

УДК 51-76

Е.В. БАБАРСКОВ

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
НОВЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ
ДИФфуЗИОННОЙ СПОСОБНОСТИ ЛЕГКИХ**

Ключевые слова: монооксид углерода, гемоглобин, карбоксигемоглобин, газообмен, диффузионная способность легких, альвеолярный объем легких, объем крови легочных капилляров, легочная гемодинамика, дифференциальная диагностика, математическое моделирование

Keywords: carbon monoxide, hemoglobin, carboxyhemoglobin, gas exchange, lung diffusion capacity, alveolar volume, volume of blood pulmonary capillaries, lung hemodynamics, differential diagnostic, mathematical modeling

Введение

Вентиляция и перфузия легких — два ключевых понятия пульмонологии, которые связывает диффузионная способность легких, т.е. способность пропускать кислород из вдыхаемого воздуха в кровь. В свою очередь диффузионная способность легких включает в себя два компонента: проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны и скорость связывания кислорода с гемоглобином крови. Исследование этих двух компонентов позволяет диагностировать различные заболевания легких, назначать адекватную терапию и контролировать эффективность ее проведения.

Уже более 100 лет указанные исследования проводятся с использованием монооксида углерода (СО) путем измерения его концентрации во вдыхаемой и выдыхаемой тестовой газовой смеси. В отличие от кислорода угарный газ образует с гемоглобином достаточно стабильное соединение — карбоксигемоглобин, что позволяет по соотношению фракционных концентраций СО на вдохе и выдохе оценить диффузионную способность легких.

Данная работа посвящена математическому моделированию процесса газообмена СО в легких человека и интерпретации полученных в эксперименте

ФГУ «НИИ Пульмонологии» ФМБА России, г. Москва.

E-mail: babarskov@mail.ru

© Е.В. Бабарсков, 2012.

результатов, а также моделированию новых экспериментальных методов исследования диффузионной способности легких.

Большое внимание уделено исследованию процесса газообмена эндогенного СО, который образуется в организме человека в результате различных ферментативных реакций в процессе катаболизма гем-содержащих соединений. Показано, что исследование динамики выделения эндогенного СО в результате последовательных задержек дыхания с учетом циклической вентиляции легких позволяет предложить принципиально новый, без использования стандартных тестовых газовых смесей, способ измерения диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярного объема легких, а также равновесной концентрации СО, которая по аналогии с эндогенным монооксидом азота может быть использована для дифференциальной диагностики заболеваний легких и других органов.

Исследования, результаты которых приведены в настоящей работе, стало возможным провести только с помощью нового прибора — высокоселективного лазерного спектрофотометра, разработанного в Институте общей физики РАН им. А.М. Прохорова (ИОФ РАН) группой специалистов под руководством д.ф.-м.н., проф. Е.В. Степанова.

1. Состояние проблемы

Ch. Bohr, 1909, [1] впервые предложил использовать монооксид углерода (СО) для оценки диффузионной способности мембраны, разделяющей вдыхаемый воздух и кровь в легочных капиллярах. M. Krogh, 1914, [2] предложила математическую модель для экспериментального определения общей диффузионной способности легких, DL_{CO} , для СО на практике:

$$\frac{FA}{FA_0} = \exp \left[-\frac{DL_{CO}(P_B - 47)T}{V_A} \right],$$

где FA_0 , FA — начальная и конечная фракционные концентрации СО при максимальном альвеолярном объеме V_A (далее просто альвеолярный объем), измеряемые с помощью относительно инертного маркерного газа (tracer gas) — гелия, метана или др., входящего в состав тестовой смеси в результате задержки дыхания на время T при барометрическом давлении P_B . F. Roughton и R. Forster, 1957, [3] разделили DL_{CO} на две составляющие: проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, D_M , и скорость связывания с кровью, θV_C :

$$\frac{1}{DL_{CO}} = \frac{1}{D_M} + \frac{1}{\theta V_C}.$$

Для определения D_M и V_C использована зависимость константы скорости реакции θ от концентрации кислорода (O_2), и DL_{CO} измерялась при двух различных содержаниях O_2 в тестовой смеси.

H. Guenard и др., 1987, [4] предложили одновременно измерять диффузионную способность легких для СО и монооксида азота (NO), DL_{NO} . Так как установлено, что

$$D_M \approx 0.5 DL_{NO},$$

то, используя приведенное уравнение, можно одновременно определять и объем крови в легочных капиллярах, V_C .

Однако при таком подходе к оценке диффузионной способности легких возникает вопрос о влиянии на результаты измерений легочной гемодинамики. Простейшие оценки с учетом СО, переходящего в кровь во время проведения диффузионного теста, показывают, что средняя поточная относительная концентрация карбоксигемоглобина (СОНб) в крови практически не может быть ниже 10 % [5]. При этом под СОНб подразумевается гемоглобин, связанный с тремя молекулами O_2 и одной молекулой СО, потому что поступающая в легкие венозная кровь в состоянии покоя сатурарована кислородом примерно на 75 %, и конкуренция между СО и O_2 может идти лишь за одно вакантное место. Концентрация СОНб зависит как от концентрации СО и O_2 в тестовом газе, так и от еще одного неизвестного определяющего параметра — скорости потока крови через вентилируемые капилляры, F_C , что позволяет, помимо V_C , рассчитать и F_C . Это может оказаться чрезвычайно важным для дифференциальной диагностики и мониторинга эффективности терапии заболеваний, обусловленных нарушением легочной микроциркуляции.

В. Graham и др., 2002, [6] показали необходимость учета влияния повышенной концентрации СОНб в крови на результаты измерения диффузионной способности легких для СО, проявляющееся через эффекты обратного давления СО (back pressure) и анемии (anaemia). Обнаружена линейная зависимость квазиравновесной (время задержки дыхания до 20 с) концентрации СО в выдыхаемом воздухе от содержания условного карбоксигемоглобина, т.е. гемоглобина, связанного с четырьмя молекулами СО (4СОНб) и предложены скорректированные формулы для расчета диффузионной способности легких. В частности, было установлено, что при увеличении содержания 4СОНб на 1 % квазиравновесная концентрация СО возрастает на 5.6 ppm, т.е. имеет место соотношение $\tilde{C} = 5.6 C_{4\text{СОНб}}$. Переходя к численным концентрациям СО и 4СОНб ($\tilde{N}_{\text{СО}}$, $N_{4\text{СОНб}}$), получаем

$$\tilde{N}_{\text{СО}} = 9.6 \cdot 10^{-3} N_{4\text{СОНб}}. \quad (1.1)$$

Понятие «условный карбоксигемоглобин» введено вынуждено, потому что существующие технические средства определения карбоксигемоглобина в крови не позволяют различить содержание N молекул гемоглобина, связанного с четырьмя молекулами СО, например, от $4N$ молекул гемоглобина, связанного с одной молекулой СО и тремя молекулами O_2 . Калибровочные кривые для наиболее распространенных приборов — СО-оксиметров, основанных на фотометрическом принципе действия, — строятся путем разведений специально приготовленного раствора, содержащего молекулы предварительно дезоксигенированного гемоглобина, связанного с четырьмя молекулами СО. В нормальных физиологических условиях существование такого соединения маловероятно, так как замещение в молекуле оксигемоглобина только одной

молекулы O_2 на СО приводит к существенному усилению связей гемоглобина с оставшимися тремя молекулами O_2 . Это в свою очередь приводит к заметному сдвигу кривой диссоциации оксигемоглобина влево, нарушает тканевый газообмен и вызывает токсическое действие.

СОHb образуется как в результате вдыхания СО с атмосферным воздухом, так и в результате биохимических реакций, проходящих в организме человека с выделением эндогенного СО. Эндогенный СО является продуктом катаболизма гем-содержащих соединений (гемоглобин, миоглобин и др.). Реакция проходит в присутствии фермента гемоксигеназа-1, продуцируемого клетками бронхиального эпителия и сосудистого эндотелия вследствие хронического воспаления. Образующийся таким образом СО выводится из организма преимущественно через легкие, но механизм его выделения и методика измерений в выдыхаемом воздухе нуждаются в проведении дополнительных теоретических и экспериментальных исследований. Имеются данные о повышенном содержании СО в выдыхаемом воздухе больных бронхиальной астмой, идиопатическим фиброзом легких, саркоидозом и другими заболеваниями. Так, исследовательская группа из Японии (K. Zayasu и др., 1997, [7]) впервые сообщила о повышенном содержании СО в выдыхаемом воздухе больных бронхиальной астмой. Несколько позже английские исследователи (I. Horvath et al., 1999, [8]) также сообщили о повышенном содержании СО в выдыхаемом воздухе при астме и предложили рассматривать его в качестве нового маркера воспаления дыхательных путей наряду с NO. Однако группа ученых из Швеции (W. Zetterquist et al., 2002, [9]), используя более совершенное оборудование и методику измерений, заключили, что содержание СО в выдыхаемом воздухе больных бронхиальной астмой и муковисцидозом не отличается от значений показателей для контрольной группы, в то время как содержание NO было достоверно повышено. В диагностических целях, а также при контроле курения показана необходимость измерения сравнительно низких концентраций СО (F. Jong et al., 2005, [10]). В связи с этим представляется важным экспериментальное исследование соотношения между равновесной концентрацией СО и содержанием 4СОHb при содержании 4СОHb в крови менее 1 %, что сегодня практически невозможно сделать при помощи традиционно используемых для этой цели СО-оксиметров (CIBA Corning 2500 CO-oximeter, Medfild, MA).

Будем условно называть весь выделяющийся через легкие СО эндогенным. Исследуя рост концентрации СО в выдыхаемом воздухе при последовательно увеличивающемся времени задержки дыхания [11], мы неожиданно обнаружили, что определяемая таким образом диффузионная способность (DL) существенно превышает DL_{CO} . Отмеченная асимметрия диффузионной способности легких для СО при проведении классического диффузионного теста с предварительным измерением эндогенного СО может быть использована для оценки важнейших диагностических параметров, таких как диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны и объем и поток крови в легочных капиллярах, без применения NO [12].

2. Новые диагностические возможности диффузионного теста с применением СО и NO

2.1. Математическая модель диффузионного теста

Рассмотрим математическую модель диффузионного теста в следующем приближении. Альвеолярный объем отделен от плазмы крови мембраной. СО из альвеолярного объема поступает через мембрану в плазму, где его концентрация в результате чрезвычайно низкой растворимости [3] определяется условием квазиравновесия поступающего потока, потока СО из плазмы в эритроциты и обратного потока из эритроцитов в плазму в результате распада СОНб. И, наконец, концентрация СОНб в крови легочных капилляров определяется балансом скоростей его синтеза и распада в эритроцитах, а также скоростью уноса с потоком крови.

В принятом приближении система базисных уравнений процесса газообмена будет иметь вид

$$\begin{aligned} V_A N'_{CO} &= -K_M (N_{CO} - N_{COP}), \\ K_M (N_{CO} - N_{COP}) &= \theta V_C N_{COP} R_{ОНб} - \mu V_C N_{CОНб}, \\ V_C N'_{CОНб} &= \theta V_C N_{COP} R_{ОНб} - \mu V_C N_{CОНб} - F_C N_{CОНб}, \\ R_{ОНб} &= 1 - N_{CОНб} / N_{Нб}, \end{aligned} \quad (2.1.1)$$

где N_{CO} — численная концентрация СО в альвеолярном объеме, N_{COP} — численная концентрация СО в капиллярном объеме плазмы, $N_{CОНб}$ — численная концентрация СОНб в капиллярном объеме крови, $N_{Нб}$ — общая численная концентрация Нб в капиллярном объеме крови, μ — константа скорости распада СОНб.

2.1.1. Соотношение коэффициентов и размерностей

Коэффициент переноса K_M связан с диффузионной способностью альвеолярно-капиллярной мембраны D_M очевидным соотношением

$$K_M = D_M (P_B - 47).$$

Если

$$[P_B] = \text{мм Hg}, \quad [D_M] = \text{мл/мин/мм Hg}, \quad [K_M] = \text{л/мин},$$

то при $P_B = 760$

$$\begin{aligned} K_M &= 0.71 D_M; \\ 1 \text{ мл/мин/мм Hg} &\Leftrightarrow 0.71 \text{ л/мин}. \end{aligned}$$

2.1.2. Частный случай ($N_{CОНб}/N_{Нб} \ll 1$)

В этом частном случае, пренебрегая относительным содержанием СОНб (бесконечно большая скорость течения крови по легочным капиллярам), приведенную выше систему базисных уравнений (2.1.1) можно преобразовать к виду

$$\begin{cases} V_A N'_{CO} = -K_M (N_{CO} - N_{COP}), \\ K_M (N_{CO} - N_{COP}) = \theta V_C N_{COP}. \end{cases}$$

Отсюда получаем

$$N_{COP} = \frac{K_M}{K_M + \theta V_C} N_{CO},$$

$$\frac{N_{CO}}{N_0} = \exp \left[-K_M \left(1 - \frac{K_M}{K_M + \theta V_C} \right) \frac{t}{V_A} \right].$$

По определению

$$KL_{CO} = K_M \left(1 - \frac{K_M}{K_M + \theta V_C} \right),$$

откуда следует известное приближение [3]:

$$\frac{1}{KL_{CO}} = \frac{1}{K_M} + \frac{1}{\theta V_C},$$

где

$$KL_{CO} = 0.71 DL_{CO}.$$

2.1.3. Принятое приближение

Принимая в расчет генерацию СОНб, предположим, что поток СО в плазму в результате распада СОНб в капиллярном объеме пренебрежимо мал по сравнению с потоком СО из альвеолярного объема, т.е. имеет место неравенство

$$\frac{\mu V_C}{K_M} \frac{N_{COHb}}{N_{CO}} \ll 1.$$

Предположим также, что скорость распада СОНб в капиллярном объеме много меньше скорости его вымывания потоком крови, т.е.

$$\frac{\mu V_C}{F_C} \ll 1.$$

Принятое приближение фактически означает, что СО, поступающий из альвеолярного объема в плазму, не накапливаясь в ней, соединяется с гемоглобином эритроцитов, а образующийся СОНб уносится из капиллярного объема потоком проходящей через него крови. При этом система базисных уравнений (2.1.1) преобразуется к виду

$$\begin{cases} V_A (\ln N_{CO})' = -\frac{\theta V_C (1 - N_{COHb}/N_{Hb})}{1 + (\theta V_C / K_M) (1 - N_{COHb}/N_{Hb})}, \\ V_A N'_{CO} + V_C N'_{COHb} = -F_C N_{COHb}. \end{cases} \quad (2.1.3.1)$$

В результате численного решения кинетических уравнений, описывающих процесс газообмена СО между альвеолярным объемом и динамическим объемом крови в легочных капиллярах [5], установлено, что концентрация СОНб в начальный период времени быстро нарастает, достигая своего максимального значения практически на первой секунде задержки дыхания. После достижения максимума концентрация СОНб медленно снижается и за характерное время задержки дыхания падает не более чем на 10 %. Поэтому логично сделать допущение, что

$$N_{\text{COHb}} \approx \text{const} = \bar{N}_{\text{COHb}},$$

т.е. концентрация СОНб постоянна и равна средней поточной концентрации, определяемой соотношением

$$\bar{N}_{\text{COHb}} = \frac{1}{t} \int_0^t N_{\text{COHb}} d\tau.$$

С учетом сделанного допущения получаем следующее выражение для средней относительной поточной концентрации СОНб:

$$\frac{\bar{N}_{\text{COHb}}}{N_{\text{Hb}}} = \frac{N_0 - N_{\text{CO}}}{N_{\text{Hb}}} \frac{V_A}{V_C + F_C t}. \quad (2.1.3.2)$$

Начальная концентрация СО в альвеолярном объеме, N_0 , связана с текущей концентрацией, N_{CO} , известным соотношением

$$\frac{N_{\text{CO}}}{N_0} = \exp\left(-\frac{KL_{\text{CO}}}{V_A} t\right). \quad (2.1.3.3)$$

При этом влияние генерации СОНб на измеряемую величину общей диффузионной способности легких определяется выражением

$$\frac{1}{KL_{\text{CO}}} = \frac{1}{K_M} + \frac{1}{\theta V_C (1 - \bar{N}_{\text{COHb}}/N_{\text{Hb}})}. \quad (2.1.3.4)$$

Таким образом, рассчитываемый в настоящее время капиллярный объем может оказаться существенно меньше действительного, и для его корректного определения необходимо знать F_C . Исключая среднюю поточную концентрацию СОНб из полученных уравнений (2.1.3.2), (2.1.3.3), находим соотношение между безразмерными определяющими параметрами задачи A , B и C :

$$C = \frac{\frac{A}{B} \left(\frac{N_0}{N_{\text{Hb}}} - \frac{N_{\text{CO}}}{N_{\text{Hb}}} \right)}{1 - \frac{1}{B \left(\frac{K_M}{KL_{\text{CO}}} - 1 \right)}} - 1, \quad (2.1.3.5)$$

где

$$A = \frac{\theta V_A}{K_M}, \quad B = \frac{\theta V_C}{K_M}, \quad C = \frac{F_C T}{V_C}.$$

2.2. Новый способ измерения диффузионной способности легких

Полученное соотношение (2.1.3.5) позволяет предложить следующую модификацию диффузионного теста. Последовательно определяем KL_{CO} при двух различных концентрациях CO в тестовой смеси:

$KL_{CO} = KL_0$ при начальной и конечной концентрациях $N_0 = N_{00}$ и $N_{CO} = N_{01}$;

$KL_{CO} = KL_1$ при начальной и конечной концентрациях $N_0 = N_{10}$ и $N_{CO} = N_{11}$.

По изменению концентраций NO и маркерного газа определяем K_M и V_A , после чего рассчитываем параметр A . Зная изменения относительных концентраций CO,

$$\Delta N_0 = \frac{N_{00}}{N_{Hb}} - \frac{N_{01}}{N_{Hb}}, \quad \Delta N_1 = \frac{N_{10}}{N_{Hb}} - \frac{N_{11}}{N_{Hb}},$$

по известным значениям K_M , KL_0 , KL_1 рассчитываем параметр:

$$B = \frac{1}{\frac{K_M}{KL_1} - 1} \left[1 + \frac{\frac{K_M}{KL_1} - \frac{K_M}{KL_0}}{\left(\frac{K_M}{KL_0} - 1 \right) \left(1 - \frac{\Delta N_0}{\Delta N_1} \right)} \right].$$

Далее по найденным значениям параметров A и B рассчитываем параметр C и находим объем и скорость потока крови в легочных капиллярах:

$$V_C = \frac{BK_M}{\theta}, \quad F_C = \frac{CV_C}{T}.$$

Приведенные расчетные формулы справедливы, если время задержки дыхания T в двух измерениях одинаково. В противном случае формулы несколько усложняются, но алгоритм расчета V_C и F_C остается тем же.

