

Новый принцип диагностики нарушений проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны

Е.В.Бабарсков, А.П.Мазурик, А.В.Черняк, З.Р.Айсанов, А.Г.Чучалин

ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России: 105077, Москва, 11-я Парковая ул., 32, корп. 4

Резюме

Установлена взаимосвязь между интегральной измеряемой концентрацией СО в выдыхаемом воздухе – C_m (ppm), диффузионной способностью мембраны – D_m (мл / мин / мм рт. ст.), альвеолярным объемом легких – V_a (л) и общим «мертвым» объемом – V_d (л), (анатомический + приборный), при этом приняты во внимание следующие основные спирометрические параметры: дыхательный объем – V_t (л), полное время респираторного цикла – V_i (л) при различных режимах дыхания и концентрация СО – C_c (ppm) во вдыхаемом воздухе. Целью исследования явился расчет D_m и V_a при использовании известных значений концентрации СО. *Материалы и методы.* Предварительно были рассчитаны значения выдыхаемой концентрации СО и проведен анализ экспериментальных показателей здорового добровольца со следующими должными значениями: $D_m = 60$; $V_a = 7,0$. Решение обратной задачи (система 2 алгебраических уравнений), т. е. вычисление реальных значений D_m и V_a выполнено с учетом экспериментальных данных. *Результаты и обсуждение.* При $C_c = 0,42$ и $V_d = 0,3$ в эксперименте при спонтанном дыхании ($V_t = 1,0$; $T_c = 6$) $C_{ms} = 1,44$. При глубоком форсированном дыхании ($V_t = 5,0$; $T_c = 6$) $C_{mf} = 1,17$, после задержек дыхания на время $T = 5, 10, 15, 25$ с $C_{mt} = 1,75; 1,99; 2,11; 2,24$ соответственно. Расчетные значения концентрации СО отличаются от экспериментальных данных на $\leq 10\%$. Решение обратной задачи определяется 2 безразмерными параметрами: $R_s = (C_{mf} - C_c) / (C_{ms} - C_c)$; $R_t = (C_{mt} - C_c) / (C_{mf} - C_c)$. Значения D_m и V_a , рассчитанные по экспериментальным данным, отличаются от должных значений на $\leq 15\%$. Для рутинных расчетов разработана интерактивная система (калькулятор), позволяющая решать обратную задачу в режиме реального времени. *Заключение.* Полученные результаты могут быть положены в основу разработки нового метода оценки D_m и V_a без использования баллонов с тестовыми газовыми смесями.

Ключевые слова: выдыхаемый монооксид углерода, карбоксигемоглобин, диффузионная способность легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-3-340-344

A novel diagnostic principle for alveolar-capillary membrane permeability disorders

E.V.Babarskov, A.P.Mazurik, A.V.Chernyak, Z.R.Aysanov, A.G.Chuchalin

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

The aim of this study was to estimate the diffusing capacity of the alveolar-capillary membrane (D_m) and the alveolar volume of the lungs (V_a) based on measured CO concentration and basic spirometric parameters. *Methods.* Previously, we calculated CO concentration in the exhaled air during tidal and forced breathing. Experimental data of a healthy volunteer were analyzed with presumable predicted values of $D_m = 60$ and $V_a = 7.0$. Then, the real D_m and V_a were estimated. *Results.* We determined an equation for the present case (male; 176 cm of height; 50 years of age). This equation was too intricate for the routine use, so we developed an online calculator to estimate values in the real-time regimen on the basis of DELPHI platform. *Conclusion.* Our findings could make reasonability for further investigation to develop a new method for D_m and V_a estimation that could be more feasible because it do not need test gas mixtures.

Key words: exhaled carbon monoxide, carboxyhemoglobin, lung diffusing capacity.

