

Сліпченко Володимир Георгійович

*доктор технічних наук, професор,
кафедра автоматизації проектування енергетичних процесів та систем
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського».*

Полягушко Любов Григорівна

*аспірант, кафедра автоматизації проектування енергетичних процесів та систем
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського»*

Трачук Юрій Ігорович

*студент 6-го курсу
кафедра автоматизації проектування енергетичних процесів та систем
Національний технічний університет України
«Київський політехнічний інститут ім. Ігоря Сікорського»*

МАТЕМАТИЧНИЙ ОПИС ПРОЦЕСІВ КАРДІОРЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ ЛЮДИНИ У КОНТЕКСТІ ГІПОКСІЇ

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ ОПИСАНИЕ ПРОЦЕССОВ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА В КОНТЕКСТЕ ГИПОКСИИ

THE MATHEMATICAL DESCRIPTION OF PROCESSES OF THE CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN THE CONTEXT OF HYPOXIA

Анотація. Розглянуто математичні моделі процесів кардіореспіраторної системи людини, а також можливість їх застосування для опису впливу гіпоксії на кардіореспіраторну систему.

Ключові слова: математична модель, кардіореспіраторна система, гіпоксія.

Аннотация. Рассмотрено математические модели процессов кардиореспираторной системы человека, а также возможность их применения для описания влияния гипоксии на кардиореспираторную систему.

Ключевые слова: математическая модель, кардиореспираторная система, гипоксия.

Summary. Considered mathematical models of the processes of the cardiorespiratory system of a human, also the possibility of their application to describe the effect of hypoxia to the cardiorespiratory system.

Key words: mathematical model, cardiorespiratory system, hypoxia.

Гіпоксія — це патологічний стан, під час якого тканини і органи недостатньо насичуються киснем або кисню достатньо, але він не засвоюється повноцінно. Стан гіпоксії, перебуваючи у своїй екстремальній формі, може призвести до летального результату, проте частіше порушення окислювальних процесів стає потенціуючим фактором розвитку захворювань [1]. Гіпоксія викликає компенсаторні реакції на всіх рівнях і у всіх системах організму, в першу чергу реакції, направленої на збереження головного мозку. За

виконання цієї задачі відповідає дихальна та серцево-судинна системи, які разом утворюють кардіореспіраторну систему. Нормобарична гіпоксіотерапія — це дихання повітрям зі зменшеним вмістом кисню при звичайному атмосферному тиску. Метод лікування полягає у тому, що пацієнт певний час дихає повітрям, в якому вміст кисню регулюється залежно від реакції кардіореспіраторної системи [2].

Система зовнішнього дихання (легені) та система кровообігу (серце та тканини) утворюють

кардіореспіраторну систему. Система дихання реагує на гіпоксію збільшенням об'єму альвеолярної вентиляції, а система кровообігу — збільшенням кисневої ємності крові та підвищенням серцевого викиду. Відповідно, для моделювання кардіореспіраторної системи потрібно виділити 2 резервуари: резервуар легенів та резервуар тканин і серця.

Завдяки диханню в організмі відбувається газообмін, тобто перенесення газів (кисень, вуглекислий газ, азот та ін.) по всьому тілу. Дж. Холден запропонував спосіб визначення кількості поглиненого організмом кисню та виділеного вуглекислого газу. Найбільш повно та адекватно система дихання розглядається у роботах Ф. Гродінза та Є.С. Єрмолаєва (у контексті гіпоксії). Ф. Гродінз, наприклад, запропонував математичну модель, що складається з легеневого та тканинного резервуарів постійного об'єму, сполучених циркулюючою кров'ю, але недоліком було те, що легені розглядалися як резервуар постійного розміру. Більшість сучасних моделей дихання базуються на моделі Гродінза, проте мають свої особливості. Один з варіантів моделі легень був запропонований в [3], де сумарна маса легенів і грудної клітини передбачалася розподіленою по поперечній площині резервуара змінного обсягу. Механічні властивості такого резервуару визначаються інтегральними характеристиками, що описують опір дихальних шляхів, інерційність повітря в них, пружність легенів і грудної клітини. Є.С. Єрмолаєв, моделюючи кардіореспіраторну систему, що складається з 4 резервуарів (легенів, тканин, артеріальної крові та венозної крові), підвищив точність за рахунок введення відношень Холдейна щодо гемоглобіну, які описав відношеннями Хілла, а також запропонував формулу для визначення загальної кількості газу у тканинах органів на базі рівнянь, що характеризують буферні властивості крові.

