

КЕРУВАННЯ В ЕКОНОМІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ СИСТЕМАХ

УДК 519.8.812.007

Н.І. Аралова, П. Радзійовський, М. Радзійовська

РОЗРАХУНОК ПАРАМЕТРІВ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ДИХАННЯ ДЛЯ ОПТИМІЗАЦІЇ ВИБОРУ РЕЖИМІВ ШТУЧНОЇ ВЕНТИЛЯЦІЇ ЛЕГЕНІВ

Аралова Наталя Ігорівна

Інститут кібернетики ім. В.М. Глушкова НАН України, м. Київ,
aralova@ukr.net

Радзійовський Павло

Коледж освіти та медицини імені Казимежа Мілановського, м. Познань, Польща,
pawel.radziejowski@pcz.pl

Радзійовська Марія

Ченстоховський технологічний університет,
maria.radziejowska@pcz.pl

Різноманітні процеси, що відбуваються в організмі, є керованими, тобто їхній стан визначається в залежності від конкретного впливу на них керуючої сторони. При цьому природним є намагання вибрати оптимальний керуючий вплив, найкращий у порівнянні з іншими можливими способами керування. Зрозуміло, що живому організму для оптимізації вибору керуючого впливу необхідно здійснити імітацію на математичній моделі, яка дозволила б у режимі реального часу імітувати збурення і прогнозувати функціональний стан організму внаслідок цих збурень. Це стосується, зокрема, прогнозування реакції функціональних систем організму при вірусному захворюванні. У роботі узагальнено математичну модель функціональної системи дихання, яка враховувала б різний характер руху повітря в повітроносних шляхах (ламінарний, турбулентний, змішаний). Складовими частинами моделі є моделі транспортування респіраторних газів у повітроносних шляхах, альвеолярному просторі, крові легеневих капілярів, артеріальній крові, крові тканинних капілярів, тканинах і змішаній венозній крові та самоорганізації системи дихання та кровообігу. Запропонована обчислювальна процедура може бути застосована з урахуванням масиву індивідуальних даних для вибору режимів штучної вентиляції легенів у разі важкого перебігу COVID-19.

Ключові слова: математична модель функціональної системи дихання, штучна вентиляція легенів, самоорганізація системи дихання, повітроносні шляхи, важкий перебіг COVID-19.

Вступ

У зв'язку з широким розповсюдженням у даний час вірусу SARS-COV-2 і важким перебігом викликаної ним хвороби COVID-19, одним із напрямків дослідження є розробка математичних моделей, на яких можна імітувати перебіг захворювання та способи полегшення стану хворих при ускладненому перебігу захворювання, зокрема штучної вентиляції легенів (ШВЛ). Математичне моделювання є унікальним та потужним інструментом, який застосовується для дослідження фізіологічних процесів та дозволяє суттєво поглибити знання про

© Н.І. АРАЛОВА, П. РАДЗІЙОВСЬКИЙ, М. РАДЗІЙОВСЬКА, 2022

Міжнародний науково-технічний журнал

«Проблеми керування та інформатики», 2022, № 2

явища, які досліджуються. Наразі отримала розвиток нова галузь знань — математична фізіологія, яка дає нові знання щодо природи фізіологічних процесів [1].

Також слід зазначити суттєву обмеженість застосування експериментальних підходів до дослідження перебігу процесів, які відбуваються в системі дихання та кровообігу, тому особливого значення набувають розробка ефективних програмно-алгоритмічних засобів чисельного моделювання та проведення повномасштабного обчислювального експерименту, і можна здійснити імітацію будь-якого явища або процесу на ЕОМ [2].

Очевидно, що комп'ютерна модель ґрунтується на математичній моделі. У фізіології та медицині при розробці математичних моделей існує досить багато обмежень, пов'язаних з неможливістю експериментувати з різними екстремальними збуреннями та обмеженістю сучасних інвазивних методів. Складність задачі побудови математичних моделей функціональних систем організму пов'язана в першу чергу з надзвичайною складністю біологічної системи, яка розглядається та функціонування якої нелінійно залежить від великої кількості факторів, практично від кожного елемента живого організму, і ці залежності багато в чому залишаються неформалізованими навіть на рівні фізіологічного описання. Тому аналітичні методи розв'язку мають досить вузьку сферу застосування, і основним засобом дослідження реальних задач, пов'язаних з дослідженням системи дихання та кровообігу, є обчислювальні методи розв'язків задач на ЕОМ. Зауважимо також, що існують етичні норми, які обмежують можливості експериментальних підходів для одержання емпіричних залежностей між тими чи іншими явищами. Для математичного моделювання застосовуються методи динамічної теорії систем. Засобами моделювання є диференціальні та різницеві рівняння, методи якісної теорії диференціальних рівнянь та комп'ютерна імітація.

Математичні моделі функціональних систем організму розробляються з метою [2]:

- з'ясування механізмів взаємодії елементів системи;
- прогнозування поведінки системи за різних збурюючих впливів;
- ідентифікації параметрів моделі за експериментальними даними;
- оцінки стійкості системи;
- оптимального керування системою згідно з вибраними критеріями.

