

Е.В. Бабарсков, А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов

ОКСИД УГЛЕРОДА В ВЫДЫХАЕМОМ ВОЗДУХЕ, МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМОВ ГЕНЕРАЦИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

NITRIC OXIDE IN THE EXHALED AIR

E.V. Babarskov, A.G. Chuchalin, Z.R. Aisanov

Resume

Theoretical way of calculation of endogenous carbon dioxide in the exhaled air in the case of its generation by bronchial epithelium or diffusion through alveolus proposed in the present study. It has been shown that mechanism of diffusion output through alveolus more adequately explains experimental data. It is supposed that experimental calculation of endogenous carbon dioxide could be improved by above mentioned way of calculation, that is important for differential diagnosis of asthma and interstitial lung diseases.

Резюме

Проведен расчет эндогенного оксида углерода в выдыхаемом воздухе в случае его генерации клетками бронхиального эпителия или диффузионного выделения в альвеолах. Показано, что механизм диффузионного выделения в альвеолах более адекватно описывает имеющиеся экспериментальные данные. Предполагается усовершенствовать способ экспериментального определения эндогенного оксида углерода с целью дифференциальной диагностики бронхиальной астмы и интерстициальных заболеваний легких.

Возрастающий интерес к разработке новых методов неинвазивной диагностики заболеваний легких обусловил проведение дальнейших исследований по определению различных биохимических маркеров в выдыхаемом воздухе. Установлено, что одним из таких маркеров, наряду с известным оксидом азота, является оксид углерода (СО), концентрация которого оказалась повышенной у больных бронхиальной астмой, саркоидозом, муковисцидозом и другими заболеваниями. Существующее представление о механизме образования СО в легких, по аналогии с оксидом азота, основано на гипотезе его ферментативного выделения клетками бронхиального эпителия под действием оксидантов в результате возникновения хронического воспаления.

Не углубляясь в биохимическую сущность процесса образования СО, установим место его выделения в легких: бронхи или альвеолы? Для этого проведем анализ зависимостей концентрации СО от объемной скорости выдоха и времени задержки дыхания, полученных в работе [3].

Очевидно, что в случае генерации СО в бронхах при условии постоянной интенсивности источника q_0 , концентрация C в выдыхаемом воздухе будет обратно пропорционально зависеть от объемной ско-

рости воздуха Q и прямо пропорционально от времени задержки дыхания T . Уравнение, связывающее эти величины, легко получается из условия баланса генерируемого и выдыхаемого количества СО и имеет вид:

$$c = q_0 \cdot \left(\frac{1}{Q} + \frac{T}{V_1 - V_0} \right), \quad (1)$$

где V_1 и V_0 — начальный и конечный объемы легких, соответственно.

Однако приведенные в работе [3] экспериментальные значения концентрации существенно отличаются от рассчитанных по уравнению (1). Так, при $T=0$ и увеличении скорости выдоха в эксперименте концентрация падает приблизительно вдвое медленнее расчетной.

Данное обстоятельство позволяет предположить, что выдыхаемый воздух насыщается СО не в бронхах, а уже в альвеолах. Анализ экспериментальной зависимости концентрации от времени задержки дыхания указывает на диффузионный механизм генерации СО, при котором интенсивность источника q_0 определяется известным законом Фика:

$$q = K \cdot (C_0 - C), \quad (2)$$

где K — коэффициент переноса;
 C_0 — равновесная (предельная) концентрация.

Для проверки принятого допущения произведем расчет концентрации CO в изменяющемся альвеолярном объеме путем решения уравнения динамического баланса:

$$\frac{dM}{dt} = K \cdot (C_0 - C) \quad (3)$$

где $M = C \cdot V$ — масса CO в текущем альвеолярном объеме V ($V_0 \leq V \leq V_1$).

Точное аналитическое решение этого уравнения относительно концентрации C в выдыхаемом воздухе было получено при следующих упрощающих условиях:

- вдох происходит с постоянной объемной скоростью Q_0 ;
- поступающий в альвеолярный объем атмосферный воздух мгновенно перемешивается, так что концентрация C равномерна по всему объему;
- выдох во время измерения происходит с постоянной объемной скоростью Q ;
- до проведения измерения дыхание было строго периодическим с постоянными объемными скоростями вдоха Q_0 и выдоха Q .

