

# Зависимость содержания СО в выдохе человека от параметров респираторной системы

Е. В. Бабарсков

В отличие от  $\text{CO}_2$  при последовательных задержках дыхания, с возрастающим временем, концентрация монооксида углерода (СО) стремится к некоторому равновесному значению (равновесной концентрации), зависящему от содержания карбоксигемоглобина в крови. Показано, что диффузионная способность легких, рассчитанная по скорости нарастания концентрации СО в альвеолярном объеме, примерно вдвое превышает их общую диффузионную способность, определенную известным «single breath» методом, то есть соответствует диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны. На основе математического моделирования процесса газообмена СО в легких человека, получена формула для расчета интегральной измеряемой концентрации СО в выдыхаемом воздухе, с учетом влияния на результаты измерений мертвого (анатомического и приборного) объема. Влияние мертвого объема учитывалось в предположении, что в нем не происходит газообмен, но в выдыхаемый объем из него сначала поступает СО, содержащийся во вдыхаемом воздухе, а за тем выдыхаемая часть альвеолярного СО. При этом учитывалось, что в начале вдоха мертвый объем заполнен конечной порцией альвеолярного воздуха, поступившего в него в результате предыдущего выдоха. Рассмотрены две модели: линейная модель (ЛМ), когда газообмен СО в изменяющемся альвеолярном объеме происходит при постоянном коэффициенте переноса, и модель эластичной оболочки (МЭО), когда коэффициент переноса при дыхании изменяется пропорционально площади поверхности мембраны и обратно пропорционально ее толщине. В результате анализа полученных результатов показано, что расчеты в приближении МЭО более адекватно описывают экспериментальные данные и могут быть использованы для решения обратной задачи, то есть

расчета диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярного объема легких и равновесной концентрации  $\text{CO}$ , по трем значениям измеряемой концентрации  $\text{CO}$  при различных режимах дыхания. Таким образом, предлагаемый метод, в отличие от «single breath», позволяет определять указанные важные физиологические параметры без использования тестовых газовых смесей.

**Ключевые слова:** газообмен, монооксид углерода, диффузионная способность легких, альвеолярный объем, математическое моделирование.

$\text{CO}$  в выдыхаемом воздухе появляется в результате распада карбоксигемоглобина крови ( $\text{COHb}$ ), который в свою очередь образуется как в результате вдыхания  $\text{CO}$  с атмосферным воздухом, так и в результате биохимических реакций, проходящих в организме человека с выделением эндогенного  $\text{CO}$ . Эндогенный  $\text{CO}$  является продуктом катаболизма гемм-содержащих соединений (гемоглобин, миоглобин и др.). Реакция проходит в присутствии фермента гемоксигеназа-1, продуцируемого клетками бронхиального эпителия и сосудистого эндотелия особенно интенсивно вследствие хронического воспаления. Образующийся таким образом  $\text{CO}$  выводится из организма преимущественно через легкие, но механизм его выделения, методика измерений в выдыхаемом воздухе нуждаются в проведении дополнительных теоретических и экспериментальных исследований. Имеются данные о повышенном содержании  $\text{CO}$  в выдыхаемом воздухе больных бронхиальной астмой, идиопатическим фиброзом легких, саркоидозом и другими заболеваниями. Так исследовательская группа из Японии, K. Zayasu и др., 1997, [1] впервые сообщила о повышенном содержании  $\text{CO}$  в выдыхаемом воздухе больных бронхиальной астмой. Несколько позже английские исследователи, I. Horvath и др., 1998, [2] также сообщили о повышенном содержании  $\text{CO}$  в выдыхаемом воздухе при астме и предложили рассматривать его в качестве нового маркера воспаления дыхательных путей наряду с известным монооксидом азота ( $\text{NO}$ ). Однако, группа ученых из Швеции, W. Zetterquist и др., 2002, [3], используя более совершенное оборудование и методику измерений, заключили, что содержание  $\text{CO}$  в выдыхаемом воздухе больных бронхиальной астмой и муковисцидозом не отличается от контроля, в то время как содержание  $\text{NO}$  было достоверно повышено.

Вентиляция и перфузия легких — два ключевых понятия пульмонологии, которые связывает диффузионная способность легких, то есть 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. В работе [4] мы показали, что динамика выделения CO определяется, главным образом, проницаемостью альвеолярно-капиллярной мембраны, при этом на результаты измерений существенное влияние оказывает «мертвый», анатомический и приборный объем. Предложены алгоритмы измерения диффузионной способности мембраны, альвеолярного объема легких и равновесной концентрации CO, определяемой концентрацией COHb в крови. Однако указанные алгоритмы основывались на измерении концентрации CO при последовательных задержках глубокого форсированного дыхания, чтобы минимизировать влияние на результаты измерений «мертвого» объема, в котором газообмен CO практически отсутствует, но он периодически заполняется либо, вдыхаемым воздухом, либо конечной порцией альвеолярного воздуха при выдохе. Это безусловно влияет на величину измеряемой концентрации, особенно при спонтанном дыхании, когда дыхательный объем сопоставим с «мертвым» даже у здоровых взрослых людей, не говоря уже о людях с рестриктивными заболеваниями легких и детях, у которых предельный дыхательный объем сопоставим с «мертвым» объемом и при глубоком форсированном дыхании. Таким образом, из расчетов выпадала надежная экспериментальная точка — концентрация CO в выдыхаемом воздухе при спонтанном дыхании, поэтому представляется интересным и практически важным построить математическую модель газообмена CO в легких человека, позволяющую установить функциональную зависимость измеряемой концентрации от величины «мертвого» объема при различных режимах дыхания.

# 1. Модель газообмена СО при постоянных скоростях вдоха, выдоха и коэффициенте переноса ( $K = \text{const}$ )

## 1.1. Решение уравнений респираторного цикла

Как и раньше будем считать дыхание строго периодическим, тогда очевидно, что в начале фазы вдоха «мертвый» объем  $V_D$  заполнен конечной порцией выдыхаемого альвеолярного воздуха, предыдущего цикла с концентрацией СО равной  $C_D$ , после вдыхания которой в легкие начинает поступать атмосферный воздух с концентрацией экзогенного СО равной  $C_E$ . Тогда уравнения динамического баланса массы газа в альвеолярном объеме для фазы вдоха будут иметь вид:

$$\begin{cases} \frac{dM}{dt} = K \cdot (\tilde{C} - C) + C_D \cdot Q_0, & 0 \leq t \leq t_D, \\ \frac{dM}{dt} = K \cdot (\tilde{C} - C) + C_E \cdot Q_0, & t_D \leq t \leq t_I, \end{cases} \quad (1.1.1)$$

где

$Q_0$  — объемная скорость вдоха;

$C$  — текущая альвеолярная концентрация СО;

$\tilde{C}$  — равновесная концентрация СО;

$M = C \cdot V$  — масса СО в текущем альвеолярном объеме  $V$ ;

$t_I$  — полное время вдоха;

$t_D$  — время вдоха воздуха из «мертвого» объема.