2.3. Генерация карбоксигемоглобина при проведении диффузионного теста

Оценим значения средних относительных поточных концентраций CO_{Hb} , создаваемых в капиллярном объеме при проведении диффузионного теста, в норме и при легочной артериальной гипертензии (ЛАГ). Принятые для расчетов значения основных определяющих параметров приведены в табл. 1 и основаны на экспериментальных данных [13, 14]. При этом общая численная концентрация Hb рассчитывалась из условия, что его массовая концентрация в крови составляет 150 г/л, а начальная численная концентрация CO в альвеолярном объеме из условия, что его относительная концентрация во вдыхаемой газовой смеси составляет 0.28 % при нормальном атмосферном давлении

Таблица 1. Значения основных определяющих параметров задачи

V_A , л	ΔV , л	N_{Hb} , $л^{-1} \cdot 10^{19}$	N_0 , $л^{-1} \cdot 10^{19}$	Θ , 1/мин/мм Hg	D_M , мл/мин/мм Hg	DL_{CO} , мл/мин/мм Hg
Норма						
6.0	4.0	140	4.42	0.65*	61*	31*
ЛАГ						
6.0	3.0	140	3.31	0.65	42**	17**

Примечание: * — данные работы [13]; ** — данные работы [14].

(760 мм Hg). В случае легочной гипертензии предполагалось также, что имеет место статическая легочная гиперинфляция (увеличение остаточного физиологического объема на 50 %), приводящая к снижению начальной концентрации СО в альвеолярном объеме.

Полагая, что в норме весь системный кровоток (примерно 5 л/мин) проходит через вентилируемые капилляры, т.е. отсутствует шунт, при значении времени задержки дыхания $T \approx 0.1$ мин и расчетном капиллярном объеме получаем

$$\frac{N_0 - N_{CO}}{N_{Hb}} \approx 0.01, \quad \frac{V_A}{V_C + F_C T} \approx 10,$$

затем из формулы (2.1.3.2) находим, что

$$\frac{N_{CONb}}{N_{Hb}} \cdot 100\% \approx 10\%.$$

Проверим правомерность принятого приближения. Для этого, используя приведенное выше соотношение (1.1) между равновесными значениями численных концентраций СО и 4СОНb и учитывая, что $N_{CONb} = 4N_{4CONb}$, получаем $\tilde{N}_{CO} = 2.4 \cdot 10^{-3} N_{CONb}$. Очевидно, что отношение указанных численных концентраций определяется соотношением скоростей распада и синтеза СОНb, т.е. $\mu/\theta = 2.4 \cdot 10^{-3}$. Следовательно $\mu = 1.56 \cdot 10^{-3}$ 1/мин/мм Hg, и в конкретном случае

$$\frac{\mu V_C}{K_M} \frac{N_{CONb}}{N_{CO}} \approx 0.009, \quad \frac{\mu V_C}{F_C} \approx 0.022.$$

Таким образом, принятые условия хорошо выполняются. Рассмотрим соотношение между V_C и F_C :

$$\frac{F_C}{V_C} T = \frac{\frac{N_0}{N_{Hb}} \frac{\theta V_A}{K_M} \left(\frac{K_M}{KL_{CO}} - 1 \right) \left[1 - \exp \left(- \frac{KL_{CO}}{V_A} T \right) \right]}{\frac{\theta V_C}{K_M} \left(\frac{K_M}{KL_{CO}} - 1 \right) - 1} - 1. \quad (2.3.1)$$

По данным [16] параметр

$$\bar{V}_C = \frac{\theta V_C}{K_M} \left(\frac{K_M}{KL_{CO}} - 1 \right)$$

есть величина приблизительно постоянная, которая практически не зависит даже от возраста человека. Объясняется это предположением, что деградация (снижение проницаемости) альвеолярно-капиллярной мембраны происходит синхронно с уменьшением объема капиллярной крови. Принимая данное предположение, оценим указанное соотношение в норме и при ЛАГ. Подставляя значения основных определяющих параметров в приведенную формулу (2.3.1), получаем в норме

$$\frac{F_C}{V_C} T = \frac{0.60}{\bar{V}_C - 1} - 1,$$

при ЛАГ

$$\frac{F_C}{V_C} T = \frac{0.59}{\bar{V}_C - 1} - 1.$$

Таким образом, $F_C/V_C|_{\text{Норма}} \approx F_C/V_C|_{\text{ЛАГ}}$ и, принимая во внимание, что $V_C|_{\text{ЛАГ}} \approx 0.5 V_C|_{\text{Норма}}$, получаем $F_C|_{\text{ЛАГ}} \approx 2.5$ л/мин.

Тогда при том же значении времени задержки дыхания

$$\frac{N_0 - N_{CO}}{N_{Hb}} \approx 0.005, \quad \frac{V_A}{V_C + F_C t} \approx 20.$$

В соответствии с соотношением (2.1.3.2) получим

$$\frac{\bar{N}_{\text{COHb}}}{N_{Hb}} \cdot 100\% \approx 10\%.$$

Приведем результаты численного решения системы уравнений (2.1.3.1), полученные при принятых для проведения оценок значениях основных определяющих параметров в норме и при ЛАГ.

На рис. 1 показана динамика концентрации СО в альвеолярном объеме в процессе задержки дыхания. Значительно меньшая скорость падения альвеолярной концентрации СО при ЛАГ обусловлена как меньшим градиентом концентрации вследствие ее более низкого начального значения, так и практически вдвое меньшим значением общей диффузионной способности легких.

На рис. 2 приведена динамика концентрации СОHb в объеме крови легочных капилляров. Несмотря на значительно меньшую величину потока СО из альвеолярного объема при ЛАГ, концентрация СОHb возрастает также быстро, достигая уже на первой секунде задержки дыхания примерно 70 % от практически того же максимального значения (около 11 %), что и в норме. При этом падение концентрации СОHb происходит заметно медленнее в результате более медленного расходования СО из альвеолярного объема. Полученная в результате численного интегрирования системы (2.1.3.1) зависимость концентрации СОHb от времени задержки дыхания в целом хорошо соответствует допущениям, сделанным при выводе приближенной формулы (2.1.3.2) для оценки средней относительной поточной (интегральной) концентрации.

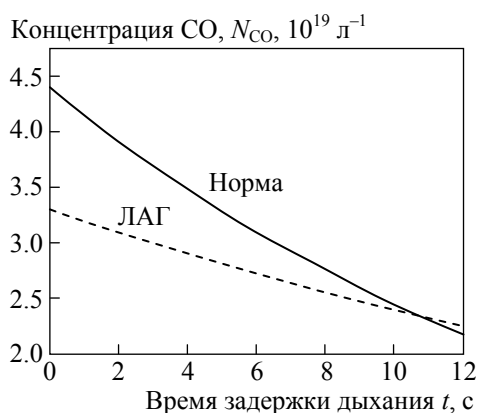


Рис. 1. Зависимость концентрации СО в альвеолярном воздухе от времени задержки дыхания в норме и при ЛАГ

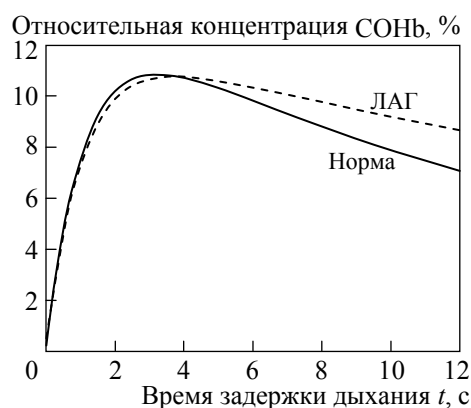


Рис. 2. Зависимость средней концентрации СОНб в объеме капиллярной крови от времени задержки дыхания в норме и при ЛАГ

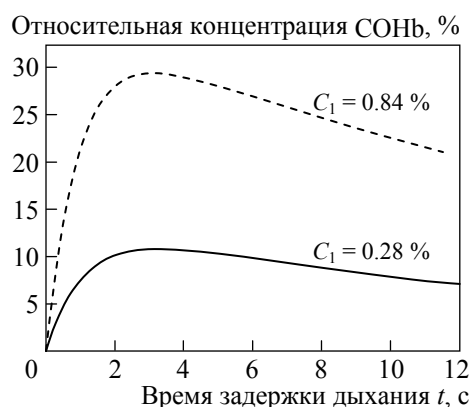


Рис. 3. Зависимость средней концентрации СОНб в объеме капиллярной крови от времени задержки дыхания в норме при различных значениях начальной концентрации СО в тестовой газовой смеси

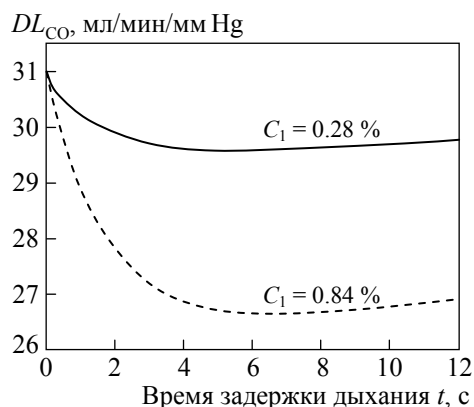


Рис. 4. Зависимость общей диффузионной способности легких от времени задержки дыхания в норме при различных значениях начальной концентрации СО в тестовой газовой смеси

На рис. 3 показана зависимость относительной концентрации СОНб от времени задержки дыхания в норме при различных содержаниях СО во вдыхаемой тестовой смеси при стандартно рекомендуемом содержании ($C_1 = 0.28\%$) и в три раза более высоком ($C_1 = 0.84\%$). При этом соответствующее отношение создаваемых концентраций СОНб во всем диапазоне изменения времени задержки дыхания изменялось приблизительно от 2.7 до 3.0, что находится в полном соответствии с формулой (2.1.3.2), т.е. средняя относительная поточная концентрация СОНб прямо пропорциональна начальному содержанию СО во вдыхаемой газовой смеси.

На рис. 4 приведена расчетная зависимость общей диффузионной способности легких с учетом генерации СОНб от времени задержки дыхания в норме при двух выше указанных содержаниях СО в газовой смеси, полученная в соответствии с соотношением (2.1.3.3) по формуле

$$DL_{CO} = -\frac{V_A}{0.71t} \ln \left(\frac{N_{CO}}{N_0} \right).$$

Установлено, что при стандартном содержании СО (0.28 %) снижение общей диффузионной способности легких в результате генерации СОНб не должно превышать 5 %. Однако рассчитываемый в дальнейшем объем капиллярной крови в соответствии с формулой (2.1.3.4) будет занижен по крайней мере на 10 %, т.е. на величину средней поточной концентрации СОНб. При увеличении содержания СО втрое, до 0.84 %, снижение общей диффузионной способности легких достигает 15 %, т.е. различие между измеряемыми величинами DL_{CO} может быть установлено экспериментально. Это, в свою очередь, подтверждает возможность практической реализации предлагаемого метода исследования диффузионной способности легких, подробно описанного в разд. 2.2.

Проведенные расчеты ярко иллюстрируют известный феномен влияния измерительного инструмента на характеристики измеряемого объекта и подтверждают, что предлагаемая в международных рекомендациях величина концентрации СО в газовых смесях для проведения диффузионного теста близка к оптимальной. Создаваемая при этом средняя относительная поточная концентрация СОНб в капиллярном объеме составляет приблизительно 10 %; однако известно, что в норме в состоянии покоя, при котором и выполняется диффузионный тест, существуют значительные резервные возможности легочного газообмена, проявляющиеся при физической нагрузке, которые не объясняются только увеличением скоростей вентиляции и кровотока. При заболеваниях, характеризующихся региональными нарушениями альвеолярной вентиляции и/или капиллярного кровотока, значительная часть потока крови проходит через шунт и не участвует в процессе газообмена, следовательно и концентрация СОНб может оказаться существенно выше.

Более детальное исследование микроциркуляции в вентилируемых капиллярах необходимо как для исследования резервных возможностей легочного газообмена в экстремальных условиях у здоровых людей, так и для изучения патологических изменений в легких, происходящих при различных заболеваниях, например ЛАГ, и влияния на эти изменения лекарственной терапии. В частности, интересно отметить, что авторы работы [14], использующие диффузионный тест NO/CO для исследования эффекта ингибитора эндотелина (Tracleer[®]) на легочные капилляры, не обнаружили достоверного увеличения капиллярного объема после трех месяцев терапии, хотя 6-минутная прогулочная дистанция достоверно увеличилась на 10 %.

Таким образом, можно заключить, что разработанная математическая модель диффузионного теста позволяет установить соотношение (2.1.3.5) между измеряемыми значениями диффузионной способности мембраны D_M , общей

диффузионной способности легких DL_{CO} для СО и расчетными значениями объема V_C и потока F_C крови в легочных капиллярах, принимая во внимание генерацию СОНб.

Показано, что одновременное измерение D_M и DL_{CO} при двух различных концентрациях СО в тестовом газе позволяет, кроме V_C , рассчитать F_C , и может быть использовано для неинвазивного исследования легочной гемодинамики.

3. Диагностическое значение измерений эндогенного СО в выдыхаемом воздухе

3.1. Математическая модель газообмена СО между Нб и альвеолярным воздухом

Рассмотрим математическую модель газообмена эндогенного СО в легких. Сначала оценим скорость газообмена между гемоглобином эритроцитов и плазмой крови в изолированном капиллярном объеме V_C , в котором объем плазмы равен V_P :

$$\begin{cases} V_P N'_{COR} = -\theta_1 V_C N_{COR} + \mu_1 V_C N_{CONb}, \\ V_C N'_{CONb} = \theta_1 V_C N_{COR} - \mu_1 V_C N_{CONb}, \end{cases} \quad (3.1.1)$$

где

$$\begin{aligned} \theta_1 &= \theta(P_B - 47), \\ \mu_1 &= \mu(P_B - 47). \end{aligned}$$

Решение системы (3.1.1) будет иметь вид

$$\begin{aligned} N_{COR} &= \tilde{N}_{COR} + (N_{COR}^0 - \tilde{N}_{COR}) \exp(-\beta t), \\ N_{CONb} &= \tilde{N}_{CONb} + (N_{CONb}^0 - \tilde{N}_{CONb}) \exp(-\beta t), \end{aligned}$$

где $\tilde{N}_{COR}$, $\tilde{N}_{CONb}$ — равновесные (асимптотические) концентрации СО и СОНб соответственно, между которыми справедливо очевидное соотношение

$$\tilde{N}_{COR} = \frac{\mu}{\theta} \tilde{N}_{CONb}.$$

а N_{COR}^0 , N_{CONb}^0 — начальные концентрации (при $t = 0$).

Константа скорости установления равновесия определяется формулой

$$\beta = \theta_1 + \frac{V_C}{V_P} \mu_1.$$

Принимая во внимание, что $V_C/V_P \approx 2$, получаем

$$\beta \approx 460 \gg DL/V_A.$$

Таким образом, время установления равновесия между Нб и плазмой крови много меньше времени установления равновесия между Нб и альвеолярным воздухом.

Следовательно, математическая модель газообмена СО между Нб и альвеолярным воздухом может быть представлена в виде

$$\begin{cases} V_A N'_{CO} = -K_M (N_{CO} - N_{COP}), \\ N_{COP} = \frac{\mu}{\theta} N_{CONb}, \\ V_C N'_{CONb} = K_M (N_{CO} - N_{COP}) + F_C (\tilde{N}_{CONb} - N_{CONb}), \end{cases} \quad (3.1.2)$$

где F_C — объемная скорость капиллярного кровотока.

Решение системы (3.1.2) будет иметь вид

$$\begin{aligned} N_{CO} &= \tilde{N}_{CO} + (N_{CO}^0 - \tilde{N}_{CO}) \exp(-\alpha t), \\ N_{CONb} &= \tilde{N}_{CONb} + (N_{CONb}^0 - \tilde{N}_{CONb}) \exp(-\alpha t). \end{aligned}$$

Подставляя решение в уравнения (3.1.2) и последовательно исключая неизвестные значения начальных концентраций N_{CO}^0, N_{CONb}^0 , получаем следующее уравнение для определения константы скорости установления равновесия α :

$$\alpha^2 - \left(\frac{\mu K_M}{\theta V_C} + \frac{K_M}{V_A} + \frac{F_C}{V_C} \right) \alpha + \frac{K_M F_C}{V_A V_C} = 0. \quad (3.1.3)$$

Нетрудно заметить, что первое слагаемое в скобках составляет не более 2 % от суммы второго и третьего слагаемых, поэтому приведенное уравнение может быть преобразовано к виду

$$\left(\alpha - \frac{K_M}{V_A} \right) \left(\alpha - \frac{F_C}{V_C} \right) \approx 0.$$

Отсюда получим решения квадратного уравнения (3.1.3):

$$\alpha_1 \approx \frac{K_M}{V_A} = 7, \quad \alpha_2 \approx \frac{F_C}{V_C} = 50.$$

Так как при $\alpha = \alpha_2$ характерное время установления равновесия составляет примерно 1 с, что на много меньше экспериментально наблюдаемого, то принимаем $\alpha = \alpha_1$.

Следовательно, константа скорости установления равновесия определяется соотношениями

$$\alpha \approx \frac{K_M}{V_A}, \quad K_M = D_M (P_B - 47),$$

т.е.

$$DL \approx D_M.$$

Таким образом, скорость газообмена эндогенного СО между Нб и альвеолярным воздухом практически определяется только диффузионной способностью альвеолярно-капиллярной мембраны. Поэтому справедливо соотношение

$$\frac{D_M}{\theta V_C} = \frac{DL}{DL_{CO}} - 1.$$

Обнаруженная асимметрия диффузии СО имеет важное значение для дифференциальной диагностики заболеваний легких. Так, нами установлено, что в норме

$$\frac{DL}{DL_{CO}} = 1.86 \pm 0.13 \Rightarrow \frac{D_M}{\theta V_C} = 0.86 \pm 0.13,$$

а при пневмонии

$$\frac{DL}{DL_{CO}} = 1.33 \pm 0.07 \Rightarrow \frac{D_M}{\theta V_C} = 0.33 \pm 0.07,$$

т.е. проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны при пневмонии оказалась снижена более чем в два раза.