Концентрация как функция текущего альвеолярного объема V и объемной скорости выдоха Q имеет вид:

$$\frac{C}{C_0} = 1 - \alpha \cdot \left(\frac{V}{V_1}\right)^{\frac{K}{Q}} \quad (4)$$

где

$$\alpha = \frac{1}{1 + \frac{K}{Q_0}} \cdot \frac{1 - \delta^{1 + \frac{K}{Q_0}}}{1 - \delta^{1 + \frac{K}{Q_0} + \frac{K}{Q}}} \cdot e^{-\frac{K}{V_1} \cdot T} \quad (5)$$

$$\delta = \frac{V_0}{V_1}$$

Функция α учитывает предысторию дыхания, влияющую на концентрацию через остаточный объем V_0 , и определяет ее зависимость от времени задержки T . Для проведения конкретных расчетов по формулам (4), (5) необходимо знать параметры K и C_0 , которые можно вычислить, если известны экспериментальные значения концентрации при определенных значениях времени задержки. Например, при

$T = T_1, C = C_1$; $T = T_2, C = C_2$; $T = T_3, C = C_3$; тогда, используя формулы (4), (5), получаем соотношение:

$$\frac{C_3 - C_1}{C_2 - C_1} = \frac{e^{-\frac{K}{V_1} \cdot T_3} - e^{-\frac{K}{V_1} \cdot T_1}}{e^{-\frac{K}{V_1} \cdot T_2} - e^{-\frac{K}{V_1} \cdot T_1}}, \quad (6)$$

В работе [1] определены значения концентрации при $T_1 = 0$ с, $T_2 = 10$ с, $T_3 = 30$ с, что позволяет после несложных преобразований из уравнения (6) получить:

$$\begin{cases} \frac{K}{V_1} = -\frac{\ln X}{T_2} \\ C_0 = \frac{C_2 - C_1 \cdot X}{1 - X} \end{cases}, \quad (7)$$

где

$$X = -0,5 + \sqrt{0,25 + \frac{C_3 - C_2}{C_2 - C_1}}$$

Подставляя конкретные значения концентрации, находим

$$\frac{K}{V_1} = 1,06$$

$C_0 = 4,36$ ррт — в норме и $C_0 = 11,0$ ррт при бронхиальной астме.

Как следует из формулы (4), концентрация CO в выдыхаемом воздухе является монотонно возрастающей функцией выдыхаемого объема, поэтому при экспериментальных исследованиях с целью повышения воспроизводимости результатов измерений целесообразно определять интегральное, т.е. усредненное по всему объему, значение концентрации:

$$\bar{C} = \frac{\int_{V_0}^{V_1} C dV}{V_1 - V_0}, \quad (8)$$

Производя интегрирование находим:

$$\frac{\bar{C}}{C_0} = 1 - \alpha \cdot \frac{1 - \delta^{1 + \frac{K}{Q}}}{1 + \frac{K}{Q}}, \quad (9)$$

Используя полученные соотношения, были выполнены расчеты относительных концентраций CO в выдыхаемом воздухе при следующих значениях основных определяющих параметров:

- минимальный объем легких, $V_0 = 2$ л;

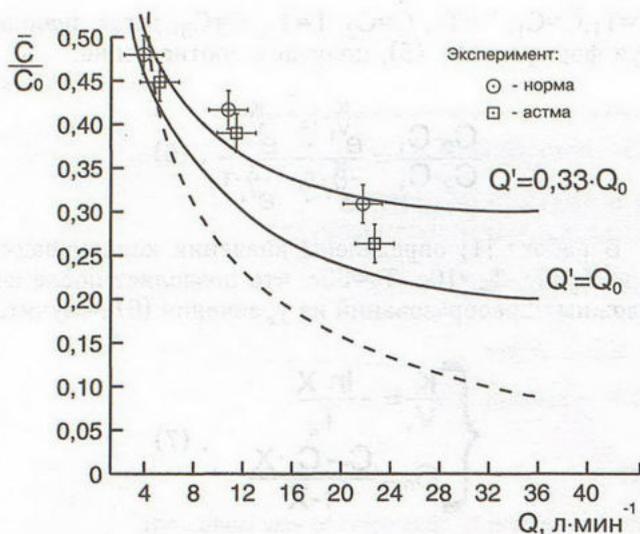


Рис. 1. Зависимость относительной концентрации CO от объемной скорости выдоха.