Заменяя время на текущий альвеолярный объем, получаем следующую систему уравнений для определения текущей альвеолярной концентрации:

$$\begin{cases} V \cdot \frac{dC}{dV} = - \left(1 + \frac{K}{Q_0}\right) \cdot \left(C - \frac{K \cdot \tilde{C} + Q_0 \cdot C_D}{K + Q_0}\right), & V_0 \leq V \leq V_0 + V_D, \\ V \cdot \frac{dC}{dV} = - \left(1 + \frac{K}{Q}\right) \cdot \left(C - \frac{K \cdot \tilde{C} + Q_0 \cdot C_E}{K + Q_0}\right), & V_0 + V_D \leq V \leq V_1. \end{cases} \quad (1.1.2)$$

Таким образом, на начальной фазе вдоха, при изменении альвеолярного объема от  $V_0$  до  $V_0 + V_D$ , альвеолярная концентрация будет определяться формулой:

$$C_{0D} = \frac{K \cdot \tilde{C} + Q_0 \cdot C_D}{K + Q_0} + \left(C_0 - \frac{K \cdot \tilde{C} + Q_0 \cdot C_D}{K + Q_0}\right) \cdot \left(\frac{V_0 + V_D}{V_0}\right)^{-\left(1 + \frac{K}{Q_0}\right)} \quad (1.1.3)$$

где  $C_0$  — начальная альвеолярная концентрация в фазе вдоха.

При дальнейшем увеличении альвеолярного объема от  $V_0 + V_D$  до  $V_1$ , конечная альвеолярная концентрация будет определяться формулой:

$$C_1 = \frac{K \cdot \tilde{C} + Q_0 \cdot C_E}{K + Q_0} + \left( C_{0D} - \frac{K \cdot \tilde{C} + Q_0 \cdot C_E}{K + Q_0} \right) \cdot \left( \frac{V_1}{V_0 + V_D} \right)^{-\left(1 + \frac{K}{Q_0}\right)} \quad (1.1.4)$$

После несложных преобразований получаем следующее выражение для определения конечной относительной концентрации газа в конце фазы вдоха:

$$\begin{aligned} \frac{C_1}{\tilde{C}} = \frac{1 + \frac{Q_0}{K} \cdot \frac{C_E}{\tilde{C}}}{1 + \frac{Q_0}{K}} + \frac{\frac{Q_0}{K} \cdot \left( \frac{C_D}{\tilde{C}} - \frac{C_E}{\tilde{C}} \right)}{1 + \frac{Q_0}{K}} \cdot \left( 1 - \frac{\Delta V}{V_1} \cdot \left( 1 - \frac{V_D}{\Delta V} \right) \right)^{1 + \frac{K}{Q_0}} + \\ + \left( \frac{C_0}{\tilde{C}} - \frac{1 + \frac{Q_0}{K} \cdot \frac{C_D}{\tilde{C}}}{1 + \frac{Q_0}{K}} \right) \cdot \left( 1 - \frac{\Delta V}{V_1} \right)^{1 + \frac{K}{Q_0}} \end{aligned} \quad (1.1.5)$$

В фазе выдоха уравнение динамического баланса массы газа в альвеолярном объеме не зависит от наличия «мертвого» объема и как ранее при постоянной объемной скорости выдоха  $Q$  имеет вид:

$$\frac{dM}{dt} = K \cdot (\tilde{C} - C) - C \cdot Q \quad (1.1.6)$$

Или, после замены времени на текущий альвеолярный объем:

$$V \cdot \frac{dC}{dV} = \frac{K}{Q} \cdot (C - \tilde{C}) \quad (1.1.7)$$

из которого следует, что текущая альвеолярная концентрация определяется выражением:

$$C = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_1) \cdot \left( \frac{V}{V_1} \right)^{\frac{K}{Q}} \quad (1.1.8)$$

Полагая, что текущая альвеолярная концентрация газа в конце выдоха равна начальной концентрации в начале вдоха, получаем следующее условие согласованности решений:

$$C_0 = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_1) \cdot \left( \frac{V_0}{V_1} \right)^{\frac{K}{Q}} \quad (1.1.9)$$

поэтому относительная начальная альвеолярная концентрация газа в начале фазы вдоха определяется формулой:

$$\frac{C_0}{\tilde{C}} = \frac{1 - \left(\frac{V_0}{V_1}\right)^{\frac{K}{Q}} \cdot \left(1 - \frac{K}{K+Q_0} \cdot (1+S)\right)}{1 - \left(\frac{V_0}{V_1}\right)^{1+\frac{K}{Q_0}+\frac{K}{Q}}} \quad (1.1.10)$$

где

$$S = \frac{Q_0}{K} \cdot \frac{C_E}{\tilde{C}} + \frac{Q_0}{K} \cdot \left(\frac{C_D}{\tilde{C}} - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \cdot \left(\frac{V_1}{V_0+V_D}\right)^{-\left(1+\frac{K}{Q_0}\right)} - \\ - \left(1 + \frac{Q_0}{K} \cdot \frac{C_D}{\tilde{C}}\right) \cdot \left(\frac{V_1}{V_0}\right)^{-\left(1+\frac{K}{Q_0}\right)}$$

## 1.2. Расчет измеряемой концентрации

При наличии «мертвого» объема  $V_D$ , интегральная концентрация газа  $C_M$  в выдыхаемом объеме  $\Delta V$  связана с интегральной альвеолярной концентрацией  $C_A$  следующим соотношением:

$$C_M \cdot \Delta V = C_E \cdot V_D + C_A \cdot (\Delta V - V_D) \quad (1.2.1)$$