Що стосується серцево-судинної системи, то сьогодні існує декілька концептуальних моделей її регуляції, основною з яких є модель А. Гайтона, який до-

вів, що зниження вмісту кисню у крові призводить до збільшення хвилинного об'єму кровообігу, чим компенсується доставка кисню тканинам. І.М. Кисельов вдосконалив модель Гайтона, включивши моделювання нирок, оскільки нирки регулюють склад рідини в організмі та артеріальний тиск, крім того, об'єднав одномірну модель артеріальної системи людини та моделі довготривалих ефектів регуляції серця та нирок.

Матеріали та методи досліджень

Модель кардіореспіраторної системи базується на рівнянні ідеального газу в ізотермічних умовах, рівнянні руху оболонки резервуару і інтегральному рівнянні руху повітря в дихальних шляхах. Схема моделюваної кардіореспіраторної системи має наступний вигляд:

Введемо позначення до схеми:

C_{vi} — вміст газу і у венозній крові, C_{ai} — вміст газу і у артеріальній крові, F_{Ai} і F_{Fi} — фракційний вміст і-го газу в альвеолярному повітрі при видиху і вдиху відповідно, Q — величина кровотоку в легенях та тканинах, \dot{V}_{Al} , \dot{V}_{AE} — альвеолярна вентиляція повітря на вдиху та на видиху відповідно P_{ai} — парціальний тиск O_2 , CO_2 у альвеолярному повітрі, P_{vi} — парціальний тиск O_2 , CO_2 у венозній крові.

Рівняння балансу для кожного із розглянутих резервуарів і газів мають наступний вигляд [2]:

$$\frac{d}{dt}(M_i) = \sum_j J_{ij}, \quad (1)$$

де $i=1 - O_2$, $2 - CO_2$, t — час, M_i — маса речовини i , J_i — притік/відтік речовини i через резервуар j , де $J = T, L$ — тканинний резервуар та легеневий резервуар відповідно.

Споживання і виділення газів в тканинах легеневого резервуара значно менше, ніж в тканинному резервуарі, при цьому в легеневій резервуарі джерелами і стоками речовини є дихальні шляхи і кровonosні судини. При вдиху повітря входить у альвеолярний



Рис. 1. Схема кардіореспіраторної системи

простір з об'ємною швидкістю \dot{V}_{Al} з вмістом газу F_h , а при видиху повітря виходить з об'ємною швидкістю \dot{V}_{AE} з вмістом газу F_{Ai} . Стан системи визначається концентрацією кисню та вуглекислого газу у резервуарах, що можна описати рівняннями балансу маси газів [3].

Рівняння балансу маси газів у легеневому резервуарі має вигляд:

$$\frac{d}{dt}(M_{Li}) = [F_h \dot{V}_{Al} - F_{Ai} \dot{V}_{AE}] - [C_{ai} - C_{vi}] Q(t). \quad (2)$$

Рівняння балансу маси газів у тканинному резервуарі має вигляд:

$$\frac{d}{dt}(M_{Ti}) = [C_{ai}(t - t_1) - C_{vi}(t + t_2)] Q(t) + J_i, \quad (3)$$

де J_i — поглинання i -го газу, t_1 — час переміщення крові від легеневого резервуару до тканинного по артеріальному руслу, t_2 — час переміщення крові від тканинного резервуару до легеневого резервуару по венозному руслу.

У рівнянні балансу для легенів враховується перенесення газів кров'ю та повітрям. У рівнянні балансу для тканин враховується метаболічне поглинання кисню та виділення CO_2 , а також перенесення газів кров'ю.