В работе [1] установлена взаимосвязь между интегральной измеряемой концентрацией СО в выдыхаемом воздухе – C_m (ppm), диффузионной способностью мембраны – D_m (мл / мин / мм рт. ст.), альвеолярным объемом легких – V_a (л) и общим «мертвым» объемом – V_d (л), (анатомический + приборный). При этом приняты во внимание следующие основные спирометрические параметры: дыхательный объем – V_t (л), полное время респираторного цикла – V_i (л) при различных режимах дыхания и концентрация СО – C_c (ppm) во вдыхаемом воздухе.

Целью данной работы явилось постороннее алгоритма решения обратной задачи, т. е. расчет диффузионной способности мембраны и альвеолярного объема легких по значениям измеряемой концентрации СО и основным спирометрическим параметрам дыхательных маневров при проведении измерений.

Определяющее влияние на измеряемую концентрацию оказывает скорость вентиляции легких, которая характеризуется величиной дыхательного объема и временем его экспозиции в альвеолярном объеме, т. е. полным временем респираторного цикла.

Материалы и методы

Аппроксимируем реальный паттерн дыхания треугольным, т. е. положим, что скорости вдоха и выдоха равны, при этом высотой данного равнобедренного треугольника является дыхательный объем, а основанием – полное время респираторного цикла. В таком случае вполне применима описанная в работе [1] модель газообмена. Рассмотрим простейший дыхательный маневр, состоящий из перехода от спонтанного к глубокому форсированному

дыханию с последующей его задержкой. Введем следующие безразмерные определяющие параметры:

$$R_1 = \frac{\Delta V_S}{\Delta V}; R_2 = \frac{\Delta V_{SF}}{\Delta V}; R_3 = \frac{V_D}{\Delta V},$$

где ΔV_S , ΔV – значения дыхательных объемов при спонтанном и глубоком форсированном дыхании соответственно; ΔV_{SF} – резервный объем вдоха; V_D – величина «мертвого» объема.

Предположим, что измерения концентрации СО производятся непрерывно при последовательном переходе от спонтанного C_{MS} к глубокому форсированному дыханию C_M и его задержке на время $T(C_{MT})$. Введем вместо альвеолярного объема V_A и коэффициента переноса ($K_M = D_M \cdot (P_B - 47)$), где P_B – барометрическое давление, при этом новые параметры будут следующими:

$$X = \frac{\Delta V}{V_A}; Y = \frac{K_M}{\Delta V}.$$

В результате получаем следующие выражения для расчета измеряемых концентраций:

$$\begin{aligned} C_{MS} &= \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \cdot \left(\frac{R_3}{R_1} + F_S \right); \\ C_M &= \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \cdot (R_3 + F_F); \\ C_{MT} &= \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \cdot (R_3 + F_F \cdot \exp(-X \cdot Y \cdot T)). \end{aligned} \quad (1)$$

где F_S , F_F – известные функции параметров R_1 , R_2 , R_3 , X , Y и времени респираторного цикла – T_{CS} , T_{CF} при спонтанном и форсированном дыхании соответственно.

Для определения равновесной концентрации из соотношения (1) имеется выражение:

$$\tilde{C} = \frac{C_{MS} - C_E \cdot \left(\frac{R_3}{R_1} + F_S \right)}{1 - \left(\frac{R_3}{R_1} + F_S \right)}. \quad (2)$$

Подставляя его во 2-е и 3-е соотношения (1), получаем следующую систему алгебраических уравнений для решения обратной задачи:

$$\begin{cases} (1 - R_3) \cdot (1 - R_T) + F_F \cdot (R_T - \exp(-X \cdot Y \cdot T)) = 0; \\ 1 - R_3 - \left(1 - \frac{R_3}{R_1} \right) \cdot R_S - F_F + R_S \cdot F_S = 0. \end{cases} \quad (3)$$

Параметры R_T , R_S представляют собой безразмерные комплексы измеряемых концентраций:

$$\begin{aligned} R_T &= \frac{C_{MT} - C_E}{C_M - C_E}; \\ R_S &= \frac{C_M - C_E}{C_{MS} - C_E}. \end{aligned} \quad (4)$$

Для решения обратной задачи нет необходимости отдельно измерять концентрацию СО во вдыхаемом воздухе C_E . Достаточно просто обнулить прибор перед началом измерений.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 приведены приборная диаграмма измеряемой концентрации СО при различных режимах дыхания и ее динамика при последовательных задержках глубокого форсированного дыхания, полученная в работе [2].