Неявно «мертвый» объем влияет на величину интегральной концентрации газа в выдыхаемом воздухе, через начальную величину текущей альвеолярной концентрации в фазе вдоха. Интегральная альвеолярная концентрация в фазе выдоха определяется выражением:

$$C_A = -\frac{1}{\Delta V - V_D} \cdot \int_{v=V_1}^{V_0+V_D} C dv \quad (1.2.2)$$

В результате интегрирования полученного выше выражения (1.1.8) для текущей концентрации находим:

$$C_A = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_1) \cdot \frac{V_1}{(\Delta V - V_D) \cdot \left(1 + \frac{K}{Q}\right)} \cdot \left(1 - \left(\frac{V_0 + V_D}{V_1}\right)^{1+\frac{K}{Q}}\right) \quad (1.2.3)$$

Подставляя это выражение для интегральной альвеолярной концентрации в соотношение (1.2.1), получаем следующее выражение для относительной интегральной измеряемой концентрации:

$$\begin{aligned} \frac{C_M}{\tilde{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \cdot \frac{V_D}{\Delta V} - \\ - \left(1 - \frac{C_1}{\tilde{C}}\right) \cdot \frac{1}{\frac{\Delta V}{V_1} \cdot \left(1 + \frac{K}{Q}\right)} \cdot \left(1 - \left(\frac{V_0 + V_D}{V_1}\right)^{1 + \frac{K}{Q}}\right) \end{aligned} \quad (1.2.4)$$

Нетрудно показать, что в случае задержки дыхания на время  $T$  в конце фазы вдоха, относительная интегральная измеряемая концентрация будет определяться формулой:

$$\begin{aligned} \frac{C_M}{\tilde{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \cdot \frac{V_D}{\Delta V} - \\ - \left(1 - \frac{C_1}{\tilde{C}}\right) \cdot \frac{\exp\left(-\frac{K}{V_1} \cdot T\right)}{\frac{\Delta V}{V_1} \cdot \left(1 + \frac{K}{Q}\right)} \cdot \left(1 - \left(\frac{V_0 + V_D}{V_1}\right)^{1 + \frac{K}{Q}}\right) \end{aligned} \quad (1.2.5)$$

В принятом нами приближении интегральная концентрация газа в «мертвом» объеме  $C_D$  определяется конечной порцией альвеолярного газа в фазе выдоха, то есть:

$$C_D = -\frac{1}{V_D} \cdot \int_{v=V_0+V_D}^{V_0} \left(\tilde{C} - (\tilde{C} - C_1) \cdot \left(\frac{v}{V_1}\right)^{\frac{K}{Q}}\right) dv \quad (1.2.6)$$

После интегрирования получаем:

$$\begin{aligned} \frac{C_D}{\tilde{C}} = 1 + \frac{\left(1 - \frac{C_1}{\tilde{C}}\right)}{\left(1 + \frac{K}{Q}\right) \cdot \frac{\Delta V}{V_1} \cdot \frac{V_D}{\Delta V}} \times \\ \times \left(\left(1 - \frac{\Delta V}{V_1}\right)^{1 + \frac{K}{Q}} - \left(1 - \frac{\Delta V}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{V_D}{\Delta V}\right)\right)^{1 + \frac{K}{Q}}\right) \end{aligned} \quad (1.2.7)$$

Подставляя соотношение (1.2.7) в выражение (1.1.10) находим зависимость начальной относительной альвеолярной концентрации  $\frac{C_0}{\tilde{C}}$  в фазе вдоха от ее конечного значения  $\frac{C_1}{\tilde{C}}$ .

В результате из соотношения (1.1.5) с учетом (1.2.7) получаем зависимость  $\frac{C_1}{C}$  от основных определяющих параметров задачи, необходимую для определения относительной интегральной измеряемой концентрации:

$$\frac{C_M}{C} = 1 - \left(1 - \frac{C_E}{C}\right) \cdot \left(\frac{V_D}{\Delta V} + B \cdot \exp\left(-\frac{K}{V_1} \cdot T\right)\right) \quad (1.2.8)$$

Здесь

$$B = \frac{B_1}{B_2 - B_3 \cdot B_4 \cdot \frac{\Delta V}{V_D}}$$

$$B_1 = \left[1 - \left(1 - \frac{\Delta V}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{V_D}{\Delta V}\right)\right)^{1 + \frac{K}{Q_0}}\right] \times$$

$$\times \left[1 - \left(1 - \frac{\Delta V}{V_1} \left(1 - \frac{V_D}{\Delta V}\right)\right)^{1 + \frac{K}{Q}}\right]$$

$$B_2 = \left(1 + \frac{K}{Q_0}\right) \cdot \left(1 + \frac{K}{Q}\right) \cdot \frac{\Delta V}{V_1} \cdot \left(1 - \left(1 - \frac{\Delta V}{V_1}\right)^{1 + \frac{K}{Q_0} + \frac{K}{Q}}\right) \quad (1.2.9)$$

$$B_3 = \left(1 - \frac{\Delta V}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{V_D}{\Delta V}\right)\right)^{1 + \frac{K}{Q_0}} - \left(1 - \frac{\Delta V}{V_1}\right)^{1 + \frac{K}{Q_0}}$$

$$B_4 = \left(1 - \frac{\Delta V}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{V_D}{\Delta V}\right)\right)^{1 + \frac{K}{Q}} - \left(1 - \frac{\Delta V}{V_1}\right)^{1 + \frac{K}{Q}}$$

## 2. Модель газообмена CO при постоянных скоростях вдоха и выдоха в приближении эластичной оболочки ( $K = K_M \cdot (V/V_A)^{\frac{4}{3}}$ )

### 2.1. Решение уравнений респираторного цикла

В рассматриваемом случае, как и ранее, уравнения динамического баланса массы газа в альвеолярном объеме для фазы вдоха будут иметь вид (1.1.1), после преобразования которых, получаем:

$$\begin{cases} \frac{dM}{dV} + \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \frac{M}{V_A} - \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} \cdot \tilde{C} - C_D = 0, & V_0 \leq V \leq V_0 + V_D \\ \frac{dM}{dV} + \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \frac{M}{V_A} - \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} \cdot \tilde{C} - C_E = 0, & V_0 + V_D \leq V \leq V_1 \end{cases} \quad (2.1.1)$$