Вентиляція легенів забезпечує газообмін між вдихуваним повітрям та альвеолами легенів. При гіпоксії вентиляція легенів збільшується, як мінімум, у 1,5 рази [5], тобто, цей показник можна вважати якісним показником реакції організму на гіпоксію. Зазвичай, вентиляція легенів визначається як добуток частоти дихання на глибину дихання, проте для більш точного її визначення, була знайдена формула загальної вентиляції легенів. Загальну вентиляцію легенів (\dot{V}) можна представити як суму двох компонент [3]:

$$\dot{V} = \dot{V}_B + \dot{V}_R \quad (4)$$

де \dot{V}_B — вентиляція, обумовлена постійним вентиляційним стимулом, \dot{V}_R — вентиляція, обумовлена центральним та периферичним хеморефлексами.

Зі збільшенням вентиляції легенів збільшується і напруга кисню та вуглекислого газу у артеріальній крові. Динаміку напруги P_{aO_2} кисню та вуглекислого газу P_{aCO_2} у артеріальній крові можна представити наступними рівняннями [4]:

$$\frac{dP_{aO_2}}{d\tau} = \frac{1}{V_a \left(a_{O_2} + \gamma Hb \frac{\partial \eta_a}{\partial P_{aO_2}} \right)} \times [a_{O_2} Q(P_{ClO_2} - P_{aO_2}) + \gamma Hb Q(\eta_{LC} - \eta_a)], \quad (5)$$

$$\frac{dP_{aCO_2}}{d\tau} = \frac{1}{V_a \left(a_{CO_2} + \gamma Hb(1 - \eta_a) \frac{\partial z_a}{\partial P_{aCO_2}} \right)} \times [a_{CO_2} Q(P_{ClCO_2} - P_{aCO_2}) + QBH\gamma_{BH}(z_{Cl} - z_a) + (1 - \eta_{Cl})\gamma Hb Qz_{Cl} - (1 - \eta_a)\gamma Hb Qz_a], \quad (6)$$

де Q — об'ємна швидкість системного кровотоку; α_1, α_2 — коефіцієнти розчинності газів у плазмі крові; Hb, BH — відповідно концентрації гемоглобіну та буферних основ крові; γ — коефіцієнт Гюфнера; η_a — ступінь насичення гемоглобіну киснем; z_a — коефіцієнт кореляції.

Серцево-судинна система призначена для транспорту крові. Серце забезпечує кровотік в системі кровоносних судин. Кровоносні судини, по яких кров тече від серця, утворюють артеріальну систему, а судини, що збирають кров і несуть її до серця — венозну систему. Обмін речовин між кров'ю і тканинами організму здійснюється за допомогою капілярів, які пронизують органи і більшість тканин [3]. Стінки кровоносних судин є еластичними і їх дилатацію при дії внутрішнього тиску можна описати залежністю Пуазейля:

$$d_p = \frac{d_0}{\sqrt{1 + \frac{1330 \cdot \Delta p}{r \cdot c^2}}}, \quad (7)$$

де d_0 — початковий діаметр судини до латації, r — густина крові, c — швидкість розповсюдження пульсової хвилі.

Об'єкт моделювання представляється (рис. 1.1) у вигляді кільцевої системи резервуарів: лівий шлуночок серця (HL), артеріальний резервуар великого кола кровообігу (AL), капілярно-венозний резервуар великого кола (VL), правий шлуночок серця (HR), артеріальний резервуар малого кола (AR), капілярно-венозний резервуар малого кола (VR). Система клапанів аортального (AV), тристворчатого (TV), легеневої артерії (PV) та мітрального (MW) забезпечують однонаправлений рух току крові по цій кільцевій системі резервуарів.

Резервуари HL, AL, VL складають велике коло кровообігу, а HR, AR, VR — мале коло. Резервуари AL, VL, AR, VR складають судинне русло, а HL, HR — серце.