В случае легочной артериальной гипертензии [13, 14]

$$\left. \frac{DL}{DL_{CO}} \right|_{\text{ЛАГ}} \approx \left. \frac{DL}{DL_{CO}} \right|_{\text{НОРМА}} \Rightarrow \left. \frac{D_M}{\theta V_C} \right|_{\text{ЛАГ}} \approx \left. \frac{D_M}{\theta V_C} \right|_{\text{НОРМА}}.$$

При этом известно, что при данной патологии диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны, так же как и объем крови в легочных капиллярах, существенно снижены:

$$D_M|_{\text{ЛАГ}} \approx 0.5 D_M|_{\text{НОРМА}}, \quad V_C|_{\text{ЛАГ}} \approx 0.5 V_C|_{\text{НОРМА}}.$$

3.2. Математическая модель газообмена СО в процессе вентиляции

Рассмотрим модель газообмена СО с учетом циклической вентиляции легких. Произвольный респираторный цикл можно условно разделить на три фазы. Первая — вдох, когда в результате увеличения альвеолярного объема под действием дыхательных мышц в легкие поступает воздух из окружающей среды. Вторая — задержка дыхания, когда объем не изменяется, и третья — выдох, когда воздух вытесняется из альвеолярного объема, унося выделившиеся в него газы, после чего респираторный цикл повторяется. При этом концентрацию газа можно считать равномерно распределенной по всему альвеолярному объему в любой фазе респираторного цикла. Действительно, используя формулу Эйнштейна для диффузии газов, находим характерное время диффузионного распределения концентрации газа по объему отдельных альвеол:

$$t_A = \frac{R_A^2}{2D},$$

где D — коэффициент диффузии газа, R_A — характерный размер альвеол.

В частности, для СО имеем $D \approx 3 \cdot 10^{-5} \text{ м}^2/\text{с}$ и, так как $R_A \leq 10^{-3} \text{ м}$, получаем $t_A \leq 1.5 \cdot 10^{-2} \text{ с}$, что более чем на два порядка меньше характерного времени вдоха или выдоха. Проведенная оценка позволяет ввести понятие средней аль-

веолярной концентрации газа, средней потому, что реально вентиляция и газообмен с кровеносными капиллярами в различных альвеолах неодинаковы; однако при проведении интегральных измерений средних значений концентрации во всем объеме выдыхаемого воздуха эти различия усредняются. В предлагаемой модели также положим, что во время вдоха и выдоха текущий альвеолярный объем V линейно изменяется со временем t и определяется уравнениями

$$\frac{dV}{dt} = \begin{cases} Q_0 & (\text{вдох}), \\ -Q & (\text{выдох}), \end{cases}$$

где Q_0, Q — некоторые константы, определяющие объемные скорости вдоха и выдоха соответственно.

С учетом принятых допущений и предполагая также, что поток газа через альвеолярно-капиллярную мембрану определяется законом Фика, получаем следующие уравнения динамического баланса массы газа в текущем альвеолярном объеме:

$$\frac{dM}{dt} = \begin{cases} K(\tilde{C} - C) + C_E Q_0 & (\text{вдох}), \\ K(\tilde{C} - C) & (\text{задержка дыхания}), \\ K(\tilde{C} - C) - CQ & (\text{выдох}), \end{cases} \quad (3.2.1)$$

где C и $\tilde{C}$ — текущая и равновесная концентрации газа в альвеолярном объеме V соответственно, C_E — концентрация экзогенного СО во вдыхаемом воздухе, K — коэффициент переноса, $M = CV$.

Преобразуем уравнения динамического баланса (3.2.1) в дифференциальные уравнения изменения средней альвеолярной концентрации C в отдельных фазах респираторного цикла.

Вдох:

$$V \frac{dC}{dt} + C(Q_0 + K) = K\tilde{C} + Q_0 C_E.$$

Заменяя время на альвеолярный объем, получаем

$$V \frac{dC}{dV} = - \left(1 + \frac{K}{Q_0} \right) \left(C - \frac{K\tilde{C} + Q_0 C_E}{K + Q_0} \right). \quad (3.2.2)$$

Задержка дыхания ($V = V_1$):

$$V_1 \frac{dC}{dt} = K(\tilde{C} - C). \quad (3.2.3)$$

Выдох:

$$V \frac{dC}{dt} = K(\tilde{C} - C).$$

После замены переменных

$$V \frac{dC}{dV} = \frac{K}{Q}(C - \tilde{C}). \quad (3.2.4)$$

3.2.1. Решение уравнений респираторного цикла ($K = \text{const}$)

Приведенные уравнения имеют простые аналитические решения при дополнительном предположении, что коэффициент переноса K является константой. Такое допущение не вполне обосновано с физической точки зрения, так как очевидно, что величина K должна зависеть от площади и толщины альвеолярно-капиллярной мембраны, изменяющихся в процессе дыхания. Однако полученные при этом результаты расчетов качественно вполне удовлетворительно соответствуют отдельным экспериментальным зависимостям альвеолярной концентрации от объемной скорости выдоха и времени задержки дыхания. Поэтому, прежде чем перейти к описанию более сложной модели, рассмотрим случай $K = \text{const}$.

3.2.1.1. Вдох

Полагая, что концентрация экзогенного СО постоянна, в результате замены переменных

$$\bar{C} = C - \frac{K\tilde{C} + Q_0 C_E}{K + Q_0}$$

из уравнения (3.2.2) получаем уравнение

$$V \frac{d\bar{C}}{dV} = - \left(1 + \frac{K}{Q_0} \right) \bar{C},$$

решением которого является

$$C = \frac{K\tilde{C} + Q_0 C_E}{K + Q_0} + \left(C_0 - \frac{K\tilde{C} + Q_0 C_E}{K + Q_0} \right) \left(\frac{V}{V_0} \right)^{-(1+K/Q_0)},$$

где $C_0 = C|_{t=0}$, $V_0 = V|_{t=0}$.

Таким образом, если вдох выполняется при увеличении альвеолярного объема от V_0 до V_1 , то концентрация газа C_1 в конце фазы вдоха определяется формулой

$$C_1 = \frac{K\tilde{C} + Q_0 C_E}{K + Q_0} + \left(C_0 - \frac{K\tilde{C} + Q_0 C_E}{K + Q_0} \right) \left(\frac{V_1}{V_0} \right)^{-(1+K/Q_0)}. \quad (3.2.1.1)$$

3.2.1.2. Задержка дыхания

Делая замену переменных $\bar{C} = C - \tilde{C}$, из уравнения (3.2.3) получаем

$$\frac{d\bar{C}}{dt} = - \frac{K}{V_1} \bar{C},$$

откуда следует, что

$$C = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_1) \exp(-Kt/V_1).$$

Таким образом, концентрация газа C_2 в конце фазы задержки дыхания на время T определяется по формуле

$$C_2 = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_1) \exp(-KT/V_1). \quad (3.2.1.2)$$

3.2.1.3. Выдох

Делая замену переменных $\bar{C} = C - \tilde{C}$, из уравнения (3.2.4) получаем

$$V \frac{d\bar{C}}{dV} = \frac{K}{Q} \bar{C},$$

следовательно

$$C = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_2)(V/V_1)^{K/Q}. \quad (3.2.1.3)$$

3.2.1.4. Согласование решений и определение начальных условий

Для определения неизвестной величины начальной концентрации C_0 предположим, что респираторные циклы повторяются строго периодически. Тогда очевидно, что концентрация газа в конце фазы выдоха, т.е. при уменьшении альвеолярного объема от V_1 до V_0 , должна равняться начальной концентрации газа в фазе вдоха. Таким образом, условие согласованности решений будет иметь вид

$$C_0 = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_2)(V_0/V_1)^{K/Q}.$$

Используя полученные ранее соотношения (3.2.1.1)–(3.2.1.3), получаем следующие выражения для относительных значений начальных концентраций газа в фазах вдоха и выдоха соответственно:

$$\frac{C_0}{\tilde{C}} = \frac{1 - \left(\frac{V_0}{V_1}\right)^{K/Q} \left\{ 1 - \frac{K}{K+Q_0} \left(1 + \frac{Q_0}{K} \frac{C_E}{\tilde{C}} \right) \left[1 - \left(\frac{V_0}{V_1}\right)^{1+K/Q_0} \right] \right\} \exp\left(-\frac{KT}{V_1}\right)}{1 - \left(\frac{V_0}{V_1}\right)^{1+K/Q_0+K/Q} \exp\left(-\frac{KT}{V_1}\right)}, \quad (3.2.1.4)$$

$$\frac{C_2}{\tilde{C}} = 1 - \frac{Q_0}{Q_0 + K} \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}} \right) \frac{1 - \left(\frac{V_0}{V_1}\right)^{1+K/Q_0}}{1 - \left(\frac{V_0}{V_1}\right)^{1+K/Q_0+K/Q} \exp\left(-\frac{KT}{V_1}\right)} \exp\left(-\frac{KT}{V_1}\right). \quad (3.2.1.5)$$

3.2.2. Расчет измеряемой концентрации

Полученные выражения (3.2.1.1)–(3.2.1.5) позволяют вычислять альвеолярную концентрацию C в любой фазе респираторного цикла, однако на практике исследователи измеряют не текущую альвеолярную, а некоторую среднюю концентрацию газа C_M в части выдыхаемого объема ΔV_M ($0 \leq \Delta V_M \leq V_1 - V_0$).

При этом соотношение между значениями измеряемой (интегральной) и текущей альвеолярной концентрацией приближенно имеет вид

$$C_M = -\frac{1}{\Delta V_M} \int_{v=V_1}^{V_1-\Delta V_M} C dv. \quad (3.2.2.1)$$

Получим более конкретное выражение для практических расчетов C_M , предварительно сделав следующие допущения.

1. До начала проведения измерений дыхание было строго периодическим.
2. Текущий альвеолярный объем при вдохе увеличивался от минимального значения V_0 до максимального значения V_1 с постоянной объемной скоростью Q_0 .
3. Задержка дыхания не производилась ($T = 0$).
4. Выдох производился с постоянной объемной скоростью Q' при уменьшении альвеолярного объема от V_1 до V_0 .
5. В последнем респираторном цикле при проведении измерения вдох производился с той же объемной скоростью Q_0 , но при достижении максимального альвеолярного объема V_1 имела место задержка дыхания на время T , а выдох производился с произвольной постоянной объемной скоростью Q .

Интегрируя выражение (3.2.2.1) для текущей альвеолярной концентрации, получаем следующее соотношение для определения измеряемой относительной концентрации газа в выдыхаемом воздухе:

$$\frac{C_M}{\bar{C}} = 1 - \frac{\bar{A}}{1 + K/Q} \frac{1 - (1 - \Delta V_M/V_1)^{1+K/Q}}{\Delta V_M/V_1}, \quad (3.2.2.2)$$

где

$$\bar{A} = 1 - \frac{C_E}{\bar{C}} = \frac{1 - \frac{C_E}{\bar{C}}}{1 + \frac{K}{Q_0}} \frac{1 - \left(\frac{V_0}{V_1}\right)^{1+K/Q_0}}{1 - \left(\frac{V_0}{V_1}\right)^{1+K/Q_0+K/Q'}} \exp\left(-\frac{KT}{V_1}\right). \quad (3.2.2.3)$$

Параметр $\bar{A}$ учитывает предысторию дыхания, влияющую на величину измеряемой концентрации через остаточный альвеолярный объем V_0 , и определяет ее зависимость от времени задержки дыхания T непосредственно перед проведением измерения.

Используя формулу Тейлора, из соотношений (3.2.2.2)–(3.2.2.3) нетрудно получить следующее приближенное выражение для расчета относительной измеряемой концентрации:

$$\frac{C_M}{\bar{C}} \approx 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\bar{C}}\right) \frac{\left(1 - \frac{1}{2} \frac{K}{Q_0} \frac{\Delta V}{V_1}\right) \left(1 - \frac{1}{2} \frac{K}{Q} \frac{\Delta V_M}{V_1}\right)}{\left(1 + \frac{K}{Q_0} + \frac{K}{Q'}\right) \left[1 - \frac{1}{2} \left(\frac{K}{Q_0} + \frac{K}{Q'}\right) \frac{\Delta V}{V_1}\right]} \exp\left(-\frac{KT}{V_1}\right). \quad (3.2.2.4)$$

Если измеряется средняя концентрация во всем выдыхаемом объеме воздуха, т.е. $\Delta V_M = \Delta V = V_1 - V_0$, а объемная скорость выдоха во время проведения

измерения остается той же, что и в предыдущих респираторных циклах, т.е. $Q = Q'$, получаем

$$\frac{C_M}{\tilde{C}} \approx 1 - \frac{1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}}{1 + \frac{K}{Q_0} + \frac{K}{Q}} \exp\left(-\frac{KT}{V_1}\right). \quad (3.2.2.5)$$

3.3. Анализ механизмов генерации СО в легких человека

Сравнительный анализ известных экспериментальных зависимостей измеряемой концентрации СО от объемной скорости выдыхаемого воздуха и времени задержки дыхания (S. Kharitonov и др., 1998, [16]) и результатов расчетов по предлагаемой математической модели альвеолярного газообмена, с одной стороны, и модели бронхиальной генерации СО по аналогии с NO, с другой стороны, позволяет локализовать область выделения эндогенного СО в легких человека: бронхи или альвеолы? Четкое представление о механизмах генерации и выделения эндогенного СО в свою очередь позволяет обосновать методику его измерения в выдыхаемом воздухе и объяснить противоречие экспериментальных данных (W. Zetterquist и др., 2002, [9]).

3.3.1. Математическая модель бронхиальной генерации СО

Предположим, что при бронхиальной астме СО выделяется в воздушный поток, аналогично NO, главным образом бронхиальным эпителием с постоянной интенсивностью источника q_0 , а в альвеолах происходит его поглощение в результате связывания с гемоглобином крови, и $\tilde{C} = 0$. Тогда уравнения динамического баланса массы газа в альвеолярном объеме при $C_E = 0$ принимают вид

$$\frac{dM}{dt} = \begin{cases} q_0 - KC & (\text{вдох}), \\ -KC & (\text{задержка дыхания}), \\ -QC - KC & (\text{выдох}). \end{cases}$$

В результате несложных преобразований получаем следующую цепочку уравнений респираторного цикла для определения альвеолярной концентрации.

Вдох:

$$V \frac{dC}{dV} = \frac{q_0}{Q_0} - \left(1 + \frac{K}{Q_0}\right) C.$$

Задержка дыхания:

$$V_1 \frac{dC}{dt} = -KC.$$

Выдох:

$$V \frac{dC}{dV} = \frac{K}{Q} C.$$

Последовательное решение уравнений респираторного цикла с учетом условия согласованности при строго периодическом дыхании приводит к следующему выражению для альвеолярной концентрации в фазе выдоха:

$$C = q_0 \bar{A} \left(\frac{V}{V_1} \right)^{K/Q},$$

где

$$\bar{A} = \frac{1}{K + Q_0} \left[1 - \frac{1 - \left(\frac{V_0}{V_1} \right)^{-K/Q'}}{1 - \left(\frac{V_0}{V_1} \right)^{-1-K/Q_0-K/Q'}} \right] \exp \left(-\frac{KT}{V_1} \right).$$

Если генерация СО происходит только в бронхах, то выходящий из альвеолярного объема воздух дополнительно обогащается, поэтому текущая концентрация газа в выдыхаемом воздухе определяется выражением

$$C_C = C + q_0/Q.$$

Измеряемая концентрация газа C_M в части выдыхаемого объема ΔV_M с учетом задержки дыхания может быть рассчитана по формуле

$$C_M = -\frac{1}{\Delta V_M} \int_{v=V_1}^{V_1-\Delta V_M} C_C dv + \frac{q_0 T}{\Delta V_M}.$$

После интегрирования получаем

$$C_M = q_0 \left[\frac{\bar{A}}{1 + \frac{K}{Q}} \frac{1 - \left(1 - \frac{\Delta V_M}{V_1} \right)^{1+K/Q}}{\frac{\Delta V_M}{V_1}} + \frac{1}{Q} + \frac{T}{\Delta V_M} \right].$$

Так как в практически важном диапазоне значений основных определяющих параметров величина параметра $\bar{A}$ не превышает 0.01 мин/л, то получаем следующую приближенную формулу для расчета измеряемой концентрации:

$$C_M \approx q_0 \left(\frac{1}{Q} + \frac{T}{\Delta V_M} \right). \quad (3.3.1.1)$$

3.3.2. Сопоставление теоретических и экспериментальных данных

С целью локализации источника выделения СО в легких построим графики зависимостей относительной величины измеряемой концентрации газа $\bar{C}_M = C_M/\bar{C}$ в выдыхаемом воздухе от относительной величины измеряемого объема $\bar{V}_M = \Delta V_M/\Delta V$, объемной скорости выдоха Q и времени задержки дыхания

Таблица 2. Значения основных определяющих параметров процесса

V_1 , л	ΔV , л	D_M , мл/мин/мм Hg	$\tilde{C}$, ppm	q_0 , ppm·л/мин
6.0	4.0	Контроль 61	3.1	12.6
6.0	4.0	Астма 61	9.0	31.2

T по формулам, отражающим механизмы альвеолярной или бронхиальной генерации, а затем сопоставим полученные зависимости с экспериментальными данными работы [16].

Приведенное в табл. 2 значение диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны взято, как и ранее, из работы S. Farha et al., 2008, [13], которые применили модифицированный метод одиночного вдоха (single breath) с использованием NO.