При увеличении альвеолярного объема от  $V_0$  до  $V_{0D} = V_0 + V_D$ , в соответствии с приближенной формулой, представленной в [4], масса газа возрастает от  $M_0$  до значения  $M_{0D}$ , определяемого выражением:

$$\begin{aligned} M_{0D} = \tilde{C} \cdot V_{0D} - (\tilde{C} - C_D) \cdot V_{0D} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{V_A} \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) - \\ - \bar{B}_D \cdot \exp\left(-\frac{3}{4} \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \end{aligned} \quad (2.1.2)$$

Здесь

$$\begin{aligned} \bar{B}_D = \left[ \tilde{C} \cdot V_A \cdot \frac{V_0}{V_A} \left(1 - \left(1 - \frac{C_D}{\tilde{C}}\right) \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) - M_0 \right] \times \\ \times \exp\left(\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \end{aligned}$$

При дальнейшем увеличении альвеолярного объема до  $V_1$ , масса газа возрастает до значения:

$$\begin{aligned} M_1 = \tilde{C} \cdot V_1 \left[1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right] - \\ - \bar{B}_1 \cdot \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \end{aligned} \quad (2.1.3)$$

Здесь

$$\begin{aligned} \bar{B}_1 = \bar{B}_D - \tilde{C} \cdot V_A \cdot \left(\frac{C_D}{\tilde{C}} - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \cdot \frac{V_{0D}}{V_A} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \times \\ \times \exp\left(\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \end{aligned}$$

В фазе выдоха уравнение динамического баланса массы газа в альвеолярном объеме, как и в ранее рассмотренном случае будет иметь вид (1.1.6), после преобразования которого, получаем:

$$\frac{dC}{dV} - \frac{K_M}{Q \cdot V_A} \cdot \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot C + \frac{K_M}{Q \cdot V_A} \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{1}{3}} \cdot \tilde{C} = 0 \quad (2.1.4)$$

То есть:

$$C = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_1) \cdot \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \quad (2.1.5)$$

Исходя из условия согласованности решений, имеем следующее соотношение:

$$C_0 = \tilde{C} - (\tilde{C} - C_1) \cdot \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \quad (2.1.6)$$

или

$$\begin{aligned} \frac{M_0}{V_0} = \tilde{C} \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right)\right) + \\ + \frac{M_1}{V_1} \cdot \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \end{aligned} \quad (2.1.7)$$

С учетом (2.1.3) после преобразований получаем уравнение для расчета начальной концентрации CO в фазе вдоха:

$$\left(1 - \frac{C_0}{\tilde{C}}\right) \cdot A_0 = A_1 - A_2 \cdot \frac{C_E}{\tilde{C}} + A_3 \cdot \frac{C_D}{\tilde{C}} \quad (2.1.8)$$

Здесь

$$\begin{aligned} A_0 = \exp\left(\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) - \\ - \frac{V_0}{V_1} \cdot \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 A_1 &= 1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \frac{V_0}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \times \\
 &\quad \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \\
 A_2 &= 1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \frac{V_{0D}}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \times \\
 &\quad \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \quad (2.1.9) \\
 A_3 &= \frac{V_0}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \times \\
 &\quad \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) - \\
 &\quad - \frac{V_{0D}}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \times \\
 &\quad \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right)
 \end{aligned}$$

Откуда, используя соотношение (2.1.6), получаем следующее выражение для расчета конечной альвеолярной концентрации газа в фазе вдоха:

$$1 - \frac{C_1}{\tilde{C}} = \frac{A_1 - A_2 \cdot \frac{C_E}{\tilde{C}} + A_3 \cdot \frac{C_D}{\tilde{C}}}{A_4}, \quad (2.1.10)$$

где

$$A_4 = 1 - \frac{V_0}{V_1} \cdot \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot K_M \cdot \left(\frac{1}{Q_0} + \frac{1}{Q}\right) \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \quad (2.1.11)$$

## 2.2. Расчет измеряемой концентрации

Как и в предыдущем случае, измеряемая (интегральная) концентрация газа в выдыхаемом объеме воздуха будет связана с интеграль-

ной альвеолярной концентрацией соотношением (1.2.1). После интегрирования текущей альвеолярной концентрации, определяемой формулой (2.1.5), по выдыхаемой части альвеолярного объема получаем следующее приближенное выражение для относительной интегральной альвеолярной концентрации:

$$\begin{aligned} \frac{C_A}{\bar{C}} = & 1 - \left(1 - \frac{C_1}{\bar{C}}\right) \cdot \frac{V_1}{\Delta V - V_D} \times \\ & \times \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \frac{V_{0D}}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \times \right. \\ & \left. \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right)\right) \end{aligned} \quad (2.2.1)$$

Как и ранее интегральная концентрация газа в «мертвом» объеме,  $C_D$ , входящая в выражение (2.1.10) для расчета конечной альвеолярной концентрации в фазе вдоха, определяется конечной порцией альвеолярного газа в фазе выдоха. После интегрирования формулы (2.1.5) по «мертвому» объему от  $V_{0D}$  до  $V_0$  получаем :

$$\frac{C_D}{\bar{C}} = 1 + \left(1 - \frac{C_1}{\bar{C}}\right) \cdot A_5 \quad (2.2.2)$$

где

$$\begin{aligned} A_5 = & \frac{V_0}{V_D} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \frac{V_{0D}}{V_0} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \times \right. \\ & \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \times \\ & \left. \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right)\right) \end{aligned} \quad (2.2.3)$$

Таким образом, с учетом выражения (2.1.10) имеем следующую систему уравнений для расчета конечной альвеолярной концентрации газа в фазе вдоха:

$$\begin{cases} 1 - \frac{C_1}{\bar{C}} = \frac{A_1 - A_2 \cdot \frac{C_F}{\bar{C}} + A_3 \cdot \frac{C_D}{\bar{C}}}{A_4} \\ \frac{C_D}{\bar{C}} = 1 + \left(1 - \frac{C_1}{\bar{C}}\right) \cdot A_5 \end{cases} \quad (2.2.4)$$

То есть получаем:

$$1 - \frac{C_1}{\tilde{C}} = \frac{A_1 + A_3 - A_2 \cdot \frac{C_E}{\tilde{C}}}{A_4 - A_3 \cdot A_5} \quad (2.2.5)$$

Или с учетом того, что  $A_1 + A_3 = A_2$ :

$$1 - \frac{C_1}{\tilde{C}} = \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \cdot \frac{A_2}{A_4 - A_3 \cdot A_5} \quad (2.2.6)$$

