Модель мукоцилиарной очистки легких

Г.В.Федорович

ООО "НТМ-Защита": 115201, Москва, Каширское шоссе, 22, корп. 4, стр. 7

Резюме

При современном уровне понимания процессов очистки воздуха в легких актуальна задача перехода от качественного, словесного описания к построению количественных математических моделей, при помощи которых должны быть описаны как процессы осаждения пыли на стенках бронхов, так и очистка бронхов от осевших частиц. Осаждение частиц наиболее эффективно за счет инерционных эффектов при движении по криволинейным траекториям в самозакрученных вихревых потоках воздуха. Этот механизм, отличающийся тем, что осаждение происходит за несколько циклов вдох-выдох, эффективен для частиц диаметром > 1–2 мкм. *Целью* конструирования модели очистки легких является проверка соответствия действующих санитарно-гигиенических нормативов современным представлениям о возможностях мукоцилиарной системы. *Материалы и методы.* Для этого известная морфометрическая модель трахеобронхиального дерева дополнена математической формулировкой задачи о пространственно-временны́х распределениях потоков секрета в нем. *Результаты.* По результатам анализа максимальных возможностей мукоцилиарной эскалации оцениваются допустимые значения массовой концентрации пыли в воздухе рабочей зоны, близкие к действующим санитарно-гигиеническим нормативам. *Заключение.* Продемонстрирована важность учета временны́х характеристик мукоцилиарной эскалации пыли, осевшей в легких. Установлено существование режима накопления частиц в легких, обусловленного недостатком времени очистки при периодическом пылевом воздействии. Защита временем при таком воздействии должна реализовываться не за счет уменьшения времени рабочей смены, а за счет увеличения интервалов между сменами. Для полноценной очистки легких после вдыхания пылевых частиц диаметром < 4 мкм необходимо несколько суток. Именно таким должен быть интервал между рабочими сменами.

Ключевые слова: легкие, мукоцилиарная очистка, осаждение частиц, транспорт частиц, дескриптивное моделирование.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-2-222-230

Model of mucociliary clearance of lungs

G.V.Fedorovitch

LLC "NTM-Zashchita": 22, build. 4 / 7, Kashirskoe av., Moscow, 115201, Russia

Summary

The aim of this study was development of a model of the lung clearance in order to test an accordance of current sanitary regulations to recent view on mucociliary clearance capacity. *Methods.* We used a statistical morphometric model of the tracheobronchial tree. The model parameters were chosen to fit for experiments on slowly clearance of the lungs from calibrated-size aerosols. *Results.* The improved model of the tracheobronchial tree permits assessment of the maximal mass transported by the mucociliary escalator. An accumulation phase has been found which is due to a lack of time for the airway clearance in subjects regularly exposed to the air dust. Moreover, dust exposure standardization should consider not only the air pollution level but duration of pollutant air exposure and time intervals between shifts. The latter should be long enough to eliminate dust particles out of deep (in accordance to the particle size) parts of the tracheobronchial tree. *Conclusion.* These data could be useful for determination of acceptable air pollution and shift work scheduling.

Key words: lungs, mucociliary clearance, particle deposition, particle transport, descriptive modeling.

Очистка вдыхаемого воздуха от механических примесей осуществляется при взаимодействии ряда механизмов. В монографии [1] выделены и описаны основные из них, непосредственно направленные на элиминацию вредоносных веществ. Наиболее важными являются отложение вдыхаемых частиц в дыхательных путях и мукоцилиарный клиренс осевших частиц. Средний объем суточной вентиляции легких взрослого человека составляет 15–20 тыс. л. Весь этот воздух в кондуктивных отделах трахеобронхиального дерева (ТБД) согревается, увлажняется, очищается от примесей – неорганических и органических частиц животного и растительного происхождения, аэрозолей, пыли и дыма. Воздух, достигающий респираторного отдела ТБД, практически очищен. Нарушения в работе механизма очистки играют немалую (а часто и ведущую) роль в патогенезе многих болезней органов дыхания, поэтому актуальными и чрезвычайно важными являются понимание этого механизма, развитие методов диагностики состояния и прогнозирование различных эффектов воздействия (включая лечебные) на него.

Существенный прогресс в этой области достигнут в последние десятилетия, в т. ч. в связи с выходом монографии [1], в которой дано практически полное (на современном этапе) описание механизмов осаждения пылевых частиц и их последующего выведения, факторов, влияющих на эти процессы в норме, и патологии. Достигнутый уровень понимания процессов в легких делает актуальной задачу перехода от качественного, словесного описания к построению количественных математических моделей очистки вдыхаемого воздуха от механических примесей. Такие модели необходимы, например, при нормировании пылевых нагрузок на органы дыхания работника, т. е. при определении допустимых уровней суммарной экспозиционной дозы пыли, которую работник вдыхает за период профессиональ-

ного контакта с пылью. Кроме решения прикладных задач, этот переход позволит по-настоящему проникнуть в существо исследуемых процессов и явлений, обеспечит более точный и логически строгий метод анализа. Конструирование адекватных математических моделей позволяет проводить клинические исследования таким образом, чтобы они приводили к значимым выводам, экономили время и силы, легко интерпретировались и давали ясные результаты.

Модели процессов оседания частиц на стенках дыхательных путей легких разрабатываются достаточно интенсивно во многих работах [2–4]. По-видимому, наиболее эффективно инерционное осаждение частиц, движущихся по криволинейным траекториям в самозакрученных вихревых потоках воздуха [3]. Определяющим здесь является эффект центробежного выноса аэрозолей на периферию потока воздуха в дыхательных путях. Частицы больших диаметров (> 10 мкм) захватываются в верхних дыхательных путях – трахее, зональных внелегочных бронхах, внутрилегочных субсегментарных бронхах. Частицы диаметром > 4 мкм практически достоверно захватываются до респираторного отдела. Этот механизм, отличающийся тем, что осаждение происходит за несколько циклов «вдох–выдох», эффективен даже для частиц диаметром 1–2 мкм. Только частицы размером < 1 мкм могут проникать в респираторные (альвеолярные) отделы легких, но и для них коэффициент очистки составляет > 1 порядка. Эти данные свидетельствуют о высокой эффективности инерционного осаждения частиц как механизма фильтрации воздуха в легких от пыли.

