

Е.В.Бабарсков¹, Ю.А.Шулагин², Хан До О¹, А.В.Черняк¹, З.Р.Айсанов¹, А.Г.Чучалин¹

Новые диагностические возможности диффузионного теста с использованием CO и NO

1 – ФГУ "НИИ пульмонологии ФМБА России": 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

2 – ГНЦ "Институт медико-биологических проблем РАН": 123007, Москва, Хорошевское ш., 76а

E.V.Babarskov, Yu.A.Shulagin, Han Do O, A.V.Chernyak, Z.R.Aisanov, A.G.Chuchalin

New diagnostic opportunities of lung diffusion capacity measurement for CO and NO

Summary

When using the initial CO concentration of 0.3 % in the test gas, a significant deficit of Hb has been occurred as a result of carboxyhemoglobin (COHb) generation. Therefore, the pulmonary capillary haemodynamics (blood flow – FC) should be taken into account. The aim of this study was to reveal relationships between measured values of membrane diffusion capacity (DM), the total diffusion lung capacity for CO (DLCO) and computerized values of VC and FC considering COHb generation. According to the equation derived mean relative flow concentration of COHb in CO = 0.3 % were ≥ 10 % in healthy and in patients with pulmonary artery hypertension (PAH), but VC and FC were about twice lower in PAH patients. We have shown that simultaneous measurements of DM and DLCO in two different CO values allows calculate FC in spite of VC and could be used for noninvasive investigation of pulmonary haemodynamics.

Key words: pulmonary haemodynamics, lung diffusion capacity, noninvasive measurement, carboxyhemoglobin.

Резюме

Обнаружено, что при используемой начальной концентрации CO = 0,3 % в тестовом газе в результате генерации карбоксигемоглобина (COHb) в капиллярном объеме (VC) возникает существенный дефицит гемоглобина (Hb) и следует обратить особое внимание на легочную капиллярную гемодинамику (скорость потока крови через вентилируемые капилляры – FC). Целью исследования было определение соотношения между измеряемыми величинами диффузионной способности мембраны (DM), общей диффузионной способности легких для CO (DLCO) и расчетными величинами VC и FC, принимая во внимание генерацию COHb. Средние относительные поточные концентрации COHb (CO = 0,3 %) в норме и при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) составляют ≥ 10 %, но значения VC и FC при ЛАГ оказываются приблизительно в 2 раза меньше. Показано, что одновременное измерение DM и DLCO при 2 различных значениях CO позволяет рассчитать не только VC, но и FC и может быть использовано для неинвазивного исследования легочной гемодинамики.

Ключевые слова: легочная гемодинамика, диффузионная способность легких, неинвазивное измерение, карбоксигемоглобин.

В 1909 г. Ch.Bohr впервые предложил использовать монооксид углерода (CO) для оценки диффузионной способности мембраны, разделяющей вдыхаемый воздух и кровь в легочных капиллярах. M.Krogh в 1914 г. разработала математическую модель для экспериментального определения диффузионной способности легких по CO (DL_{CO}) на практике:

$$\frac{FA}{FA_0} = \exp\left(-\frac{DL_{CO} \times (P_B - 47) \times t}{V_A}\right), \quad (1)$$

где FA₀ и FA – начальная и конечная фракционные концентрации CO в альвеолярном объеме (V_A) в результате задержки дыхания на время t при барометрическом давлении P_B. F.Roughton и R.Forster в 1957 г. разделили DL_{CO} на 2 составляющие [1]:

- проницаемость альвеоларно-капиллярной мембраны (D_M);
- скорость связывания с кровью ($\Theta \times V_C$).

$$\frac{1}{DL_{CO}} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{\Theta \times V_C} \quad (2)$$

Для определения D_M и объема крови в легочных капиллярах (V_C) использована зависимость константы скорости реакции Θ от концентрации кислорода (O₂), и DL_{CO} измерялась при 2 различных концентрациях O₂ в тестовой смеси.

