МЕХАНИКА
ЖИДКОСТИ И ГАЗА
№ 4 · 1975

УДК 532.5+612.13

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВДЫХАЕМОГО ГАЗА В ЛЕГКИХ

Л. А. СИДОРЕНКО

(Москва)

Рассматривается новый математический метод, предназначенный для нахождения распределения удельных дыхательных объемов по экспериментальным кривым вымывания азота из легких при дыхании кислородом. На основании полученного распределения удельных дыхательных объемов можно судить о распределении вдыхаемого газа в легких. Разработанный метод представляет собой один из вариантов приближенного обращения преобразования Лапласа. Точность метода проверялась на математических моделях легких.

1. Рассмотрим легкие, имеющие в конце спокойного выдоха объем v и увеличивающие свой объем при вдохе на Δv. Для v, Δv и отношения $\langle l\rangle=\Delta v/v$ в физиологии приняты термины «функциональная остаточная емкость», «дыхательный объем» и «удельный дыхательный объем» (или «параметр вентиляции»). Последний термин используется для любого материального объема, выделенного мысленно внутри легких.

Пусть легкие разбиты на объемы v_i, которые при вдохе увеличиваются на величины Δv_i. Если отношение $\Delta v_i/v_i$ $(i=1, 2, \ldots, m)$ постоянно и одинаково для всех легочных объемов независимо от способа разбиения, то такие легкие будем называть равномерно вентилируемыми легкими (при этом также предполагается, что газ, поступающий в каждый из объемов, равномерно смешивается с газом, оставшимся в нем после выдоха). В действительности легкие, состоящие из миллионов альвеол, вентилируются неравномерно даже у здоровых людей: верхушечные доли легких вентилируются гораздо хуже, чем доли, лежащие у основания [1]. Помимо неравномерностей, входящих в понятие нормы для исследуемого, существуют всякого рода патологические неравномерности вентиляции, связанные с различными легочными заболеваниями. Поэтому изучение неравномерности легочной вентиляции представляет как научный, так и практический интерес, в частности в связи с диагностикой легочных заболеваний.

Один из методов экспериментального изучения легочной вентиляции состоит в следующем. Испытуемый в некоторый момент времени после дыхания атмосферным воздухом переключается на дыхание чистым кислородом. В результате этого количество азота в легких начинает уменьшаться и соответственно начинает падать концентрация азота в выдыхаемой газовой смеси. При этом специальный прибор регистрирует концентрацию азота на выдохе в зависимости от числа дыхательных циклов.

Эти данные кладутся в основу определения степени неравномерности вентиляции, причем предполагается, что все дыхательные циклы идентичны по количеству газа, поступающего в любой из легочных объемов, и что на каждом цикле происходит равномерное смешение поступающего газа и газа, оставшегося в легких после выдоха.

2. Предположим вначале, что легкие представляют собой совокупность объемов v_i, $i=1, \ldots, m$, различающихся своими удельными дыхательными объемами l_i, т. е.

$$v=\sum_{i=1}^{m} v_i,\ \Delta v=\sum_{i=1}^{m} \Delta v_i,\ l_i=\frac{\Delta v_i}{v_i},\ l_i\neq l_j(i\neq j) \tag{2.1}$$

Каждый из объемов v_i будем считать равномерно вентилируемым в смысле, аналогичном указанному в п. 1 для легких в целом.

Концентрация в i-м объеме на первом дыхательном цикле после перехода на дыхание кислородом выражается через первоначальную (одинаковую для всех i) концентрацию азота $F_0\approx 79\%$ следующим образом:

$$F_{1i}=\frac{F_0\cdot v_i}{v_i+\Delta v_i}=\frac{F_0}{1+l_i}$$

Легко показать, что концентрация в i-м объеме на j-м дыхательном цикле выразится формулой:

$$F_{ji}=F_0/(1+l_i)^{-j} \tag{2.2}$$

Пусть доля i-го объема, характеризуемого параметром l_i, в общем объеме легких в конце выхода есть $P_i=P(l_i)$, т. е. $v_i=P_i v$.