Исследования выполнены при помощи здорового добровольца, диффузионная способность мембраны которого составила следующие значения:

$D_M \approx 60$ мл / мин / мм рт. ст. ($K_M \approx 43$ л / мин)_{долж.}, а альвеолярный объем легких – $V_A \approx 7,0$ л.

Концентрация СО измерена при спонтанном и глубоком форсированном дыхании со следующими параметрами: $\Delta V_S \approx 1,0$ л; $T_{CS} \approx 6$ с, $\Delta V \approx 5,0$ л; $T_{CF} \approx 6$ с соответственно, с последующими задержками дыхания. С учетом того, что $\Delta V_{SF} \approx 3,0$ л; $V_D = 0,3$ л, значения расчетных параметров следующие: $R_1 = 0,2$; $R_2 = 0,6$; $R_3 = 0,06$; $X = 0,7123$; $Y = 8,60$, при этом $F_F = 0,5991$; $F_S = 2010$.

Соотношение (1) с учетом (2) позволяет сопоставить расчетные значения с экспериментальными при различных значениях времени задержки дыхания.

На рис. 2 представлена расчетная зависимость измеряемой концентрации от времени задержки дыхания и экспериментальные данные работы [2].

Из приведенных результатов следует, что отличие расчетных данных от экспериментальных не превышает 10 %, поэтому можно предположить применимость представленной математической модели для решения обратной задачи.

В соответствии с экспериментальными данными $T = 10$ с. При использовании соотношения (4) получаются следующие значения безразмерных определяющих параметров: $R_T = 2,0933$; $R_S = 0,7353$. Система алгебраических уравнений (3) решается итерационным методом Ньютона. В качестве начального приближения принимаем приведенные значения $X_0 = 0,7143$; $Y_0 = 8,60$. В результате на осно-

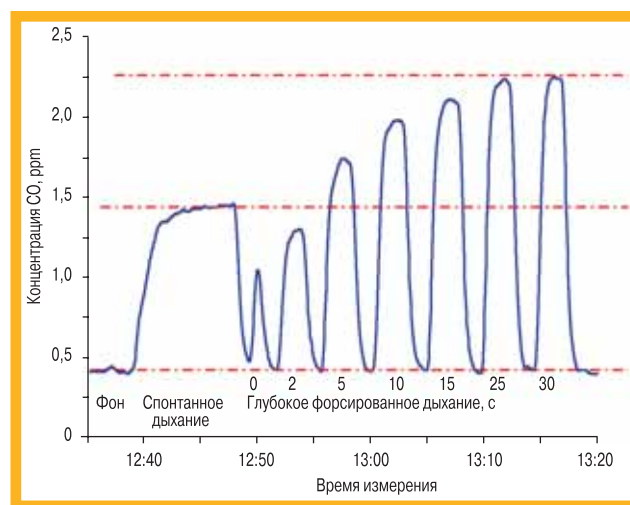


Рис. 1. Диаграмма измеряемой концентрации СО в выдыхаемом воздухе при различных режимах дыхания и ее динамика при последовательных задержках глубокого форсированного дыхания [2]
Figure 1. Diagram of measured exhaled CO concentration in different breathing patterns and its change in consecutive breath-holdings [2]