Основним принципом математичного моделювання складних систем є принцип оптимальності [3]. У роботі [4] аналізуються публікації, пов'язані з екстремальними принципами в математичній біології. Крім того, зазначимо огляд [5].

Підкреслимо також наступне. Вище вже зазначалося, що існує багато робіт, пов'язаних з моделюванням окремих підсистем та організму в цілому [1]. Стосовно математичних моделей системи дихання та кровообігу останнім часом з'явилися роботи [6–19]. Проте всі вони ґрунтуються на складному математичному апараті, який вельми важко реалізувати для практичних потреб; вони радше мають теоретичний характер, і їх можна віднести до галузі, яка склалася останнім часом, — математична фізіологія.

У цій роботі пропонується підхід до моделювання, який ґрунтується на концепції А.З. Колчинської [20] щодо регулювання кисневих режимів організму та передбачає застосування побудованих моделей для розв'язку прикладних задач фізіології та медицини.

У зв'язку з тим, що випадки важкого перебігу хвороби COVID-19, на жаль, є непоодинокими, іноді доводиться застосовувати методи інтенсивної терапії, у тому числі ШВЛ. Тому видається важливим розробити методологію вибору режимів штучної вентиляції, яка враховувала б індивідуальні особливості організму. З цією метою пропонується застосувати математичну модель функціональної системи дихання, яка дозволяє імітувати процеси, які відбуваються в організмі, та прогнозувати стаціонарний стан організму при різних збуреннях, у тому числі при апатній вентиляції легенів [21, 22].

Постановка задачі

Поставлено задачу розробки комплексу математичних моделей функціональних систем організму, закони функціонування яких формалізовано у вигляді задачі оптимального керування для нового класу задач, пов'язаних з оптимізацією вибору режимів ШВЛ. Оптимальність функціонування системи в цьому випадку розуміється як забезпечення з мінімальними витратами для організму балансу між керуючими та виконавчими органами саморегуляції на різних структурних рівнях системи.

Математична модель функціональної системи дихання

Математична модель керованої частини системи дихання переважно описується системою нелінійних звичайних диференціальних рівнянь зі зосередженими чи розподіленими параметрами, які показують динаміку напружень респіраторних газів на всіх етапах їх переміщення в організмі. Для їх побудови використовується принцип матеріального балансу та нерозривності потоку. У скороченому вигляді, згідно з [23, 24], модель записується наступним чином:

$$\frac{dp_i O_2}{d\tau} = \varphi(p_i O_2, p_i CO_2, \eta_i, \dot{V}, Q, Q_{t_i}, G_{t_i} O_2, q_{t_i} O_2), \quad (1)$$

$$\frac{dp_i CO_2}{d\tau} = \psi(p_i O_2, p_i CO_2, \eta_i, \dot{V}, Q, Q_{t_i}, G_{t_i} CO_2, q_{t_i} CO_2), \quad (2)$$

де функції φ і ψ детально описані в [21, 22], \dot{V} — вентиляція, η — ступінь насичення гемоглобіну киснем, Q — об'ємна швидкість системного кровообігу, Q_{t_i} — об'ємна швидкість локального кровообігу, $q_{t_i} O_2$ — швидкість споживання кисню i -м тканинним резервуаром, $q_{t_i} CO_2$ — швидкість виділення вуглекислого газу в i -му тканинному резервуарі. Швидкості $G_{t_i} O_2$ (потіку кисню із крові в тканину) і $G_{t_i} CO_2$ (потіку вуглекислого газу з тканини в кров) визначаються співвідношенням

$$G_{t_i} = D_{t_i} S_{t_i} (p_{ct_i} - p_{t_i}), \quad (3)$$

де D_{t_i} — коефіцієнти проникливості газів через аерогематичний бар'єр, S_{t_i} — площа поверхні газообміну.

Наведемо фрагмент моделі для верхніх респіраторних шляхів та альвеолярного простору [25]:

$$\begin{aligned} \frac{dpO_2}{d\tau} &= \frac{1}{\dot{V}_{RV}} [pO_2(\tau) \cdot \dot{V}_{RV} - \dot{V}_{LA} \cdot pAO_2(\tau)], \\ \frac{dpCO_2}{d\tau} &= \frac{1}{\dot{V}_{RV}} [pCO_2(\tau) \cdot \dot{V}_{RV} - \dot{V}_{LA} \cdot pACO_2(\tau)], \end{aligned} \quad (4)$$

$$p(\tau) = \begin{cases} p_0 O_2, & \text{на вдиху} \\ pO_2, & \text{на видиху, паузі} \end{cases}, \quad (5)$$

$$p(\tau) = \begin{cases} p_0 CO_2, & \text{на вдиху} \\ pCO_2, & \text{на видиху, паузі} \end{cases}$$

де V_{RV} — об'єм повітроносних шляхів, \dot{V}_{RV} — вентиляція повітроносних шляхів, p_0 — парціальні тиски респіраторних газів у навколишньому просторі.