При бронхиальной генерации CO измеряемая концентрация определяется главным образом объемной скоростью выдыхаемого воздуха и практически не зависит от предыстории дыхания и величины относительного измеряемого объема, в то время как в случае альвеолярной генерации измеряемая концентрация существенно зависит от времени экспозиции измеряемого объема воздуха в альвеолах (рис. 5). Так, при глубоком форсированном дыхании до начала проведения измерений и медленном выдохе во время проведения измерений (кривая 2), концентрация возрастает более чем в 2 раза. С увеличением объемной скорости выдоха от 6 до 26 л/мин (кривая 1) рост концентрации снижается примерно на 20 %. Заметно влияет на величину измеряемой концентрации и предыстория дыхания. При более спокойном дыхании до на-

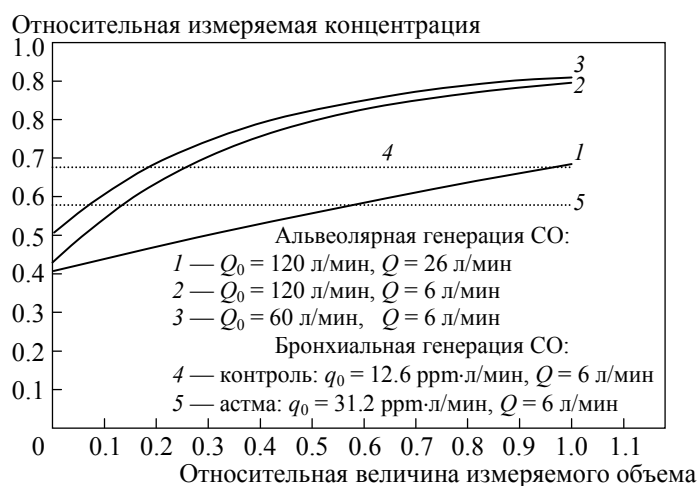


Рис. 5. Зависимость относительной измеряемой концентрации CO в выдыхаемом воздухе от относительной величины измеряемого объема в случае альвеолярной и бронхиальной генерации

чала проведения измерений и той же скорости выдоха во время проведения измерений (кривая 3) начальная концентрация возрастает примерно на 15 %, а конечная практически не изменяется.

Отмеченные закономерности могут быть положены в основу дополнительного экспериментального подтверждения механизма генерации СО в легких. Для этого достаточно разделить выдыхаемый с постоянной скоростью объем воздуха на две равные части, допустим, отбирая его в две разные емкости, и отдельно измерить среднюю концентрацию в каждой из них. Если в результате измерений концентрация во второй части измеряемого объема окажется выше, чем в первой, то это явится свидетельством диффузионного выделения СО в альвеолах. В случае бронхиальной генерации СО измеренные концентрации будут приблизительно одинаковы.

На рис. 6 представлена зависимость относительной измеряемой концентрации от объемной скорости выдоха в случае альвеолярной генерации (сплошные линии), бронхиальной генерации (пунктирные линии) и экспериментальные значения, полученные в [16] в группах контроля и больных бронхиальной астмой, нормированные на соответствующие значения равновесной концентрации. Несмотря на то что значения равновесной концентрации в различных группах отличаются примерно в три раза, нормированные экспериментальные значения концентрации отличаются не более чем на 22 %. В случае альвеолярной генерации расчетные зависимости отклоняются по абсолютной величине от экспериментальных данных в группе контроля не более чем на 10 % (кривая 1) и не более чем на 30 % (кривая 2) в группе больных бронхиальной астмой. В случае же бронхиальной генерации данные отклонения превышают 50 % (кривые 3, 4). Очевидно, что отклонение экспериментальных данных от расчетных зависимостей, полученных на основании модели альвеолярной генерации могло быть и меньше, если в эксперименте

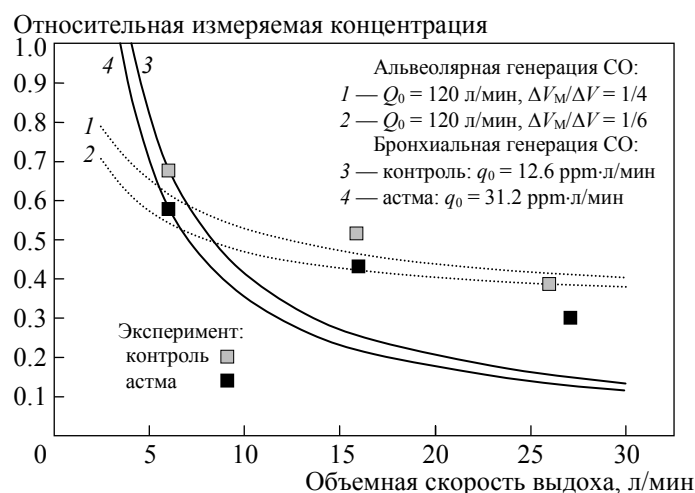


Рис. 6. Зависимость относительной измеряемой концентрации СО в выдыхаемом воздухе от объемной скорости выдоха в случае альвеолярной и бронхиальной генерации (расчет и эксперимент)

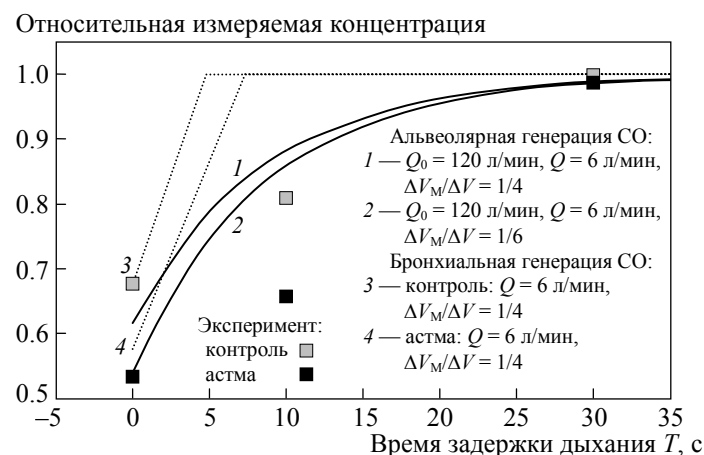


Рис. 7. Зависимость относительной измеряемой концентрации CO в выдыхаемом воздухе от времени задержки дыхания в случае альвеолярной и бронхиальной генерации (расчет и эксперимент)

был бы строго регламентирован дыхательный маневр не только при проведении измерений, но и за несколько респираторных циклов до этого.

На рис. 7 представлены зависимости относительной измеряемой концентрации от времени задержки дыхания в случае альвеолярной генерации (сплошные линии), бронхиальной генерации (пунктирные линии) и нормированные экспериментальные значения концентрации. Экспериментальные данные, полученные в группе контроля, вполне удовлетворительно соответствуют расчетам по модели альвеолярной генерации, абсолютная величина относительных отклонений не превышает 10 % (кривая 1). Отметим, что наилучшее соответствие между расчетными и экспериментальными данными наблюдается при тех же значениях определяющих параметров ($Q_0 = 120$ л/мин, $Q = 6$ л/мин, $\Delta V_M/\Delta V = 1/4$), что и в случае потоковой зависимости. В группе больных бронхиальной астмой подобное соответствие отсутствует из-за существенного превышения (более чем на 30 %) расчетных значений над экспериментальным при $T = 10$ с, однако значения относительной измеряемой концентрации, рассчитанные по модели бронхиальной генерации, превышают экспериментальное значение в этой точке более чем на 50 %.

Таким образом, расчетные значения относительной измеряемой концентрации, получаемые по модели альвеолярной генерации CO, лежат существенно ближе к экспериментальным данным, чем в случае бронхиальной генерации. Это в свою очередь подтверждает, что CO в выдыхаемый воздух попадает из плазмы крови через альвеолярно-капиллярную мембрану, диффузионная способность которой может быть оценена по динамике роста концентрации CO при последовательных задержках дыхания.

3.4. Модель эластичной оболочки

Используя высокоселективный лазерный спектрофотометр, разработанный в Институте общей физики им. А.М. Прохорова РАН, были выполнены измере-

ния интегральной концентрации СО в выдыхаемом воздухе при различных режимах дыхания с учетом концентрации экзогенного СО. Эксперименты были проведены на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ совместно с сотрудниками ИОФ РАН Е.В. Степановым и Ю.А. Шулагиным в июле 2000 г. В результате обнаружено неожиданно малое превышение концентрации, измеряемой в режиме спонтанного дыхания, по сравнению с режимом глубокого форсированного дыхания. Несмотря на то что скорости вентиляции альвеолярного объема отличались приблизительно в пять раз, измеряемые концентрации различались всего лишь на 20–30 %. Это не вполне согласуется с рассмотренной моделью альвеолярного газообмена и может указывать на значительное повышение диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны в режиме глубокого форсированного дыхания.

Если рассматривать альвеолярно-капиллярную мембрану как эластичную оболочку, то зависимость коэффициента переноса от площади ее поверхности S и толщины l будет иметь вид

$$K \sim S/l.$$

Таким образом, K возрастает с увеличением альвеолярного объема V при вдохе и уменьшается при выдохе. Полагая, что альвеолы представляют собой микросферы в эластичной интерстициальной ткани легких, получается следующая зависимость коэффициента переноса от текущей величины альвеолярного объема:

$$K = K_0 V^{4/3}.$$

Коэффициент пропорциональности K_0 логично выразить через максимальное значение коэффициента переноса K_M , экспериментально определяемое на практике при помощи диффузионного теста при максимально достижимом альвеолярном объеме $V_1 = V_A$:

$$K_0 = K_M V_A^{-4/3}.$$

В этом случае исходные уравнения динамического баланса (3.2.1) для вдоха и выдоха могут быть преобразованы к следующему виду:

$$\frac{dM}{dV} + \frac{K_0}{Q_0} V^{1/3} M - \frac{K_0}{Q_0} \tilde{C} V^{4/3} - C_E = 0 \quad (3.4.1)$$

для вдоха,

$$\frac{dC}{dV} = \frac{K_0}{Q} V^{1/3} (C - \tilde{C}) \quad (3.4.2)$$

для выдоха.

3.4.1. Решение уравнений респираторного цикла

3.4.1.1. Вдох

Делаем замену переменных

$$M = \tilde{C} V - m \exp\left(-\frac{3}{4} \frac{K_0}{Q_0} V^{4/3}\right), \quad (3.4.1.1)$$

и после преобразований из (3.4.1) получаем уравнение

$$\frac{dm}{dx} = (\tilde{C} - C_E) \left(\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0} \right)^{-3/4} V_A \exp(x^{4/3}), \quad (3.4.1.2)$$

где

$$x = \left(\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0} \right)^{3/4} \frac{V}{V_A}, \quad (3.4.1.3)$$

общим решением, которого является

$$m = (\tilde{C} - C_E) \left(\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0} \right)^{-3/4} V_A \int \exp(x^{4/3}) dx. \quad (3.4.1.4)$$

Вывод приближенной формулы для вычисления интеграла $\int \exp(x^r) dx$.

Решение будем искать в интересном для практики диапазоне изменения параметров

$$1 < r < \infty, \quad 0 < x < 1.$$

Делая замену переменных $y = x^r$, преобразуем интеграл к виду

$$\int \exp(x^r) dx = \frac{1}{r} \int y^{1/r-1} \exp(y) dy. \quad (3.4.1.5)$$

В результате последовательного бесконечного интегрирования по частям находим

$$\int y^{1/r-1} \exp(y) dy = r y^{1/r} \exp(y) \left[1 + \lim_{n \rightarrow \infty} \sum_{i=1}^n \frac{(-y)^i}{\left(\frac{1}{r} + 1\right) \dots \left(\frac{1}{r} + i\right)} \right] \quad (3.4.1.6)$$

или приближенно

$$\int y^{1/r-1} \exp(y) dy \approx r y^{1/r} \exp(y) \left(1 - \frac{y}{1 + 1/r} \right). \quad (3.4.1.7)$$

При этом относительная погрешность вычисления интеграла по приближенной формуле определяется следующим неравенством:

$$\delta < \frac{y^2}{\left(1 + \frac{1}{r} - y\right) \left(2 + \frac{1}{r}\right)}.$$

Конкретно для решаемой нами задачи имеем

$$r = 4/3, \quad 0 < x \leq 0.5, \quad 0 < y \leq 0.4.$$

Следовательно,

$$\delta < 0.04.$$

Таким образом, для практических целей вполне приемлема приближенная формула

$$\int \exp(x^r) dx \approx x \exp(x^r) \left(1 - \frac{r}{1+r} x^r \right). \quad (3.4.1.8)$$

Используя полученную формулу и соотношения (3.4.1.1)–(3.4.1.4), находим общее решение уравнения динамического баланса для фазы вдоха в виде

$$M = \tilde{C}V - (\tilde{C} - C_E)V \left[1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V}{V_A} \right)^{4/3} \right] - \bar{B} \exp \left[-\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V}{V_A} \right)^{4/3} \right]. \quad (3.4.1.9)$$

Константа $\bar{B}$ определяется из начальных условий по формуле

$$\bar{B} = \left[\tilde{C}V_A \left\{ \frac{V_0}{V_A} - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}} \right) \frac{V_0}{V_A} \left[1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V_0}{V_A} \right)^{4/3} \right] \right\} - M_0 \right] \exp \left[\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V_0}{V_A} \right)^{4/3} \right],$$

где

$$M_0 = M|_{V=V_0}.$$

3.4.1.2. Задержка дыхания

В фазе задержки дыхания предполагается, что альвеолярный объем не изменен и равен максимальному объему V_1 , достигаемому в фазе вдоха, поэтому коэффициент переноса остается постоянным и решение уравнения динамического баланса имеет такой же вид, как и в случае линейной модели газообмена, а именно

$$\frac{C_2}{\tilde{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_1}{\tilde{C}} \right) \exp \left(-\frac{K_1}{V_1} T \right), \quad (3.4.1.10)$$

где $K_1 = K_M(V_1/V_A)^{4/3}$, C_1 — концентрация оксида углерода в конце фазы вдоха.

3.4.1.3. Выдох

Решение уравнения фазы выдоха имеет вид

$$C = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_2) \exp \left\{ -\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q} \left[\left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} - \left(\frac{V}{V_A} \right)^{4/3} \right] \right\}, \quad (3.4.1.11)$$

где C_2 — начальная концентрация CO , равная либо концентрации в конце фазы вдоха (при $T = 0$), либо в конце фазы задержки дыхания.

3.4.1.4. Согласование решений и определение начальных значений

С учетом полученных соотношений условие согласованности решений имеет вид

$$\frac{M_0}{V_0} = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_2) \exp \left\{ -\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q} \left[\left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} - \left(\frac{V_0}{V_A} \right)^{4/3} \right] \right\} \quad (3.4.1.12)$$

и физически означает, что концентрация газа в альвеолярном объеме в конце фазы выдоха равняется начальной концентрации для фазы вдоха. Из представленного соотношения, в частности при условии строго периодического дыхания без задержки, легко получить выражение для начальной массы газа M_0 в фазе вдоха, а затем определить и начальную концентрацию C_1 в фазе выдоха:

$$\begin{aligned} \frac{C_1}{\bar{C}} = \frac{M_1}{V_1 \bar{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\bar{C}}\right) \times \\ \times \frac{1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{4/3} - \frac{V_0}{V_1} \left[1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{4/3}\right] \exp \left\{ -\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0} \left[\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{4/3} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{4/3} \right] \right\}}{1 - \frac{V_0}{V_1} \exp \left\{ -\frac{3}{4} K_M \left(\frac{1}{Q_0} + \frac{1}{Q} \right) \left[\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{4/3} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{4/3} \right] \right\}}. \end{aligned} \quad (3.4.1.13)$$

Полученное выражение окончательно замыкает цепочку решений уравнений респираторного цикла и позволяет найти функциональную зависимость альвеолярной концентрации CO от основных определяющих параметров задачи.

3.4.2. Расчет измеряемой концентрации

Интегрируя текущую альвеолярную концентрацию CO (3.4.1.11) по выдыхаемому объему, получаем следующую формулу для расчета относительной измеряемой концентрации в заданном объеме $\Delta V_M = V_1 - V_M$:

$$\begin{aligned} \frac{C_M}{\bar{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_2}{\bar{C}}\right) \left(\frac{\Delta V_M}{V_1}\right)^{-1} \left\{ 1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q} \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{4/3} - \frac{V_M}{V_1} \left[1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q} \left(\frac{V_M}{V_A}\right)^{4/3} \right] \times \right. \\ \left. \times \exp \left\{ -\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q} \left[\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{4/3} - \left(\frac{V_M}{V_A}\right)^{4/3} \right] \right\} \right\}. \end{aligned} \quad (3.4.2.1)$$

С учетом ранее полученных соотношений (3.4.1.10), (3.4.1.13) можно заключить, что

$$\begin{aligned} \frac{C_M}{\bar{C}} = 1 - \bar{A} \left(\frac{\Delta V_M}{V_1}\right)^{-1} \left\{ 1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q} \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{4/3} - \frac{V_M}{V_1} \left[1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q} \left(\frac{V_M}{V_A}\right)^{4/3} \right] \times \right. \\ \left. \times \exp \left\{ -\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q} \left[\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{4/3} - \left(\frac{V_M}{V_A}\right)^{4/3} \right] \right\} \right\}, \end{aligned} \quad (3.4.2.2)$$

где параметр $\bar{A}$, как и в случае линейной модели, отражает предысторию дыхания с его возможной задержкой на время T непосредственно перед измерением и определяется по формуле

$$\bar{A} = \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \exp \left[-\frac{K_M}{V_1} \left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} T \right] \times$$

$$1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} - \frac{V_0}{V_1} \left[1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V_0}{V_A} \right)^{4/3} \right] \exp \left\{ -\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0} \left[\left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} - \left(\frac{V_0}{V_A} \right)^{4/3} \right] \right\}$$

$$\times \frac{1 - \frac{V_0}{V_1} \exp \left\{ -\frac{3}{4} K_M \left(\frac{1}{Q_0} + \frac{1}{Q'} \right) \left[\left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} - \left(\frac{V_0}{V_A} \right)^{4/3} \right] \right\}}{1 - \frac{V_0}{V_1} \exp \left\{ -\frac{3}{4} K_M \left(\frac{1}{Q_0} + \frac{1}{Q'} \right) \left[\left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} - \left(\frac{V_0}{V_A} \right)^{4/3} \right] \right\}}. \quad (3.4.2.3)$$

Преобразуем выражения (3.4.2.2) и (3.4.2.3), полученные для расчета относительной измеряемой концентрации, применительно к практически интересному случаю, когда

1. средняя концентрация измеряется во всем выдыхаемом объеме воздуха, т.е. $\Delta V_M = V_1 - V_0 = \Delta V$;
2. объемные скорости выдыхаемого воздуха во время измерения и до его проведения были равны, т.е. $Q = Q'$.