H.Guenard et al. предложили одновременно измерять DL для CO и монооксида азота (NO) – DL_{NO} [2]. Так как установлено, что D_M $\approx 0,5 \times DL_{NO}$, то, используя представленное выше уравнение, можно одновременно определять и V_C.

Очевидным недостатком предлагаемого подхода к оценке DL_{CO} является полное пренебрежение легочной гемодинамикой. Простейший анализ с учетом CO, переходящего в кровь во время проведения диффузионного теста, показывает, что средняя относительная поточная концентрация карбоксигемоглобина (COHb) в крови практически не может быть < 10 %. Концентрация COHb зависит как от уровня CO в тестовом газе, так и от еще одного неизвестного определяющего параметра – скорости потока крови через вентилируемые капилляры (F_C). Это позволяет рассчитать не только V_C, но и поток крови F_C.

Материалы и методы

Рассмотрим математическую модель диффузионного теста при следующих условиях. Альвеолярный объем отделен от плазмы крови мембраной. СО из альвеолярного объема поступает через мембрану в плазму, где его концентрация вследствие чрезвычайно низкой растворимости [1] определяется условием квазиравновесия поступающего потока, потока СО из плазмы в эритроциты и обратного потока из эритроцитов в плазму в результате распада СОНб. И наконец, концентрация СОНб в крови легочных капилляров определяется балансом скоростей его синтеза и распада в эритроцитах, а также скоростью уноса с потоком крови.

Базисные уравнения будут следующими:

$$V_A \cdot N'_{CO} = -K_M \cdot (N_{CO} - N_{COR}) ; \quad (3)$$

$$K_M \cdot (N_{CO} - N_{COR}) = \theta \cdot V_C \cdot N_{COR} \cdot R_{ОНб} - \mu \cdot V_C \cdot N_{СОНб} ; \quad (4)$$

$$V_C \cdot N'_{СОНб} = \theta \cdot V_C \cdot N_{COR} \cdot R_{ОНб} - \mu \cdot V_C \cdot N_{СОНб} - F_C \cdot N_{СОНб} ; \quad (5)$$

$$R_{ОНб} = 1 - N_{СОНб} / N_{Нб} , \quad (6)$$

где N_{CO} — численная концентрация СО в альвеолярном объеме; N_{COR} — численная концентрация СО в капиллярном объеме плазмы; $N_{СОНб}$ — численная концентрация СОНб в капиллярном объеме крови; $N_{СОНб}$ — общая численная концентрация Нб в капиллярном объеме крови; μ — константа скорости распада СОНб.

Соотношение коэффициентов и размерностей определяется так:

$$K_M = D_M \cdot (P_B - 47) . \quad (7)$$

$$[P_B] = \text{ммHg}; [D_M] = \frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{ммHg}}; [K_M] = \frac{\text{л}}{\text{мин}};$$

$$P_B = 760 \Rightarrow K_M = 0,71 \cdot D_M;$$

$$1 \frac{\text{мл}}{\text{мин} \cdot \text{ммHg}} \Leftrightarrow 0,71 \frac{\text{л}}{\text{мин}}.$$

В частном случае, пренебрегая относительным содержанием СОНб (бесконечно большая скорость течения крови по легочным капиллярам), получаем известное приближение работы [1]:

$$\frac{1}{KL_{CO}} = \frac{1}{K_M} + \frac{1}{\theta \cdot V_C} , \quad (8)$$

где

$$KL_{CO} = 0,71 \cdot DL_{CO}.$$

Принимая в расчет генерацию СОНб, предположим, что поток СО в плазму в результате распада СОНб в капиллярном объеме пренебрежимо мал по

сравнению с потоком СО из альвеолярного объема, т. е. имеет место неравенство:

$$\frac{\mu \cdot V_C}{K_M} \cdot \frac{N_{СОНб}}{N_{CO}} \ll 1 . \quad (9)$$

Предположим также, что скорость распада СОНб в капиллярном объеме много меньше скорости его вымывания потоком крови, т. е.:

$$\frac{\mu \cdot V_C}{F_C} \ll 1 . \quad (10)$$

Принятое приближение фактически означает, что СО, поступающий из альвеолярного объема в плазму, не накапливаясь в ней, соединяется с гемоглобином (Нб) эритроцитов, а образующийся СОНб уносится из капиллярного объема потоком проходящей через него крови.