Основным механизмом очистки самого «фильтра» является мукоцилиарная очистка (выведение, эскалация). Он сводится к движению (вместе с захваченными частицами) слоя трахеобронхиального секрета (ТБС), выстилающего стенки дыхательных путей, по направлению к трахее. Проксимальная мукоцилиарная эскалация в дыхательных путях начинается в терминальных бронхиолах и доходит до гортани.

Целью моделирования очистки легких является проверка соответствия действующих санитарно-гигиенических нормативов современным представлениям о возможностях мукоцилиарной системы. Для этого необходимо решить несколько задач:

- известная морфометрическая модель ТБД Э.*Вейбеля* должна быть дополнена математической постановкой задачи о пространственно-временны́х распределениях потоков ТБС в генерациях ТБД;
- необходим анализ максимальных возможностей мукоцилиарной эскалации для оценок допустимых значений массовой концентрации пыли в воздухе рабочей зоны, результаты должны быть сопоставлены с действующими санитарно-гигиеническими нормативами;
- должна быть оценена роль временны́х характеристик мукоцилиарной эскалации пыли, осевшей в легких, и связанных с этим возможных эффектов накопления частиц в легких, обусловленных недостатком времени очистки при периодическом пылевом воздействии;
- следует оценить относительную эффективность защиты временем при периодическом пылевом воздействии за счет уменьшения времени рабочей смены или за счет увеличения интервалов между сменами; здесь же определяется интервал между рабочими сменами, необходимый для полноценной очистки легких после вдыхания пылевых частиц в зависимости от их диаметра.

Материалы и методы

Морфофункциональные и клеточные основы мукоцилиарной системы, ее развитие и регуляция подробно описаны, например, в главах 3 и 5 монографии [1]. Рассмотрим те характеристики строения и физиологические особенности этой системы, которые используются в модели мукоцилиарной очистки легких от осевших пылевых частиц.

Морфометрическая модель ТБД и ее модификации

Впервые модель ТБД, позволяющая рационально структурировать описание различных отделов дыхательной системы легких, представлена *Э.Вейбелем* [5]. Модель предполагает последовательное деление каждого дыхательного пути на 2. При этом сохраняется самоподобие (фрактальность) структуры ТБД. Сама по себе эта модель не содержит чего-либо революционного, однако в разделе книги «Геометрия и размеры воздухоносных путей кондуктивной (воздухопроводящей) и транзиторной (переходной) зон» прослеживается детальное соответствие данных реальных измерений человеческих легких и их оценок из фрактальной модели.

Количество N_i ветвей i-той генерации задается формулой:

$$N_i = 2^i.$$

Бронхи различных порядков, начиная от главного бронха, служащие для проведения воздуха при дыхании, составляют ТБД *(arbor bronchidlis)*. У человека генерации дыхательных путей (реально – до 19-го порядка) относятся к 4 анатомическим областям (легочным зонам):

- нулевой порядок – трахея;
- бронхиальные ветви (генерации 1–16-го порядков) относятся к кондуктивной (воздухопроводящей) зоне; в них включены бронхи (1–4-й порядок), бронхиолы (4–15-й порядок) и терминальные бронхиолы (16-й порядок);
- после генерации 16-го порядка берут начало транзиторная (переходная) и респираторная зоны; их основные отделы представлены респираторными бронхиолами (17–19-й порядок) и альвеолярными ходами; респираторные (дыхательные) бронхиолы играют еще воздухопроводящую роль, а альвеолярные ходы – уже газообменную.

Здесь и далее используются понятия ветвей ТБД и генераций. Каждая генерация представляет собой всю совокупность ветвей ТБД с одинаковым номером деления. Это различие необходимо иметь в виду

при рассмотрении в ТБД потоков воздуха и ТБС. При переходе от одной ветви к другой потоки терпят разрыв (из-за деления каналов), а при переходе от одной генерации к другой – нет, т. к. должно выполняться условие сохранения массы (воздуха или ТБС).

Диаметры d_i ветвей ТБД различных генераций (во всяком случае бронхи и бóльшая часть бронхиол) удовлетворительно аппроксимируются следующей зависимостью:

$$d_i = d_0 \cdot 2^{-i/3}. \quad (1)$$

Длины ветвей l_i принимаются равными 3 диаметрам.

Классическая модель Э.Вейбеля позволяет объединить детализированные описания процессов в отдельных каналах ТБД в единую систему, создать картину работы легких как целого органа. Эта модель (с некоторыми модификациями) до настоящего времени используется в качестве основания современной систематизации дыхательных путей легких.

С появлением более точных методов исследования морфометрической структуры ТБД, в частности – компьютерной томографии высокого разрешения, стали развиваться более реалистические модели. Одна из целей – привести структуру модели в соответствие с изображениями реальных легких [6–8]. В этих работах учитывается, что деление ветвей реального ТБД отличается от идеального парного ветвления и, начиная с I поколения – долевых бронхов, появляется трихотомическое деление, а также разветвление в форме неправильной дихотомии (когда дочерние бронхи существенно различаются в диаметре). В отличие от симметричной модели *Э.Вейбеля*, более реалистическая статистическая модель [9] асимметрична и присваивает рекуррентный индекс, длину и диаметр индивидуально для каждой генерации ТБД.

Помимо внутренних причин – стремления к построению все более реалистических моделей, переход к асимметричным статистическим моделям позволяет лучше описывать измеряемые характеристики легких – динамическое сопротивление легких и эластичность легочной ткани [10]. Кроме того, с использованием таких моделей в работах [11, 12] описан наблюдаемый эффект аномально длительного (> 1 суток) удержания ингалированных частиц. В упомянутой работе [10] даны параметры модели, подобранные для максимального соответствия модельного ТБД с реальной анатомической структурой (*image-assisted modeling*). Данные из этой работы по средним значениям диаметров ветвей различных генераций ТБД приведены точками на рис. 1.