Динаміка парціальних тисків кисню ($i=1$) та вуглекислого газу ($i=2$) в альвеолярному просторі записується рівняннями [25]

$$\begin{aligned} \frac{dp_{AO_2}}{d\tau} &= \frac{1}{\dot{V}_{LA}} \left[p_{AO_2} \cdot \dot{V}_A - \frac{G_{AO_2}}{n_{AO_2}} - p_{AO_2} \cdot \frac{dV_{LA}}{d\tau} \right], \\ \frac{dp_{ACO_2}}{d\tau} &= \frac{1}{\dot{V}_{LA}} \left[p_{ACO_2} \cdot \dot{V}_A - \frac{G_{ACO_2}}{n_{ACO_2}} - p_{ACO_2} \cdot \frac{dV_{LA}}{d\tau} \right], \end{aligned} \quad (6)$$

де

$$\begin{aligned} p_A(\tau) &= \begin{cases} p_{O_2}, & \text{на вдиху} \\ p_{AO_2}, & \text{на видиху, паузі} \end{cases}, \\ p_A(\tau) &= \begin{cases} p_{CO_2}, & \text{на вдиху} \\ p_{ACO_2}, & \text{на видиху, паузі} \end{cases}, \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} G_{AO_2} &= k_{AO_2} \cdot n_{AO_2} \cdot S_{LA} \cdot (p_{AO_2} - p_{LCO_2}), \\ G_{ACO_2} &= k_{ACO_2} \cdot n_{ACO_2} \cdot S_{LA} \cdot (p_{ACO_2} - p_{LCO_2}), \end{aligned} \quad (8)$$

де p_{LC} — напруження респіраторних газів у крові легневих капілярів, G_A — потоки газів через альвеолярно-капілярні мембрани, які мають поверхню газообміну S_{LA} , p та p_A — парціальні тиски респіраторних газів у повітряних шляхах та альвеолярному просторі відповідно, V_{LA} — об'єм альвеолярного простору, \dot{V}_{LA} — альвеолярна вентиляція.

У [21, 25, 26] запропоновано розглядати процес дихання, описаний системою (1), (2), як керовану динамічну систему, тобто при сумісному функціонуванні з системою механізмів регуляції основної функції системи дихання та кровообігу — своєчасній та адекватній доставці кисню до тканин, які метаболізують, та виведенні вуглекислого газу, який утворюється в організмі. Формалізація самоорганізації системи дихання виконується при визначених правилах побудови процедури моделювання [27]. Припускається, що маємо: систему диференціальних рівнянь, яка визначає стан об'єкта керування у кожний момент часу; стан системи у початковий момент часу; описання множини параметрів керування; визначення мети керування — описання термінальної множини, в яку має бути виведено систему за допомогою керування; заданий критерій якості керування.

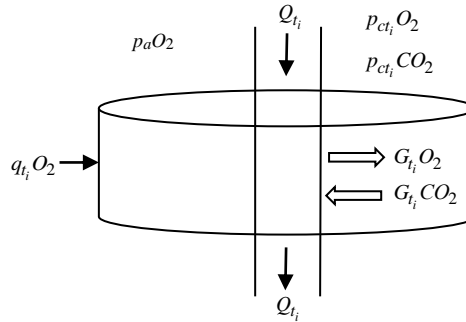
Задача оптимального керування

Отриманий медиками та фізіологами експериментальний матеріал свідчить про те, що у відповідь на збурення — зовнішні (зміни барометричного тиску, якісні зміни складу суміші, що вдихається) та/або внутрішні (зміни інтенсивності метаболічних процесів у тканинах, які характеризуються зміною швидкості утилізації кисню) — істотно збільшуються (зменшуються) величина альвеолярної вентиляції \dot{V} , об'ємна швидкість системного кровообігу Q , вазодилатації (вазоконстрикції) тканинних судин і як наслідок змінюється об'ємна швидкість Q_{t_i} крові в них [28, 29]. Саме тому параметри \dot{V} , Q , Q_{t_i} при математичному моделюванні розглядаються як керуючі, а дихальні м'язи, м'язи серця та гладенькі м'язи судин, робота яких забезпечує необхідні для стабілізації основної функції дихання величини цих параметрів при збуреній системі, — як виконавчі органи активної регуляції. Система рівнянь (1), (2) асимптотично стійка [28], тому можна припустити, що метою регуляції є вивід збуреної системи у відносно рівноважний стан, який настає, коли

$$|G_i O_2 - q_i O_2| \leq \varepsilon_1, |G_i CO_2 + q_i CO_2| \leq \varepsilon_2, \quad (9)$$

де $\varepsilon_1, \varepsilon_2$ — як зазвичай малі додатні числа.

Метаболізм у організмі відбувається на тканинному рівні в рідині тканинного капіляра. У моделі тканинний капіляр представлено одиничним циліндром Круга, як на рисунку нижче. У цьому циліндрі споживається кисень зі швидкістю $q_i O_2$ та виділяється енергія, необхідна для підтримання життєдіяльності організму.



Продуктами метаболізму є вуглекислий газ, який виділяється зі швидкістю $q_i CO_2$, та вода. Кисень доставляється в циліндр потоком крові зі швидкістю $G_i O_2$, а вуглекислий газ виводиться зі швидкістю $G_i CO_2$.

Власне, умова (9) — це вимога виконання основної функції системи дихання: своєчасної та адекватної доставки кисню до тканин органів, які працюють, та такий самий процес виведення вуглекислого газу, що утворився в процесі метаболізму.