Подставляя полученное выражение в формулу (2.2.1), находим следующее выражение для расчета относительной интегральной альвеолярной концентрации:

$$\frac{C_A}{\tilde{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \cdot \frac{V_1}{\Delta V \cdot \left(1 - \frac{V_D}{\Delta V}\right)} \cdot \frac{A_2 \cdot A_6}{A_4 - A_3 \cdot A_5} \quad (2.2.7)$$

Здесь

$$A_6 = 1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \frac{V_{0D}}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \times \\ \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \quad (2.2.8)$$

И наконец, подставляя полученное выражение для интегральной альвеолярной концентрации в уравнение (1.2.1), находим относительную интегральную измеряемую концентрацию газа в выдыхаемом воздухе с учетом влияния на результаты измерений величины «мертвого» объема:

$$\frac{C_M}{\tilde{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \cdot \left(\frac{V_D}{\Delta V} + A\right) \quad (2.2.9)$$

где

$$A = \frac{V_1}{\Delta V} \cdot \frac{A_2 \cdot A_6}{A_4 - A_3 \cdot A_5} \quad (2.2.10)$$

Если непосредственно перед измерением имела место задержка дыхания на время  $T$ , то измеряемая концентрация будет возрастать следом за альвеолярной и формула (2.2.9) преобразуется к виду:

$$\frac{C_M}{\tilde{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\tilde{C}}\right) \cdot \left(\frac{V_D}{\Delta V} + A \cdot \exp\left(-\frac{K_M}{V_1} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} \cdot T\right)\right) \quad (2.2.11)$$

В частном случае, пренебрегая относительной величиной «мертвого» объема, то есть при  $\frac{V_D}{\Delta V} \rightarrow 0$ , имеем:

$$A_2 = \left(1 - \frac{3}{7} \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) - \frac{V_0}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \times \\ \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \\ A_3 = 0 \\ A_4 = 1 - \frac{V_0}{V_1} \cdot \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot K_M \cdot \left(\frac{1}{Q_0} + \frac{1}{Q}\right) \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \quad (2.2.12)$$

$$A_5 = -\left(1 - \frac{3}{7} \cdot \left(\frac{K_M}{Q}\right)^2 \cdot \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{8}{3}}\right) \times \\ \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \\ A_6 = 1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \frac{V_0}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \times \\ \times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right)$$

И формула (2.2.11) преобразуется к виду:

$$\frac{C_M}{\bar{C}} = 1 - \left(1 - \frac{C_E}{\bar{C}}\right) \cdot \frac{V_1}{\Delta V} \cdot \frac{A_2 \cdot A_6}{A_4} \cdot \exp\left(-\frac{K_M}{V_1} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} \cdot T\right), \quad (2.2.13)$$

что в точности соответствует выражению, полученному нами ранее в работе [4], для этого случая.

### 2.2.1. Оценка погрешности вычислений и уточнение расчетной формулы

Рассмотрим погрешность вычисления интеграла  $\int e^{x^r} dx$ , используемого для расчета альвеолярной концентрации газа в фазе вдоха.

На основании полученной ранее в работе [4], общей формулы, для расчетов применялось ее первое приближение:

$$\int e^{x^r} dx \approx y^{\frac{1}{r}} \cdot e^y \cdot \left( 1 - \frac{y}{1 + \frac{1}{r}} \right),$$

где  $y = x^r$ . При этом погрешность вычислений определяется формулой:

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

Оценим ее значения для различных режимов дыхания с учетом того, что

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

При спонтанном дыхании с параметрами:

$$\begin{aligned} V_0 &= 3,0 \text{ л}; V_1 = 4,0 \text{ л}; V_A = 7,0 \text{ л}; \\ Q_0 &= 20 \text{ л/мин}; K_M = 43 \text{ л/мин}. \end{aligned}$$

Получаем:  $x = 0,82$ ;  $y = 0,76$ , то есть:  $\delta < 0,212$ .

При глубоком форсированном дыхании с параметрами:

$$\begin{aligned} V_0 &= 2,0 \text{ л}; V_1 = V_A = 7,0 \text{ л}; \\ Q_0 &= 100 \text{ л/мин}; K_M = 43 \text{ л/мин}. \end{aligned}$$

Получаем:  $x = 0,43$ ;  $y = 0,32$ , то есть:  $\delta < 0,026$ .

Таким образом, можно заключить, что полученная формула для расчета измеряемой концентрации СО в выдыхаемом воздухе вполне приемлема в случае глубокого форсированного дыхания, но нуждается в уточнении при спонтанном дыхании, так как погрешность вычисления рассмотренного интеграла оказывается почти на порядок выше и превышает 20%.

Рассмотрим следующее приближение формулы:

$$\int e^{x^r} dx \approx y^{\frac{1}{r}} \cdot e^y \cdot \left( 1 - \frac{y}{1 + \frac{1}{r}} + \frac{y^2}{\left(1 + \frac{1}{r}\right) \cdot \left(2 + \frac{1}{r}\right)} \right) \quad (2.2.1.1)$$

Тогда погрешность вычислений будет определяться следующим неравенством:

$$\delta < \frac{y^3}{\left(3 + \frac{1}{r}\right) \cdot \left(\left(1 + \frac{1}{r}\right) \cdot \left(2 + \frac{1}{r}\right) - \left(2 + \frac{1}{r}\right) \cdot y + y^2\right)} \quad (2.2.1.2)$$

Поэтому при спонтанном дыхании имеем  $\delta < 0,037$ , а при глубоком форсированном —  $\delta < 0,002$ , что может быть принято для проведения практических расчетов в обоих режимах.