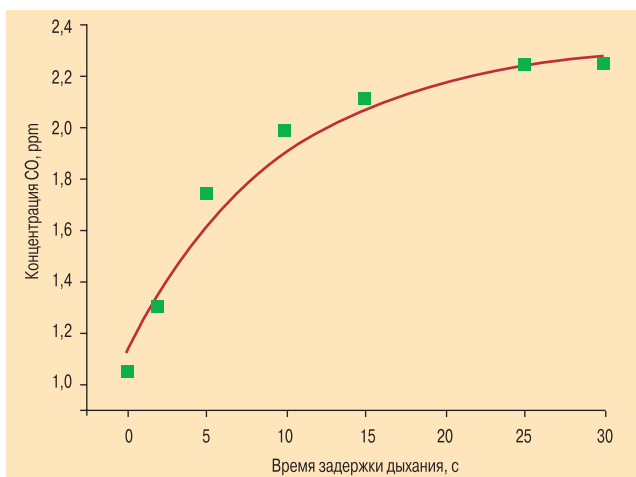


Рис. 2. Зависимость измеряемой концентрации СО от времени задержки дыхания (сплошная линия – расчет, квадратные маркеры – эксперимент)
 Figure 2. Relationship between measured carbon monoxide and breath holding time (a solid line, estimated values; squared markers, experimental values)

вании приведенных экспериментальных данных получаем: $V_A = 6,59$ л; $D_M = 70,32$ мл / мин / мм рт. ст. ($K_M = 49,93$ л / мин).

В настоящее время нет единого мнения о функциональной связи должного значения диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны для СО с основными антропометрическими параметрами человека. Это связано с тем, что для измерений используются 2 принципиально различных метода. Первый из них, предложенный *F. Roughton* и *R. Forster* (1957) [3], основан на измерении общей диффузионной способности легких для СО (DL_{CO}) при разных показателях содержания кислорода в тестовой газовой смеси (нормоксия и гипероксия). Второй метод, предложенный позднее *H. Guenard et al.* (1987) [4], основан на измерении общей диффузионной способности легких для NO. При использовании результатов метаанализа [5], включающего 17 исследований, в которых определялось соотношение общей (DL_{CO}) и мембранной (D_M) диффузионной способности, установлено, что

$$D_M \approx 2 \cdot DL_{CO} . \quad (5)$$

При использовании общепринятых формул для расчета должных значений DL_{CO} [6] продемонстрировано следующее:

$$DL_{CO} = 2,98 \cdot (11,11 \cdot H - 0,066 \cdot A - 6,03) \text{ — мужчины; } (6)$$

$$DL_{CO} = 2,98 \cdot (8,18 \cdot H - 0,049 \cdot A - 2,47) \text{ — женщины; } (7)$$

где H – рост, м; A – возраст, годы; рассчитаны должные значения D_M .

С учетом анатомического «мертвого» объема для расчета должных значений альвеолярного объема легких использованы общепринятые формулы [6]:

$$V_A = 7,99 \cdot H - 7,08 - 0,15 \text{ — мужчины; } (8)$$

$$V_A = 6,60 \cdot H - 5,79 - 0,15 \text{ — женщины; } (9)$$

В результате для конкретно рассматриваемого случая (мужчина, рост – 1,76 м, возраст – 50 лет) рассматриваются следующие уточненные должные значения: $D_M = 60,94$ мл / мин / мм рт. ст.; $V_A = 6,83$ л, т. е. полученное на основе экспериментальных данных расчетное значение диффузионной способности мембраны превышает должное примерно на 15 %, а альвеолярный объем оказывается меньше примерно на 5 %, что находится в нормальных диапазонах исследуемых параметров.

Измерение диффузионной способности легких на практике является достаточно сложной задачей функциональной диагностики, при решении которой необходимо учитывать большое количество факторов, чем обусловлена высокая вариабельность результатов измерений.

В соответствии с рекомендациями Европейского респираторного общества и Американского торакального общества [7] результаты измерений считаются приемлемыми, если при выполнении по крайней мере 2 тестов минимальное значение отличается от максимального на $\leq 10\%$, в то время как при проведении спирометрических исследований эта величина должна быть $\leq 5\%$. Поэтому при измерениях диффузионной способности диагностическое значение имеют только данные, свидетельствующие о ее снижении на $\geq 20\%$ долж.