Тогда усредненная по дыхательному объему легких концентрация азота на j-м выдохе $F(j)$ с учетом (2.1), (2.2) есть

$$F(j)=\sum_{i=1}^{m} F_{ji}\Delta v_i \Big/ \sum_{i=1}^{m}\Delta v_i=\frac{F_0}{\langle l\rangle}\sum_{i=1}^{m}\frac{l_i P_i}{(1+l_i)^j} \tag{2.3}$$

Допустимо считать, что реальные легкие, состоящие из миллионов альвеол, имеют непрерывное распределение удельного дыхательного объема. Введем функцию распределения $g(l)$ удельных дыхательных объемов так, что относительный объем легких $dP(l)$, вентилируемый с параметром вентиляции l в пределах интервала dl, представится в виде $dP(l)=g(l)dl$. При этом для кривой вымывания $F(j)$ вместо (2.3) получим

$$F(j)=\frac{F_0}{\langle l\rangle}\int_0^{\infty}\frac{lg(l)\,dl}{(1+l)^j} \tag{2.4}$$

Заменой переменных $\lambda=\ln(1+l)$ уравнение (2.4) сводится к виду

$$F(j)=\int_0^{\infty} J(\lambda)e^{-\lambda j}d\lambda \qquad J(\lambda)=\frac{F_0}{\langle l\rangle}(e^{\lambda}-1)e^{\lambda}g(e^{-\lambda}-1) \tag{2.5}$$

При дискретном разбиении оси удельных дыхательных объемов точками l_j на интервалы Δl_i вместо (2.4) получаем

$$F(j)=\frac{F_0}{\langle l\rangle}\sum_{i=1}^{m}\frac{l_i\Delta l_i g_i}{(1+l_i)^j};\quad g_i=g(l_i),\quad \Delta l_i=\frac{l_{i+1}-l_{i-1}}{2} \tag{2.6}$$

$$j=1, 2, 3, \ldots .$$

Цель обработки экспериментальных данных, представленных функцией $F(j)$, заключается в том, чтобы получить информацию о распределении $g(l)$. Как видно из сказанного выше, задача нахождения распределения удельных дыхательных объемов может быть решена двумя способами. Первый состоит в решении интегрального уравнения (2.4) относительно $g(l)$ или, что то же самое, уравнения (2.5) относительно $J(\lambda)$. Второй способ сводится к решению системы уравнений (2.6) относительно m неизвестных g_i, когда задано конкретное разбиение оси l точками l_i ($i=1,\ldots,m$), или к решению (2.6) относительно $2m$ неизвестных g_i и l_i, если l_i не заданы.

Очевидно, что согласно (2.5) функция $F(j)$ есть изображение $J(\lambda)$ по Лапласу. Поэтому оба способа по существу сводятся к осуществлению обратного преобразования Лапласа.

3. В данной работе значения g_i находятся исходя из системы уравнений (2.6). Неизвестными считаются g_i, l_i (следовательно, и Δl_i) при $i=1,\ldots,m$, а также число m. Система (2.6) относительно g_i сводится к диагональному виду, причем сами условия диагонализации позволяют выделить из набора возможных удельных дыхательных объемов параметры l_i. Тем самым определяются интервалы разбиения Δl_i и количество выбранных точек m. Рассмотрим сказанное подробнее.

Будем считать, что точки l_i, в которых определяются g_i, находятся в пределах интервала $[0, 2]$. Такое задание интервала предполагает, что легочные объемы не могут расширяться на вдохе более чем в два раза по сравнению со своим первоначальным значением. Интервал $[0, 2]$ разобьем регулярно точками k_t, $t=1,\ldots,n$, и будем считать эти точки возможными значениями l_i, $i=1,\ldots,m$ ($m\leqslant n$). Соображения, исходя из которых выбираются значения k_t, носят практический характер (см. п. 4).