Множина станів системи, для яких виконується (9), визначається як термінальна множина M задачі керування динамічною системою. Звісно, параметри керування обмежені, обмеження визначаються з експериментальних даних:

$$0 \leq \dot{V} \leq \dot{V}_{\max}, 0 \leq Q \leq Q_{\max}, 0 \leq Q_i \leq Q, \sum_{i=1}^m Q_i = Q. \quad (10)$$

Оскільки виконуються умови теореми Філіпова [30], задача керування — вивід збуреної динамічної системи на множину M при обмеженнях (10) — має розв'язок. З усіх розв'язків задачі керування оптимальними параметрами $\dot{V}_{\text{opt}}, Q_{\text{opt}}, Q_{i,\text{opt}}$ будемо вважати ті, які забезпечують мінімум функціоналу на траєкторії зміни стану динамічної системи

$$I = \min_{\substack{0 \leq \dot{V} \leq \dot{V}_{\max} \\ 0 \leq Q_i \leq Q_{\max}}} \int_{\tau_0}^T \left[\rho_1 \sum_i \lambda_{t_i} (G_i O_2 - q_i O_2)^2 + \rho_2 \sum_i \lambda_{t_i} (G_i CO_2 + q_i CO_2)^2 \right] d\tau, \quad i = \overline{1, m} \quad (11)$$

на множині всіх значень $\dot{V}_{\text{opt}}, Q_{\text{opt}}, Q_{i,\text{opt}}$, де ρ_1, ρ_2 — коефіцієнти чутливості організму до гіпоксії та гіперкапнії, λ_{t_i} — коефіцієнти, що характеризують важливість для життя того чи іншого органа чи тканини.

Коефіцієнти λ_{t_i} формуються шляхом еволюції. Відомо, що ураження серцевого м'яза, тканин мозку, печінки, нирок та деяких інших органів призводить до втрати життя, і, можливо, саме тому щільність капілярів в них досить велика. При математичному моделюванні прийнята залежність

$$\lambda_{t_i} = \frac{V_{ct_i}}{V_{t_i}}. \quad (12)$$

При ШВЛ формування градієнта тиску забезпечується самим технічним апаратом дихання за рахунок примусового нагнітання повітря в легені (апаратний вдих та пасивний видих за відсутності легеневого дихання). Природно, при застосуванні ШВЛ бажано знати кількісні характеристики, об'єктивні закономірності та механізми управління масопереносом респіраторних газів як на окремих ділянках, так і на всьому їхньому шляху в системі дихання. При цьому слід враховувати, що можуть застосовуватись різні режими роботи апаратів ШВЛ.

Відповідно до [31], легені розглядаються як сукупність двох з'єднаних резервуарів: повітроносні шляхи представляються у вигляді узагальненої циліндричної трубки із заданими геометричними розмірами та аеродинамічними властивостями, а альвеолярний простір розглядається як куля із заданими характеристиками оболонки. У [31] показано, що ламінарний рух повітря вздовж циліндричної трубки з круглим перетином відбувається відповідно до закону Пуазейля, згідно з яким об'ємна швидкість повітряного потоку Q , що формується в кінці трубки, залежить від перепаду тиску Δp між кінцями ділянки трубки, що розглядається:

$$Q = \frac{\pi \cdot a^4}{8\mu_B \cdot l} \Delta p, \quad (13)$$

де a — радіус кругового перерізу трубки, μ_B — в'язкість повітря, l — довжина трубки. Співвідношення (13) отримано з рівняння Нав'є–Стокса [32] для руху повітряного середовища вздовж циліндричної трубки при припущенні, що уздовж трубки падіння тиску на довільно вибраній ділянці заданої довжини є постійною величиною. Таким чином, відповідно до [32], для умов руху газів у повітроносних шляхах співвідношення (1) може застосовуватися для розрахунку об'ємної швидкості повітря на окремих ділянках трахеобронхіального дерева легень і, зокрема, для визначення кількості повітря, що надходить у альвеолярний простір. У [33] при ламінарному, турбулентному та змішаному режимах руху повітря пропонуються нелінійні співвідношення для визначення об'ємної швидкості повітря в дихальних шляхах залежно від перепаду тиску між навколишнім середовищем та альвеолярним простором. Так, об'ємна швидкість повітряного потоку Q , що формується в кінці трубки, відповідно до [33], визначається із співвідношення

$$k_1 \cdot Q^2 + k_2 \cdot Q = \Delta p, \quad (14)$$

де k_1 , k_2 — коефіцієнти, що відображають вплив режиму руху повітря (ламінарний, турбулентний, змішаний) у дихальних шляхах. Зазначимо лише, що різні автори пропонують різні значення цих коефіцієнтів. Так, у [33] $k_1 = 0,78 \frac{\text{см вод.ст.}}{\text{л} \cdot \text{с}}$,

$$k_2 = 0,8 \frac{\text{см вод.ст.}}{\text{л} \cdot \text{с}}, \text{ а у [34] } k_1 = 0,3 \frac{\text{см вод.ст.}}{\text{л} \cdot \text{с}}, k_2 = 3,3 \frac{\text{см вод.ст.}}{\text{л} \cdot \text{с}}.$$

Далі розглянемо кулю радіусом $r > 0$ з оболонкою товщиною d , що має властивість анізотропності. Знайдемо його деформацію Δr , яка виникає при миттєвому введенні додаткової маси повітря ΔM_A до вже існуючої маси повітря M_A . Об'єм кулі позначимо через v . Вважатимемо, що до моменту надходження маси повітря ΔM_A газове середовище перебуває у стані рівноваги.