Видно, что с помощью зависимости (1) с $d_0 = 1{,}4$ см неплохо описываются результаты моделирования вплоть до 11-й генерации, т. е. бронхи и бóльшая часть бронхиол. При этом диаметры терминальных бронхиол в ≈ 2 раза занижены по сравнению с данными статистической модели [10]. Для первоначальных оценок соотношение (1) можно использовать и для $i > 11$, при необходимости диаметры

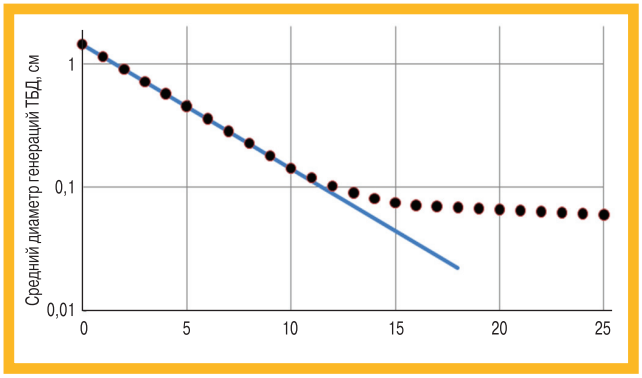

Рис. 1. Интерполяция данных по диаметрам первых 11 генераций зависимостью (1)
Figure 1. Interpolation of the airway diameter data to 11 bronchial generations

ветвей в этой части ТБД следует уточнять в соответствии с [10].

Если морфометрическую модель предполагается использовать для описания очистки легких от осевших частиц пыли, то значимым представляется введение в эту модель характеристик механизмов очистки. В число последних входят 2 важнейших – скорости производства и скорости эскалации ТБС в различных отделах ТБД.

Данные о мукоцилиарной эскалации в легких человека

Непрерывный покров ТБС состоит из свободно переплетенных гликопротеиновых нитей и транспортируется на кончиках ресничек. ТБС секретируется бокаловидными клетками, его движение вызывается скоординированными мерцательными колебаниями эпителиальных ресничек. Реснитчатые (цилиарные) клетки рассеяны среди клеток Клара, эпителиальных серозных клеток, K-клеток, глобул лейкоцитов и редких базальных клеток. Реснички колеблются в менее вязкой жидкости, которая, как полагают, состоит из сыворотки транссудата и выделений из клеток Клара.

Общий объем ТБС, который вырабатывается (и выводится) в легких, составляет величину $Y \approx 10$ мл в сутки (10^{-4} см^3 / с), однако в результате как острых, так и длительных хронических воспалительных отеков слизистой оболочки и других процессов нарушения слизеобразования в легких, этот объем может возрастать в ≤ 10 раз – до $Y_{max} \approx 100$ мл в сутки (10^{-3} см^3 / с). Наблюдается общая закономерность: от главных (проксимальных) бронхов к мелким (дистальным) бронхам снижается количество желез, бокаловидных клеток [1]. Можно предположить, что с этим связано снижение производства ТБС с ростом номера генерации.

В каждой из цилиарных клеток, осуществляющих мукоцилиарную эскалацию, содержится ≈ 200 ресничек. Они совершают 230–260 колебательных движений в минуту (≈ 4 в секунду). Длина ресничек ≈ 7 мкм ($7 \cdot 10^{-4}$ см) приблизительно равна толщине слоя ТБС. Произведение длины на частоту дает оценку характерной скорости мукоцилиарной эскалации ≈ $3 \cdot 10^{-3}$ см / с (≈ 2 мм / мин). Характерное

время выведения осевших частиц составляет часы (до 1 суток). Это средняя величина по ТБД.

Скорость эскалации ТБС в различных частях ТБД различна. Выше всего она в трахее. В бронхах респираторного отдела она снижается на порядок. Это связано с различиями функций этих отделов: крупные бронхи выполняют роль воздухопроведения, а мелкие обеспечивают (подобно насосам) поток воздуха. Соответственно, от главных (проксимальных) бронхов к мелким (дистальным) бронхам снижается высота эпителия, но увеличивается количество мышечных волокон.

По техническим причинам непосредственному наблюдению доступен только верхний отдел (трахея) легких [13–16].

В экспериментах с использованием различной техники получены значения скорости эскалации ТБС в трахее в диапазоне от 3,6 до 21,5 мм / мин:

- по данным о движении радиоактивных частиц в трахее [13]: 12 мм / мин ≈ 2 • 10^{-2} см / с;
- аналогичные измерения с ингаляцией радиоактивных частиц и последующим отслеживанием по изображению, даваемому γ-камерой [14]: 5,5 мм / мин ≈ 10^{-2} см / с. В работе [14] отслеживались движение частиц в главных бронхах. В них скорость снижается почти в 2 раза – до 2,4 мм / мин (≈ 4 • 10^{-3} см / с);
- интерпретация результатов с ингаляцией и последующей очисткой легких [15]. В трахее скорость может меняться в пределах 1,7–8,1 мм / мин ≈ 0,3–1,3 • 10^{-4} см / с. В использованной модели предполагалось снижение этой скорости на ≈ 3 порядка в терминальных бронхиолах.

Заключения по мукоцилиарной эскалации в дистальных отделах легких человека – результат решения обратной задачи как по скорости производства ТБС, так и по скорости ее выведения. Наблюдения здесь единичны [16]. Общие закономерности аналогичны наблюдаемым для производства ТБС: эффективность работы ресничек цилиарного аппарата, определяющая скорость транспорта, снижается от проксимальных отделов дыхательных путей к дистальным. Эти утверждения подтверждаются изучением анатомических особенностей ТБД: чем дистальнее, тем реснички клеток короче и реже. Наибольших размеров и плотности они достигают в больших воздушных путях [1].