Вхідними параметрами моделі є: величина AO_2 концентрації кисню в артеріальній крові, що характеризує ефективність діяльності легень, величина He концентрації гемоглобіну в крові, величина SpO_2 сатурації артеріальної крові, що характеризує ефективність діяльності легень і величина RO_2 поглинання кисню тканинами організму.

Величина доставки кисню тканинам визначається наступним чином:

$$gO_2 = Q(AO_2 - VO_2), \quad (8)$$

де Q – кровотік через тканини, AO_2 – концентрація кисню в артеріальній крові, VO_2 – концентрація кисню у венозній крові.

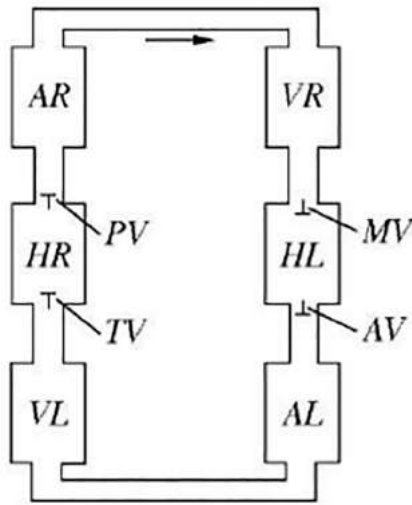


Рисунок 1.1. Схема серцево-судинної системи

Кисневий борг – показник, що характеризує реакцію організму на фізичне навантаження. Оскільки гіпоксичне тренування є фізичним навантаженням, цей показник частково можна вважати показником гіпоксичного навантаження. Швидкість зміни кисневого боргу пропорційна різниці між поглинанням та доставкою кисню:

$$DO_2 = A(RO_2 - gO_2), \quad (9)$$

де A – параметр, що характеризує рівень толерантності організму до фізичного навантаження (визначається емпірично), RO_2 – поглинання кисню.

Тепер розглянемо модель регуляції серцевого викиду, де серце розглядається як насос. Залежність ударного викиду шлуночка від його наповнення в момент початку стискання серця можна представити наступним рівнянням:

$$v_i = k_i \delta_i(W_i), \quad (10)$$

де v_i – ударний викид шлуночка, W_i – кінцево-діастолічний об'єм, k_i – інотропний коефіцієнт шлуночків, δ_i – колоковидна функція.

Насосну функцію серця характеризує інотропний коефіцієнт шлуночка k_i .

Інотропний коефіцієнт шлуночка k_i – коефіцієнт, що характеризує скорочувальну здатність шлуночка. Інотропний коефіцієнт шлуночка знаходиться за формулою:

$$k_i = k_{i0} + 0,25 \cdot \delta(k_{i0}) \sigma(\gamma), \quad (11)$$

де k_{i0} – інотропний стан шлуночка, що характеризує його енергетичний стан, γ – нервово-гуморальний фактор, σ – сигмоїдна функція.

Сигмоїдна функція описує залежність величини інотропного коефіцієнту від величини нервово-гуморального фактору і визначається за формулою:

$$\sigma(x) = \frac{1 - e^{-3x}}{1 + 100e^{-3x}}. \quad (12)$$

Колоковидна функція адаптаційної здатності міокарда описує ступінь впливу нервово-гуморальних впливів на величину інотропного коефіцієнта в залежності від базового функціонального стану міокарда k_{i0} :

$$\delta(x) = \frac{1}{1 + e^{-20(x-0,4)}} - \frac{1}{1 + e^{-20(x-0,7)}}.$$

Однією з реакцій організму на гіпоксію є збільшення серцевого викиду, а інотропізм міокарда в багатьох випадках є головним фактором, що визначає величину серцевого викиду. Спостерігаючи динаміку зміни інотропізму можна робити певні висновки про зміну серцевого викиду.