Используя формулу Тейлора, получаем следующее приближенное выражение:

$$\frac{C_M}{\tilde{C}} \approx 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \exp \left[-\frac{K_M}{V_1} \left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} T \right] \times$$

$$\times \left\{ 1 - \frac{\frac{3}{7} K_M \left(\frac{1}{Q_0} + \frac{1}{Q} \right) \left[\left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} - \frac{V_0}{V_1} \left(\frac{V_0}{V_A} \right)^{4/3} \right]}{1 - \frac{V_0}{V_1} + \frac{3}{4} K_M \left(\frac{1}{Q_0} + \frac{1}{Q} \right) \frac{V_0}{V_1} \left[\left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} - \left(\frac{V_0}{V_A} \right)^{4/3} \right]} \right\}. \quad (3.4.2.4)$$

Как видим, измеряемая таким образом относительная концентрация не зависит по отдельности от объемных скоростей вдоха и выдоха, а определяется только суммой их обратных величин, которую можно представить в виде

$$\frac{1}{Q_0} + \frac{1}{Q} = \frac{T_C}{\Delta V}, \quad (3.4.2.5)$$

где T_C — полное время дыхательного цикла (вдох и выдох).

Разлагая дроби в квадратных скобках выражения (3.4.2.4) по степеням относительного дыхательного объема, окончательно получаем следующую приближенную формулу:

$$\frac{C_M}{\tilde{C}} \approx 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \left[1 - \frac{1 - \frac{2}{3} \frac{\Delta V}{V_1} + \frac{2}{27} \left(\frac{\Delta V}{V_1} \right)^2}{1 - \frac{7}{6} \frac{\Delta V}{V_1} + \frac{7}{54} \left(\frac{\Delta V}{V_1} \right)^2 + \frac{\Delta V}{K_M T_C} \left(\frac{V_A}{V_1} \right)^{4/3}} \right] \exp \left[-\frac{K_M}{V_1} \left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3} T \right]. \quad (3.4.2.6)$$

Расчеты показывают, что в интересном на практике диапазоне изменения основных определяющих параметров задачи (глубокое форсированное дыхание), абсолютная величина относительной погрешности, возникающей при вычислениях по данной приближенной формуле, не превышает 5 % по сравнению с расчетами по более сложным выражениям, из которых она выведена.

3.5. Обоснование выбора режима дыхания при проведении измерений

3.5.1. Исследование переходного режима газообмена

Каждому паттерну дыхания соответствует свое стационарное значение измеряемой концентрации. Всякий дыхательный маневр, выполняемый при проведении измерений с целью получения воспроизводимых результатов, должен начинаться со спокойного спонтанного дыхания. Исследуем насколько быстро, за сколько респираторных циклов, происходит установление нового стационарного значения измеряемой концентрации. Проведем расчет переходного режима газообмена при смене спонтанного дыхания на глубокое форсированное по следующей схеме.

1. Производится глубокий форсированный выдох от максимального значения альвеолярного объема V_1^* в режиме спонтанного дыхания до минимального значения V_0 в режиме глубокого дыхания с форсированной объемной скоростью выдоха Q : $V_1^* \xrightarrow{Q} V_0$.

Учитывая, что до этого момента дыхание было спонтанным и строго периодическим, по формуле (3.4.1.13) находим относительную начальную концентрацию газа перед выдохом:

$$\begin{aligned} C_1/\tilde{C} &= 1 - \bar{A}, \\ \bar{A} &= \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \times \\ &\times \frac{1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0^*} \left(\frac{V_1^*}{V_A}\right)^{4/3} - \frac{V_0^*}{V_1^*} \left[1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0^*} \left(\frac{V_0^*}{V_A}\right)^{4/3}\right] \exp\left\{-\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0^*} \left[\left(\frac{V_1^*}{V_A}\right)^{4/3} - \left(\frac{V_0^*}{V_A}\right)^{4/3}\right]\right\}}{1 - \frac{V_0^*}{V_1^*} \exp\left\{-\frac{3}{4} K_M \left(\frac{1}{Q_0^*} + \frac{1}{Q^*}\right) \left[\left(\frac{V_1^*}{V_A}\right)^{4/3} - \left(\frac{V_0^*}{V_A}\right)^{4/3}\right]\right\}}. \end{aligned} \quad (3.5.1.1)$$

Затем находим относительную конечную концентрацию на выдохе:

$$\frac{C_0}{\tilde{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_1}{\tilde{C}}\right) \exp\left\{-\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q} \left[\left(\frac{V_1^*}{V_A}\right)^{4/3} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{4/3}\right]\right\}. \quad (3.5.1.2)$$

2. Производится глубокий вдох от минимального значения альвеолярного объема V_0 до максимального объема V_1 с форсированной объемной скоростью Q_0 : $V_0 \xrightarrow{Q_0} V_1$.

Используя соотношение (3.4.1.9), находим относительную конечную концентрацию в фазе вдоха по формулам

$$\begin{aligned}\frac{C_2}{\tilde{C}} &= 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \left(1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0}\right) - \frac{\bar{B}}{\tilde{C} V_1} \exp\left(-\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0}\right), \\ \frac{\bar{B}}{\tilde{C} V_1} &= \left\{ \left[\frac{V_0}{V_1} - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \frac{V_0}{V_1} \left[1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{4/3}\right] \right] - \frac{M_0}{\tilde{C} V_1} \right\} \exp\left[\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{4/3}\right], \\ \frac{M_0}{\tilde{C} V_1} &= \frac{C_0}{\tilde{C}} \frac{V_0}{V_1}.\end{aligned}\quad (3.5.1.3)$$

3. Производится глубокий выдох от максимального объема V_1 до минимального объема V_0 с форсированной объемной скоростью Q : $V_1 \xrightarrow{Q} V_0$.

Используя соотношение (3.4.2.1), определяем относительную измеряемую концентрацию в выдыхаемом объеме $\Delta V = V_1 - V_0$:

$$\begin{aligned}\frac{C_M}{\tilde{C}} &= 1 - \left(1 - \frac{C_2}{\tilde{C}}\right) \left(\frac{\Delta V}{V_1}\right)^{-1} \left[1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q} - \frac{V_0}{V_1} \left[1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q} \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{4/3}\right] \right] \times \\ &\times \exp\left\{-\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q} \left[1 - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{4/3}\right]\right\}.\end{aligned}\quad (3.5.1.4)$$

Относительная конечная концентрация в альвеолярном объеме определяется при помощи соотношения (3.4.1.11) по формуле

$$\frac{C_0}{\tilde{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_2}{\tilde{C}}\right) \exp\left\{-\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q} \left[1 - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{4/3}\right]\right\}.\quad (3.5.1.5)$$

Далее, повторяя действия по пунктам 2 и 3 приведенной схемы, рассчитываем измеряемую концентрацию газа в последующих респираторных циклах и сопоставляем ее со стационарным значением для нового режима дыхания.

Рассмотрим конкретный пример перехода от режима спонтанного дыхания с параметрами

$$V_0^* = 3.0 \text{ л}, \quad V_1^* = 3.7 \text{ л}, \quad \Delta V^* = 0.7 \text{ л}, \quad Q_0^* = Q^* = 21 \text{ л/мин}, \quad T_C^* = 4 \text{ с}$$

к режиму глубокого форсированного дыхания с параметрами

$$V_0 = 2.0 \text{ л}, \quad V_1 = 7.0 \text{ л}, \quad \Delta V = 5.0 \text{ л}, \quad Q_0 = Q = 100 \text{ л/мин}, \quad T_C = 6 \text{ с}.$$

Примем также, что

$$V_A = 7.0 \text{ л}, \quad C_E = 0, \quad K_M = 43 \text{ л/мин} \quad (D_M = 61 \text{ мл/мин/мм Нг}).$$

Стационарные расчетные значения относительной измеряемой концентрации для этих двух режимов составляют соответственно

$$C_M^*/\tilde{C} = 0.784, \quad C_M/\tilde{C} = 0.386.$$

При этом относительная измеряемая концентрация во всем выдыхаемом объеме после первого цикла нового режима будет равна

$$C_M/\tilde{C} = 0.436,$$

т.е. примерно на 13 % выше стационарного значения.

После второго цикла

$$C_M/\tilde{C} = 0.395,$$

что примерно на 2 % выше.

Важно отметить, что средняя относительная измеряемая концентрация по двум выдохам будет отличаться от нового стационарного значения не более чем на 8 %.

После третьего цикла

$$C_M/\tilde{C} = 0.388,$$

что практически совпадает с новым стационарным значением, а средняя относительная измеряемая концентрация по трем выдохам будет примерно на 5 % выше.

3.5.2. Влияние величины «мертвого» объема на результаты измерений

Проанализируем зависимость средней измеряемой концентрации от так называемого «мертвого» объема, V_D , включающего анатомический (ротоглотка и бронхи) и приборный объемы, которые в момент начала выдоха заполнены атмосферным воздухом. Составим уравнение баланса массы газа в измеряемом объеме ΔV :

$$C_A(\Delta V - V_D) + C_E V_D = C_M \Delta V, \quad (3.5.2.1)$$

т.е. получаем следующую зависимость средней измеряемой концентрации от интегральной альвеолярной концентрации C_A :

$$C_M = C_A \left(1 - \frac{V_D}{\Delta V} \right) + C_E \frac{V_D}{\Delta V}. \quad (3.5.2.2)$$

Полагая $C_E = 0$, легко видеть, что максимальное различие между значениями измеряемой и альвеолярной концентраций будет наблюдаться при относительно малых значениях дыхательного объема, что имеет место в режиме спонтанного дыхания, когда $V_D/\Delta V \approx 0.3-0.5$.

Следовательно, измеряемая концентрация может оказаться на 30–50 % ниже интегральной альвеолярной концентрации.

Другое дело — режим глубокого форсированного дыхания, когда $V_D/\Delta V \approx 0.05-0.1$, т.е. измеряемая концентрация оказывается не более чем на 10 % ниже интегральной альвеолярной, что вполне приемлемо для экспериментальных исследований.

Таким образом, можно заключить, что при проведении измерений в режиме глубокого форсированного дыхания ошибки вычитаются, а результаты расчета не должны отличаться от экспериментальных значений средней, измеренной по 2–3 респираторным циклам, концентрации более чем на 5 %.

3.6. Сопоставление теоретических и экспериментальных данных

На рис. 8 приведены экспериментальные значения относительной измеряемой концентрации при последовательных задержках дыхания у хорошо тренированного здорового добровольца, полученные при помощи высокоселективного лазерного спектрофотомера (Е.В. Степанов, Ю.А. Шулагин). Дыхательный маневр был строго регламентирован и заключался в переходе от спонтанного к глубокому форсированному дыханию, задержка которого производилась на вдохе третьего цикла, а весь выдыхаемый воздух поступал в пластиковый мешок с последующим измерением усредненной концентрации СО при следующих значениях основных определяющих параметров:

$$V_0 = 2.0 \text{ л}, \quad V_1 = 7.0 \text{ л}, \quad \Delta V = 5.0 \text{ л}, \quad T_C = 8 \text{ с}, \quad V_A = 7 \text{ л}, \quad \tilde{C} \approx 3 \text{ ppm}.$$

На том же рисунке приведены расчетные значения относительной измеряемой концентрации по формуле (3.4.2.6) при различных значениях коэффициента переноса:

- $K_M = 43.0 \text{ л/мин}$, что соответствует диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны ($D_M = 61 \text{ мл/мин/мм Hg}$);
- $K_M = 21.5 \text{ л/мин}$, что соответствует общей диффузионной способности легких для СО, измеряемой single breath методом ($DL_{CO} = 30 \text{ мл/мин/мм Hg}$).

Очевидно, что относительная измеряемая концентрация, рассчитанная по диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны (кривая 1), гораздо лучше аппроксимирует экспериментальные данные, чем рассчитанная по общей диффузионной способности легких (кривая 2), относительное отклонение которой при малых значениях времени задержки дыхания практически достигает 50 %.

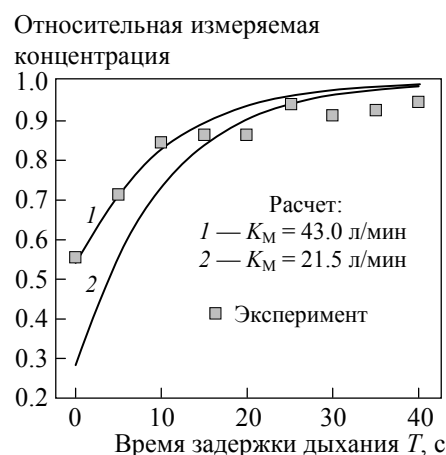


Рис. 8. Зависимость относительной измеряемой концентрации СО в выдыхаемом воздухе здорового добровольца при последовательных задержках дыхания (расчет и эксперимент)

3.7. Решение актуальных задач функциональной диагностики легких

Полученные нами функциональные зависимости измеряемой концентрации монооксида углерода в выдыхаемом воздухе от основных спирометрических параметров дыхательного маневра позволяют решить обратную задачу, а именно по результатам измерения концентрации СО определить такие важнейшие диагностические параметры, как равновесная концентрация $\tilde{C}$, диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны $K_M(D_M)$ и альвеолярный объем V_A .

Рассмотрим следующую схему проведения измерений. Пациент переходит от спонтанного дыхания к глубокому форсированному и производится измерение интегральной концентрации СО в выдыхаемом воздухе, например путем отбора первых трех выдохов в пластиковый мешок, с последующим измерением усредненной концентрации C . Затем сразу после четвертого вдоха делается задержка дыхания на время T , а весь выдыхаемый воздух отбирается в другой пластиковый мешок, концентрация C_T в котором последовательно измеряется тем же регистрирующим прибором. Одновременно с проведением дыхательного маневра измеряется средняя концентрация экзогенного СО , C_E , во вдыхаемом воздухе. Тогда, в соответствии с приведенной ранее формулой (3.4.2.6), измеряемые концентрации должны удовлетворять следующим соотношениям:

$$\begin{aligned}\frac{C}{\tilde{C}} &= 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right)(1 - \bar{A}), \\ \frac{C_T}{\tilde{C}} &= 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right)(1 - \bar{A})\exp(-\gamma K),\end{aligned}\tag{3.7.1}$$

где $\bar{A}$ — спирометрический параметр, определяемый предисторией дыхания по формуле

$$\begin{aligned}\bar{A} &= \frac{A_1}{A_2 + A_3/K/T_C}, \\ A_1 &= 1 - \frac{2}{3} \frac{\Delta V}{V_1} + \frac{2}{27} \left(\frac{\Delta V}{V_1}\right)^2, \\ A_2 &= 1 - \frac{7}{6} \frac{\Delta V}{V_1} + \frac{7}{54} \left(\frac{\Delta V}{V_1}\right)^2, \\ A_3 &= \Delta V \left(\frac{V_A}{V_1}\right)^{4/3}.\end{aligned}$$

Параметр γ отражает условия задержки дыхания непосредственно перед проведением измерений,

$$\gamma = \frac{T}{V_1} \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{4/3}.\tag{3.7.2}$$

Предполагая, что равновесная концентрация $\tilde{C}$ не меняется в процессе проведения измерений, приведенные соотношения преобразуются к следующему трансцендентному алгебраическому уравнению:

$$1 - a\bar{A} - (1 - \bar{A})\exp(-\gamma K) = 0,\tag{3.7.3}$$

где

$$a = \frac{C_T - C_E}{C - C_E}.\tag{3.7.4}$$

Таким образом, если альвеолярный объем известен и $V_1 \approx V_A$, а основные спирометрические параметры измерены непосредственно во время выполнения дыхательного маневра, то при помощи уравнения (3.7.3) можно рассчитать диффузионную способность альвеолярно-капиллярной мембраны K по следующей итерационной схеме:

$$K_n = K_0 + \sum_{i=1}^n \Delta K_i, \quad (3.7.5)$$

где

$$\begin{aligned} K_0 &= \frac{A_3}{(aA_1 - A_2)T_C}, \\ \left(\frac{\Delta K_n}{K_0}\right)^2 + p_{n-1} \left(\frac{\Delta K_n}{K_0}\right) + q_{n-1} &= 0, \\ q_{n-1} &= -\frac{\left(a - \frac{A_2}{A_1}\right) \left[\left(1 - \frac{K_{n-1}}{K_0}\right) \exp(\gamma K_{n-1}) - 1 \right] + \left(1 - \frac{A_2}{A_1}\right) \frac{K_{n-1}}{K_0}}{\gamma K_0 \left\{ 1 - \frac{A_2}{A_1} + \frac{\gamma K_0}{2} \left[a - \frac{A_2}{A_1} - \left(1 - \frac{A_2}{A_1}\right) \frac{K_{n-1}}{K_0} \right] \right\}}, \\ p_{n-1} &= \frac{\exp(\gamma K_{n-1}) \left(a - \frac{A_2}{A_1} \right) + \frac{A_2}{A_1} - 1 - \gamma K_0 \left[a - \frac{A_2}{A_1} - \left(1 - \frac{A_2}{A_1}\right) \frac{K_{n-1}}{K_0} \right]}{\gamma K_0 \left\{ 1 - \frac{A_2}{A_1} + \frac{\gamma K_0}{2} \left[a - \frac{A_2}{A_1} - \left(1 - \frac{A_2}{A_1}\right) \frac{K_{n-1}}{K_0} \right] \right\}}. \end{aligned} \quad (3.7.6)$$

Предлагаемая расчетная схема обеспечивает быстрое приближение к точному решению, так что на практике достаточно сделать 2–3 итерации.

По виду полученного уравнения можно заключить, что определяемая таким образом диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны не зависит от отдельно измеряемых значений концентрации, а является функцией их безразмерного комплекса a . Причем концентрация CO во вдыхаемом воздухе вычитается из измеряемых концентраций в выдыхаемом воздухе и поэтому может вообще не измеряться. Достаточно лишь перед измерениями обнулить показания регистрирующего прибора на комнатном воздухе.