Можно предположить, что легкие могут состоять из областей, равномерно вентилируемых и характеризуемых параметрами k_t, $t=1,\ldots,n$. Из этого набора возможных удельных дыхательных объемов нужно выбрать наиболее подходящие для нахождения в них соответствующих значений g_i при конкретно заданной функции вымывания $F(j)$. Для удобства значения плотности распределения удельных дыхательных объемов в точках k_t обозначим через g_t°, $t=1,\ldots,n$.

Процесс вычисления g_i представляет собой некоторую итерационную процедуру. При вычислении $r+1$-го приближения для g_i используются значения l_i и функции распределения, найденные на предыдущем r-м шаге итераций. На первом итерационном шаге будем считать значения g_t° одинаковыми для всех легочных областей и равными, из соображений нормировки, $1/k_{\max}={}^1/_2$.

Условимся считать, что некоторая область опорожнена от азота, если ее вклад в F становится меньше εF_0, где ε — заданное (из практических соображений) малое число. Из неравенства

$$\frac{F_0}{\langle l\rangle}\frac{k_t g_t^\circ\,\Delta k_t}{(1+k_t)^{b_t}}<\varepsilon F_0,\quad \Delta k_t=\frac{k_{t+1}-k_{t-1}}{2}\qquad (t=1,\ldots,n) \tag{3.1}$$

можно найти номер цикла $n_t=[b_t+1]$ ($[\ldots]$ — символ целой части), на котором опорожняется область, соответствующая точке k_t, и, следовательно, определить последовательность опорожнения разных областей во времени.

Аналогично вводятся понятия об опорожнении совокупности двух и более областей и о последовательности их опорожнения. Процесс опорожнения легких можно представить как последовательное опорожнение одной области, совокупности двух областей (включая первую), трех областей (включая две предыдущие) и т. д. Будем обозначать через n_1, n_2, ... номера дыхательных циклов, соответствующие этим событиям, а через

$l_1, l_2, \ldots$ — удельные дыхательные объемы областей, опорожняющихся в указанной последовательности.

На каждом шаге итераций величины $n_1, n_2, \ldots, l_1, l_2, \ldots$ определяются следующим образом. Из неравенств (3.1) и условия $b_{t_1} = \min_t b_t$ находятся b_{t_1} и соответствующее значение k_{t_1}; тогда

$$n_1 = [b_{t_1}+1], \quad l_1 = k_{t_1}, \quad \Delta l_1 = \Delta k_{t_1}, \quad g_1 = g_{t_1}^{\circ}$$

Из $n-1$ неравенства вида

$$\frac{l_1 \Delta l_1 g_1}{(1+l_1)^{b_t}} + \frac{k_t \Delta k_t g_t^{\circ}}{(1+k_t)^{b_t}} < \varepsilon \langle l \rangle \qquad (t \neq t_1)$$

и условия $b_{t_2} = \min_{t,\, t \neq t_1} (b_t)$ определяются

$$n_2 = [b_{t_2}+1], \quad l_2 = k_{t_2}, \quad \Delta l_2 = \Delta k_{t_2}, \quad g_2 = g_{t_2}^{\circ}.$$

Пусть выделены $i-1$ области, опорожняющиеся первыми. Для определения n_i, l_i, Δl_i, g_i записывается система неравенств

$$\frac{l_1 \Delta l_1 g_1}{(1+l_1)^{b_t}} + \ldots + \frac{l_{i-1} \Delta l_{i-1} g_{i-1}}{(1+l_{i-1})^{b_t}} + \frac{k_t \Delta k_t g_t^{\circ}}{(1+k_t)^{b_t}} < \varepsilon \langle l \rangle$$

$$(t \neq t_1, \ldots, t_{i-1})$$

Дальнейшие рассуждения аналогичны приведенным выше.

В этой процедуре подразумевается, что $n_i > n_{i-1}$. Если для некоторого i это неравенство нарушается, то точка k_{t_i} исключается из рассмотрения, значения k_t и связанные с ними параметры перенумеровываются, Δk_t пересчитываются и расчет повторяется.