Основным источником данных для построения моделей мукоцилиарной эскалации являются ингаляционные эксперименты. Анализ результатов таких экспериментов позволил наработать некоторые представления, успешно использующиеся для объяснения основных особенностей мукоцилиарной эскалации. Следует отметить модель, предложенную в [11] и развитую в работах [12, 17]. В [17] приводятся подробные данные по скоростям движения ТБС в дистальных отделах ТБД. Эти данные приведены на рис. 2 (точки).

Использовалась статистическая морфометрическая модель ТБД. Параметры модели подбирались для наилучшего согласования с экспериментами по

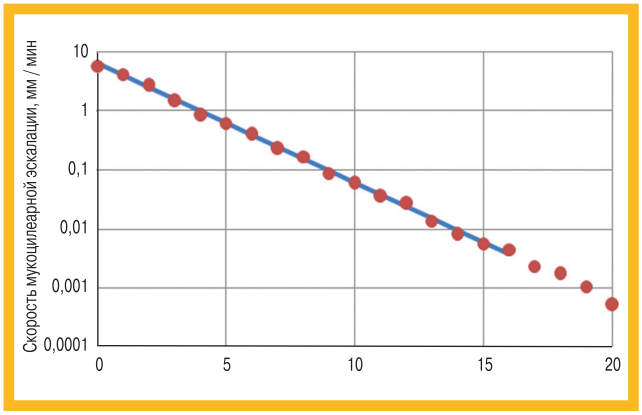

Рис. 2. Распределение скоростей по генерациям ТБД
Figure 2. Flow distribution in bronchial tree

медленной очистке легких от аэрозолей калиброванных размеров. Детерминистская модель [18] приводит к близким результатам (сплошная линия на графике). Они хорошо интерполируются зависимостью:

$$v_i = v_0 \cdot 2^{-2i/3}. \quad (2)$$

По данным [11] для трахеи принимается величина скорости эскалации v_0 = 6,3 мм / мин (≈ 10^{-2} см / с).

Дополнение модели *Э.Вейбеля* описанием потоков ТБС

Для оценок мукоцилиарных потоков в ветвях различной генерации ТБД стоит использовать балансные соображения и некоторые достаточно правдоподобные предположения относительно параметров, определяющих их величину. Обозначим через J_i объемный поток ТБС на выходе из канала i-той генерации. Очевидно, что:

$$J_i = 2 \cdot J_{i+1} + S_i \cdot \gamma_i, \quad (3)$$

где $S_i = \pi \cdot d_i \cdot l_i$ – площадь внутренней поверхности канала i-той генерации; $l_i \approx 3 \cdot d_i$ – длина канала (в 3 раза больше диаметра, как и в [5]); γ_i – удельная (на единицу площади) скорость производства ТБС в канале i-той генерации.

На выходе из ТБД суммарный объемный поток ТБС равен его суммарной продукции в ТБД: $J_0 \approx 10^{-3} - 10^{-4}$ см^3 / с. Площадь S_i внутренней поверхности канала в рамках предположения (1) записывается в виде:

$$S_i = S_0 \cdot 2^{-2i/3}, \quad (4)$$

где $S_0 \approx 20$ см^2 – площадь внутренней поверхности нулевой ветви ТБД (трахеи).

Если задаться какой-либо моделью изменения (с номером генерации i) производства ТБС γ_i, то формулу (3) можно рассматривать как рекуррентное соотношение и последовательно определять потоки в генерациях с возрастающими номерами:

$$J_{i+1} = (J_i - Si \cdot \gamma_i)/2\,. \quad (5)$$

Решение уравнения (5) следует искать в виде:

$$J_i = J_0 \cdot K_i \cdot 2^{-i}. \quad (6)$$

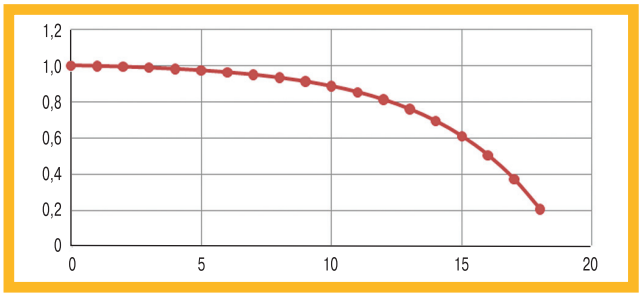

Рис. 3. Распределение высоты слоя ТБС по генерациям ТБД
Figure 3. Distribution of bronchial mucus thickness in bronchial tree

Если предположить постоянство производства ТБС во всех генерациях: $\gamma_i = const = \gamma$, то с учетом дополнительного условия существования генерации с номером i = I, после которой ТБС не выделяется ($K_{I+1} = 0$), для коэффициента K_i имеем:

$$K_i = (2^{(1+I)/3} - 2^{i/3}) / (2^{(1+I)/3} - 1). \quad (7)$$

Рассмотрим вопрос о том, что в модель распределения потоков ТБС по генерациям ТБД вносят данные об их скоростях (см. рис. 2). Если принять толщину слоя ТБС в i-той генерации ТБД = h_i, то для обеспечения потока J_i на выходе из этой генерации необходима скорость, определяемая уравнением:

$$J_i = \pi \cdot d_i \cdot h_i \cdot v_i . \quad (8)$$

Принимая распределение скоростей (2) по ветвям ТБД, можно оценить толщину h_i слоя ТБС. Подставляя в (8) зависимости (1), (2), (6), получим:

$$h_i = h_0 \cdot K_i, \quad (9)$$

где под $h_0 \approx 7$ мкм ($7 \cdot 10^{-4}$ см) подразумевается высота слоя ТБС в трахее. Это соотношение придает конкретный смысл эмпирически введенному коэффициенту K_i: с его помощью описывается распределение высоты слоя ТБС по генерациям ТБД. Это распределение дано на рис. 3. Распределение согласуется с отмеченной анатомической особенностью – убывание высоты слоя ТБС при переходе от проксимальных к дистальным отделам ТБД. Высота слоя ТБС меняется в ≤ 2 раза на уровне терминальных бронхиол. Приблизительно такое убывание толщины слоя ТБС отмечено в главе 3 монографии [1].