Иначе обстоит дело с определением равновесной концентрации, для вычисления которой необходимо знать концентрацию экзогенного CO . Действительно, как следует из приведенных уравнений, равновесная концентрация определяется формулой

$$\tilde{C} = \frac{C_T - C_E (1 - \bar{A}) \exp(-\gamma K)}{1 - (1 - \bar{A}) \exp(-\gamma K)}. \quad (3.7.7)$$

В качестве альтернативного способа измерения диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны предлагается проведение измерений по выше описанной схеме дважды при различных, отличных от нуля, значе-

ниях времени задержки дыхания T_1, T_2 ($T_2 > T_1$). Предположим, что значения измеренных концентраций равны C_{T1}, C_{T2} соответственно. Тогда по формуле (3.4.2.6) получаем следующие уравнения:

$$\begin{aligned} 1 - a_1 \bar{A} - (1 - \bar{A}) \exp(-\gamma_1 K) &= 0, \\ 1 - a_2 \bar{A} - (1 - \bar{A}) \exp(-\gamma_2 K) &= 0, \end{aligned} \quad (3.7.8)$$

где

$$\begin{aligned} a_1 &= \frac{C_{T1} - C_E}{C - C_E}, \quad a_2 = \frac{C_{T2} - C_E}{C - C_E}, \\ \gamma_1 &= \frac{T_1}{V_1} \left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3}, \quad \gamma_2 = \frac{T_2}{V_1} \left(\frac{V_1}{V_A} \right)^{4/3}, \end{aligned} \quad (3.7.9)$$

которые легко преобразуются в уравнение

$$(1 - a_1 \bar{A})^{\gamma_2/\gamma_1} = (1 - a_2 \bar{A})(1 - \bar{A})^{\gamma_2/\gamma_1 - 1}. \quad (3.7.10)$$

После применения формулы Тейлора получаем

$$\lambda_1 \bar{A}^2 + \lambda_2 \bar{A} + \lambda_3 = 0, \quad (3.7.11)$$

где

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= \left(\frac{\gamma_2}{\gamma_1} - 1 \right) \left(\frac{\gamma_2}{\gamma_1} - 2 \right) \left[\frac{a_1^3}{6} \frac{\gamma_2}{\gamma_1} - \frac{1}{6} \left(\frac{\gamma_2}{\gamma_1} - 3 \right) - \frac{a_2}{2} \right], \\ \lambda_2 &= \left(\frac{\gamma_2}{\gamma_1} - 1 \right) \left[-\frac{a_1^2}{2} \frac{\gamma_2}{\gamma_1} + \frac{1}{2} \left(\frac{\gamma_2}{\gamma_1} - 2 \right) + a_2 \right], \\ \lambda_3 &= a_1 \frac{\gamma_2}{\gamma_1} - \frac{\gamma_2}{\gamma_1} + 1 - a_2. \end{aligned} \quad (3.7.12)$$

Очевидно, если выбранные интервалы времени задержки дыхания кратны двум, то

$$\gamma_2/\gamma_1 = 2 \Rightarrow \lambda_1 = 0.$$

Следовательно,

$$\bar{A} = \frac{1 + a_2 - 2a_1}{a_2 - a_1^2}, \quad K = -\frac{2}{\gamma_2} \ln \left(\frac{a_2 - a_1}{a_1 - 1} \right). \quad (3.7.13)$$

В результате получаем уравнение для определения максимального при заданном паттерне дыхания значения альвеолярного объема V_1 :

$$\left(\frac{2}{27} - \frac{7}{54} \bar{A} \right) \left(\frac{\Delta V}{V_1} \right)^2 - \left(\frac{2}{3} - \frac{7}{6} \bar{A} + \frac{\bar{A}}{\gamma_2 K} \frac{T_2}{T_C} \right) \frac{\Delta V}{V_1} + 1 - \bar{A} = 0. \quad (3.7.14)$$

Первый член в левой части данного уравнения составляет не более 5 % от абсолютной величины второго члена, и если им пренебречь, то получается следующая формула:

$$V_1 = \Delta V \frac{\frac{2}{3} - \frac{7}{6} \bar{A} + \frac{\bar{A}}{\gamma_2 K} \frac{T_2}{T_C}}{1 - \bar{A}}. \quad (3.7.15)$$

В режиме глубокого форсированного дыхания $V_1 \approx V_A$. Таким образом, показана принципиальная возможность определения альвеолярного объема без применения маркерного газа.

Предлагается следующая схема проведения измерений. Используя экспериментально определенные значения параметров a_1 , a_2 , вычисляется спирометрический параметр $\bar{A}$, затем вычисляется произведение параметров $(\gamma_2 K)$ и по известным значениям параметров ΔV , T_C , T_2 вычисляется максимальный альвеолярный объем V_1 . После этого вычисляются параметр γ_2 и диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны K . Равновесная концентрация $\tilde{C}$ определяется, как и ранее, при $C_T = C_{T2}$ и $\gamma = \gamma_2$, используя найденные значения параметров $\bar{A}$ и K .

Основная идея предлагаемого подхода к исследованию диффузионной способности легких заключается в предварительном применении одного из выше приведенных способов измерения эндогенного СО в выдыхаемом воздухе и последующем применении стандартизированного single-breath метода определения общей диффузионной способности легких [17], широко известного в области функциональной диагностики заболеваний легких. В результате последовательно определяются важнейшие диагностические параметры: равновесная концентрация эндогенного монооксида углерода $\tilde{C}$, альвеолярный объем V_A , диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны D_M , общая диффузионная способность легких DL_{CO} и объем крови в легочных капиллярах V_C .

3.8. Равновесная концентрация эндогенного СО и карбоксигемоглобин

Соотношение между содержанием $4COHb$ в крови и квазиравновесной концентрацией эндогенного СО в выдыхаемом воздухе [6] экспериментально установлено при относительно высоких концентрациях: $C_{4COHb} \geq 1\%$, $\tilde{C} \geq 6$ ppm. Для диагностических целей, а также при контроле курения [10] необходимо экспериментальное подтверждение указанного соотношения при более низких концентрациях. С этой целью мы исследовали процесс ускоренного контролируемого вымывания СО из организма при дыхании чистым кислородом [18]. Рассчитываемая разность значений C_{4COHb} создавалась в результате спонтанного дыхания чистым кислородом в течение времени $t = 20$ мин. Общее количество выделенного монооксида углерода (V_{CO}), а также величины $\tilde{C}$ до и после дыхания O_2 были измерены при помощи высокоселективного лазерного спектрофотометра и ультразвукового флоуметра. Эндогенная продукция СО (q) измерена при спонтанном дыхании комнатным воздухом в течение 5 мин с учетом экзогенного СО во вдыхаемом воздухе. Учитывая, что каждая

молекула Нб содержит четыре гемма, каждый из которых способен связать одну молекулу СО, получается следующее уравнение баланса:

$$\Delta N_{\text{CO}} = 4\Delta N_{4\text{COHb}} + qt, \quad (3.8.1)$$

где ΔN_{CO} — полное количество выделенных молекул СО, $\Delta N_{4\text{COHb}}$ — убыль полного количества молекул 4СОНб в крови, qt — полное количество молекул СО, эндогенно генерируемых за время t .

В состоянии равновесия

$$C_{4\text{COHb}} = k\tilde{C}, \quad (3.8.2)$$

поэтому

$$\Delta N_{4\text{COHb}} = k_1 V_B \Delta \tilde{C}, \quad (3.8.3)$$

где V_B — полный объем крови в организме.

Следовательно,

$$\Delta N_{\text{CO}} = 4k_1 V_B \Delta \tilde{C} + qt. \quad (3.8.4)$$

Откуда получаем, что

$$k_1 = \frac{\Delta N_{\text{CO}} - qt}{4V_B \Delta \tilde{C}}. \quad (3.8.5)$$

Переходя к процентному содержанию СОНб, после преобразования размерностей получаем

$$k = 1.65 \frac{V_{\text{CO}} - qt}{C_{\text{Hb}} V_B \Delta \tilde{C}}, \quad (3.8.6)$$

где $[k] = \%/ \text{ppm}$, $[V_{\text{CO}}] = \text{мкмоль}$, $[q] = \text{мкмоль/мин}$, $[C_{\text{Hb}} V_B] = \text{г}$, $[\Delta \tilde{C}] = \text{ppm}$.

Мы исследовали 20 здоровых добровольцев (женщины, возраст 24 ± 3 года, рост 166 ± 4 см, вес 59 ± 5 кг, 10 курящих и 10 некурящих). Средние величины V_{CO} и qt были 38.1 и 7.6 мкмоль для не курящих и 134,2 и 28,2 мкмоль для курящих. Концентрация СО в выдыхаемом воздухе при дыхании чистым кислородом возрастала в 4–5 раз, т.е. приблизительно пропорционально увеличению концентрации O_2 .

При должных значениях общего содержания гемоглобина в крови ($C_{\text{Hb}} V_B$), мы получили для некурящих $k = 0.185 \pm 0.010$ в диапазоне изменения $\tilde{C}$ от 1.0 до 2.5 ppm; и для курящих $k = 0.178 \pm 0.014$ в диапазоне изменения $\tilde{C}$ от 2.0 до 9.0 ppm. Найденные значения коэффициента k в диапазоне $\tilde{C}$ от 1.0 до 9.0 достоверно не отличаются и соответствуют данным работы [6], $k = 0.179$ для диапазона $\tilde{C}$ от 7 до 80 ppm. Интересно отметить, что если коэффициент k является константой в широком диапазоне значений $\tilde{C}$ (1–80 ppm), то представляется возможным по измеренным величинам V_{CO} , qt , $\Delta \tilde{C}$ рассчитать общее содержание гемоглобина в крови:

$$C_{\text{Hb}} V_B = 1.65 \frac{V_{\text{CO}} - qt}{k \Delta \tilde{C}}. \quad (3.8.7)$$

3.9. Применение диффузионного теста для оценки общей массы гемоглобина

Объем крови и эритроцитов является предметом интенсивных исследований более 120 лет, начиная с работы J. Haldane, J.L. Smith, 1899, [19]. Гемоглобин особенно важен в цепочке транспорта кислорода и занимает примерно одну треть объема эритроцитов, поэтому точное измерение общей массы гемоглобина до сих пор остается актуальной задачей при мониторинге возникающих изменений кислородного транспорта, в частности для контроля манипуляций с кровью и допинга у спортсменов. В настоящее время для этой цели используется так называемый «tebreathing» метод [20], заключающийся во вдыхании пациентом заданного количества CO из расчета 1 мл CO при концентрации 100 % на 1 кг веса тела, определении количества CO, введенного в кровь, и последующем измерении концентрации образовавшегося COHb путем отбора крови из пальца. При этом рабочая концентрация COHb в крови достигает 6 %, что может вызывать некоторые нежелательные побочные реакции (головная боль, головокружение и т.д.)

Разработанный в ИОФ РАН высокочувствительный и селективный лазерный спектрофотометр (с учетом установленного соотношения (3.8.2) между равновесной концентрацией CO в выдыхаемом воздухе и концентрацией COHb в крови) позволяет предложить альтернативный, неинвазивный метод измерения общей массы гемоглобина при создании существенно более низких рабочих концентраций COHb.

В экспериментах, проведенных на базе НИИ пульмонологии МЗ РФ совместно с сотрудниками ИОФ РАН Е.В. Степановым и Ю.А. Шулагиным в 2005 г., было обнаружено значительное повышение равновесной концентрации CO в выдыхаемом воздухе у людей после проведения диффузионного теста на установке Master Lab (Erich Jaeger). Исследуем функциональную связь между основными параметрами задачи: количеством введенного CO, ΔN_{CO} , изменением общего количества COHb в крови, ΔN_{4COHb} , и изменением равновесной концентрации CO в выдыхаемом воздухе, $\Delta \tilde{C}$. Из соотношения (3.8.2) следует, что

$$\Delta C_{4COHb} = k \Delta \tilde{C} \quad (3.9.1)$$

или

$$\frac{\Delta N_{4COHb}}{N_{Hb}} = \frac{k \Delta \tilde{C}}{100\%}. \quad (3.9.2)$$

Пренебрегая физиологической выработкой эндогенного CO в процессе проведения измерений, имеем соотношение

$$\Delta N_{CO} = 4 \Delta N_{4COHb}. \quad (3.9.3)$$

В результате получаем выражения для определения общего количества молекул Hb в крови

$$N_{Hb} = \frac{25}{k} \frac{\Delta N_{CO}}{\Delta \tilde{C}}. \quad (3.9.4)$$

Принимая $k = 0.18$ и учитывая, что молекулярная масса Hb составляет $1.07 \cdot 10^{-19}$ г, получаем следующее выражение для расчета общей массы гемоглобина в крови:

$$M_{\text{Hb}} = 8.95 \frac{\Delta V_{\text{CO}}}{\Delta \tilde{C}}. \quad (3.9.5)$$

где $[M_{\text{Hb}}] = \text{г}$, $[\Delta V_{\text{CO}}] = \text{мкмоль}$, $[\Delta \tilde{C}] = \text{ppm}$.

При помощи лазерного спектрофотометра $\Delta \tilde{C}$ измеряется непосредственно с точностью до 0.1 ppm, однако для определения ΔV_{CO} в результате проведения диффузионного теста требуются дополнительные данные. Положим, что вдыхаемый и выдыхаемый объемы газовой смеси равны ΔV . Пусть концентрация СО во вдыхаемой смеси будет n_i . Обозначим начальную концентрацию СО в альвеолярном объеме n_0 , а конечную n_1 . Однако этого недостаточно для расчета ΔV_{CO} , так как не ясно, какая часть СО, остающаяся в мертвом, V_D , и остаточном объемах, $V_R = V_A - \Delta V$, при последующих респираторных циклах перейдет в кровь.

Рассмотрим частный случай, когда сразу после завершения диффузионного теста в точности повторяется ранее выполненный дыхательный маневр, но при вдохе чистого воздуха ($n_i = 0$). Тогда начальная концентрация СО в альвеолярном объеме будет приближенно определяться соотношением

$$n_{01} = n_1 \frac{V_R + V_D}{V_A}. \quad (3.9.6)$$

Если концентрация СО в выдыхаемом воздухе равна n_{11} , а диффузионная способность легких не изменилась, то должно иметь место соотношение

$$\frac{n_1}{n_0} = \frac{n_{11}}{n_{01}}. \quad (3.9.7)$$

Пренебрегая количеством СО, остающимся после дыхания чистым воздухом в мертвом и остаточном объемах, можно записать следующее приближенное уравнение баланса:

$$\Delta N_{\text{CO}} = n_i \Delta V - n_1 V_D - n_i (\Delta V - V_D) - n_{11} (\Delta V - V_D). \quad (3.9.8)$$

Полагая, что фракционная концентрация СО во вдыхаемой тестовой газовой смеси, C_i , составляет 0.30 %, а начальная и конечная фракционные концентрации СО в альвеолярном объеме C_0 и C_1 соответственно, получаем следующее приближенное выражение для расчета количества СО, переходящего в кровь:

$$\Delta V_{\text{CO}} = 48.16 \frac{P_B}{t_R} \Delta V \left[1 - \frac{C_1}{C_0} \frac{\Delta V - V_D}{V_A} - \left(\frac{C_1}{C_0} \right)^2 \frac{V_A - \Delta V + V_D}{V_A} \frac{\Delta V - V_D}{V_A} \right] \left(1 - \frac{V_D}{\Delta V} \right), \quad (3.9.9)$$

где P_B — атмосферное давление, мм рт. ст., t_R — комнатная температура, К.

Было исследовано 19 здоровых добровольцев (12 мужчин и 7 женщин). Расчетное количество CO, вводимого в кровь, в зависимости от параметров дыхательного маневра, диффузионной способности легких и кратности выполнения диффузионного теста, варьировалось в диапазоне от 100 до 600 мкмоль. Равновесная концентрация CO в выдыхаемом воздухе с целью равномерного распределения введенного CO по всему объему крови измерялась спустя 5–10 мин после завершения проведения диффузионного теста и последующего дыхательного маневра с чистым воздухом. При этом $\tilde{C}$ отклонялась от своего

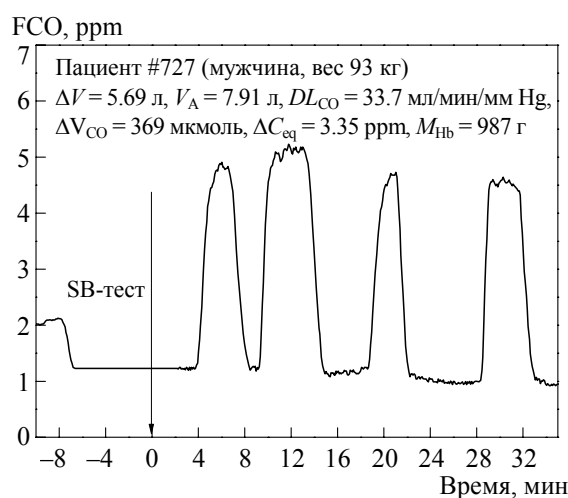


Рис. 9. Результаты экспериментального определения квазиравновесной концентрации CO в выдыхаемом воздухе больного бронхиальной астмой до и после проведения диффузионного теста

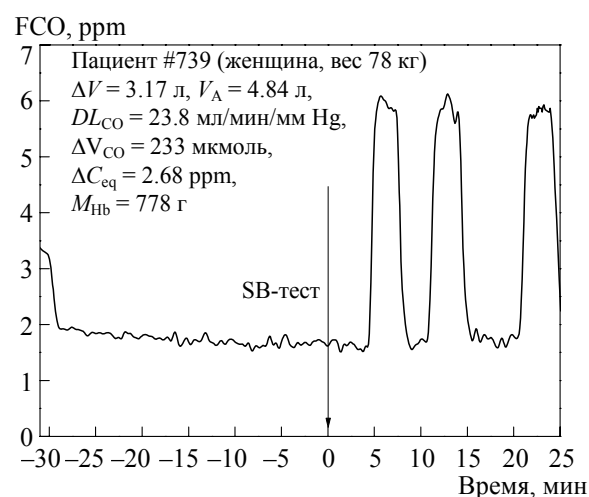


Рис. 10. Результаты экспериментального определения квазиравновесной концентрации CO в выдыхаемом воздухе больной бронхиальной астмой до и после проведения диффузионного теста

исходного значения на 2–8 ppm, что достоверно фиксировалось лазерным спектрофотометром, и сохранялась практически неизменной в течении 15–20 мин. При этом общая масса гемоглобина, рассчитанная по формуле (3.9.5), была приблизительно пропорциональна массе тела M_{body} , так что их отношение $R = M_{\text{Hb}}/M_{\text{body}}$ составляло 9.8 для мужчин и 8.0 для женщин.