Результаты

В результате интегрирования базисных уравнений в принятом приближении для средней относительной поточной концентрации СОНб получаем следующее:

$$\frac{\overline{N_{СОНб}}}{N_{Нб}} = \frac{(N_0 - N_{CO})}{N_{Нб}} \cdot \frac{V_A}{(V_C + F_C \cdot t)} , \quad (11)$$

где N_0 — начальная концентрация СО в альвеолярном объеме, связанная с текущей концентрацией известным соотношением:

$$\frac{N_{CO}}{N_0} = \exp\left(-\frac{KL_{CO}}{V_A} \cdot t\right) , \quad (12)$$

При этом влияние генерации СОНб на измеряемую величину общей DL_{CO} определяется выражением:

$$\frac{1}{KL_{CO}} = \frac{1}{K_M} + \frac{1}{\theta \cdot V_C \cdot \left(1 - \frac{N_{СОНб}}{N_{Нб}}\right)} . \quad (13)$$

Таким образом, рассчитываемый в настоящее время капиллярный объем может оказаться существенно меньше действительного и для его корректного определения необходимо знать F_C . Исключая среднюю поточную концентрацию СОНб из полученных уравнений, находим соотношение между безразмерными определяющими параметрами задачи:

$$C = \frac{\frac{A}{B} \cdot \left(\frac{N_0}{N_{Нб}} - \frac{N_{CO}}{N_{Нб}}\right)}{1 - \frac{1}{B \cdot \left(\frac{K_M}{KL_{CO}} - 1\right)}} - 1 , \quad (14)$$

где

$$A = \frac{\theta \cdot V_A}{K_M}; B = \frac{\theta \cdot V_C}{K_M}; C = \frac{F_C \cdot t}{V_C}.$$

Полученное соотношение позволяет предложить следующую модификацию диффузионного теста. Последовательно определяем KL_{CO} при 2 различных концентрациях CO в тестовой смеси:

- $KL_{CO} = KL_0$ – при начальной и конечной концентрациях $N_0 = N_{00}$ и $N_{CO} = N_{01}$;
- $KL_{CO} = KL_1$ – при начальной и конечной концентрациях $N_0 = N_{10}$ и $N_{CO} = N_{11}$.

По изменению концентраций NO и маркерного газа (гелия или др.) определяем K_M и V_A , после чего рассчитываем параметр A . Зная изменения относительных концентраций CO :

$$\Delta N_0 = \frac{N_{00}}{N_{Hb}} - \frac{N_{01}}{N_{Hb}}; \Delta N_1 = \frac{N_{10}}{N_{Hb}} - \frac{N_{11}}{N_{Hb}},$$

по известным значениям K_M , KL_0 и KL_1 рассчитываем параметр B :

$$B = \frac{1}{\frac{K_M}{KL_1} - 1} \cdot \left(1 + \frac{\frac{K_M}{KL_1} - \frac{K_M}{KL_0}}{\left(\frac{K_M}{KL_0} - 1 \right) \cdot \left(1 - \frac{\Delta N_0}{\Delta N_1} \right)} \right). \quad (15)$$

Далее по найденным значениям параметров A и B рассчитываем параметр C и находим объем и скорость потока крови в легочных капиллярах:

$$V_C = \frac{B \cdot K_M}{\theta}; F_C = \frac{C \cdot V_C}{t}.$$

Приведенные расчетные формулы справедливы, если время задержки дыхания в 2 измерениях одинаково. В противном случае формулы несколько усложняются, но алгоритм расчета V_C и F_C остается тем же.

