Доклады Академии наук СССР
1972. Том 205, № 5

УДК 616-002.5:518.6

БИОФИЗИКА

М. А. ХАНИН, И. Б. БУХАРОВ, А. С. КОССОВ, Л. И. ЭЛЬКИН

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЛЕГОЧНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА И ЕГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТОДОМ СНИЖЕНИЯ ПАРЦИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ КИСЛОРОДА

(Представлено академиком Л. А. Арцимовичем 20 XII 1971)

Предлагается математическая модель кавернозного туберкулеза, в основу которой положены следующие закономерности процесса и упрощающие предположения.

1. Изменение во времени концентрации N микобактерий туберкулеза (м.т.) описывается уравнением [1-4]

$$dN / dt = (\alpha - \beta - \beta_{м} N_{м}) N,$$

где $\alpha = \ln 2 / T_1$, $\beta = \ln 2 / T_2$, $T_1 = c / P$, $c = \text{const}$; $\alpha = \alpha_0 P$; T_1 — средний промежуток времени между последовательными делениями м.т.; T_2 — время, за которое численность м.т. уменьшается в 2 раза за счет бактерицидных воздействий казеоза; $\beta_{м}$ — количество м.т., уничтожаемых макрофагом за единицу времени при $N = 1$; $N_{м}$ — концентрация макрофагов; P — парциальное давление кислорода.

2. Туберкулезная каверна предполагается состоящей из двух зон: 1-я зона, в которой полностью разрушена легочная ткань, макрофаги практически отсутствуют, и 2-я зона, в которой сохранена ткань и наблюдается высокая концентрация макрофагов [5].

3. Перенос м.т., а также кислорода в первой зоне может быть описан в рамках диффузионного рассмотрения.

4. Скорость разрушения легочной ткани микобактериями туберкулеза описывается выражением [6]

$$d\sigma / dt = -\delta N,$$

где σ — число сохранных клеток в единице объема легочной ткани; δ — число клеток, разрушаемых одной м.т. в единицу времени. Образованию казеозного слоя соответствует $\sigma = 0$.

5. Потребление кислорода м.т. γ приближенно принимается не зависящим от парциального давления кислорода.

6. Принимается, что концентрация макрофагов $N_{м}$ постоянна и

$$\beta_{м} N_{м} = \beta_{II} = \text{const}.$$

Система уравнений, соответствующая принятым исходным данным, и граничные условия для случая закрытой каверны имеют вид

$$\partial N_{I} / dt = (\alpha P_{I} - \beta_{I}) N_{I} + \varkappa_{I} \partial^2 N_{I} / \partial x^2, \tag{1а}$$

$$\partial N_{II} / \partial t = (\alpha_0 P_a - \beta_{II}) N_{II} + \varkappa_{II} \partial^2 N_{II} / \partial x, \tag{1б}$$

$$\partial P_{I} / \partial t = -\gamma N_{I} + \varkappa_{O_2} \partial^2 P_{I} / \partial x^2, \tag{1в}$$

$$d\sigma_{II} / dt = -\delta N_{II}; \tag{1г}$$

$$x = x_f - l_{\mathrm{I}}:\quad \partial N_{\mathrm{I}} / \partial x = 0,\quad \partial P_{\mathrm{I}} / \partial x = 0;$$

$$x = x_f:\ \varkappa_{\mathrm{I}} \partial N_{\mathrm{I}} / \partial x = \varkappa_{\mathrm{II}} \partial N_{\mathrm{II}} / \partial x,\ N_{\mathrm{I}} = N_{\mathrm{II}},\ \sigma_{\mathrm{II}} = 0,\ P = P_a = \mathrm{const}; \tag{2}$$

$$x = x_f + l_{\mathrm{II}}:\ \partial N_{\mathrm{II}} / \partial x = 0,\quad \sigma_{\mathrm{II}} = \sigma_0 = \mathrm{const};$$

$$N_{\mathrm{I}}(0, x) = N_{\mathrm{II}}(0, x) = N_0 = \mathrm{const};\quad P_{\mathrm{I}}(0, x) = \mathrm{const},$$

где индексы I и II определяют номер зоны; $\varkappa$ — коэффициент диффузии; $\varkappa_{O_2}$ — коэффициент диффузии кислорода; l — толщина зоны; x_f — координата границы I и II зон; $\beta_{\mathrm{I}} = \beta$.

Рассмотрим частные случаи.