- максимальный объем легких, $V_1=6$ л;
- объемная скорость вдоха, $Q_0=60$ л·мин⁻¹;
- объемная скорость выдоха до начала измерений, $Q'=Q_0$ и $Q'=0,33 Q_0$.

На рис. 1 представлена зависимость относительной интегральной концентрации от объемной скорости выдоха (сплошные линии). На этом же рисунке представлены расчетные значения концентрации по формуле (1) (пунктирные линии) и экспериментальные значения концентрации в норме и при бронхиальной астме, нормированные на соответствующие значения равновесной концентрации C_0 . Как видно, нормированные экспериментальные значения концентрации в норме и при бронхиальной астме практически совпадают между собой в пределах допустимых ошибок измерения, а их зависимость от объемной скорости выдоха достаточно хорошо описывается принятой нами диффузионной моделью выделения CO в альвеолах (относительные отклонения не превышают 20%). При этом расхождение между расчетными и экспериментальными данными могло быть и меньше, если строго регламентировать дыхательный маневр не только при проведении измерений, но и за несколько дыхательных циклов до этого. Чего нельзя сказать о модели бронхиального выделения CO, в рамках которой расчетные и экспериментальные значения концентрации различаются в 2—2,5 раза.

На рис. 2 представлены зависимости относительной поточной концентрации как функции относительного выдыхаемого объема

$$\bar{V} = \frac{V_1 - V}{V_1 - V_0}$$

построенные по формулам (4), (5) при различных объемных скоростях выдоха (сплошные линии). Вид-

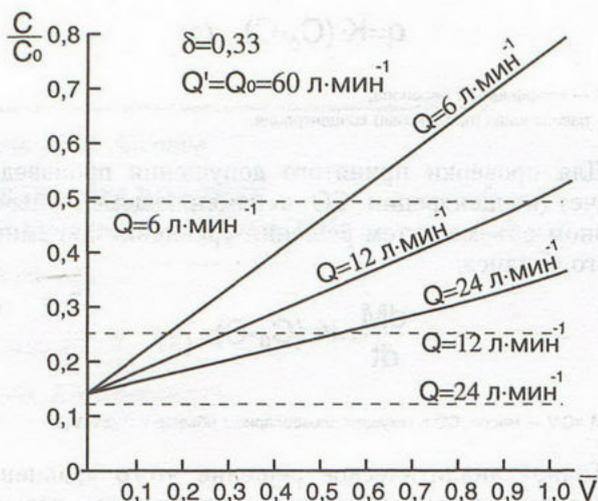


Рис. 2. Зависимость относительной поточной концентрации CO от величины относительного выдыхаемого объема.

но, что концентрация приблизительно линейно возрастает с увеличением выдыхаемого объема, причем скорость роста концентрации находится в обратной зависимости от объемной скорости выдоха, так при скорости выдоха $Q=24$ л·мин⁻¹ концентрация в конце выдоха превышает начальную примерно в 2,5 раза, а при скорости выдоха $Q=6$ л·мин⁻¹ это превышение является уже 5-кратным. Иная картина наблюдается в результате расчета концентрации по формуле (1) при $T=0$, описывающей выделение CO в бронхах с постоянной интенсивностью источника (пунктирные линии). В случае постоянной объемной скорости выдоха концентрация оказывается не зависящей от величины выдыхаемого объема.

Отмеченные закономерности могут быть положены в основу экспериментального обоснования механизма генерации CO в легких, для этого достаточно разделить выдыхаемый с постоянностью скоростью объем на две равные части, допустим, отбирая его в две разные емкости, и отдельно измерить среднюю концентрацию в каждой из них. Если в результате измерений, выполненных, допустим, при объемной скорости выдоха $Q=6$ л·мин⁻¹, концентрация во второй части выдыхаемого объема будет приблизительно вдвое превышать концентрацию в первой части, то это явится свидетельством диффузионного механизма выделения CO в альвеолах, так как при выделении в бронхах измеренные концентрации должны быть приблизительно одинаковы.