Оценим значения средних относительных поточных концентраций $COHb$, создаваемых в капиллярном объеме, при проведении диффузионного теста, в норме и при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Принятые для расчетов значения основных определяющих параметров приведены в таблице и основаны на экспериментальных данных работ [3, 4]. При этом общая численная концентрация Hb рассчитывалась из условия, что его массовая концентрация в крови составляет 150 г / л, а начальная численная концентрация CO в альвеолярном объ-

еме – из условия, что его относительная концентрация во вдыхаемой газовой смеси составляет 0,28 % при нормальном атмосферном давлении (760 мм рт. ст.). В случае ЛАГ предполагалось также, что имеет место статическая легочная гиперинфляция (увеличение остаточного форсированного объема на 50 %), приводящая к снижению начальной концентрации CO .

Значения основных определяющих параметров приведены в таблице.

Полагая, что в норме весь системный кровоток (~ 5 л / мин) проходит через вентилируемые капилляры, т. е. отсутствует шунт, при значении времени задержки дыхания ~ 0,1 мин и расчетном капиллярном объеме получаем:

$$\frac{N_0 - N_{CO}}{N_{Hb}} \approx 0,01; \frac{V_A}{V_C + F_C \cdot t} \approx 10.$$

Следовательно,

$$\frac{N_{COHb}}{N_{Hb}} \cdot 100\% \approx 10\%.$$

Проверим правомерность принятого приближения. Известно, что $COHb$ – относительно стабильное соединение, т. е. константа скорости его разрушения в > 100 раз меньше константы скорости образования. В конкретном случае имеем:

$$\frac{\mu \cdot V_C}{K_M} \cdot \frac{N_{COHb}}{N_{CO}} \approx 0,05 \text{ и } \frac{\mu \cdot V_C}{F_C} \approx 0,09.$$

Следовательно, условия (9) и (10) выполняются.

Интересно рассмотреть соотношение между V_C и F_C :

$$\frac{F_C}{V_C} \cdot t = \frac{\frac{N_0}{N_{Hb}} \cdot \frac{\theta \cdot V_A}{K_M} \cdot \left(\frac{K_M}{KL_{CO}} - 1 \right) \cdot \left(1 - \exp \left(- \frac{KL_{CO}}{V_A} \cdot t \right) \right)}{\frac{\theta \cdot V_C}{K_M} \cdot \left(\frac{K_M}{KL_{CO}} - 1 \right) - 1} - 1. \quad (16)$$

По данным *B. Aguilaniu et al.* [5], параметр

$$\overline{V_C} = \frac{\theta \cdot V_C}{K_M} \cdot \left(\frac{K_M}{KL_{CO}} - 1 \right) \quad (17)$$

– есть величина приблизительно постоянная, которая практически не зависит даже от возраста человека. Объясняется это предположением, что деградация (снижение проницаемости) альвеолярно-капиллярной мембраны происходит синхронно с уменьшением объема капиллярной крови. Принимая данное

Таблица
Значения определяющих параметров

| | V_A , л | ΔV , л | N_{Hb} , л ⁻¹ × 10 ¹⁹ | N_0 , л ⁻¹ × 10 ¹⁹ | θ , 1 / мин / мм рт. ст. | D_M , мл / мин / мм рт. ст. | DL_{CO} , мл / мин / мм рт. ст. |
|-------|-----------|----------------|---|--|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Норма | 6,0 | 4,0 | 140 | 4,42 | 0,65* | 61* | 31* |
| ЛАГ | 6,0 | 3,0 | 140 | 3,31 | 0,65 | 42** | 17** |

Примечание: * – данные приводятся по [3], ** – по [4].

предположение, оценим указанное соотношение в норме и при ЛАГ. Подставляя значения основных определяющих параметров в приведенную формулу, получаем в норме:

$$\frac{F_c}{V_c} \cdot t = \frac{0,60}{V_c - 1} - 1.$$

При ЛАГ:

$$\frac{F_c}{V_c} \cdot t = \frac{0,59}{V_c - 1} - 1.$$

Таким образом,

$$\left. \frac{F_c}{V_c} \right|_{НОРМА} \approx \left. \frac{F_c}{V_c} \right|_{ЛАГ}.$$

