

Дж. Комро-мл.

Диффузионная способность легких по монооксиду углерода (DLCO)

Comroe J.H.Jr.

Pulmonary diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO)

Am. Rev. Respir. Dis. 1975; 111: 225–228

Кратковременная ингаляция низких, нетоксичных концентраций монооксида углерода (CO) сегодня является стандартной процедурой в пульмонологических функциональных лабораториях, которая используется для измерения скорости диффузии газа через альвеолярно-капиллярную мембрану вентилируемых и перфузируемых альвеол, для установления объема крови в легочных капиллярах и вычисления площади и толщины альвеолярно-капиллярных мембран и числа капилляров, участвующих в газообмене. Некоторые считают, что низкая диффузия DLCO может быть самым ранним признаком эмфиземы легких. Если это так, то диффузионный тест может широко использоваться для ранней диагностики этого заболевания.

Кто первым придумал использовать токсичный газ для безопасного измерения важных легочных функций, и почему? Как был разработан этот клинический тест? Эта история состоит из двух этапов, разделенных интервалом в 35 лет. Первый этап начинается в 1890-х гг., когда *Christian Bohr*, выдающийся датский физиолог, высказал мнение, что кислород проникает из альвеолярного газа в легочную капиллярную кровь благодаря активной секреции и пассивной диффузии. *J.S.Haldane*, известный респираторный физиолог из Оксфорда, тоже был убежден, что легкие секретируют кислород. В 1897 г. *J.S.Haldane* и *Smith* писали: "У экспериментальных животных нормальное напряжение кислорода в артериальной крови всегда выше, чем в альвеолярном газе, а у некоторых животных намного выше, чем во вдыхаемом воздухе. Следовательно, абсорбция кислорода легкими не может быть объяснена одной диффузией".

August Krogh не был согласен с этим, хотя он был студентом Бора, а с 1899 г. по 1908 г. и его ассистентом. В серии экспериментов, приведших к изобретению спирометра *Krogh*, микронометра *Krogh* для измерения напряжения газов в артериальной крови и велоэргометра *Krogh*, *August* и его жена *Marie Krogh*, систематически опровергали теорию секреции кислорода. В 1910 г. эксперименты привели *Krogh* к бесповоротному заключению, что "потребление кислорода и выведение углекислого газа легкими происходит за счет диффузии и только диффузии. Надежные доказательства другой регуляции этого

процесса отсутствуют". Но *Marie Krogh* по-прежнему считала необходимым доказать, что достаточно одной диффузии для расчета максимальной доставки кислорода во время тяжелой мышечной работы и для переноса кислорода при низком альвеолярном напряжении кислорода PO_2 . Это она сделала в 1914 г. в тезисах своей диссертации, опубликованных в 1915 г. Она начала с предположения, что "исключительно индифферентный газ, например монооксид углерода, должен проникать через альвеолярный эпителий только путем диффузии — предположение, которое никем никогда не высказывалось". Затем она усовершенствовала свою более раннюю методику и описала тест одиночного вдоха, в котором испытуемый сначала делает выдох до уровня остаточного объема, затем глубоко вдыхает из спирометра воздушную смесь, содержащую 1% CO, задерживает дыхание на 6 с и затем делает полный выдох. *M.Krogh* собирала альвеолярный газ дважды — в начале и в конце периода задержки дыхания — и измеряла концентрацию CO в каждой порции. Таким путем она рассчитывала потребление CO. Без сомнения, *M.Krogh* разработала первый способ количественного измерения легочной диффузионной способности у человека, всего лишь разрешив спорный вопрос об основном физиологическом механизме: поступает ли кислород из альвеолярного газа в кровь благодаря секреции или только за счет диффузии? В 1915 г. в своей работе она измерила диффузионную способность легких у 22 человек и у 8 больных с астмой, эмфиземой, бронхитом, туберкулезом и пневмонией, но, очевидно, никогда не использовала этот тест всерьез для клинической диагностики.