С помощью приведенных характеристик механизма мукоцилиарной эскалации даются достаточно адекватные оценки реальных потоков ТБС. Например, на выходе из нулевой генерации ТБД (трахеи) скорость оценивается при использовании данных непосредственных измерений [11]:

$$v_0 \approx 6 \text{ мм / мин} = 10^{-2} \text{ см / с}.$$

Принимая диаметр $d_0 \approx 1{,}4$ см и толщину слоя $h_0 \approx 7 \cdot 10^{-4}$ см, получим оценку потока $J_0 \approx 3 \cdot 10^{-5}$ см^3 / с (≈ 3 мл в сутки). Этот результат по порядку согласуется с приведенными средними значениями для здорового человека. Возможный диапазон изменения скорости $v_0 \leq 21{,}5$ мм / мин приводит к соответствующей оценке потока $J(0) \approx 10^{-4}$ см^3 / с (10 мл в сутки).

Если объединить соотношения (6), (8), то при помощи дополненной модели *Э.Вейбеля* оценивается максимально возможный массоперенос в системе мукоцилиарной очистки отдельных ветвей ТБД различных генераций. Если учесть, что количество ветвей i-той генерации равно 2^i, то распределение возможной интенсивности очистки $J_i \cdot 2^i$ будет следующим:

$$J_i \cdot 2^i = J_o \cdot K_i. \quad (10)$$

Решающим будет предположение, что масса частиц, выносимых с потоком ТБС, не может превосходить величины самого потока. Плотность ТБС практически не отличается от плотности воды (1 г / см^3), что делает несложным пересчет потока J_i в массу Y_i частиц, выносимых из i-той генерации. Соответствующий результат приведен в табл. 1.

Предполагается, что на выходе из ТБД массовый поток составит: $Y_0 \approx 10$ г в сутки. Напряжение системы мукоцилиарной очистки может привести к десятикратному увеличению этого потока, однако такое напряжение не может быть постоянным.

Результаты по интегральным возможностям осаждения и очистки

Рассмотрим вопросы нормирования пылевой нагрузки, связанные с интегральными по времени возможностями массопереноса при мукоцилиарной эскалации. Введем несколько дополнительных параметров, характеризующих осаждение и очистку легких от пыли. Один из таких параметров – объем легочной вентиляции U. Следует иметь в виду, что дыхание воздухом с повышенным содержанием пыли происходит, как правило, в течение 1 рабочей смены, в то время как очистка легких продолжается круглосуточно. Поэтому для оценки осаждения пылевых частиц целесообразно использовать объемы легочной вентиляции U, отнесенные к периоду работы. Они зависят от уровня физических энергозатрат при работе: в случаях, сопровождающихся незначительным физическим напряжением, $U_{min} \approx 7$ м^3, а при больших физических усилиях величина U может вырасти на порядок – до $U_{max} \approx 70$ м^3 [19]. Эти величины зависят от продолжительности рабочей

Таблица 1
Предельная масса частиц, выносимых из i-той генерации ТБД при мукоцилиарной эскалации
Table 1
Critical mass of particles eliminated via mucociliary escalator according to a bronchial generation

i	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Y_i, г в сутки	9,49	9,33	9,12	8,86	8,53	8,12	7,59	6,94	6,11	5,06	3,75	2,09

смены (8 ч) и должны быть скорректированы при использовании т. н. защиты временем [20].

Для расчета пылевой нагрузки целесообразно принять интенсивность дыхания, соответствующей максимальному значению: $U = U_{max}$. Если в воздухе рабочей зоны содержатся пылевые частицы с массовой концентрацией μ, то их масса в суточном объеме дыхания равна $\mu \cdot U_{max}$.

При расчете возможностей мукоцилиарной очистки легких от осевших частиц следует учитывать место их оседания в ТБД. Оно зависит от размера частиц, соответствующие результаты можно найти в [3] (табл. 2). Даны номера генерации ТБД (2-я колонка табл. 2) в которых преимущественно оседают частицы с заданным диаметром (1-я колонка табл. 2).

В 3-й колонке табл. 2 приведены значения коэффициентов K_{max}, определяющих распределение по генерациям ТБД возможной интенсивности очистки, согласно формуле (7). Приравнивая массы осевших и выведенных из легких частиц, получим оценку допустимой массовой концентрации пыли в воздухе рабочей зоны, т. е. концентрации, не превосходящей возможностей системы массопереноса при мукоцилиарной очистке легких:

$$\mu = J_o \cdot K_{max} / U_{max_o}. \qquad (11)$$

Эти величины приведены в 4-й колонке табл. 2, а в 5-й колонке – счетные концентрации частиц, рассчитанные в предположении, что их плотность соответствует плотности кварцевой или антрацитовой пыли (≈ 3 г / см³).

Видно, что различия в местах оседания пыли приводят к серьезным различиям допустимых счетных концентраций, однако оказывают значительно меньшее (≤ 2 раза) влияние на допустимую массовую концентрацию.

При использовании этих данных в целях нормирования предельно допустимой концентрации (ПДК) пылевой нагрузки необходимо ввести гигиенический запас (≈ 10) для слабофиброгенных пылевых частиц и ≈ 50 – для высокофиброгенной пыли [20]. Как видно из табл. 2, результат будет различен для пылевых частиц разного диаметра: для слабофиброгенных частиц диаметром 1 мкм ПДК ≈ 2 мг / м³, для частиц диаметром 10–20 мкм ПДК ≈ 4 мг / м³; для высокофиброгенных частиц – 0,4 и 0,8 мг / м³ соответственно.