Таким образом, во вновь принятом приближении, из формулы (2.2.1.1) следует:

$$\begin{aligned} \int e^{x^{\frac{4}{3}}} dx &\approx \left(\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0}\right)^{\frac{3}{4}} \cdot \frac{V}{V_A} \times \\ &\times \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} + \frac{27}{308} \cdot \left(\frac{K_M}{Q_0}\right)^2 \cdot \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{8}{3}}\right) \times \\ &\times \exp\left(\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right) \quad (2.2.1.3) \end{aligned}$$

При этом формула для расчета измеряемой концентрации сохраняет прежний вид, (2.2.11), но спирометрические параметры  $A_2 \dots A_6$  в (2.2.10) должны рассчитываться по уточненным формулам:

$$\begin{aligned} A_2 &= A_{21} - A_{22} \\ A_{21} &= 1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} + \frac{27}{308} \cdot \left(\frac{K_M}{Q_0}\right)^2 \cdot \left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{8}{3}} \\ A_{22} &= \frac{V_{0D}}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} + \frac{27}{308} \cdot \left(\frac{K_M}{Q_0}\right)^2 \cdot \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{8}{3}}\right) \times \\ &\times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_{0D}}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \\ A_3 &= A_{31} - A_{22} \\ A_{31} &= \frac{V_0}{V_1} \cdot \left(1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} + \frac{27}{308} \cdot \left(\frac{K_M}{Q_0}\right)^2 \cdot \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{8}{3}}\right) \times \\ &\times \exp\left(-\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q_0} \cdot \left(\left(\frac{V_1}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}} - \left(\frac{V_0}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}\right)\right) \end{aligned}$$

$$A_4 = 1 - \frac{V_0}{V_1} \cdot \exp \left( -\frac{3}{4} \cdot K_M \cdot \left( \frac{1}{Q_0} + \frac{1}{Q} \right) \cdot \left( \left( \frac{V_1}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} - \left( \frac{V_0}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} \right) \right)$$

$$A_5 = (A_{51} - A_{52}) \cdot \frac{V_0}{V_D} \cdot \exp \left( -\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left( \left( \frac{V_1}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} - \left( \frac{V_0}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} \right) \right)$$

(2.2.1.4)

$$A_{51} = 1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left( \frac{V_0}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} + \frac{27}{308} \cdot \left( \frac{K_M}{Q} \right)^2 \cdot \left( \frac{V_0}{V_A} \right)^{\frac{8}{3}}$$

$$A_{52} = \frac{V_{0D}}{V_0} \cdot \left( 1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left( \frac{V_{0D}}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} + \frac{27}{308} \cdot \left( \frac{K_M}{Q} \right)^2 \cdot \left( \frac{V_{0D}}{V_A} \right)^{\frac{8}{3}} \right) \times$$

$$\times \exp \left( -\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left( \left( \frac{V_0}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} - \left( \frac{V_{0D}}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} \right) \right)$$

$$A_6 = A_{61} - A_{62}$$

$$A_{61} = 1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left( \frac{V_1}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} + \frac{27}{308} \cdot \left( \frac{K_M}{Q} \right)^2 \cdot \left( \frac{V_1}{V_A} \right)^{\frac{8}{3}}$$

$$A_{62} = \frac{V_{0D}}{V_1} \cdot \left( 1 - \frac{3}{7} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left( \frac{V_{0D}}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} + \frac{27}{308} \cdot \left( \frac{K_M}{Q} \right)^2 \cdot \left( \frac{V_{0D}}{V_A} \right)^{\frac{8}{3}} \right) \times$$

$$\times \exp \left( -\frac{3}{4} \cdot \frac{K_M}{Q} \cdot \left( \left( \frac{V_1}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} - \left( \frac{V_{0D}}{V_A} \right)^{\frac{4}{3}} \right) \right)$$

Аналогичным образом данные спирометрические параметры будут изменяться при необходимости учета последующих приближений формулы для расчета рассматриваемого интеграла.

### 3. Сопоставление моделей газообмена СО и анализ экспериментальных данных

До настоящего времени «золотым» стандартом исследования диффузионной способности легких является метод одиночного вдоха «single-breath method» [5]. В многочисленных исследованиях показано, что определяемая таким образом общая диффузионная способность легких,  $DL_{CO}^{SB}$ , практически не зависит от максимальной величины альвеолярного объема,  $V_M$ , достигаемого при выполне-

нии строго регламентированного дыхательного маневра. В частности, в работе [6] показано, что при выполнении дыхательного маневра с максимальным объемом вдоха ( $V_M \approx 7$  л) или значительно меньшим ( $V_M \approx 5$  л), измеренные значения диффузионной способности легких достоверно не отличаются и находятся в пределах  $DL_{CO}^{SB} \approx 33 \pm 6$  мл/мин/ммНг.

Сопоставим разработанные нами модели газообмена  $CO$ :

1. Линейная модель (ЛМ), при  $K = K_M = \text{const}$ ;
2. Модель эластичной оболочки (МЭО), при  $K = K_M \cdot \left(\frac{V}{V_A}\right)^{\frac{4}{3}}$ .

Рассмотрим частный случай, когда объемные скорости вдоха и выдоха равны ( $Q_0 = Q$ ) и измерения производятся без предварительной задержки дыхания ( $T = 0$ ). Расчеты проведены по формулам (1.2.8), (1.2.9) и (2.2.11), (2.2.1.4) для каждой модели, соответственно, в режимах спонтанного (С) и глубокого форсированного (Ф) дыхания с принятыми в предыдущем разделе значениями основных определяющих параметров.

На рисунке 1 представлена зависимость относительной измеряемой концентрации,  $\frac{C_M}{C}$ , от величины «мертвого» объема в случае отсутствия  $CO$  во вдыхаемом воздухе,  $\frac{C_E}{C} = 0$ .

В режиме спонтанного дыхания обе модели показывают значительное снижение измеряемой концентрации с ростом величины «мертвого» объема. В приближении ЛМ, при увеличении мертвого объема от 0 до 0,5 л, концентрация падает в 1,88 раза, а в приближении МЭО — в 1,71 раза. Так как относительная величина «мертвого» объема,  $\frac{V_D}{\Delta V}$ , возрастает при этом 0 до 0,5, то в соответствии с формулой (1.2.1), измеряемая концентрация должна падать от величины  $C_A$  до  $0,5 \cdot C_A$ , и в случае, что интегральная альвеолярная концентрация постоянна, измеряемая концентрация упала бы ровно в 2 раза. Заметно более медленное падение измеряемой концентрации объясняется повторным вдыханием конечной порции альвеолярного воздуха, остающегося в «мертвом» объеме при выдохе. За счет этого механизма падение измеряемой концентрации происходит медленнее, в приближении ЛМ, примерно, на 6%, а, в приближении МЭО, примерно, на 15%. То есть отмеченный фактор может оказать заметное влияние на точность решения обратной задачи: расчета коэффициента переноса, альвеолярного объема легких и равновесной концентра-