Не обмежуючи спільності, вважаємо, що напруга $\vec{\sigma}(\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3)$, яка діє на оболонку кулі, розподіляється однаково вздовж усіх напрямків по осях координат, при цьому центр кулі прийнятий як початок координат. Тоді складові вектора напруги, що формуються, такі, що $\sigma_1 = \sigma_2 = \sigma_3 = \sigma_A$. Внаслідок зміни напруги маси

повітря всередині кулі виникає напруга, що призводить до зміни радіусу кулі на величину Δr . Величина $\varepsilon = \frac{\Delta r}{r}$ називається відносною поздовжньою деформацією. У загальному випадку для ізотропного тіла відносна поздовжня деформація по кожному з трьох напрямків ($\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3$) виникає в результаті дії всіх трьох складових напруг $\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3$, що створюють поперечні деформації $\varepsilon'_i, \varepsilon''_i, \varepsilon'''_i$, причому

$$\varepsilon_i = \varepsilon'_i + \varepsilon''_i + \varepsilon'''_i. \quad (15)$$

З огляду на лінійний закон Гука [35],

$$\varepsilon'_i = \frac{\sigma_1}{E}, \quad (16)$$

$$\varepsilon''_i = \frac{-\mu \cdot \sigma_2}{E}, \quad (17)$$

$$\varepsilon'''_i = \frac{-\mu \cdot \sigma_3}{E}, \quad (18)$$

де μ — коефіцієнт Пуассона матеріалу тіла (μ є безрозмірною величиною і для ізотропних матеріалів складає 0–0,5).

З (15) із урахуванням (16)–(18) отримуємо

$$\varepsilon_1 = \frac{[\sigma_1 - \mu \cdot (\sigma_2 + \sigma_3)]}{E}. \quad (19)$$

Аналогічно отримуємо вирази і для $\varepsilon_2, \varepsilon_3$:

$$\varepsilon_2 = \frac{[\sigma_2 - \mu \cdot (\sigma_1 + \sigma_3)]}{E}, \quad (20)$$

$$\varepsilon_3 = \frac{[\sigma_3 - \mu \cdot (\sigma_1 + \sigma_2)]}{E}. \quad (21)$$

Ці співвідношення відображують узагальнений закон Гука. Об'ємна деформація ε_v , яка є відносною зміною об'єму оболонки кулі після застосування напруги $\sigma_1, \sigma_2, \sigma_3$, визначається за формулою [35]

$$\varepsilon_v = \frac{v - v_0}{v_0} = \varepsilon_1 + \varepsilon_2 + \varepsilon_3, \quad (22)$$

а з урахуванням (19)–(21)

$$\varepsilon_v = \frac{1 - 2\mu}{E} \cdot (\sigma_1 + \sigma_2 + \sigma_3). \quad (23)$$

У випадку, коли напруга σ_A , що діє на оболонку кулі, розподілена рівномірно, (13) можна привести до виду

$$\varepsilon_v = \frac{\sigma_A}{k}, \quad (24)$$

де k — модуль об'ємної деформації, що залежить від модуля пружності E та коефіцієнта Пуассона тканин оболонки μ

$$k = \frac{E}{3(1 - 2\mu)}. \quad (25)$$

Таким чином, для оболонки кулі справедливе співвідношення

$$\frac{(r + \Delta r + d + \Delta d)^3 - (r + \Delta r)^3 - (r + d)^3 + r^3}{(r + d)^3 - r^3} = \frac{\sigma_A}{k}, \quad (26)$$

де Δd — зміна товщини оболонки.

Величину σ_A визначимо за надмірним тиском усередині кулі, викликаним миттєвим надходженням маси повітря ΔM_A всередину кулі:

$$\sigma_A = \Delta p_A \cdot S = 4\pi \cdot r^2 \cdot \Delta p_A. \quad (27)$$

Перепад тиску Δp_A може бути визначений з використанням закону Клапейрона таким чином:

$$\Delta p_A = p_{A_1} - p_{V_T} = \rho_{A_1} \cdot \tilde{R} \cdot T - \rho_{A_0} \cdot \tilde{R} \cdot T = \left(\frac{M_A + \Delta M_A}{\frac{4}{3} \pi \cdot r^3} - \frac{M_A}{\frac{4}{3} \pi \cdot r^3} \right) \cdot \tilde{R} \cdot T = \frac{3\Delta M_A}{4\pi \cdot r^3}, \quad (28)$$

де \tilde{R} — коефіцієнт Больцмана (газова константа), T — абсолютна температура внутрішнього середовища кулі (альвеолярного повітря).