Таблица 2
Допустимые массовые (μ) и счетные (n) концентрации частиц в воздухе рабочей зоны
Table 2
Permissible mass (μ) and numerical (n) air concentrations of particles in the workplace

Диаметр, мкм	i_{max}	K_{max}	μ, мг / м³	n, 1 / см³
1	16	0,51	21,7	$1{,}38 \cdot 10^4$
2	15	0,61	26,2	$2{,}08 \cdot 10^3$
4	14	0,69	29,7	$2{,}96 \cdot 10^2$
6	12	0,81	34,8	$1{,}03 \cdot 10^2$
10	10	0,89	38,0	$2{,}42 \cdot 10^1$
20	5	0,97	41,7	$3{,}32 \cdot 10^0$
40	0	1,00	42,9	$4{,}26 \cdot 10^{-1}$

Если фактическая пылевая нагрузка не превышает контрольный уровень, условия труда считаются допустимыми, т. е. продолжение работы в этих условиях считается безопасным. При превышении контрольных пылевых нагрузок рекомендуется использовать «защиту временем» [20].

Надо сказать, что это общепринятая, но слишком поверхностная оценка. Здесь не учитывается реально важный фактор – временны́е характеристики мукоцилиарной очистки легких; этот вопрос будет рассмотрен далее.

Роль временны́х характеристик процессов мукоцилиарной эскалации пыли

Постановка и решение задачи. При описании потока $j(x, t)$ мукоцилиарной эскалации как произведение скорости $v(x)$ на плотность $n(x, t)$ под последней понимается количество частиц пыли, приходящееся на единицу длины соответствующей генерации ТБД; x – координата вдоль генераций ТБД, отсчитываемая от его начала (гортани), t – время. В явном виде используется преимущество рассмотрения генераций вместо ветвей ТБД. Генерация представляет собой всю совокупность ветвей ТБД с одинаковым номером деления. Если следить за потоком частиц вдоль ветвей ТБД, он будет терпеть разрывы (меняться примерно вдвое) в местах деления. При отнесении потока к генерации он будет непрерывен. Уравнение непрерывности будет иметь вид:

$$\frac{\partial n}{\partial t} - \frac{\partial vn}{\partial x} = q(x,t). \qquad (12)$$

Через $q(x,t)$ обозначена плотность (на единицу длины генерации) осаждения (в единицу времени) пылевых частиц на внутреннюю поверхность ТБД; т. к. осаждение происходит быстро (за несколько циклов вдох–выдох) по сравнению с очисткой легких, плотность осаждения можно факторизовать, полагая, что

$$q(x,t) = Q(x) \cdot H(t). \qquad (13)$$

Функцией $H(t)$ описана временна́я зависимость поступления пылевых частиц в легкие, а $Q(x)$ – распределение осевших частиц вдоль генераций ТБД. Оно непосредственно связано с найденной в [3] вероятностью осаждения P_i частиц в генерациях ТБД через скорость воздухообмена в легких U и концентрацию частиц R во вдыхаемом воздухе:

$$Q(x) = U \cdot R \cdot P_i / l_i. \qquad (14)$$

Входящая в уравнение (12) скорость мукоцилиарной эскалации в генерациях ТБД определяется зависимостью (2).

Решение уравнения (12) для естественных граничных условий ($n \to 0$ при $t \to -\infty$) имеет вид:

$$n(\vartheta,t) = \frac{1}{v(x)} \int_0^{\infty} q(\vartheta + u, t - u) \cdot v(\vartheta + u)\, du. \qquad (15)$$

Здесь переменная

$$\vartheta(x) = \int_0^x dx / v(x) \qquad (16)$$

соответствует времени, необходимому для эскалации частиц с глубины x в ТБД.

Решение (15) задачи о динамике мукоцилиарной очистки легких позволяет провести оценки параметров эскалации в нескольких практически важных случаях.

Примеры

Рассмотрим динамику выведения частиц, ингалированных в течение короткого (по сравнению с характерным временем выведения осевших частиц времени T0. В этом случае можно записать выходящий из ТБД (при $x = 0$) поток осевших частиц в виде:

$$j(x = 0, t) = T_0 UR[v(x) \cdot P_i / l_i]_{x = x(t)}. \qquad (17)$$

Содержимое квадратных скобок в этом соотношении берется при x, задаваемом как функция времени, согласно (16). Результаты расчетов временнóй зависимости выноса частиц различных диаметров приведены на рис. 4.

Как и следовало ожидать, частицы больших диаметров (10–20 мкм), оседающие в проксимальных отделах ТБД (генерации с номером $i = 6–11$), в которых скорость мукоцилиарной эскалации достаточно велика ($v = 10^{-3}–10^{-4}$ см / с), выносятся за первые 5–9 ч. На временнóй зависимости потока прослеживается ясно выраженный максимум. Более мелкие частицы (диаметром 1–4 мкм) выносятся гораздо медленнее (≥ 1 сутки), а временнáя зависимость потока спадает монотонно.

Решение (17) сохраняет число пылевых частиц: суммарное количество вышедших частиц равно количеству ингалированных частиц.

Рассмотрим возможность накопления частиц в легких при периодическом пылевом воздействии. Этот эффект обусловлен тем, что частицы диаметром < 4 мкм оседают в столь глубоких отделах ТБД, что не успевают вывестись к началу следующей смены. Часть таких «застрявших» частиц может быть довольно значительной. Результат такого накопления характеризуется средним числом частиц в легких.