На рис. 9 и 10 представлены типичные результаты измерений квазиравновесной (время задержки дыхания до 20 с) концентрации СО (C_{eq}) в выдыхаемом воздухе мужчины и женщины до и после однократного проведения диффузионного теста. Введенные в кровь объемы СО в пересчете на концентрацию 100 % составляют при этом около 8 и 5 мл соответственно, что на порядок меньше, чем в случае проведения измерений при помощи rebreathing метода, а концентрация СОНb возрастает всего на 0.5–0.6 % . Если учесть, что за время выполнения задержки дыхания при проведении диффузионного теста через легочные капилляры протекает примерно 1 л крови, то увеличение концентрации 4СОНb на 0.5 % в ее общем объеме (примерно 5 л) означает, что средняя поточная концентрация 4СОНb в объеме крови легочных капилляров составляла примерно 2.5 %, следовательно, эквивалентная концентрация нормального карбоксигемоглобина (СОНb) должна была составлять примерно 10 % в полном соответствии с расчетами, проведенными в разд. 2.3.

4. Дискретная модель газообмена СО в процессе вентиляции легких с переменными скоростями вдоха и выдоха

Представим реальное изменение альвеолярного объема в процессе вентиляции в виде N равных дискретных изменений на величину dV от начального значения V_0 до конечного V_N с переменными скоростями Q_i ($0 \leq i \leq N-1$) при вдохе и обратного изменения от V_N до V_0 со скоростями Q'_i ($0 \leq i \leq N-1$) при выдохе.

4.1. Решение уравнений респираторного цикла ($K = \text{const}$)

Полагая, что $dV/V_0 \ll 1$, с учетом формулы (3.2.1.1) получаем следующее выражение для конечной концентрации СО в фазе вдоха:

$$C_N = C_0 - (C_0 - C_E) dV \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i} + K (\tilde{C} - C_0) dV \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q_i V_i}. \quad (4.1.1)$$

В аналогичном приближении с учетом формулы (3.2.1.3) и условия согласованности решений находим следующее уравнение для определения неизвестной начальной концентрации C_0 :

$$C_0 = C_N + K (\tilde{C} - C_N) dV \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q'_i V_{N-i}}, \quad (4.1.2)$$

или после несложных преобразований

$$\begin{aligned} C_0 &= \frac{C_E + K\tilde{C}A_1 - KC_E dVA_2 - K^2\tilde{C}dVA_3}{1 + KA_1 - KdVA_2 - K^2dVA_3}, \\ C_N &= \tilde{C} - \frac{\tilde{C} - C_E}{1 + KA_1 - KdVA_2 - K^2dVA_3}, \end{aligned} \quad (4.1.3)$$

где спирометрические параметры A_1, A_2, A_3 определяются формулами

$$\begin{aligned} A_1 &= \sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{1}{Q_i V_i} + \frac{1}{Q'_i V_{N-i}} \right) / \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i}, \\ A_2 &= \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q'_i V_{N-i}}, \\ A_3 &= \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q_i V_i} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q'_i V_{N-i}} / \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i}. \end{aligned} \quad (4.1.4)$$

4.2. Расчет измеряемой концентрации ($K = \text{const}$)

Очевидно, что выдыхаемая масса СО определяется по формуле

$$M_L = \sum_{i=0}^{L-1} C'_i dV, \quad C'_0 = C_N. \quad (4.2.1)$$

С учетом формулы (3.2.1.3) для дискретных значений альвеолярной концентрации C'_i в фазе выдоха получаем следующее выражение для определения выдыхаемой массы СО:

$$M_L = \left[LC_N + K(\tilde{C} - C_N) dV \sum_{i=0}^{L-1} \frac{L-1-i}{Q'_i V_{N-i}} \right] dV, \quad 1 \leq L \leq N. \quad (4.2.2)$$

Если $L = N$, то общая масса СО во всем выдыхаемом объеме воздуха ΔV равна

$$M_N = \left[NC_N + K(\tilde{C} - C_N) dV \sum_{i=0}^{N-1} \frac{N-1-i}{Q'_i V_{N-i}} \right] dV. \quad (4.2.3)$$

Измеряемая концентрация СО определяется формулой

$$C_M = M_N / \Delta V. \quad (4.2.4)$$

Учитывая, что $\Delta V = NdV$, получаем

$$C_M = C_N + K(\tilde{C} - C_N) dV \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{N-1-i}{Q'_i V_{N-i}}. \quad (4.2.5)$$

После преобразований с учетом соотношения (4.1.3) получаем

$$C_M = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \frac{1 - KdVA_4}{1 + KA_1 - KdVA_2 - K^2dVA_3}, \quad (4.2.6)$$

где

$$A_4 = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{N-1-i}{Q_i' V_{N-i}}. \quad (4.2.7)$$

Вводя новые спирометрические параметры B_1, B_2, B_3 , получаем следующее выражение для измеряемой концентрации:

$$C_M = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \frac{1 - KB_1}{1 + KB_2 - K^2 B_3}, \quad (4.2.8)$$

где

$$B_1 = dVA_4, \quad B_2 = A_1 - dVA_2, \quad B_3 = dVA_3. \quad (4.2.9)$$

Отметим, что при $N = 1, \Delta V/V_N \ll 1$, формула (4.2.8) преобразуется в приближенную формулу (3.2.2.5), полученную в рамках линейной аналитической модели газообмена СО.

4.3. Решение уравнений респираторного цикла при переменном коэффициенте переноса

Предположим, что коэффициент переноса K дискретно меняется с изменением альвеолярного объема, принимая значения K_i ($0 \leq i \leq N$). Тогда аналогично выражениям (4.1.1) и (4.1.2) получаем

$$\begin{aligned} C_N &= C_0 - (C_0 - C_E) dV \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i} + (\tilde{C} - C_0) dV \sum_{i=0}^{N-1} \frac{K_i}{Q_i V_i}, \\ C_0 &= C_N + (\tilde{C} - C_N) dV \sum_{i=0}^{N-1} \frac{K_{N-i}}{Q_i' V_{N-i}}. \end{aligned} \quad (4.3.1)$$

После преобразований выражения для начальных концентраций в фазах вдоха и выдоха имеют вид

$$\begin{aligned} C_0 &= \frac{C_E + \tilde{C} A_1 - C_E dVA_2 - \tilde{C} dVA_3}{1 + A_1 - dVA_2 - dVA_3}, \\ C_N &= \tilde{C} - \frac{\tilde{C} - C_E}{1 + A_1 - dVA_2 - dVA_3}. \end{aligned} \quad (4.3.2)$$

Комплексные параметры A_1, A_2, A_3 определяются следующим образом:

$$\begin{aligned} A_1 &= \sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{K_i}{Q_i V_i} + \frac{K_{N-i}}{Q_i' V_{N-i}} \right) / \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i}, \\ A_2 &= \sum_{i=0}^{N-1} \frac{K_{N-i}}{Q_i' V_{N-i}}, \\ A_3 &= \sum_{i=0}^{N-1} \frac{K_i}{Q_i V_i} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{K_{N-i}}{Q_i' V_{N-i}} / \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i}. \end{aligned} \quad (4.3.3)$$

4.4. Расчет измеряемой концентрации

Очевидно, что выдыхаемая масса СО определяется формулой (4.2.1), и при $L = N$ по аналогии с формулой (4.2.3) масса СО во всем выдыхаемом объеме воздуха будет определяться выражением

$$M_N = \left[NC_N + (\tilde{C} - C_N) dV \sum_{i=0}^{N-1} \frac{(N-1-i)K_{N-i}}{Q_i' V_{N-i}} \right] dV. \quad (4.4.1)$$

Принимая во внимание соотношение (4.2.4), получаем следующую формулу для расчета измеряемой концентрации:

$$C_M = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \frac{1 - dVA_4}{1 + A_1 - dVA_2 - dVA_3}, \quad (4.4.2)$$

где дополнительный параметр имеет вид

$$A_4 = \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{(N-1-i)K_{N-i}}{Q_i' V_{N-i}}. \quad (4.4.3)$$

4.4.1. Расчет измеряемой концентрации в приближении модели эластичной оболочки

Исходя из предположения, подробно описанного в разд. 3.4, что зависимость коэффициента переноса от изменяющегося альвеолярного объема определяется формулой

$$K = K_M (V/V_A)^{4/3},$$

при $V_A = V_N$ получаем следующую формулу для расчета дискретных значений коэффициента переноса:

$$K_i = K_M (V_i/V_N)^{4/3}.$$

При этом выше приведенные комплексные параметры будут иметь вид

$$A_1 = K_M \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \left[\left(\frac{V_i}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q_i V_i} + \left(\frac{V_{N-i}}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q_i' V_{N-i}} \right]}{\sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i}},$$

$$A_2 = K_M \sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{V_{N-i}}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q_i' V_{N-i}},$$

$$A_3 = K_M^2 \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{V_i}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q_i V_i} \sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{V_{N-i}}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q_i' V_{N-i}}}{\sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i}},$$

$$A_4 = \frac{K_M}{N} \sum_{i=0}^{N-1} (N-1-i) \left(\frac{V_{N-i}}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q_i' V_{N-i}}.$$

Вводя новые спирометрические параметры

$$\begin{aligned}
 B_1 &= \frac{dV}{N} \sum_{i=0}^{N-1} (N-1-i) \left(\frac{V_{N-i}}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q'_i V_{N-i}}, \\
 B_2 &= \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \left[\left(\frac{V_i}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q_i V_i} + \left(\frac{V_{N-i}}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q'_i V_{N-i}} \right]}{\sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i}} - dV \sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{V_{N-i}}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q'_i V_{N-i}}, \\
 B_3 &= dV \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{V_i}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q_i V_i} \sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{V_{N-i}}{V_N} \right)^{4/3} \frac{1}{Q'_i V_{N-i}}}{\sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i}},
 \end{aligned} \tag{4.4.1.1}$$

получаем следующее уравнение, связывающее измеряемую концентрацию с основными определяющими параметрами задачи:

$$C_M = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \frac{1 - K_M B_1}{1 + K_M B_2 - K_M^2 B_3}. \tag{4.4.1.2}$$

4.4.2. Расчет измеряемой концентрации с учетом задержки дыхания

Предположим, что непосредственно перед измерением при достижении максимального альвеолярного объема V_N производится задержка дыхания на время T , тогда по аналогии с формулой (3.4.1.10) формула для расчета альвеолярной концентрации имеет вид

$$C_{NT} = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_N) \exp\left(-\frac{K_N}{V_N} T\right). \tag{4.4.2.1}$$

Принимая во внимание, что это есть начальная альвеолярная концентрация при выдохе, по аналогии с выражением (4.4.2) получаем следующую формулу для расчета измеряемой концентрации:

$$C_M = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) \exp\left(-\frac{K_N}{V_N} T\right) \frac{1 - dVA_4}{1 + A_1 - dVA_2 - dVA_3}, \tag{4.4.2.2}$$

где параметры A_1 , A_2 , A_3 , A_4 в общем случае определяются выражениями (4.3.3) и (4.4.3).

В частности, в приближении модели эластичной оболочки, получаем

$$C_M = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E) B \exp\left(-\frac{K_N}{V_N} T\right), \tag{4.4.2.3}$$

где

$$B = \frac{1 - K_M B_1}{1 + K_M B_2 - K_M^2 B_3}, \tag{4.4.2.4}$$

а спирометрические параметры B_1, B_2, B_3 , как и ранее, определяются выражениями (4.4.1.1).

4.5. Решение обратных задач методом задержек дыхания

Предположим, что производятся измерения концентрации СО во всем объеме выдыхаемого воздуха по методике, подробно описанной в разд. 3.7. Рассмотрим первый случай, когда измеренные концентрации без задержки дыхания и с задержкой на время T равны C и C_T соответственно. При этом согласно формуле (4.4.2.3) получаем следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} C = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E)B, \\ C_T = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E)B \exp\left(-\frac{K_N}{V_N}T\right). \end{cases} \quad (4.5.1)$$

Исключая равновесную концентрацию $\tilde{C}$, получаем следующее алгебраическое уравнение:

$$1 - a(1 - B) - B \exp\left(-\frac{K_N}{V_N}T\right) = 0, \quad (4.5.2)$$

где

$$a = \frac{C_T - C_E}{C - C_E}.$$

Если известен альвеолярный объем V_N , то при заданном dV и известных значениях потоков Q_i, Q'_i по формулам (4.4.1.1) вычисляем спирометрические параметры B_1, B_2, B_3 и преобразуем уравнение (4.5.2) с учетом, что $K_N = K_M$, в трансцендентное алгебраическое уравнение для вычисления диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны K_M :

$$(1 - a) + \frac{1 - K_M B_1}{1 + K_M B_2 - K_M^2 B_3} \left[a - \exp\left(-\frac{K_M}{V_N}T\right) \right] = 0. \quad (4.5.3)$$

После вычисления K_M рассчитываем комплексный параметр B по формуле (4.4.2.4). Затем, используя второе уравнение системы (4.5.1), рассчитываем равновесную концентрацию

$$\tilde{C} = \frac{C_T - C_E B \exp\left(-\frac{K_M}{V_N}T\right)}{1 - B \exp\left(-\frac{K_M}{V_N}T\right)}. \quad (4.5.4)$$

Рассмотрим второй случай, когда альвеолярный объем не известен, а измерения производятся при двух различных значениях времени задержки дыхания T_1 и T_2 ($T_2 > T_1$) и измеряемые концентрации при этом равны C_{T1} и C_{T2} соответственно. Согласно формуле (4.4.2.3) получаем следующую систему уравнений:

$$\begin{cases} C = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E)B, \\ C_{T1} = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E)B \exp\left(-\frac{K_N}{V_N}T_1\right), \\ C_{T2} = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_E)B \exp\left(-\frac{K_N}{V_N}T_2\right), \end{cases} \quad (4.5.5)$$

которая после исключения равновесной концентрации преобразуется к виду

$$\begin{cases} 1 - a_1(1 - B) - B \exp(-\gamma_1 K_N) = 0, \\ 1 - a_2(1 - B) - B \exp(-\gamma_2 K_N) = 0, \end{cases} \quad (4.5.6)$$

где

$$a_1 = \frac{C_{T1} - C_E}{C - C_E}, \quad a_2 = \frac{C_{T2} - C_E}{C - C_E}, \quad (4.5.7)$$

$$\gamma_1 = T_1/V_N, \quad \gamma_2 = T_2/V_N. \quad (4.5.8)$$

Преобразуем систему (4.5.6) к трансцендентному алгебраическому уравнению

$$[1 - a_1(1 - B)]^{\gamma_2/\gamma_1} - [1 - a_2(1 - B)]B^{\gamma_2/\gamma_1 - 1} = 0. \quad (4.5.9)$$

Зная значение параметров a_1 , a_2 и отношение параметров γ_2/γ_1 , в результате решения уравнения (4.5.9) находим значение комплексного параметра B .

По известным значениям параметров a_2 , B , используя второе уравнение системы (4.4.6), при $V_N = V_A$, $K_N = K_M$ находим значение произведения параметров $\gamma_2 K_M$

$$\gamma_2 K_M = -\ln \frac{1 - a_2(1 - B)}{B}, \quad (4.5.10)$$

из которого, зная время задержки T_2 , получаем значение отношения определяющих параметров

$$\frac{K_M}{V_A} = \frac{\gamma_2 K_M}{T_2}. \quad (4.5.11)$$

По известным значениям параметров B , K_M/V_A , используя третье уравнение системы (4.5.5), рассчитываем равновесную концентрацию по формуле

$$\tilde{C} = \frac{C_{T2} - C_E B \exp\left(-\frac{K_M}{V_A}T_2\right)}{1 - B \exp\left(-\frac{K_M}{V_A}T_2\right)}. \quad (4.5.12)$$

Для определения величины альвеолярного объема используем уравнение (4.4.2.4).

С учетом соотношений (4.4.1.1) в приближении модели эластичной оболочки получаем следующие выражения для произведений входящих в него параметров:

$$\begin{aligned}
K_M B_1 &= \frac{K_M}{V_A} \frac{dV}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{N-1-i}{Q'_i} \left(\frac{V_{N-i}}{V_A} \right)^{1/3}, \\
K_M B_2 &= \frac{K_M}{V_A} \left\{ \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \left(\frac{1}{Q'_i} \left(\frac{V_i}{V_A} \right)^{1/3} + \frac{1}{Q'_i} \left(\frac{V_{N-i}}{V_A} \right)^{1/3} \right)}{\sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i}} - dV \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q'_i} \left(\frac{V_{N-i}}{V_A} \right)^{1/3} \right\}, \quad (4.5.13) \\
K_M^2 B_3 &= \left(\frac{K_M}{V_A} \right)^2 dV \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q'_i} \left(\frac{V_i}{V_A} \right)^{1/3} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q'_i} \left(\frac{V_{N-i}}{V_A} \right)^{1/3}}{\sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{V_i}}.
\end{aligned}$$

Учитывая, что

$$dV = \frac{\Delta V}{N}, \quad \frac{V_{N-i}}{V_A} = 1 - \frac{i}{N} \frac{\Delta V}{V_A}, \quad \frac{V_i}{V_A} = 1 - \frac{\Delta V}{V_A} \left(1 - \frac{i}{N} \right), \quad \frac{1}{V_i} = \frac{1}{V_A} \frac{1}{1 - \frac{\Delta V}{V_A} \left(1 - \frac{i}{N} \right)},$$

соотношения (4.5.13) преобразуются к виду

$$\begin{aligned}
K_M B_1 &= \frac{K_M}{V_A} \frac{\Delta V}{N^2} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{N-1-i}{Q'_i} \left(1 - \frac{i}{N} \frac{\Delta V}{V_A} \right)^{1/3}, \\
K_M B_2 &= \frac{K_M}{V_A} \Delta V \times \\
&\times \left[\frac{\sum_{i=0}^{N-1} \left\{ \frac{1}{Q'_i} \left[1 - \left(1 - \frac{i}{N} \right) \frac{\Delta V}{V_A} \right]^{1/3} + \frac{1}{Q'_i} \left(1 - \frac{i}{N} \frac{\Delta V}{V_A} \right)^{1/3} \right\}}{\frac{\Delta V}{V_A} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{1 - \left(1 - \frac{i}{N} \right) \frac{\Delta V}{V_A}}} - \frac{1}{N} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q'_i} \left(1 - \frac{i}{N} \frac{\Delta V}{V_A} \right)^{1/3} \right], \\
K_M^2 B_3 &= \left(\frac{K_M}{V_A} \right)^2 \frac{\Delta V^2}{N} \frac{\sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q'_i} \left[1 - \left(1 - \frac{i}{N} \right) \frac{\Delta V}{V_A} \right]^{1/3} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{Q'_i} \left(1 - \frac{i}{N} \frac{\Delta V}{V_A} \right)^{1/3}}{\frac{\Delta V}{V_A} \sum_{i=0}^{N-1} \frac{1}{1 - \left(1 - \frac{i}{N} \right) \frac{\Delta V}{V_A}}}. \quad (4.5.14)
\end{aligned}$$

Подставляя полученные выражения в уравнение (4.4.2.4), при известных значениях Q_i , Q'_i , N , ΔV , K_M/V_A и B получаем алгебраическое уравнения для определения неизвестного параметра $\Delta V/V_A$, после чего вычисляем альвеолярный объем и, используя соотношение (4.5.11), вычисляем K_M .