Таким чином, з (27) та (28) випливає

$$\sigma_A = \frac{3\Delta M_A}{r} \cdot \tilde{R} \cdot T. \quad (29)$$

Тепер знайдемо Δr з рівняння (26), яке містить дві невідомі: Δr — зміна радіусу внутрішності кулі і Δd — зміна товщини оболонки. Оскільки розглядаємо тонкостінну оболонку, тобто оболонку, товщина якої мала порівняно з радіусом кулі, що утворюється, то, відповідно, зміна цієї товщини теж буде незначною і нею можна буде знехтувати.

Припустимо, що $\Delta d = 0$, і розв'яжемо рівняння (26) щодо $r + \Delta r > 0$. Отримаємо

$$r + \Delta r = -\frac{d}{2} + \sqrt{\frac{d^2}{4} + \left(1 - \frac{3\Delta M_A \cdot \tilde{R} \cdot T}{k \cdot r}\right) \cdot (r + d) \cdot r + \frac{\Delta M_A \cdot \tilde{R} \cdot T}{k \cdot r} \cdot d^2}. \quad (30)$$

Отримане співвідношення для $r + \Delta r$ дозволяє визначити об'єм кулі, а значить, і відносну його зміну як функцію від величини маси повітря ΔM_A , що надійшла в кулю, модуля пружності E оболонки кулі, газової константи \tilde{R} , коефіцієнта Пуассона μ тканин оболонки і абсолютної температури внутрішнього середовища кулі T .

Далі розглянемо випадок, коли кулю фізично поєднано з циліндричною трубкою, використаємо отримані раніше результати для визначення потоків повітря вздовж трубки, тиску та об'єму кулі при надходженні на вхід трубки заданої в часі кількості повітря і, таким чином, визначимо вентиляційні параметри дихання на фазі вдиху.

Залежність об'ємної швидкості надходження повітря до системи повітряно-носних шляхів протягом фази вдиху загалом є нелінійною у часі. Причому на початку і в кінці дихальної фази вентиляція V_E дорівнює 0, а максимальне значення цієї величини досягається в середині інтервалу тривалості фази вдиху. Надалі будемо використовувати середню величину вентиляції, для якої справедливе співвідношення (31):

$$\int_{T_0}^{T_0+t_{In}} \dot{V}_E(\tau) d\tau = \bar{V} \cdot t_{In} = D, \quad (31)$$

де t_{In} — тривалість фази вдиху, T_0 — початок дихальної фази, D — дихальний об'єм.

Якщо відомі об'єм і густина повітря, яке надійшло в повітроносні шляхи, можна визначити його масу: $m = \rho_0 \cdot D$. Вважатимемо, що за кожен період часу Δt фази вдиху в повітроносні шляхи надходить повітря масою $m_0 = \frac{m}{n}$, де n — кількість розбиття інтервалу $(T_0, T_0 + t_m)$, а отже, $m \cdot \Delta t = t_m$. Оскільки повітроносні шляхи є циліндричною трубкою довжиною l і радіусом круглого перерізу a , то, розбивши довжину l на n_i рівних ділянок трубки довжиною $\Delta l = \frac{l}{n_i}$ і застосувавши закон Пуазейля для кожної такої ділянки трубки, отримаємо за відомими перепадами тиску між кінцями циліндричних ділянок на першому інтервалі часу Δp_i фази дихання величини об'ємної швидкості руху повітря вздовж усієї довжини трубки l , а отже, визначимо середній потік повітря Q_{n_i} в альвеолярний простір на даному інтервалі часу, яким визначається маса цього повітря m_{n_i} .

Для розрахунку перепаду тиску Δp_i на кінцях i -ї ділянки трубки скористаємося співвідношеннями (31):

$$\Delta p_i = p_i - p_{i-1}, \quad (32)$$

$$p_i = \frac{(M_i + m_{i-1}) \cdot \tilde{R} \cdot T}{\pi \cdot a^2 \cdot \Delta l}, \quad (33)$$

де p_i , p_{i-1} — тиск повітря в кінці i -ї та $i-1$ -ї ділянок трубки, M_i — маса повітря, яка знаходиться в i -й ділянці до надходження на вхід трубки повітря масою m_0 , m_{i-1} — маса повітря, що надходить з $i-1$ -ї в i -ту ділянку трубки, p_0 — тиск вдихуваного повітря.

Таким чином, згідно (31), алгоритм розрахунку вентиляційних параметрів у повітроносних шляхах, відповідних j -му інтервалу часу, має такий вигляд:

$$Q_i(\tau_j) = \frac{\pi \cdot a^4 \cdot \Delta p_i(\tau_j)}{8\mu_B \cdot \Delta l}, \quad (34)$$

$$\Delta p_i(\tau_j) = p_i(\tau_j) - p_{i-1}(\tau_j), \quad (35)$$

$$p_i(\tau_j) = p_i(\tau_j) \cdot \tilde{R} \cdot T, \quad (36)$$

$$p_i = \frac{M_i(\tau_j) + m_{i-1}(\tau_j)}{\pi \cdot a^2 \cdot \Delta l}, \quad (37)$$

$$m_i(\tau_j) = Q_i(\tau_j) \cdot \rho_i(\tau_j) \cdot \Delta t, \quad (38)$$

$$M_i(\tau_{j+1}) = M_i(\tau_j) + m_i(\tau_j), \quad (39)$$

де τ_j — час $\tau_j = T_0 + j \cdot \Delta t$, j — номер часового розбиття інтервалу тривалості дихальної фази, $Q_i(\tau_j)$, $p_i(\tau_j)$, $\rho_i(\tau_j)$, $m_i(\tau_j)$ — розрахункові значення об'ємної швидкості, тиску, густини і маси повітря, відповідних i -й ділянці повітроносних шляхів та j -му інтервалу часу тривалості фази дихання, яка розглядається.