Принимая, что

$$V_c|_{ЛАГ} \approx 0,5 \cdot V_c|_{НОРМА},$$

получаем:

$$F_c|_{ЛАГ} \approx 2,5 \text{ л / мин}.$$

Тогда при том же значении времени задержки дыхания находим:

$$\frac{N_0 - N_{CO}}{N_{НБ}} \approx 0,005; \frac{V_A}{V_c + F_c \cdot t} \approx 20 \text{ и } \frac{\bar{N}_{СОНБ}}{N_{НБ}} \cdot 100 \% \approx 10 \%.$$

Обсуждение

Выполненные расчеты показывают, что при проведении диффузионного теста средняя относительная поточная концентрация СОНБ в капиллярном объеме не может быть < 10 %. Более того, в норме в состоянии покоя, при котором и выполняется диффузионный тест, существуют значительные резервные возможности легочного газообмена, проявляющиеся при физической нагрузке, которые не объясняются только увеличением скоростей вентиляции и кровотока. При заболеваниях, характеризующихся региональными нарушениями альвеолярной вентиляции и / или капиллярного кровотока, значительная часть потока крови проходит через шунт и не участвует в процессе газообмена, следовательно, концентрация СОНБ может оказаться существенно выше.

Более детальное исследование микроциркуляции в вентилируемых капиллярах необходимо как для исследования резервных возможностей легочного газообмена в экстремальных условиях у здоровых людей, так и для изучения патологических изменений в легких, происходящих при различных заболеваниях, например ЛАГ, и влияния на эти изменения лекарственной терапии. С. Dromer et al., используя диффузионный тест NO / СО для исследования эффекта ингибитора эндотелина (бозентана) на легочные капилляры, не обнаружили достоверного увели-

чения капиллярного объема после 3 мес. терапии, хотя расстояние в 6-минутном шаговом тесте достоверно увеличилось на 10 % [4].

Заключение

Разработана математическая модель диффузионного теста, позволяющая определить соотношение между измеряемыми значениями диффузионной способности мембраны, D_M общей диффузионной способности легких, DL_{CO} и расчетными значениями V_c и F_c в легочных капиллярах, принимая во внимание генерацию СОНБ.

Показано, что одновременное измерение D_M и DL_{CO} при 2 различных концентрациях СО в тестовом газе позволяет кроме V_c рассчитать F_c и может быть использовано для неинвазивного исследования легочной гемодинамики.

Данные исследования были частично проведены в рамках НИР по Государственному контракту № 16.740.11.0010 Федеральной целевой программы "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 гг."

Литература

1. Roughton F., Forster R. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the capillaries. J. Appl. Physiol. 1957; 11: 290–302.
2. Guenard H., Varenne N., Vaida P. Determination of lung capillary blood volume and membrane diffusion capacity in man by the measurements of NO and CO transfer. Respir. Physiol. 1987; 70: 113–120.
3. Farha S., Laskowski D., Steinhäusser W. et al. Membrane diffusion and capillary blood volume using DLNO and DLCO. Am. J. Respir. Crit. Med. 2008; 177: A222.
4. Dromer C., Glenet S., Guenard H. Capillary lung volume (QC) and membrane conductance (DmCO) in patients with pulmonary hypertension: effects of tracheal. Eur. Respir. J. 2007; 30 (Suppl. 51): 347s.
5. Aguilaniu B., Maitre J., Glenet S. et al. European reference equations for CO and NO lung transfer. Eur. Respir. J. 2008; 31: 1091–1097.

Информация об авторах

Бабарсков Евгений Викторович – к. т. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: babarskov@mail.ru

Шулагин Юрий Алексеевич – к. б. н., ведущий научный сотрудник Института медико-биологических проблем РАН; тел.: (499) 195-67-46; e-mail: shulagin-yury@yandex.ru

Хан До О – к. м. н., зав. отделом биоэнергетики НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: 8 (916) 407-10-99

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., проф., зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Чучалин Александр Григорьевич – акад. РАМН, д. м. н., проф., директор НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 465-52-64

Поступила 17.02.10
© Коллектив авторов, 2011
УДК 616.233/24-074