На рис. 3 представлены зависимости относительной интегральной концентрации от времени задержки дыхания, рассчитанные по формулам (4) — (9) (сплошные линии), по формуле (1) (пунктирные линии) и экспериментальные значения, приведенные в работе [3], нормированные на соответствующие значения равновесных концентраций. Как видим, экспериментальные данные, полученные на здоровых лю-

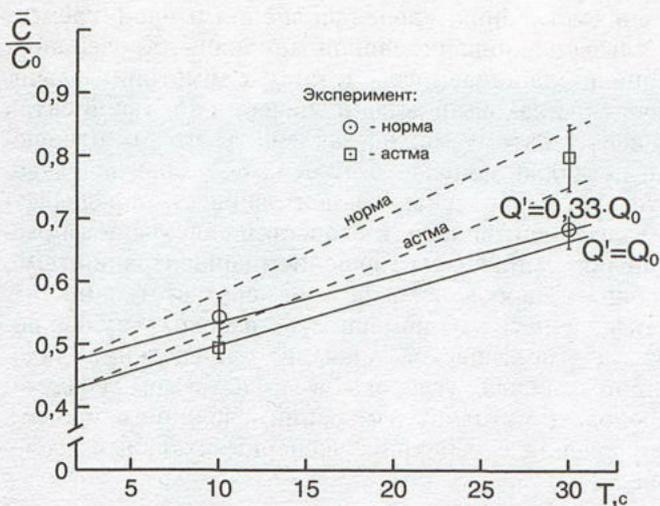


Рис. 3 Зависимость относительной концентрации СО от времени задержки дыхания.

дых, идеально описываются моделью диффузионного выделения СО в альвеолах. В случае бронхиальной астмы подобного соответствия не наблюдается из-за существенного превышения экспериментального значения концентрации над расчетным при большом времени задержки, что может объясняться неадекватностью условий эксперимента и принятых при проведении расчетов.

Действительно, расчеты были выполнены при величине объемной скорости выдоха $Q=6$ л·мин⁻¹ и величине выдыхаемого объема $V_1-V_0=4$ л. Следовательно, время измерения концентрации должно составлять 40 с и если прибавить к нему максимальное время задержки дыхания $T=30$ с, то полное время дыхательного маневра должно равняться 70 с, что вряд ли могло быть реализовано в эксперименте. Скорее всего в эксперименте анализировалась лишь часть выдыхаемого воздуха, а как показано выше, результаты измерений зависят от того, было это сделано в начале или в конце выдоха, что в работе [3] не оговаривается.

Модель бронхиального выделения СО дает результаты, не столь сильно отклоняющиеся от эксперимента, как в случае потоковой зависимости концентрации, однако при большом времени задержки дыхания расчетное значение концентрации в норме заметно превышает ее экспериментальное значение (приблизительно на 20%) с тенденцией увеличения расхождения по мере роста времени задержки.

Проведенный математический анализ показывает, что наилучшую теоретическую интерпретацию экспериментальных данных дает модель диффузионного выделения СО в альвеолах, представленная соотношениями (4) — (9). К тому же заметим, что явление диффузии СО в легких широко используется на практике для экспериментального определения так называемой "диффузионной способности легких"

или "трансфер-фактора" T_L . Суть этого метода заключается в измерении относительной величины падения концентраций СО в модельной газовой смеси, вводимой в легкие пациента, в результате задержки дыхания на определенный промежуток времени. Оксид углерода выбран в качестве маркерного газа из-за его высокой степени сродства к гемоглобину, и при начальных концентрациях порядка 0,1% или 10³ ррт, значительно превышающих предельный уровень эндогенного СО, в период измерения имеет место стабильный односторонний поток маркерного газа через альвеолярно-капиллярную мембрану из воздуха в кровь с образованием достаточно устойчивого соединения — карбоксигемоглобина.

Установим связь между используемым нами коэффициентом переноса K и общепринятым трансфер-фактором T_L . Как следует из уравнения (3), на этапе задержки дыхания, концентрация определяется формулой:

$$\frac{C}{C_0} = 1 - \left(1 - \frac{C_1}{C_0}\right) \cdot e^{-\frac{K}{V_1} \cdot t}, \quad (10)$$

где C_1 — начальное значение концентрации при $t=0$.

При экспериментальном определении трансфер-фактора имеет место условие:

$$C_1 > C \gg C_0$$

и формула (10) может быть преобразована к виду:

$$\frac{C}{C_1} \approx e^{-\frac{K}{V_1} \cdot t}, \quad (11)$$

С другой стороны, международные рекомендации по измерению трансфер-фактора [1] основаны на следующем соотношении между измеряемыми величинами:

$$\frac{C}{C_1} \approx e^{-\frac{T_L}{3,5V_A} \cdot t}, \quad (12)$$

где V_A — альвеолярный объем.