Для визначення зміни об'єму альвеолярного простору в кожний момент часу скористаємося раніше отриманим співвідношенням (30) для радіусу кулі:

$$r(\tau_j) = -\frac{d}{2} + \sqrt{\frac{d^2}{4} + \left(1 - \frac{3\Delta m_{n_i}(\tau_j) \cdot \tilde{R} \cdot T}{k \cdot r(\tau_{j-1})}\right) \cdot (r(\tau_{j-1}) + d) \cdot r + \frac{\Delta m_{n_i}(\tau_j) \cdot \tilde{R} \cdot T}{k \cdot r(\tau_{j-1})} \cdot d^2}, \quad (40)$$

де $m_i(\tau_j)$ — маса повітря, що надійшло за час Δt j -го інтервалу часу з n_i -ї ділянки повітроносних шляхів в альвеолярний простір, яка визначається згідно (34)–(39) для всіх $i = \overline{1, n_i}$ при даному j .

Розглянемо застосування алгоритму розрахунку вентиляційних параметрів (34)–(40) на фазі вдиху, який може бути використаний при застосуванні апаратів ШВЛ. Як вихідні дані використовуємо геометричні та фізичні параметри Δl , μ , μ_B , a , \tilde{R} , T значення тиску $p_i(T_0)$, маси $M_i(T_0)$ для всіх $i = \overline{1, n_i}$, відповідні моменту часу T_0 (до початку фази вдиху), радіусу кулі $r(T_0)$, масі повітря альвеолярного простору $M_A(T_0)$, також m і n_i , а значить, і m_0 , тривалість t_{In} , а отже, і Δt . Для першого моменту часу $\tau_1 = T_0 + \Delta t$ за допомогою циклічної процедури (34)–(39) для всіх $i = \overline{1, n_i}$ визначаємо величину маси $m_{n_i}(\tau_1)$, яка застосовується при розрахунку $r(\tau_1)$ за формулою (40) із урахуванням того, що $p_{n_i}(\tau_1)$ дорівнює тиску повітря в альвеолярному просторі $p_A(T_0)$. Далі визначаємо тиск $p_A(\tau_1)$, який утворюється, і масу $M_A(\tau_1)$ згідно із співвідношеннями

$$p_A(\tau_j) = \frac{M_A(\tau_j) \cdot \tilde{R} \cdot T}{\frac{4}{3} \pi \cdot r^3(\tau_j)}, \quad (41)$$

$$M_A(\tau_j) = M_A(\tau_{j-1}) + m_{n_i}(\tau_j), \quad (42)$$

які будуть вихідними для подальших розрахунків. Запропонована процедура застосовується при розрахунку параметрів у момент часу $\tau_2 = \tau_1 + \Delta t$. Процес обчислення повторюється до моменту закінчення фази вдиху $\tau_n = \tau_{n-1} + \Delta t$. Зауважимо також, що запропонований алгоритм розроблений для ламінарного руху газів вздовж системи повітроносних шляхів. У разі, коли рух буде турбулентним або змішаним, співвідношення (34) може бути замінене співвідношенням (31):

$$k_{i_1} \cdot Q_i^2(\tau_j) + k_{i_2} \cdot Q(\tau_j) = \Delta p_i(\tau_j), \quad (43)$$

де коефіцієнти k_{i_1} , k_{i_2} можуть бути різними для кожної ділянки системи повітроносних шляхів, які залежать від характеру руху повітря вздовж кожної ділянки і від опору даних ділянок повітряному потоку.

Висновок

У роботі наведено алгоритм розрахунку параметрів повітроносних шляхів, який враховує характер руху повітря вздовж кожної ділянки. Алгоритм узагальнює математичну модель функціональної системи дихання для імітації режимів ШВЛ при важкому перебігу хвороби COVID-19.

CALCULATION OF PARAMETERS OF FUNCTIONAL BREATHING SYSTEM FOR OPTIMIZATION OF CHOICE OF PULMONARY VENTILATION REGIMES

Nataliya Aralova

V.M. Glushkov Institute of Cybernetics of National Academy of Sciences of Ukraine,
aralova@ukr.net

Pawel Radziejowski

Kazimiera Milanowska College of Education and Therapy Poznan, Poland,
pawel.radziejowski@pcz.pl

Maria Radziejowska

Czestochowa University of Technology, Poland,
maria.radziejowska@pcz.pl

The various processes occurring in the body are controlled, i.e. their condition is determined depending on the specific influence of the controlling party. At the same time, it is natural to try to choose the optimal control effect, the best in comparison with other possible control methods. It is clear that for a living organism to optimize the choice of control effect it is necessary to simulate on a mathematical model that would allow real-time simulation of perturbations and predict the functional state of the organism due to these perturbations. This applies, in particular, to predicting the response of functional systems of the body in viral disease. The paper generalizes a mathematical model of the functional respiratory system that would take into account the different nature of air movement in the airways (laminar, turbulent, mixed). The components of the model are models of transport of respiratory gases in the airways, alveolar space, pulmonary capillary blood, arterial blood, tissue capillary blood, tissues and mixed venous blood and self-organization of the respiratory and circulatory system. The proposed computational procedure can be applied taking into account the array of individual data for the selection of modes of artificial lung ventilation in the case of severe COVID 19.