Кроме того, опускаются из рассмотрения области с такими параметрами k_t, для которых b_t оказывались отрицательными. Физический смысл сказанного состоит в том, что такие области свободны от азота по определению (3.1) еще до первого вдоха чистого кислорода. К таким областям могут относиться области, которые очень плохо вентилируются (малые k_t), или области, составляющие очень малую долю в общем объеме легких (малые величины $g_t^{\circ} \Delta k_t$).

На основании проведенных рассуждений система линейных уравнений (2.6) относительно g_i сводится к диагональному виду

$$(3.2) \qquad F(j_i) = \frac{F_0}{\langle l \rangle} \sum_{k=i}^{m} \frac{l_k \Delta l_k g_k}{(1+l_k)^{j_i}} \qquad (i=1, \ldots, m)$$

где числа j_i, $i=1, \ldots, m$ на единицу меньше полученных ранее чисел n_i: j_1 — номер дыхательного цикла, на котором все легочные области вносят вклад в концентрацию азота на выдохе, j_2 — номер дыхательного цикла, на котором все области, кроме первой, вносят вклад в концентрацию азота, j_3 — номер дыхательного цикла, на котором первая и вторая области опорожнились, а вклад в выдыхаемую концентрацию вносят остальные области и т. д.

Формула для последовательного нахождения значений g_i, полученная из (3.2), имеет вид

$$(3.3) \qquad g_i = \left\{ \frac{F(j_i) \langle l \rangle}{F_0} - \sum_{r=1}^{m-i} \frac{g_{i+r} l_{i+r} \Delta l_{i+r}}{(1+l_{i+r})^{j_i}} \right\} \frac{(1+l_i)^{j_i}}{l_i \Delta l_i} \qquad (i=m, m-1, \ldots, 1)$$

Формула (3.3) дает возможность получить значения функции распределения g_i, используя m экспериментальных значений $F(j)$, отвечающих дыхательным циклам j_i. На первом итерационном шаге при выборе значений j_i предполагалось, что $g_i={}^1/_2$ для всех точек. Из (3.3) получаются новые значения плотности распределения удельных дыхательных объемов. Проводя рассуждения, описанные выше, с использованием найденных значений g_i, можно уточнить полученное решение, получить следующее приближение для распределения удельных дыхательных объемов и т. д.

4. Теоретический анализ предложенного метода с точки зрения его точности, сходимости (при увеличении m, n) и т. п. затруднителен, так как теория приближенного обратного преобразования Лапласа разработана недостаточно. Вместе с тем известно, что оригинал оказывается неустойчивым относительно малых изменений изображения [2, 3]. Поэтому работоспособность метода проверялась непосредственно путем машинного эксперимента на математических моделях легких.

Легкие представлялись одно-, двух- и трехкомпонентными системами; каждая из компонент вентилировалась равномерно. Предполагались заданными удельные дыхательные объемы l_i, $i=1, 2, 3$, а также P_i — доли участков, характеризуемых этими параметрами в общем объеме легких в конце выдоха. По формуле (2.3) вычислялась функция $F(j)$. Иными словами, было известно точное соответствие между функцией $F(j)$ и функцией распределения удельных дыхательных объемов. Затем по заданной функции $F(j)$ методом, описанным выше, восстанавливалась функция g_i и сравнивалась с исходной.

При вычислениях числа k_t выбираются с шагом, достаточно малым, чтобы обеспечить необходимую разрешающую способность вычислений, и вместе с тем достаточно большим, чтобы избежать накопления вычислительной ошибки при оперировании с малыми величинами (выражениями в фигурных скобках в (3.3)). Предложенный выше метод допускает неравномерное разбиение оси удельных дыхательных объемов числами k_t, $t=1, \ldots, n$, причем в области малых удельных дыхательных объемов шаг может быть меньшим, чем в области больших.

В описываемых ниже расчетах принимался следующий набор k_t: 0.01, 0.05, 0.1, 0.2, ..., 0.9, 1, 1.2, 1.4, ..., 2; $n=17$.

Обычно осуществлялось до 10 итераций, причем для многих случаев уже 4—7 приближения давали стабильный результат.