В результате, после сопоставления выражений (11) и (12) получаем:

$$\frac{T_L}{V_A} \approx 3,5 \cdot \frac{K}{V_1}, \quad (13)$$

при этом приведенные величины имеют следующие размерности:

$[T_L]=\text{мл} \cdot \text{мин}^{-1} \cdot \text{мм рт. ст.}^{-1}$, $[K]=\text{л} \cdot \text{мин}^{-1}$, $[V_A]=[V_1]=\text{л}$.

Подставляя в соотношение (13), вычисленное ранее на основе экспериментальных данных работы [1], значение $K/V_1=1,06$, находим, что в

норме $T_L/V_A=3,7$, и если $V_A=6$ л, то $T_L=22,2$ мл·мин⁻¹·мм рт.ст.⁻¹. Полученное значение трансфер-фактора находится в хорошем соответствии с его экспериментальными значениями, измеряемыми с помощью современного оборудования [2].

Установленная аналогия между коэффициентом переноса K и трансфер-фактором T_L свидетельствует об общности определяющих их механизмов на молекулярно-кинетическом уровне, в частности, равновесное значение концентрации эндогенного СО определяется условием баланса потоков из кровеносных капилляров в альвеолы и из альвеолярного воздуха в кровь за счет связывания с гемоглобином. Следовательно, коэффициент переноса должен быть пропорционален концентрации гемоглобина C_H :

$$K=K_0 \cdot C_H \quad , (14)$$

Коэффициент пропорциональности K_0 зависит от проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, кровенаполнения и скорости связывания СО с гемоглобином. Если предположить, что обратный поток эндогенного СО из капилляров в альвеолы определяется диссоциацией или ферментативным разрушением карбоксигемоглобина, содержание которого в норме у некурящих людей может достигать приблизительно 2% [4], то с учетом (14) равновесная концентрация C_0 , должна определяться выражением:

$$C_0 = \frac{K_1 C_{CH}}{K_0 C_H} \quad , (15)$$

где C_{CH} — концентрация карбоксигемоглобина.

Коэффициент K_1 зависит от скорости распада карбоксигемоглобина, кровенаполнения и проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Кровенаполнение и проницаемость, в силу симметрии задачи, вносят одинаковый вклад в значения коэффициентов K_0 и K_1 , поэтому можно заключить, что их отношение не должно зависеть от этих факторов и, следовательно, равновесная концентрация C_0 определяется только соотношением скоростей связывания и разрушения, а также соотношением концентраций гемоглобина и карбоксигемоглобина, соответственно.

Выявленные закономерности позволяют лучше понять диагностическое значение определения эндогенного оксида углерода в выдыхаемом воздухе, обосновать методику измерений и конкретизировать направления дальнейших экспериментальных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коутс Д., Чинн Д., Кваньер Ф. и др. Стандартизация измерения трансфер-фактора (диффузионной емкости) // Пульмонология. — 1993. — Прил. — с. 46—58.
2. Cherniak A., Avdeeva O., Chuchalin A. The comparison single breath transfer factor to intra breath transfer factor in patients with interstitial lung diseases // Eur. Respir. J. — 1997. — Vol. 10. — Suppl. 25. — P. 180.
3. Kharitonov S.A., Paredi P., Barnes P.J. Methodological aspects of exhaled carbon monoxide measurements as a possible non-invasive marker of oxidative stress: influence of exhalation flow, breath holding and ambient air // Ibid. — 1998. — Vol. 12. Suppl. 28. — P. 128.
4. Puente-Maestu L., Bahonza N., Perez M.C. et al. Consequences of carbon monoxide from tobacco smoke on hemoglobin // Ibid. — 1997. — Vol. 10. Suppl. 25. — P. 63.

Поступила 15.09.99

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.2-002.5-036.21-07

В.И. Репик, В.И. Чуканов

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ЛЕЧЕНИЕ

Медицинский центр Управления делами Президента Российской Федерации,
Центральный НИИ туберкулеза РАМН, г. Москва

ACTUAL PROBLEMS OF RESPIRATORY TUBERCULOSIS: EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, CLINICAL FEATURES, TREATMENT

V.I.Repik, V.I.Chukhanov

Summary

Statistic data of respiratory tuberculosis epidemiology in Russian Federation and in Moscow are shown in the article. A special attention is given to early detection of tuberculosis in general practice including a minimal obligatory diagnostic set with direct microscopy of sputum smear and its staining by Zihl-Nilsen method, chest X-ray examination, tuberculin testing of children and adolescents.