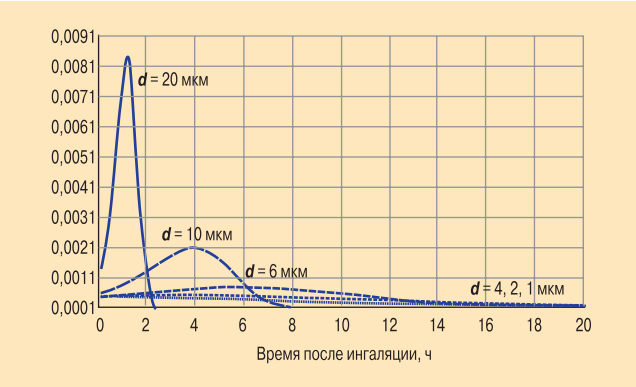

Рис. 4. Зависимость от времени *t* потока частиц на выходе из ТБД, ч
Figure 4. Time dependence of outlet particle flow in the proximal airways

Таблица 3
Среднее время выхода для частиц различных диаметров
Table 3
Mean elimination time for particles with different size

Диаметр, мкм	1	2	4	6	10	20
$<\vartheta>$, ч	27,7	23,7	12,3	7,4	3,6	1,1

При использовании решения (15) уравнения (12), после интегрирования по генерациям ТБД можно определить полное количество N(t) частиц в легких:

$$N(t) = \int_0^\infty d\vartheta\, v(\vartheta)\, Q(\vartheta) \int_0^\vartheta d\tau\, H(t - \tau). \qquad (18)$$

Для периодического пылевого воздействия временнáя зависимость оседания частиц $H(t)$ представляет собой меандр из прямоугольных импульсов, длительностью t_0 (1 рабочая смена) и периодичностью t_1 (1 сутки). Результат (18) – функция времени, колеблющаяся с периодом 1 сутки вокруг некоторого среднего значения $<N>$. Последнее можно оценить достаточно строго:

$$<N> = <H> \cdot U \cdot R \cdot <\vartheta>. \qquad (19)$$

Здесь среднее время выхода $<\vartheta>$ определяется распределением вероятностей осаждения частиц соответствующего диаметра:

$$<\vartheta> = \sum P_i \cdot v_i. \qquad (20)$$

Соотношение (19) достаточно наглядно интерпретируется: среднее количество пылевых частиц в легких равно их числу в объеме воздуха, соответствующем легочному воздухообмену за среднее время выхода $<\vartheta>$.

Среднее время выхода для частиц различных диаметров приведено в табл. 3.

Полученные значения среднего времени выхода вполне согласуются с результатами по временнóй зависимости выходного потока для приведенных различных режимов ингаляции.

Применительно к проблеме нормирования пылевой нагрузки и планирования мероприятий по «защите временем» работника [20] необходимо учитывать не только массу пыли во вдыхаемом воздухе, но и структуру цикла – время работы с вдыханием запыленного воздуха и длительность перерыва между рабочими сменами. Последний должен быть достаточным для вывода осевших пылевых частиц из самых глубоких (в зависимости от диаметра частиц) областей ТБД.

Заключение

При рассмотрении эффективности мукоцилиарной очистки легких от осевших пылевых частиц можно сделать следующие выводы:

- предложено дополнение морфометрической модели ТБД – включение в нее описания механизма мукоцилиарной эскалации ТБС. Параметры

эскалации выбраны с учетом последних результатов по:
- совмещению моделей ТБД с томографическими изображениями реальных легких;
- моделированию реологических характеристик легких (динамическое сопротивление и эластичность легочной ткани);
- ингаляционным экспериментам;

• расширенная морфометрическая модель ТБД позволяет определить максимально возможный массоперенос при мукоцилиарной эскалации. Отсюда непосредственно следует оценка количества пыли в воздухе, вдыхание которой не приводит к перенапряжению системы мукоцилиарной очистки легких. Результаты такой оценки оказываются близки к действующим санитарно-гигиеническим нормативам допустимых значений массовой концентрации пыли в воздухе рабочей зоны;
• в расширенной модели возможна постановка краевой задачи (формулировка дифференциального уравнения и определение граничных условий) для потока ТБС в генерациях ТБД. При решении этой задачи выявлена важность учета временны́х характеристик мукоцилиарной эскалации пыли, осевшей в легких. Установлено существование режима накопления частиц в легких, обусловленного недостатком времени очистки при периодическом пылевом воздействии;
• защита временем при периодическом пылевом воздействии должна проводиться не за счет уменьшения времени рабочей смены, а за счет увеличения интервалов между сменами. Например, для полноценной очистки легких после вдыхания пылевых частиц диаметром < 4 мкм необходимо порядка нескольких суток. Именно таким должен быть интервал между рабочими сменами.

Конфликт интересов отсутствует.
Исследование проводилось без участия спонсоров.
There is no conflict of interest.
The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Кобылянский В.И. Мукоцилиарная система. Фундаментальные и прикладные аспекты. М.: Бином; 2008.
2. Федоров С.Ю., Никаноров Б., Хадарцев А. и др. К математическому и физическому моделированию процесса ингаляции в системе ингалятор-респираторный тракт. *Пульмонология*. 1995; 3: 20–27.
3. Федорович Г.В. Роль инерционного механизма в процессе очистки воздуха в легких от аэрозольных частиц. *Пульмонология*. 2013; 2: 114–118.
4. Авдеев С.Н. Устройство доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. *Русский медицинский журнал: Пульмонология. Аллергология*. 2002; 10 (5): 255–261.
5. Weibel E.R. Morphometry of the human lung. New-York: *Academic Press*. 1963.
6. Hofmann W., Mainelis G., Mohamed A. et al. Modeling approaches in current lung dosimetry models. *Environ. Intern*. 1996; 22 (Suppl. 1): S965–S976.
7. Morphometry H.K of airways. Handbook of physiology. *Am. Physiol. Soc*. 1986. Chap. 7.
8. Gemci T., Ponyavin V., Chen Y. et al. Computational model of airflow in upper 17 generations of human respiratory tract. *Biomechanics*. 2008: 41: 2047–2054.
9. Kitaoka H., Takaki R., Suki B. A three-dimensional model of the human airway tree. *J. Appl. Physiol*. 1999; 87: 2207–2217.
10. Tgavalekos N., Venegas J.G., Suki B. et.al. Relation between structure, function, and imaging in a three-dimensional model of the lung. *Ann. Biomed. Engineer*. 2003; 31: 363–373.
11. Hofmann W., Sturm R., Asgharian B. Stochastic simulation of particle clearance in human bronchial airways, *J. Aerosol Sci*. 2001; 32 (Suppl.): S807–S808.
12. Sturm R., Hofmann W., Scheuch G. et .al. Particle clearance in human bronchial airways: Comparison of stochastic model predictions with experimental data. *Ann. Occup. Hyg*. 2002; 46 (Suppl.): S329–S333.
13. Lippmann M., Yeates D.B., Albert R.E. Deposition, retention, and clearance of inhaled particles. *Br. J. Industr. Med*. 1980; 37: 337–362.
14. Foster W.M., Langenback E.G., Bergofsky E.H. Lung mucociliary function in man. *Ann. Occup. Hyg*. 1982; 26, 227–244.
15. Yeates D.B., Gerrity T.R., Garrard C.S. Characteristics of tracheobronchial deposition and clearance in man. *Ann. Occup. Hyg*. 1982; 26, 245–257.
16. Yeates D.B., Pitt B.R., Spector D.M. et al. Coordination of mucociliary transport in human trachea and intrapulmonary airways. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exercise Physiol*. 1981; 51: 1057–1064.
17. Sturm R., Hofmann W., Scheuch G. et al. Particle Clearance in human bronchial airways: Comparison of stochastic model predictions with experimental data. *Ann. Occup. Hyg*. 2002; 46 (Suppl. 1): 329–333.
18. Lee P.S., Gerrity T.R., Hass F.J. et al. A model for tracheobronchial clearance of inhaled particles in man and a comparison with data. *IEEE Trans. Biomed. Eng*. 1979; 26: 624–630.
19. Бреслав И.С., Исаев Г.Г., ред. Физиология дыхания. СПб: Наука; 1994.
20. Руководство по гигиенической оценке факторов рабочей среды и трудового процесса. Критерии и классификация условий труда. Р 2.2.2006-05. М.: Минздрав России; 2005.