Если легкие представить как равномерно вентилируемую систему с удельным дыхательным объемом l_1, то исходным распределением будет δ-функция $g=\delta(l-l_1)$. Математический анализ подобных примеров дал неплохое согласие исходных функций распределения, по которым строились функции $F(j)$, и полученных при анализе этой функции вымывания. Точность расчета считалась удовлетворительной, если наблюдалось совпадение максимума вычисленной функции распределения удельных дыхательных объемов с максимумом исходной δ-функции и, кроме того, если g_i быстро уменьшались до нуля по мере удаления от точки максимума.

Если легкие смоделировать как систему, состоящую из двух равномерно вентилируемых областей с различными l_1, l_2 и соответствующими P_1 и P_2, то исходной плотностью распределения удельных дыхательных объемов будет функция $g=P_1\delta(l-l_1)+P_2\delta(l-l_2)$. Назовем разрешающей способностью метода минимум отношения l_2/l_1 по всем l_1, l_2 ($l_2>l_1$), при которых наблюдается разделение двух по-разному вентилируемых легочных объемов (т. е. расчетное распределение обладает двумя различимыми максимумами). Разрешающая способность данного метода равняется трем.

В качестве примера представлена математическая модель, в которой легкие моделируются двумя объемами, характеризуемыми параметрами

l	0	1	2	3	4	5	6
0.01	0.5	2.0	0	0	0	0	0
0.05	0.5	1.8	0	0	0	0	0
0.1	0.5	2.2	3.3	3.2	3.2	3.2	3.2
0.2	0.5	2.4	1.0	1.2	1.2	1.2	1.2
0.3	0.5	1.6	2.1	1.4	1.3	1.3	1.3
0.4	0.5	0.87	1.5	2.1	1.8	1.8	1.8
0.5	0.5	0.35	0.5	0.4	0.7	0.7	0.7
0.6	0.5	0.23	0	0	0	0	0
0.7	0.5	0.04	0	0	0	0	0
.							
.	0.5	0	0	0	0	0	0
.							

$l_1=0.1$ и $l_2=0.3$ при $P_1=0.5$, $P_2=0.5$, и приведены результаты расчета для шести приближений функции $g(l)$. Как видно из таблицы, разделение легочных областей с приведенными параметрами существует. Наблюдается также небольшой сдвиг второго максимума в сторону бо́льших значений удельных дыхательных объемов.

Исследования [4, 5], касающиеся рассматриваемой проблемы, проанализированы и подвергнуты критике в [3]. Авторы [3] указывают, в частности, на трудности, возникающие при обработке экспериментальных данных, и даже высказывается мысль о недостаточности информации, содержащейся в кривой вымывания. В подтверждение сказанному авторы приводят наилучшую среди имеющихся методов разрешающую способность, равную 3,6.

Вместе с тем известно [4, 5], что даже при использовании методов с невысокой разрешающей способностью удается получить интересные результаты при анализе кривых вымывания у больных и здоровых людей. В настоящей работе развит метод, отличный от разработанных ранее, и получена лучшая разрешающая способность, что позволяет надеяться на применимость предложенного метода для анализа реального распределения вдыхаемого газа в легких.

Поступила 17 III 1975

ЛИТЕРАТУРА

1. *West J. B.* Ventilation blood flow and gas exchange, Oxford, Blackwell, 1965.
2. *Крылов В. И., Скобля Н. С.* Методы приближенного преобразования Фурье и обращения преобразования Лапласа. М., «Наука», 1974.
3. *Peslin R., Dawson S., Mead J.* Analysis of multicomponent exponential curves by the Post-Widder's equation. J. Appl. Physiol., 1971, vol. 30, No. 4.
4. *Gomez D. M.* Mathematical treatment of the distribution of tidal volume throughout the lung. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A., 1963, vol. 49, No. 3.
5. *Nakamura T., Takishima T., Sagi Y., Sasaki T., Okubo T.* A new method of analysing the distribution of mechanical time constants in the lung. J. Appl. Physiol., 1966, vol. 21, No. 1.