4.6. Алгоритм численной реализации дискретной модели газообмена СО

В результате проведения спирографии описанных выше дыхательных маневров в качестве первичных данных определяются функциональные зависимости скоростей вдыхаемого и выдыхаемого потоков воздуха от времени начала соответствующей фазы, $Q(t)$ и $Q'(t)$. После интегрирования полученных функциональных зависимостей рассчитывается зависимость величины изменения альвеолярного объема от времени, $\Delta V(t)$.

Важным допущением предлагаемой модели газообмена является строгая периодичность и идентичность респираторных циклов, однако на практике даже у хорошо тренированных людей наблюдаются небольшие различия как в длительности респираторных циклов, так и в темпах изменения скоростей потоков воздуха и альвеолярного объема между отдельными респираторными циклами. С целью компенсации влияния указанных отклонений на точность решения обратных задач, рассмотренных в разд. 4.5, предлагаем следующую процедуру усреднения измеряемых параметров по всем респираторным циклам выполняемых дыхательных маневров.

Дыхательный маневр при проведении измерений, как и ранее, будем полагать состоящим из трех последовательных глубоких, форсированных вдохов-выдохов, за которыми следуют глубокий форсированный вдох с последующей задержкой дыхания и глубокий форсированный выдох. Положим, что определены по четыре функциональных зависимости скорости потоков вдоха и выдоха от времени: $Q_1(t)$, $Q_2(t)$, $Q_3(t)$, $Q_4(t)$ и $Q'_1(t)$, $Q'_2(t)$, $Q'_3(t)$, $Q'_4(t)$ соответственно, а значения полного времени вдоха и выдоха в рассматриваемых респираторных циклах равны T_{IN1} , T_{IN2} , T_{IN3} , T_{IN4} и T_{EX1} , T_{EX2} , T_{EX3} , T_{EX4} соответственно. Построим зависимости скоростей потоков вдоха и выдоха от соответствующих безразмерных параметров

$$\frac{t}{T_{IN1}}, \frac{t}{T_{IN2}}, \frac{t}{T_{IN3}}, \frac{t}{T_{IN4}}, \frac{t}{T_{EX1}}, \frac{t}{T_{EX2}}, \frac{t}{T_{EX3}}, \frac{t}{T_{EX4}}.$$

Определим усредненные зависимости скоростей потоков вдоха-выдоха от приведенных безразмерных параметров по формулам

$$\begin{aligned} \bar{Q}\left(\frac{t}{T_{IN}}\right) &= \frac{1}{4} \left[Q_1\left(\frac{t}{T_{IN1}}\right) + Q_2\left(\frac{t}{T_{IN2}}\right) + Q_3\left(\frac{t}{T_{IN3}}\right) + Q_4\left(\frac{t}{T_{IN4}}\right) \right], \\ \bar{Q}'\left(\frac{t}{T_{EX}}\right) &= \frac{1}{4} \left[Q'_1\left(\frac{t}{T_{EX1}}\right) + Q'_2\left(\frac{t}{T_{EX2}}\right) + Q'_3\left(\frac{t}{T_{EX3}}\right) + Q'_4\left(\frac{t}{T_{EX4}}\right) \right]. \end{aligned} \quad (4.6.1)$$

Здесь T_{IN} , T_{EX} — средние значения времени вдоха и выдоха:

$$\begin{aligned} T_{IN} &= \frac{1}{4}(T_{IN1} + T_{IN2} + T_{IN3} + T_{IN4}), \\ T_{EX} &= \frac{1}{4}(T_{EX1} + T_{EX2} + T_{EX3} + T_{EX4}). \end{aligned} \quad (4.6.2)$$

Аналогичным образом, используя полученные ранее четыре функциональных зависимости величины изменения альвеолярного объема от времени, $\Delta V_1(t)$, $\Delta V_2(t)$, $\Delta V_3(t)$, $\Delta V_4(t)$, рассчитываем усредненную зависимость

$$\begin{aligned} \Delta \bar{V}\left(\frac{t}{T_C}\right) &= \frac{1}{4} \left[\Delta V_1\left(\frac{t}{T_{IN1} + T_{EX1}}\right) + \Delta V_2\left(\frac{t}{T_{IN2} + T_{EX2}}\right) + \right. \\ &\quad \left. + \Delta V_3\left(\frac{t}{T_{IN3} + T_{EX3}}\right) + \Delta V_4\left(\frac{t}{T_{IN4} + T_{EX4}}\right) \right]. \end{aligned} \quad (4.6.3)$$

Среднее время дыхательного цикла вычисляем по формуле

$$T_C = \frac{1}{4}(T_{IN1} + T_{IN2} + T_{IN3} + T_{IN4} + T_{EX1} + T_{EX2} + T_{EX3} + T_{EX4}). \quad (4.6.4)$$

Рассчитав значения T_{IN} , T_{EX} , T_C , по формулам (4.6.1) и (4.6.4), получаем характерные (усредненные) для данного дыхательного маневра зависимости скоростей потоков воздуха при вдохе и выдохе, а также величины изменения альвеолярного объема от времени, $Q(t)$, $Q'(t)$, $\Delta V(t)$, которые будут использованы для расчета спирометрических параметров предлагаемой дискретной модели газообмена СО.

Разделим максимальное значение величины изменения альвеолярного объема, ΔV , на N равных частей с объемом dV каждая, так чтобы выполнялось принятое условие $dV/V_0 \ll 1$. Для практических целей вполне достаточно $N = 10-20$. Указанное разделение можно наглядно представить в виде сечения колоколообразной кривой зависимости $\Delta V(t)$ прямыми линиями, параллельными оси времени (рис. 11).

Каждая прямая, кроме самой верхней (касательной), пересекает кривую в двух точках, соответствующих достижению величины изменения альвеолярного объема ΔV_i при вдохе и выдохе в моменты времени t_i и t'_i соответственно. При этом $t'_N = t_N$, а ось абсцисс пересекает кривую в точках t_0 и t'_0 . Используя полученные усредненные зависимости, находим значения скоростей потоков в этих точках:



Рис. 11. Иллюстрация дискретной модели

$$\begin{cases} Q_i = Q(t_i - t_0), \\ Q'_i = Q'(t'_{N-i} - t'_N), \end{cases} \quad 0 < i < N-1. \quad (4.6.5)$$

Так как в выражениях для спирометрических параметров скорости потоков стоят в знаменателях отдельных слагаемых, то для устранения неопределенностей в четырех особых точках величины скоростей потоков вдоха-выдоха будем рассчитывать по следующим приближенным формулам:

$$\begin{aligned} Q_0 &= \frac{dV}{t_1 - t_0}, & Q_{N-1} &= \frac{dV}{t_N - t_{N-1}}; \\ Q'_0 &= \frac{dV}{t'_{N-1} - t'_N}, & Q'_{N-1} &= \frac{dV}{t'_0 - t'_1}. \end{aligned} \quad (4.6.6)$$

Предлагаем следующие алгоритмы решения ранее рассмотренных обратных задач.

Если известен максимальный альвеолярный объем V_A , то его промежуточные дискретные значения определяются по формуле

$$V_i = V_A \left[1 - \frac{\Delta V}{V_A} \left(1 - \frac{i}{N} \right) \right]. \quad (4.6.7)$$

1. Используя определенные выше дискретные значения скоростей потоков Q_i , Q'_i , по формулам (4.4.1.1) вычисляем спирометрические параметры B_1 , B_2 , B_3 .
2. Решая уравнение (4.5.3), вычисляем коэффициент переноса K_M .
3. По формуле (4.4.2.4) рассчитываем комплексный параметр B .
4. При известной величине времени задержки дыхания T по формуле (4.5.4) рассчитываем равновесную концентрацию $\tilde{C}$.

Если альвеолярный объем не известен, но последовательно выполняются два выше описанных дыхательных маневра с различными значениями времени задержки дыхания, то процедуру усреднения спирометрических параметров необходимо произвести по всем восьми респираторным циклам. Вычисления производятся по следующей схеме.

1. Решая уравнение (4.5.9), определяем значение комплексного параметра B .
2. Используя соотношения (4.5.10) и (4.5.11), рассчитываем соотношение K_M/V_A .
3. По формуле (4.5.12) рассчитываем равновесную концентрацию $\tilde{C}$.
4. Используя определенные ранее дискретные значения скоростей потоков, соотношения (4.5.14) при известном отношении K_M/V_A , решаем уравнение (4.4.2.4) и вычисляем отношение параметров $\Delta V/V_A$.
5. По известной величине ΔV вычисляем альвеолярный объем V_A .
6. По известному соотношению параметров K_M/V_A вычисляем коэффициент переноса K_M .

Заключение

Выполнено математическое моделирование процесса газообмена СО между альвеолярным объемом V_A и объемом капиллярной крови V_C при проведении диффузионного теста с учетом образования карбоксигемоглобина. Сис-

тема базисных уравнений динамического баланса решена в приближении, что весь СО, поступающий из альвеолярного объема в плазму крови, не накапливаясь в ней, соединяется с гемоглобином эритроцитов, а образующийся СОНб уносится из капиллярного объема потоком проходящей через него крови.

В результате установлена зависимость средней относительной поточной концентрации СОНб от скорости потока крови через капиллярный объем и начальной концентрации СО в альвеолярном объеме, а также установлена связь измеряемой общей диффузионной способности легких DL_{CO} с величиной концентрации СОНб. Показано, что при использовании газовых смесей со стандартно рекомендуемым содержанием СО (0.28 %), средняя относительная поточная концентрация СОНб может достигать 10 % как у здоровых людей, так и у больных легочной артериальной гипертензией, что в свою очередь приводит к снижению измеряемой величины DL_{CO} примерно на 5 %. Так как концентрация СОНб линейно зависит от начальной концентрации СО в альвеолярном объеме, то представляется возможным по измерению DL_{CO} при двух различных содержаниях СО в газовой смеси определить не только V_C , но и скорость потока крови F_C . Как показывают расчеты, при увеличении содержания СО в газовой смеси в 3 раза, до 0.84 %, измеряемая величина DL_{CO} снижается примерно на 15 %, что реально определить в эксперименте. На основе полученных зависимостей предложен новый способ измерения диффузионной способности легких, который может быть использован для неинвазивного исследования легочной гемодинамики.

Проведено математическое моделирование процесса газообмена эндогенного СО в легких с учетом циклической вентиляции и задержек дыхания. Получены формулы для расчета концентрации СО в выдыхаемом воздухе при различных паттернах дыхания в процессе проведения измерений. Показано, что при проведении измерений предпочтительным является режим глубокого форсированного дыхания по сравнению со спонтанным. Предложен способ измерения диффузионной способности и альвеолярного объема легких, а также равновесной концентрации СО путем измерения интегральной концентрации СО в выдыхаемом воздухе при выполнении последовательных задержек дыхания. Установлено, что в отличие от традиционного диффузионного теста скорость выделения СО из крови в альвеолярный объем определяется только диффузионной способностью альвеолярно-капиллярной мембраны, D_M . Обнаруженная асимметрия диффузии СО имеет важное значение для дифференциальной диагностики заболеваний легких, так как позволяет на прямую выявить нарушения мембранной проницаемости, а при последующем проведении классического диффузионного теста (без NO) установить и нарушения легочной микроциркуляции.

Разработан алгоритм экспериментального определения соотношения между величиной равновесной концентрации СО в выдыхаемом воздухе и содержанием карбоксигемоглобина в крови путем ускоренного контролируемого вымывания СО из организма при дыхании чистым кислородом. Полученное соотношение подтвердило ранее установленное в работе [6] соотношение, но при гораздо более низком уровне исследуемых концентраций СО в выдыхаемом воздухе (от 1 ppm и выше).

На основе установленного соотношения между равновесной концентрацией СО и содержанием СОНб предложен алгоритм экспериментальной оценки общей массы гемоглобина в крови путем измерения прироста равновесной концентрации СО в выдыхаемом воздухе в результате проведения диффузионного теста.

Построена дискретная модель газообмена СО в процессе вентиляции легких с переменными скоростями вдоха и выдоха. Приведены алгоритмы решения обратных задач для вычисления основных определяющих параметров: диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны, равновесной концентрации эндогенного СО и альвеолярного объема легких. Разработан алгоритм численной реализации дискретной модели газообмена СО с использованием первичных спирометрических данных и результатов измерения интегральной концентрации СО в выдыхаемом воздухе при последовательных задержках дыхания.

Автор выражает глубокую благодарность д.ф.-м.н., профессору Е.В. Степанову и к.б.н. Ю.А. Шулагину за предоставленные результаты экспериментальных исследований.

Работа частично выполнена в рамках государственного контракта ГК № 16.740.11.0010 и Соглашения № 8248 Федеральной целевой программы «Научные и педагогические кадры инновационной России», а также Программы Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине».

ABSTRACT

The article is devoted to mathematical modeling of carbon monoxide (CO) gas exchange process between alveolar air and the blood of pulmonary capillaries, on the base of which new methods of lung diffusion capacity investigation are proposed.

In particular, model CO gas exchange for single breath diffusion capacity test was developed taking into account carboxyhemoglobin (COHb) generation and the non-invasive method of pulmonary hemodynamics investigation is proposed. Mathematical modeling of endogenous CO gas exchange was performed, taking into account cyclic lung ventilation, as a result of which an original method of alveolar-capillary membrane diffusion capacity was proposed. Alveolar volume measurement is proposed without using test gas mixtures.

Algorithms of experimental determination of relationships between equilibrium CO concentration in exhaled air and COHb content in the blood, as well as total hemoglobin mass, were proposed.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Bohr Ch.* Über die spezifische tätigkeit der lungen bei der respiratorischen gasaufnahme und ihr verhalten zu der durch die alveolarwand stattfinden den gasdiffusion // *Skandinav Archiv Physiol.* 1909. Vol. 22. P. 221–280.
2. *Krogh M.* Diffusion of gases through lungs of man // *J. Physiol.* 1914. Vol. 49. P. 271–300.
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 capillaries // *J. Appl. Physiol.* 1957. Vol. 11. P. 290–302.

4. *Guenard H., Varene 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. Vol. 70. P. 113–120.
5. *Babarskov E., Shulagin Yu., Stepanov E., Cherniak A., Aisanov Z., Chuchalin A.* Carboxyhemoglobin generation in conducting of the single breath diffusion capacity test // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 24. Suppl. 48. 404s.
6. *Graham B., Mink J., Cotton D.* Effects of increasing carboxyhemoglobin on the single breath carbon monoxide diffusing capacity // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002. Vol. 165. P. 1504–1510.
7. *Zayasu K., Sekizawa K., Okinaga S., Yamaya M., Ohnui T., Sasaki H.* Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997. Vol. 156. P. 1140–1143.
8. *Horvath I., Barnes P.J.* Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects // *Clin. Exp. Allergy.* 1999. Vol. 29. P. 1276–1280.
9. *Zetterquist W., Marteus H., Johannesson M., Nordvall S.L., Ihre E., Lundberg J.O.N., Alving K.* Exhaled carbon monoxide is not elevated in patients with asthma or cystic fibrosis // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 20. P. 92–99.
10. *Jongh F., Christenhusz L., Valk P., Pieterse M., Seydel E., Palen J.* Are deceiving smokers revealed by CO monitors? // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 26. Suppl. 49. 261s.
11. *Babarskov E., Shulagin Yu., Stepanov E., Cherniak A., Aisanov Z., Chuchalin A.* Applicability of exhaled CO measurement for calculation of CO transfer parameters in healthy volunteers // 2002. Vol. 20. Suppl. 38. 154s.
12. *Babarskov E., Shulagin Yu., Cherniak A., Aisanov Z., Chuchalin A.* Diagnostic value of lung diffusion capacity asymmetry for carbon monoxide (CO) // *Eur. Respir. J.* 2010. Vol. 36. Suppl. 54. 504s.
13. *Farha S., Laskowski D., Steinhäusser W., Erzurum S.* Membrane diffusion and capillary blood volume using DLNO and DLCO // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 177. P. A222.
14. *Dromer C., Glenet S., Gunard H.* Capillary lung volume (QC) and membrane conductance (DmCO) in patients with pulmonary hypertension: Effects of tracleer // *Eur. Respir. J.* 2007. Vol. 30. Suppl. 51. 347s.
15. *Aguilaniu B., Maitre J., Glenet S., Gegout-Petit A., Guenard H.* European reference equations for CO and NO lung transfer // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 31. P. 1091–1097.
16. *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 // *Eur. Respir. J.* 1998. Vol. 12. Suppl. 28. 128s.
17. *Macintyre N., Crapo R.O., Viegi G., Johnson D.C., van der Grinten C.P.M., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., Coates A., Enright P., Gustafsson P., Hankinson J., Jensen R., McKay R., Miller M.R., Navajas D., Pedersen O.F., Pellegrino R., Wanger J.* Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 26. P. 720–735.
18. *Babarskov E., Shulagin Y., Stepanov E., Cherniak A., Aisanov Z., Chuchalin A.* Investigation of the relationship between contents of carboxyhemoglobin (COHb) in blood and carbon monoxide (CO) in exhaled air // *Eur. Respir. J.* 2005. Vol. 26. Suppl. 49. 261s.
19. *Haldane J., Smith J.L.* The mass and oxygen capacity of the blood in man // *J. Physiol.* 1899. Vol. 25. P. 331–343.
20. *Eastwood A., Hopkins W., Bourdon P., Withers R., Gore Ch.* Stability of hemoglobin mass 100 days in active men // *J. Appl. Physiol.* 2008. Vol. 104. P. 982–985.