Полученные математические выражения слишком громоздки для рутинных расчетов на практике, поэтому представляется целесообразным создание online-калькулятора, при помощи которого удаленный пользователь, вводя наборы необходимых входных данных, мог бы в режиме реального времени решать обратную задачу.

С этой целью на платформе DELPHI разработана интерактивная система (калькулятор), позволяющая вводить с панели управления следующие данные обследуемого:

1. Пол.
2. Возраст.
3. Рост.
4. Дыхательный объем в режиме спонтанного дыхания.
5. Дыхательный объем в режиме глубокого форсированного дыхания.
6. Резервный объем вдоха.
7. «Мертвый» объем (анатомический + приборный).
8. Время спонтанного респираторного цикла.
9. Время форсированного респираторного цикла.
10. Время задержки дыхания.
11. Выдыхаемая концентрация СО.
12. Выдыхаемая концентрация СО при спонтанном дыхании.
13. Выдыхаемая концентрация СО при форсированном дыхании.
14. Выдыхаемая концентрация СО после задержки форсированного дыхания.
15. Барометрическое давление.

В результате последующих вычислений на панель управления выводятся следующие данные:

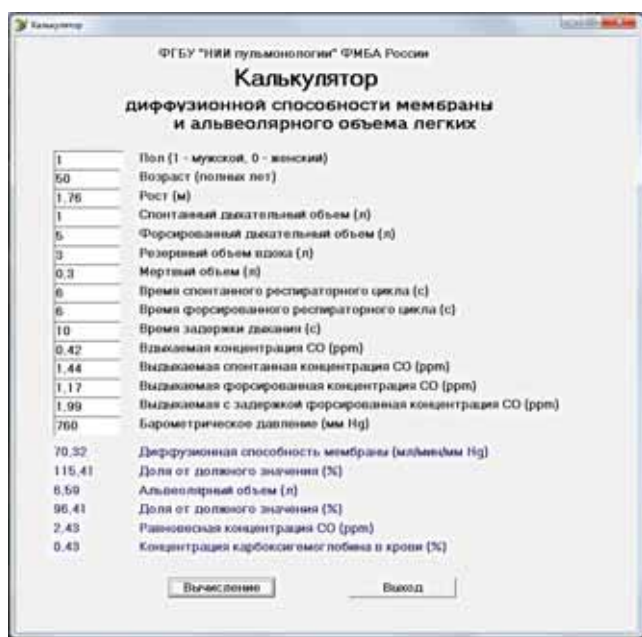


Рис. 3. Скриншот панели управления калькулятора
Figure 3. Screenshot of the calculator control panel

1. Диффузионная способность мембраны.
2. Доля от должного значения диффузионной способности.
3. Альвеолярный объем.
4. Доля от должного значения альвеолярного объема.
5. Равновесная концентрация CO.
6. Концентрация карбоксигемоглобина в крови.

Заданная относительная погрешность вычислений – 0,0001. Предельное количество итерационных циклов – 10 000.

На рис. 3 представлен скриншот панели управления калькулятора с входными параметрами и результатами решения подробно рассмотренной обратной задачи. Заданная погрешность вычислений достигается всего за 3 итерационных цикла, что подтверждает эффективность предложенного метода решения.

Заключение

Разработан алгоритм решения обратной задачи. По 3 полученным значениям измеряемой концентрации CO в выдыхаемом воздухе с учетом концентрации CO во вдыхаемом воздухе, величины «мертвого» объема и интегральных спирометрических параметров (дыхательный объем, время респираторного цикла, резервный объем вдоха) при спонтанном и форсированном дыхании с последующей его задержкой рассчитываются диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярный объем легких, равновесная концентрация CO и связанная с ней концентрация карбоксигемоглобина в крови.