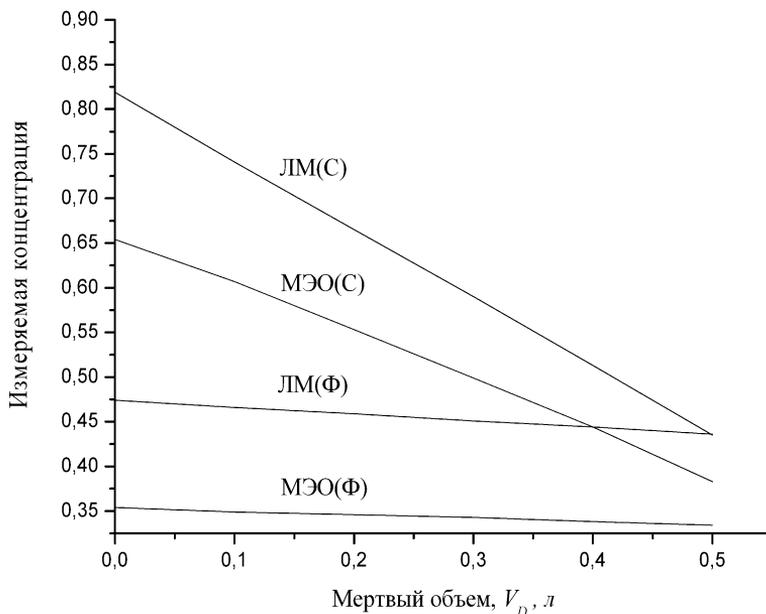


Рис. 1. Зависимость относительной измеряемой концентрации,  $\frac{C_M}{C}$ , от величины «мертвого» объема,  $V_D$ , в рамках различных моделей газообмена CO в легких: линейная модель (ЛМ) и модель эластичной оболочки (МЭО); при различных режимах дыхания: спонтанное дыхание (С) и глубокое форсированное дыхание (Ф); в случае  $\frac{C_E}{C} = 0$ .

ции CO по трем значениям измеряемой концентрации в выдыхаемом воздухе при известной величине «мертвого» объема.

При глубоком форсированном дыхании, если  $\frac{V_D}{\Delta V} \leq 0,1$ , как и полагалось нами ранее, зависимостью измеряемой концентрации от величины «мертвого» объема в рассматриваемом диапазоне значений можно пренебречь, потому, что она падает не более чем на 9% и 6% по абсолютной величине при расчетах в приближении ЛМ и МЭО, соответственно.

С целью сопоставления построенных моделей газообмена CO и экспериментальных данных рассмотрим зависимость безразмерного параметра  $R$ , определяемого выражением:

$$R = \frac{1 - \frac{C_M}{C}}{1 - \frac{C_E}{C}} \quad (3.1)$$

от величины «мертвого» объема.

В соответствии с формулами (1.2.8) и (2.2.11), полученными для расчета измеряемой концентрации, значение этого параметра зависит только от величин спирометрических параметров (1.2.9) или (2.2.1.4), которые в свою очередь определяются конкретными режимами дыхания и величиной «мертвого» объема. На рисунке 2 представлены графические зависимости параметра  $R$  от величины «мертвого» объема, рассчитанные по соответствующим моделям газообмена  $CO$  при различных режимах дыхания. Пунктирными линиями представлены экспериментальные значения этого параметра при спонтанном ( $C$ ) и глубоком форсированном ( $\Phi$ ) дыхании [7].

Показано, что в случае ЛМ, при спонтанном дыхании расчетные значения параметра  $R$  оказываются заметно ниже его экспериментального значения в реальном диапазоне изменения величины «мертвого» объема, от 0,15 до 0,30 л, а в режиме глубокого форсированного дыхания вообще не достигают экспериментального значения при разумных величинах «мертвого» объема.

В случае МЭО расчетные значения параметра  $R$  при спонтанном дыхании несколько превышают его экспериментальное значение, но в режиме глубокого форсированного дыхания практически не отличаются от него. Это свидетельствует о более адекватном описании процесса газообмена  $CO$  в легких человека в рамках МЭО, чем ЛМ.

На рисунке 3 представлена зависимость относительной измеряемой концентрации,  $\frac{C_M}{C}$ , от величины «мертвого» объема при различных значениях относительной концентрации  $CO$  во вдыхаемом воздухе,  $\frac{C_E}{C}$ , полученная в приближении МЭО при различных режимах дыхания.

С ростом концентрации  $CO$  во вдыхаемом воздухе измеряемая концентрация при увеличении «мертвого» объема падает заметно медленнее, особенно в режиме спонтанного дыхания. Так при  $\frac{C_E}{C} = 0$ , увеличение «мертвого» объема от 0 до 0,5 л приводит к падению измеряемой концентрации более чем на 40%, а при  $\frac{C_E}{C} = 0,2$  только на 30%. На основе полученных зависимостей можно заключить, что в реальных на практике диапазонах изменения величины «мертвого»

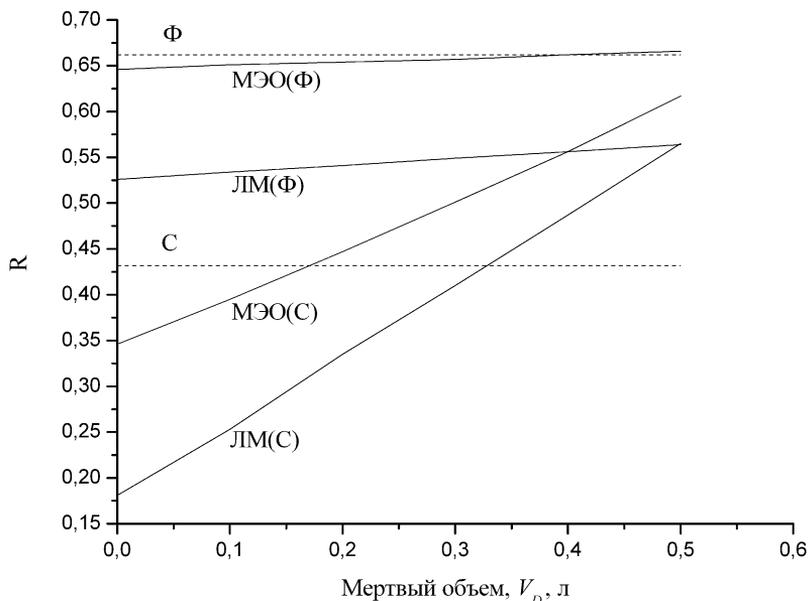


Рис. 2. Зависимости параметра  $R$  от величины «мертвого» объема,  $V_D$ , построенные в приближении линейной модели газообмена CO (ЛМ) и модели эластичной оболочки (МЭО), при различных режимах дыхания. Пунктирными линиями представлены экспериментальные значения этого параметра для режима спонтанного (С) и глубокого форсированного (Ф) дыхания [7].

