pneumoconiosis // *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*. — 1995. — Vol. 8, № 3. — P. 231–238.
6. Rassi D. M., Maidment G., Black F. M. The pathology of occupational lung disease // *Sign In as Individual Imaging*. — 2003. — Vol. 15. — P. 31–39.
7. Sette A., Neder J. A., Nery L. E., Kavakama J., Rodrigues R. T., Terra-Filho M., Guimaraes S., Bagatin E., Muller N. Thin-section CT abnormalities and pulmonary gas exchange impairment in workers exposed to asbestos // *Radiology*. — 2004. — Vol. 232, № 1. — P. 66–74.
8. Wang X. R., Christiani D. C. Respiratory symptoms and functional status in workers exposed to silica, asbestos, and coal mine dust // *J. Occup. Environ. Med.* — 2002. — Vol. 42, № 11. — P. 1076–1084.
9. Wang X., Yano E. Pulmonary dysfunction in silica-exposed workers: a relationship to radiographic signs of silicosis and emphysema // *Am.J.Ind.Med.* — 1999. — Vol.36, № 2. — P. 299–306.
10. Yeoh C. I., Yang S. C. Pulmonary function impairment in pneumoconiotic patients with progressive massive fibrosis // *Chang. Gung. Med. J.* — 2002. — Vol.25, № 2. — P. 72–80.

ВИЗНАЧЕННЯ ДИФУЗІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ АЛЬВЕОЛО-КАПІЛЯРНОЇ МЕМБРАНИ ЯК БІОМАРКЕРА РАННІХ ОЗНАК ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ПНЕВМОКОНІОЗ ВІД ВПЛИВУ ВУГІЛЬНОГО ПИЛУ

А. В. Басанець, Т. А. Остапенко

Резюме

Обстежено 543 шахтарів вугільних шахт України з діагнозом пневмокониоз, встановленим згідно з класифікацією МКП 2000 року, та 187 шахтарів без патології бронхолегеневої системи (контрольна група) з визначенням дифузійної здатності альвеоло-капілярної мембрани (АКМ) методом поодинокого вдоху з CO. Встановлено, що в патогенезі захворювання при формуванні дихальної недостатності провідну роль відіграє зниження дифузійної здатності АКМ, що приводить до порушення ФЗД за рестриктивним типом. Запропоновано використовувати показник DLCO (в тому числі з фізичним навантаженням) у якості біомаркера функціональних порушень при початкових стадіях розвитку ПК від впливу вугільного пилу.

DETERMINATION OF DIFFUSING CAPACITY OF ALVEOLAR-CAPILLARY MEMBRANE AS BIOMARKER OF EARLY LUNG FUNCTION IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH COAL-WORKER PNEUMOCONIOSIS

А. В. Басанець, Т. А. Остапенко

Summary

543 Ukrainian coal miners with pneumoconiosis (CWP) and 187 miners of control group (without bronchopulmonary pathology) were examined using evaluation of DLCO (method of single expiration with CO). Diagnosis of CWP was made in accordance with ILO International Classification of Pneumoconiosis 2000. It was revealed that impairment of alveolo-capillary membrane played an important role in respiratory failure development in patients with CWP and subsequent restrictive changes in lungs. It is proposed to use DLCO (along with exercise testing) as a biomarker of lung function impairment in patients with early stage of CWP.