С целью автоматизации расчетов разработана интерактивная система (калькулятор), которая может служить основой создания *online*-калькулятора, позволяющего удаленному пользователю в режиме ре-

ального времени при помощи ввода необходимых входных параметров рассчитывать указанные выходные параметры.

Полученные результаты могут быть положены в основу разработки нового метода исследования нарушений диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны легких без использования баллонов с тестовыми газовыми смесями.

Конфликт интересов отсутствует.

Исследование проводилось без участия спонсоров.

There is no conflict of interest.

The study was performed without any sponsorship.

Литература

1. Бабарсков Е.В., Степанов Е.В., Шулагин Ю.А., Черняк А.В., Айсанов З.Р., Чучалин А.Г. Перспективы измерений эндогенного монооксида углерода (CO) в выдыхаемом воздухе. *Пульмонология*. 2013; 3: 56–61.
2. Шулагин Ю.А., Степанов Е.В., Чучалин А.Г. и др. Лазерный анализ эндогенной монооксида углерода в выдыхаемом воздухе. В кн.: Труды Института общей физики РАН. М.: Наука; 2005. Т. 61: 135–188.
3. Roughton F, Forster R. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1957; 11: 290–302.
4. 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.
5. Hou, Gheorghiu, Huxley, Pfeifer. Supporting Text S1. Description of physiological data and model computations. *Journal.pcbi.1000902.s001.doc*
6. Стандартизация легочных функциональных тестов. Европейское сообщество стали и угля. Люксембург, 1993. *Пульмонология*: прил. 1993.
7. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.

Поступила 11.09.15
УДК 616.24-092

References

1. Babarskov E.V., Stepanov E.V., Shulagin Yu.A., et al. Perspectives for endogenous carbon monoxide measurement in the exhaled air. *Pul'monologiya*. 2013; 3: 56–61 (in Russian).
2. Shulagin Yu.A., Stepanov E.V., Chuchalin A.G. et al. Lazer analysis of endogenous carbon monoxide in the exhaled air. Trudy Instituta obshchey fiziki RAN. Moscow: Nauka; 2005. T. 61: 135–188 (in Russian).
3. Roughton F, Forster R. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J. Appl. Physiol.* 1957; 11: 290–302.
4. 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.

5. Hou, Gheorghiu, Huxley, Pfeifer. Supporting Text S1. Description of physiological data and model computations. *Journal.pcbi.1000902.s001.doc*
6. Standardization of lung function testing. European Community for Steel and Coal. Luxemburg 1993, *Pul'monologiya*. 1993; Suppl. (in Russian).
7. Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G. et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 720–735.

Received September 11, 2015.

UDC 616.24-092

Информация об авторах

Бабарсков Евгений Викторович – к. т. н., ведущий научный сотрудник лаборатории функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 396-53-09; e-mail: babarskov@mail.ru

Мазурик Александр Петрович – внештатный консультант по информационным технологиям ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (910) 444-53-76; e-mail: maozourik@front.ru

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

Черняк Александр Владимирович – к. м. н., зав. лабораторией функциональных и ультразвуковых методов исследования ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru
Чучалин Александр Григорьевич – д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, председатель правления РРО, главный внештатный специалист терапевт-пульмонолог Минздрава России; тел.: (495) 465-52-64; e-mail: pulmo_fmba@mail.ru

Author information

Babarskov Evgeniy Viktorovich, PhD in Engineering, Chief Scientist at Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 396-53-09; e-mail: babarskov@mail.ru

Mazurik Aleksandr Petrovich, freelance information technology consultant of Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (910) 444-53-76; e-mail: maozourik@front.ru

Aysanov Zaurbek Ramazanovich, MD, Professor, Head of Division of Clinical Physiology and Clinical Trials, Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Chernyak Aleksandr Vladimirovich, PhD, Head of Laboratory of Functional and Ultra-sound Investigations; Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-53-84; e-mail: achi2000@mail.ru

Chuchalin Aleksandr Grigor'evich, MD, Professor, Academician of Russian Science Academy, Director of Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: chuchalin@inbox.ru