А. Скорость распространения процесса мала, скорость размножения принимается не зависящей от P, $\alpha(P) = a_0 = \mathrm{const}$. Решение имеет вид

$$N_1 = (m_1 - m_2) \sqrt{\varkappa_2}\, N_0 \times$$
$$\times \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\mathrm{th}\, \sqrt{(\lambda_n - m_2)/\varkappa_2}\, l_2 \cos \sqrt{(m_1 - \lambda_n)/\varkappa_1}\, (y + 1) \cdot \exp(\lambda_n \tau)}{(m_1 - \lambda_n) \sqrt{\lambda_n - m_2} \cos \sqrt{(m_1 - \lambda_n)/\varkappa_1}\, W'(\lambda_n)},$$
$$N_2 = (m_1 - m_2) \sqrt{\varkappa_1}\, N_0 \times \tag{3}$$
$$\times \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\mathrm{tg}\, \sqrt{(m_1 - \lambda_n)/\varkappa_1}\, \mathrm{ch}\, \sqrt{(\lambda_n - m_2)/\varkappa_2}\, (l_2 - y) \cdot \exp(\lambda_n \tau)}{\sqrt{m_1 - \lambda_n}\, (\lambda_n - m_2)\, \mathrm{ch} \sqrt{(\lambda_n - m_2)/\varkappa_2}\, l_2 \cdot W'(\lambda_n)},$$
$$W(\lambda) = -\sqrt{\varkappa_1 (m_1 - \lambda)}\, \mathrm{tg} \sqrt{(m_1 - \lambda) / \varkappa_1} +$$
$$+ \sqrt{\varkappa_2 (\lambda - m_2)}\, \mathrm{th} \sqrt{(\lambda - m_2) / \varkappa_2}\, l_2;$$

λ_n — корни уравнения $W(\lambda) = 0$; $m_1 = a_0 - \beta_1$; $m_2 = a_0 - \beta_2$.

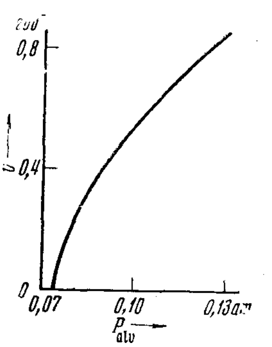

Рис. 1

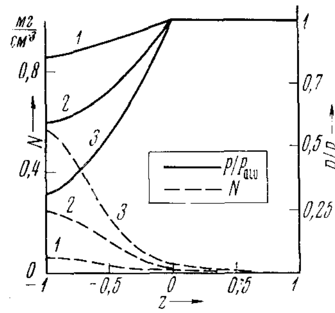

Рис. 2

Рис. 1. Зависимость скорости роста v каверны от парциального давления P_{alv} кислорода во вдыхаемом воздухе; $\alpha_0 = 4{,}25$ сутки$^{-1}$·ат$^{-1}$, $\beta_{\mathrm{I}} = 0{,}3$; $\beta_{\mathrm{II}} = 1$ сутки$^{-1}$, $\gamma = 10$ атм·см^3·сут$^{-1}$·мг$^{-1}$, $\delta = 10$ см^3·сут^2·мг$^{-1}$, $l_{\mathrm{II}} = 0{,}2$ см; $\varkappa_{O_2} = 0{,}9$, $\varkappa_{\mathrm{I}} = 10^{-4}$, $\varkappa_{\mathrm{II}} = 10^{-3}$ см^2·сут$^{-1}$

Рис. 2. Распределение концентраций м.т. N и парциального давления кислорода P / P_{alv} в стенке каверны при различных парциальных давлениях P_{alv} кислорода во вдыхаемом воздухе: *1* — 0,08 атм., *2* — 0,10 атм., *3* — 0,13 атм. Параметры те же, что и на рис. 1

В решении (3) и далее введены безразмерные величины $N_{1,2} = N_{\mathrm{I,II}} \delta / (\sigma_0 a)$, $P = P_{\mathrm{I}} / P_a$, $\sigma = \sigma_{\mathrm{II}} / \sigma_0$, $y = x / l_{\mathrm{I}}$, $\tau = ta$, $\alpha_1 = \alpha_0 P_a / a$, $\beta_1 = \beta_{\mathrm{I}} / a$, $\beta_2 = \beta_{\mathrm{II}} / a$, $\gamma_0 = \gamma \sigma_0 / (\delta P_a)$, $l_2 = l_{\mathrm{II}} / l_{\mathrm{I}}$, $\varkappa_0 = x_{O_2} / (a l_{\mathrm{I}}^2)$, $\varkappa_{1,2} = \varkappa_{\mathrm{I,II}} / (a l_{\mathrm{I}}^2)$, $a = \alpha_0 P_a - \beta_{\mathrm{I}}$.