Поступила 14.01.15
УДК 616.233-092

References

1. Kobylyanskiy V.I. Mucociliary system. Basic and practical aspects. Moscow: Binom; 2008 (in Russian).
2. Fedorov S.Yu., Nikanorov B., Khadartsev A. et al. About mathematic and physical modelling of inhalation through an inhaler and the airways. *Pul'monologiya*. 1995; 3: 20–27 (in Russian).
3. Fedorovich G.V. A role of inertial mechanism for airway clearance of aerosol particles. *Pul'monologiya*. 2013; 2: 114–118 (in Russian).
4. Avdeev S.N. Inhalation drug delivery devices used for treatment of the airway diseases. *Russkiy meditsinskiy zhurnal: Pul'monologiya. Allergologiya*. 2002; 10 (5): 255–261 (in Russian).
5. Weibel E.R. Morphometry of the human lung. New-York: Academic Press. 1963.

6. Hofmann W., Mainelis G., Mohamed A. et al. Modeling approaches in current lung dosimetry models. *Environ. Intern.* 1996; 22 (Suppl. 1): S965–S976.
7. Morphometry H.K of airways. Handbook of physiology. *Am. Physiol. Soc.* 1986. Chap. 7.
8. Gemci T., Ponyavin V., Chen Y. et al. Computational model of airflow in upper 17 generations of human respiratory tract. *Biomechanics.* 2008: 41: 2047–2054.
9. Kitaoka H., Takaki R., Suki B. A three-dimensional model of the human airway tree. *J. Appl. Physiol.* 1999; 87: 2207–2217.
10. Tgavalekos N., Venegas J.G., Suki B. et.al. Relation between structure, function, and imaging in a three-dimensional model of the lung. *Ann. Biomed. Engineer.* 2003; 31: 363–373.
11. Hofmann W., Sturm R., Asgharian B. Stochastic simulation of particle clearance in human bronchial airways. *J. Aerosol Sci.* 2001; 32 (Suppl.): S807–S808.
12. Sturm R., Hofmann W., Scheuch G. et .al. Particle clearance in human bronchial airways: Comparison of stochastic model predictions with experimental data. *Ann. Occup. Hyg.* 2002; 46 (Suppl.): S329–S333.
13. Lippmann M., Yeates D.B., Albert R.E. Deposition, retention, and clearance of inhaled particles. *Br. J. Industr. Med.* 1980; 37: 337–362.
14. Foster W.M., Langenback E.G., Bergofsky E.H. Lung mucociliary function in man. *Ann. Occup. Hyg.* 1982; 26, 227–244.
15. Yeates D.B., Gerrity T.R., Garrard C.S. Characteristics of tracheobronchial deposition and clearance in man. *Ann. Occup. Hyg.* 1982; 26, 245–257.
16. Yeates D.B., Pitt B.R., Spector D.M. et al. Coordination of mucociliary transport in human trachea and intrapulmonary airways. *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exercise Physiol.* 1981; 51: 1057–1064.
17. Sturm R., Hofmann W., Scheuch G. et al. Particle Clearance in human bronchial airways: Comparison of stochastic model predictions with experimental data. *Ann. Occup. Hyg.* 2002; 46 (Suppl. 1): 329–333.
18. Lee P.S., Gerrity T.R., Hass F.J. et al. A model for tracheobronchial clearance of inhaled particles in man and a comparison with data. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 1979; 26: 624–630.
19. Breslav I.S., Isaev G.G., eds. Respiratory physiology. Saint Petersburg: Nauka. 1994 (in Russian).
20. Handbook on hygienic control of occupational factors and labour. Criteria and characterization of working conditions. P 2.2.2006-05. Moscow: Minzdrav Rossii; 2005 (in Russian).

Received January 14, 2015
UDC 616.233-092

Информация об авторе

Федорович Геннадий Викторович – д. ф.-м. н., технический директор ООО "НТМ-Защита"; тел.: (495) 500-03-00; e-mail: fedorgv@gmail.com

Author information

Fedorovich Gennadiy Viktorovich, Doctor in Physics & Mathematics, Researcher at LLC "NTM-Zashchita"; tel.: (495) 500-03-00; e-mail: fedorgv @gmail.com