объема,  $V_D \approx 0,2 \div 0,3$  л, величины относительной концентрации CO во вдыхаемом воздухе,  $\frac{C_E}{C} \approx 0,1 \div 0,2$ , при переходе от спонтанного к глубокому форсированному дыханию, измеряемая концентрация падает примерно на 20–30% и это полностью соответствует экспериментальным данным [7].

Таким образом, можно сделать вывод, что разработанная модель газообмена CO в приближении эластичной оболочки с учетом влияния на измеряемую концентрацию величины «мертвого» объема вполне адекватно описывает имеющиеся экспериментальные данные при различных режимах дыхания. Это позволяет использовать ее для разработки алгоритмов решения обратной задачи: расчета диффузионной способности альвеолярно-капиллярной мембраны, альвеолярного объема легких и равновесной концентрации по эксперименталь-

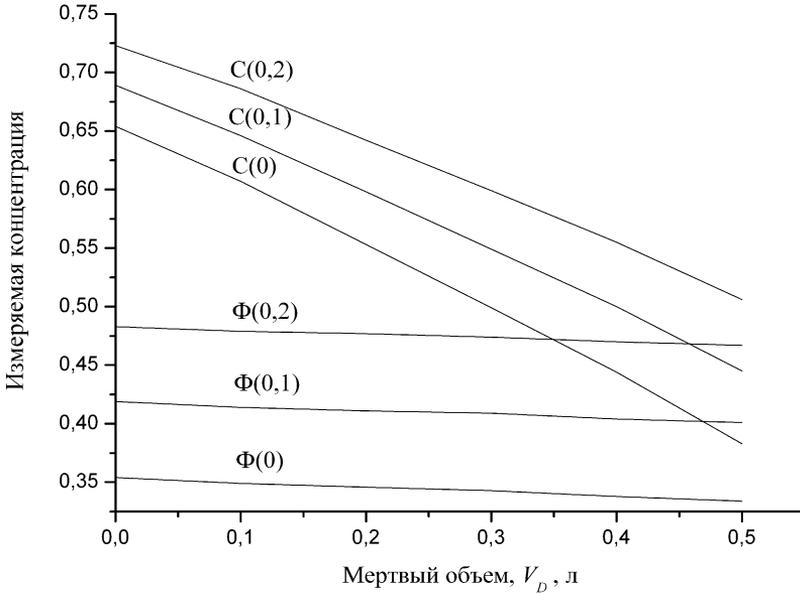


Рис. 3. Зависимость относительной измеряемой концентрации,  $\frac{C_M}{C}$ , от величины «мертвого» объема,  $V_D$ , при различных значениях относительной концентрации CO во вдыхаемом воздухе, для случаев: 1. Спонтанное дыхание:  $\frac{C_E}{C} = 0$  —  $C(0)$ ,  $\frac{C_E}{C} = 0,1$  —  $C(0,1)$ ,  $\frac{C_E}{C} = 0,2$  —  $C(0,2)$ ; 2. Глубокое форсированное:  $\frac{C_E}{C} = 0$  —  $\Phi(0)$ ,  $\frac{C_E}{C} = 0,1$  —  $\Phi(0,1)$ ,  $\frac{C_E}{C} = 0,2$  —  $\Phi(0,2)$ .

ным значениям измеряемой концентрации после выполнения необходимых дыхательных маневров. В соответствии с построенной моделью следует ожидать, что в отличие от общей диффузионной способности легких  $DL_{CO}^{SB}$ , определяемая таким образом диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны  $D_M$ , будет сильно зависеть от максимальной величины альвеолярного объема  $V_M$ , достигаемого при выполнении дыхательного маневра. В частности, для приведенного в начале этого раздела случая, при увеличении  $V_M$  от 5 до 7 л,  $D_M$  должна возрасти более чем в 1,5 раза.

В этой связи интересно рассмотреть результаты экспериментальных исследований зависимости общей диффузионной способности легких для NO ( $DL_{NO}$ ) от величины альвеолярного объема [8]. Из-

вестно, что  $DL_{NO} = 1,97 \cdot D_M$ , поэтому приведенные данные позволяют рассчитать зависимость диффузионной способности мембраны от величины альвеолярного объема. Установлено, что на каждый 1 литр снижения альвеолярного объема приходится снижение  $DL_{NO}$  на 21,57 мл/мин/ммHg или снижение  $D_M$  на 10,95 мл/мин/ммHg. Таким образом, при снижении альвеолярного объема с 7 до 5 л,  $D_M$  падет на 21,9 мл/мин/ммHg и если ее начальное значение было 60,0 мл/мин/ммHg, то конечное будет –38,1 мл/мин/ммHg. Следовательно, при увеличении альвеолярного объема от 5 до 7 л диффузионная способность альвеолярно-капиллярной мембраны возрастает в 1,57 раза, что в точности соответствует представленной модели эластичной оболочки.

## Список литературы

- [1] Zayasu K., Sekizawa K., Okinaga S., Yamaya M., Ohru T., Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of asthmatic patients // Am J Respir Crit Care Med. — 1997. 156. — P. 1140–1143.
- [2] Horvath I., Barnes P. J. Exhaled monoxides in asymptomatic atopic subjects // Clin Exp Allergy. — 1999. 29. — P. 1276–1280.
- [3] 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. 20. — P. 92–99.
- [4] Бабарсков Е. В. Математическое моделирование новых методов исследования диффузионной способности легких // Труды ИОФАН. — М.: Наука, 2012. — Т. 68. — С. 81–135.
- [5] 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. 26. — P. 720–735.
- [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. 165. — P. 1504–1510.

- [7] Шулагин Ю. А., Степанов Е. В., Чучалин А. Г., Бабарсков Е. В., Дьяченко А. И., Павлов Б. Н. Лазерный анализ эндогенной монооксида углерода в выдыхаемом воздухе // Труды ИОФАН. — М.: Наука, 2005. — Т. 61. — С. 135–188.
- [8] Diederens P., van der Grinten Ch. Diffusion capacity of the lung for nitric oxide and carbon monoxide: influence of alveolar volume // Eur. Respir. J. — 2010. 36. suppl. 54. 503 s.