Из решения (3) следует необходимое и достаточное условие затухания процесса ($\lambda_n < 0$):

$$m_1 / \varkappa_1 < {}^1\!/_4 \pi^2,\qquad \sqrt{\varkappa_1 m_1}\, \mathrm{tg} \sqrt{m_1 / \varkappa_1} < \sqrt{\varkappa_2 m_2}\, \mathrm{th} \sqrt{m_2 / \varkappa_2 l_2}. \tag{4}$$

Б. Граница зон движется с постоянной скоростью $dy_f / d\tau = v = \text{const}$. Вводя в системе (1) новую переменную $z = y - v\tau$, находим ее решение в виде

$$N_1 = N_f \exp\left(-\frac{vz}{2\varkappa_1}\right) \cdot \frac{\sin\eta}{\sin(\omega_0 + \varphi)}, \quad N_2 = N_f \exp(-\lambda_0 z), \tag{5а}$$

$$P = 1 + d_1[1 - \exp(-vz/\varkappa_0)] + d_2[\exp(-q\eta)\cdot\sin\eta + \\ + \exp(-q(\omega_0+\varphi))\cdot\sin(\omega_0+\varphi)] + d_3[\exp(-q\eta)\cdot\cos\eta - \\ - \exp(-q(\omega_0+\varphi))\cdot\cos(\omega_0+\varphi)], \tag{5б}$$

где

$$N_f = v\lambda_0, \quad \lambda_0 = v/2\varkappa_2 + \sqrt{(v/2\varkappa_2)^2 + (\beta_2 - \alpha_1)/\varkappa_2}, \quad \eta = \omega_0(z+1) + \varphi,$$

$$\varphi = \arcsin(\omega_0/\omega_{0m}), \quad \omega_{0m} = \sqrt{(\alpha_1 P_0 - \beta_1)/\varkappa_1}, \quad \omega_0 = \sqrt{\omega_{0m}^2 - (v/(2\varkappa_1))^2},$$

$$d_1 = \frac{\omega_0\varkappa_0}{v}\exp\left[-\left(\frac{v}{\varkappa_0} + q\varphi\right)\right]\cdot[(d_3 + qd_2)\sin\varphi + (qd_3 - d_2)\cos\varphi],$$

$$d_2 = [\omega_0(q^2-1) - vq/\varkappa_0]d_0, \quad d_3 = (2q\omega_0 - v/\omega_0)d_0,$$

$$d_0 = \frac{\gamma_0 N_f}{\varkappa_0\omega_0\sin(\omega_0+\varphi)}\left\{\left(\frac{v}{\varkappa_0} - 2\omega_0 q\right)^2 + \left[\omega_0(q^2-1) - \frac{vq}{\varkappa_0}\right]^2\right\},$$

$$q = v/(2\varkappa_0\omega_0).$$

Скорость роста каверны v определяется уравнением

$$\omega_{0m}\frac{\sin\omega_0}{\sin(\omega_0+\varphi)} = \frac{\varkappa_2}{\varkappa_1}\lambda_0. \tag{6}$$

При решении системы (1) величина P_0 принималась равной среднему значению давления по зоне I и определялась путем численного решения уравнения

$$P_0 = \int_{-1}^{0} P(z)\,dz.$$

На рис. 1 представлена зависимость скорости роста каверны от парциального давления кислорода в альвеолярном воздухе P_{alv}, найденная с помощью решения уравнения (6). Как видно из рис. 1, при уменьшении P_{alv} от 0,13 до 0,07 атм., что соответствует подъему на высоту 2500 м, скорость роста каверны уменьшается от значительной величины, равной приблизительно 1 см/год, практически до нуля, что соответствует выздоровлению.

На рис. 2 представлено распределение концентраций м.т. и парциального давления кислорода в каверне при различных парциальных давлениях кислорода в альвеолярном воздухе.

Проведенное теоретическое исследование свидетельствует о том, что снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе является весьма эффективным методом лечения туберкулеза даже без использования других терапевтических воздействий. При открытых кавернах эффективность метода наиболее велика.

Всесоюзный заочный машиностроительный институт
Москва

Поступило
29 X 1971

ЦИТИРОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

[1] B. Halpern, W. F. Kirchheimer, Am. Rev. Tuberc., 69, 665 (1954). [2] L. R. Guy, S. Raffel, C. E. Clifton, J. Infect. Dis., 94, 99 (1954). [3] R. J. Dubos, Am. J. Med., 9, 511 (1950). [4] J. Hanks, J. Immunol., 38, 159 (1940). [5] G. Canetti, Le bacille de Koch dans lesion tuberculeuse du poumon, Paris, 1946.