Супруги *Krogh* ясно показали, что два великих физиолога ошибались в своей теории о секреции кислорода. Тем не менее оба ученых сыграли важную роль в развитии диффузионного теста *Marie Krogh*: кроме того, что они побудили ее разработать тест, окончательно доказавший их неправоту, они дали ей необходимые знания. *J.S.Haldane* сделал важную работу по CO, установив, что гемоглобин имеет более высокое сродство к CO, чем к O_2 , и что CO (исключая его комбинацию с гемоглобином) является физиологически индифферентным газом, который не вступает в химические реакции с тканями и может

проникать в них только путем диффузии. *J.S.Haldane* (вместе с *Priestley*) разработал методику для сбора альвеолярного газа, и затем *M.Krogh* собирала и анализировала альвеолярный газ для расчета количества CO , поступившего из легких в кровь в течение 6-секундного периода задержки дыхания.

Аналогичным образом все методы, разработанные *Bohr* для измерения диффузионной способности легких как по O_2 , так и по CO , основывались на достижениях *Lilienthal* и *Riley*. Газ диффундирует из альвеол в легочную капиллярную кровь, только когда его парциальное давление в альвеолах выше, чем в крови. Эта разница определяет скорость диффузии, следовательно, скорость диффузии замедляется, когда PO_2 или PCO_2 снижаются в альвеолах или повышаются в легочной капиллярной крови. Поскольку диффузионная способность определяется как количество газа, проникающего через мембраны каждую минуту при разнице в парциальных давлениях в 1 мм рт. ст., важна точность в измерении разницы давлений. *Bohr* разработал принципы для расчета среднего парциального давления O_2 в легочных капиллярах (которое не является ни средним значением PO_2 в легочных прекапиллярных артериях, ни средним значением PO_2 в легочных посткапиллярных венах), "интегральную методику", которая позже (в 1946 г.) легла в основу "кислородного" метода *Lilienthal* и *Riley*. Но *C.Bohr* также сознавал, что из-за выраженного сродства гемоглобина к CO определенная часть CO может покинуть альвеолы и соединиться с гемоглобином капиллярной крови, но при этом PCO крови меняется настолько незначительно, что не влияет на разницу парциальных давлений PCO в альвеолярном газе и в крови и, следовательно, не будет препятствовать диффузии CO ; это формирует основу для метода CO , разработанного *M.Krogh*, поскольку позволяет рассчитать потребление CO без измерений PCO в образцах смешанной венозной крови (что было невозможно в 1914 г.).

За год до смерти *C.Bohr*, который умер в 1911 г., в статье, опровергавшей теорию легочной секреции O_2 , *August Krogh* заметил: "Я обязан поспорить с точкой зрения моего учителя проф. *Bohr* по нескольким важным моментам и подвергнуть критике результаты его некоторых экспериментальных работ. Тем не менее, я хочу не только признать, что сам лично обязан ему многим, но также обратить внимание на факт, очевидный для каждого, кто сталкивался с обсуждаемыми здесь проблемами, что реальный прогресс за последние 20 лет в изучении легочных процессов обусловлен главным образом работами *Bohr* и разработанными им методами. Теория легких как секретирующих желез оправдывает себя, блестяще объяснив многие факты, и выдерживает любые теоретические конструкции, которые построены или будут построены впоследствии на них".

Второй этап истории создания диффузионного теста начался спустя 35 лет. Кроме нескольких отдельных случаев применения CO -теста *M.Krogh*

Barcroft и *Harrop* и *Ximom*, ее метод был забыт до 1950 г. В 1950 г. я был назначен редактором раздела, посвященного различным методам, в книге по легочным функциональным тестам. Одну из глав я назвал "Диффузия газов в кровь". Почему, если работы *Krogh* действительно были забыты? В сущности, из-за нового направления, созданного *Lilienthal* и *Riley* и их коллегами на авиационной станции в *Naval, Pensacola*, во время второй мировой войны. В своих исследованиях по авиационной физиологии они разработали прямую методику измерения PO_2 и PCO_2 в крови и новый метод определения эффективного альвеолярного давления этих газов. С помощью этих методов ученые пытались установить, существует ли весомая разница между PO_2 альвеолярного газа и артериальной крови при физических нагрузках на большой высоте. Эти исследования вылились в 1946 г. в блестящую, вызвавшую интеллектуальное восхищение публикацию, в которой сообщалось об использовании физиологических принципов измерения легочной диффузионной способности по O_2 (DLO_2) у человека.