Дослідження багатьох авторів дають можливість стверджувати, що гостра гіпоксія може викликати гіпометаболічні стани, що характеризуються зниженою швидкістю утилізації кисню в тканинах при порівнянні з нормою з однаковим рівнем інтенсивності фізичної або розумової праці. При гіпометаболізмі можуть змінюватися функції зовнішнього і тканинного дихання, перебудовується регуляція вегетативної нервової системи, змінюється психофізіологічний стан людини. Для аналізу гіпометаболізму, як необхідної умови стабілізації функціонального стану організму при гіпоксії на системному рівні, використовується математична модель функціональних систем дихання і кровообігу, що описується у роботі [5]. Ступінь насичення гемоглобіну киснем визначається співвідношеннями:

$$\eta_a = 1 - 1,75 \exp(-0,052 m_a p_{aO_2}) + 0,75 \exp(-0,12 m_a p_{aO_2}), \quad (15)$$

$$m_a = 0,25(pH_a - 7,4) + 1, \quad (16)$$

$$pH_a = 6,1 + \lg \frac{BH}{a_{CO_2} p_{aCO_2}}, \quad (17)$$

де Hb , BH – концентрації гемоглобіну та бікарбонатів у крові, γ – коеф. Гюфнера, p_{aO_2} – напруга кисню у артеріальній крові, p_{aCO_2} – напруга великекислого газу у артеріальній крові.

1. Результати досліджень

Адекватність математичної моделі перевірена програмно, а результати обчислень зіставлені з експериментальними даними роботи [3], результат представлено у таблиці 1:

Таблиця 1

Порівняння експериментальних та розрахункових даних.

Параметр	Експериментальні дані	Розрахункові дані	Похибка
$P_{aCO_2}(T_0)$	23.6	18.56	5.04
$P_{aO_2}(T_0)$	139.4	142.6	3.2
$T_{60}^{O_2}$, с	546.2	570.4	24.4
$V_{60}^{O_2}$, л/хв	33.2	31.5	1.7
$Fr_{60}^{O_2}$	13.3	14.5	1.2
$P_{aCO_2}(P_{aO_2}=60)$	54.4	50.3	4.1

Були зіставлені величини напруг CO_2 та O_2 у артеріальній крові на початку зворотного дихання $P_{aCO_2}(T_0)$ та $P_{aO_2}(T_0)$, час досягнення P_{aO_2} до рівня 60 мм. рт. ст. ($T_{60}^{O_2}$), напруга вуглекислого газу при цьому ($P_{aCO_2}(P_{aO_2}=60)$), відповідні величини вентиляції ($V_{60}^{O_2}$) та частоти дихання ($Fr_{60}^{O_2}$). У ході зворотного дихання

частота дихання змінилась з 7 до 20 циклів на хвилину. Об'єм дихання змінювався в межах від 2.2 до 3 літрів. Вентиляція легенів змінювалась в межах від 14 до 55 л/хв. Велика похибка певних параметрів може бути зумовлена відмінними вхідними даними, які використовувались при розрахунках та при експериментах.

Література

1. Апаратно-програмний комплекс для проведення гіпоксичних тренувань «Гіпотрон» та ефективність його використання в комплексному лікуванні хворих літнього віку з ішемічною хворобою серця / Л. Г. Полягушко, В. Б. Шатило, В. О. Іщук // Проблемы старения и долголетия. — 2013. — Т. 22, № 4. — 400 с.
2. Сліпченко В. Г. Гіпоксія як метод підвищення адаптаційної здатності організму: монографія / В. Г. Сліпченко, О. В. Коркушко, В. Б. Шатило. — Київ: НТУУ «КПІ», 2015. — 484 с.
3. Дьяченко А. И. Исследование однокомпонентной модели механики лёгких / Медицинская биомеханика. 1986. Т. 1. С. 147–152.
4. Особенности реакции кардиореспираторной системы человека на гипоксию и гиперкапнию при различных положениях тела / Е. С. Ермолаев // Диссертация на соискание ученой степени к.б.н. — Москва, 2015. — 179 с.
5. Воропаева О. Ф. Численное моделирование в медицине: некоторые постановки задач и результаты расчётов / О. Ф. Воропаева, Ю. И. Шокин. // Вычислительные технологии. — 2012. — Том 17, № 4. — С. 29–55.