Вот почему в 1950 г. было необходимо включить "раздел о методах" в главу о диффузии газов в кровь, и я убедил *Seymour Kety* написать его. Возможно, некоторые считают, что это был неправильный выбор автора, так как *S.Kety* больше известен как изобретатель нового метода оценки церебрального кровотока у человека — темы, весьма далекой от легочных проблем. Но метод *S.Kety* основывался на ингаляции оксида азота, и он в то время писал научный труд по газообмену в легких и других тканях для журнала *Pharmacological Reviews*. *S.Kety* изучил все предыдущие работы по легочной диффузии O_2 и CO и в 1950 г. в своей работе пришел к выводу: "... необходимость получения образцов смешанной венозной крови вызывает сомнения в том, что определение DO_2 путем уравнения *Bora* получит когда-либо клиническое применение... [мои комментарии: *Lilienthal* и *Riley* в статье 1946 г. использовали предполагаемые величины PO_2 в смешанной венозной крови; новая методика катетеризации сердца позволяет получать образцы такой крови и заменять предполагаемые величины измеренными].

Marie Krogh блестяще обошла трудности, содержащиеся в уравнении *Bohr* и получила коэффициент легочной диффузии, используя CO ... Было очевидно, что определение DO_2 методом *Krogh* [мои комментарии: путем измерения DCO и расчета на его основе DO_2] представляет собой практичный и удобный для клинического использования метод измерения диффузионных свойств альвеолярной мембраны в норме и патологии.

В том же году к нашему коллективу присоединился *Robert Forster*, который принял участие в работах по применению нового инфракрасного измерителя для экспресс-анализа CO и нового масс-спектрометра для экспресс-анализа гелия. За сравнительно короткое время он вместе с *Fowler* и *Bates* модифициро-

вал методику *Krogh* и разработал быстрый и клинически удобный метод одиночного вдоха. В том же году *Filley* независимо от *Forster* опубликовал свой метод измерения СО.

Что мы получили в результате разработки клинического теста? Во-первых, мы узнали, что даже выдающиеся ученые могут ошибаться, но их ошибки часто становятся стимулом для важных открытий. Кроме того, мы узнали, что исследования серьезных физиологических проблем могут послужить основой для разработки практического клинического теста. Мы также увидели, как участие талантливых ученых в работе исследовательских лабораторий в военное время может дать превосходную основу для дальнейших научных разработок и, наконец, как в результате работы "беспристрастным судьей" блестящий ученый открыл новое научное направление.

Мы не узнали, зачем был нужен 35-летний перерыв между работами *Krogh* и разработкой клинического теста измерения DCO, который является неинвазивным и не требует катетеризации сердца. Самое простое объяснение заключается в том, что до 40-х гг. XX в. фундаментальная наука доминировала над клиническими исследованиями, и только отдельные

клиницисты были знакомы с физиологией. Однако *A.Krogh* и *Lindhard*, работавшие в той же лаборатории, что и *M.Krogh*, измерили легочный кровоток (сердечный выброс) двумя годами ранее, используя, в сущности, ту же неинвазивную методику (расчет потребления растворимого "инертного" газа оксида азота по снижению его концентрации в альвеолярной газовой смеси) и их тест, неоднократно модифицированный, использовался в 20-х, 30-х и 40-х гг. прошлого века, пока не был заменен прямым методом Фика.

Возможно, между 1925 г. и 1944 г. непосредственно состояние пульмонологии тормозило развитие легочных функциональных тестов. Происходило ли это из-за того, что в первой половине XX столетия пульмонология была, по сути, представлена только фтизиатрией, которая нуждалась больше в рентгенологических и бактериологических методах диагностики? Как бы то ни было, все мы, глубоко интересующиеся пульмонологией, должны задуматься о причинах долгого периода застоя в начале XX века, потому что "те, кто не помнят прошлого, обречены на его повторение".

Поступила 13.05.06
УДК 612.215.9+612.385