Keywords: mathematical model of functional respiratory system, artificial lung ventilation, self-organization of respiratory system, airways, severe course of COVID 19.

1. Keener J., Sneyd J. *Mathematical physiology*. Springer, 2001. 766 p.
2. Aralova N.I., Klyuchko O.M., Mashkin V.I., Mashkina I.V., Radziejowski P.A., Radziejowska M.P. Mathematical model of conflict-controlled processes in self-organization of respiratory system. *Cyb. and computer engineering*. 2021. N 3 (205). P. 52–70. DOI: <https://doi.org/10.15407/kvt205.03.052>.
3. Балантер Б.И., Ханин М.А., Чернавский Д.С. Введение в математическое моделирование патологических процессов. М.: Медицина, 1980. 262 с.
4. Фурсова И.В., Левич П.В., Алексеев В.Л. Экстремальные принципы в математической биологии. *Успехи современной биологии*. 2003. **123**, № 2. С. 115–137.
5. Мезенцева Л.В., Перцов С.С. Математическое моделирование в биомедицине. *Вестник новых медицинских технологий*. 2013. **XX**, № 1. С. 11–14.
6. Любимов Г.А. Модели легких человека и исследование с их помощью механики дыхания. *Труды математического института им. В.А. Стеклова*. 1998. **223**. С. 196–206.
7. Ben-Tal A. Simplified models for gas exchange in the human lungs. *Journal of theoretical biology*. 2006. **238**. P. 474–495. DOI: 10.1016/j.jtbi.2005.06.005.
8. Benallal H., Beck K.C., Jonson B.D., Busso T. Evaluation of cardiac output from a tidally ventilated homogeneous lung model. *European Journal of Applied Physiology*. 2005. **95**. P. 153–162. DOI: 10.1007/s00421-005-1376-6.
9. Kuwahara F., Sano Y., Liu J., Nakayama A.A. Porous media approach for bifurcating flow and mass transfer in a human lung. *Journal Heat Transfer*. 2009. **131**, N 10. DOI: 10.1115/1.3180699.
10. Reis A.H., Miguel A.F., Aydin M. Constructal theory of flow architecture of the lungs. *MedPhys*. 2004. **31**(5). P. 1135–1140. DOI: 10.1118/1.1705443.
11. Trusov P.V., Zaitseva N.V., Tsinker M.Yu. Modeling of human breath: conceptual and mathematical statements. *Mathematical Biology and Bioinformatics*. 2016. **11**(1). P. 64–80. DOI: 10.17537/2016.11.64.
12. Simakov S.S. Modern methods of mathematical modeling: of blood flow using reduced order methods. *Computer research and modeling*. 2018. **10**, N 5. P. 581–604. DOI 10.20537/2076-2018-10-5-581-604.

13. Quarteroni A., Rozza G. Reduced order methods for modeling and computational reduction. Cham : Springer International Publishing, 2014.
14. Formaggia L., Quarteroni A., Veneziani A. Cardiovascular mathematics. Heidelberg : Springer, 2009. 1.
15. Blanco P.J., Feijoo R.A. A 3D-1D-0D computational model for the entire cardiovascular system. *Mecánica Computacional*. 2010. **XXIX**. P. 5887–5911.
16. Xiao N., Alastruey-Arison J., Figueroa C.A. A systematic comparison between 1D and 3D hemodynamics in compliant arterial models. *International Journal Numer Method Biomed Eng*. 2014. **30**, N 2. P. 204–231. DOI: 10.1002/cnm.2598.
17. Sazonov I., Khir A.W., Hacham W.S., Boileau E., Carson J.M., van Loon R., Ferguson C., Nithi-
arasu P. A novel method for non-invasively detecting the severity and location of aortic aneur-
isms. *Biomechanics and modeling in mechanobiology*. 2017. **16**. P. 1225–1242. DOI:
10.1007/s10237-017-0884-8.
18. Liu J., Yan Z., Pu Y., Shiu W.S., Wu J., Chen R., Leng X., Qin H., Liu X., Jia B., Song L.,
Wang Y., Miao Z., Wang Y., Liu L., Cai X.C. Functional assessment of cerebral artery stenosis:
A pilot study based on computational fluid dynamics. *Journal Cereb Blood Flow Metab*. 2017.
37, N 7. P. 2567–2576. DOI: 10.1177/0271678x16671321.
19. Khe A.K., Cherevko A.A., Chupakhin A.P., Bobkova M.S., Krivoschapkin A.L., Orlov K.Yu.
Haemodynamics of giant cerebral aneurysm: A comparison between the rigid-wall, one-way and
two-way FSI models. *Journal of Physics: Conference Series*. Novosibirsk. 2016; 722:012042.
DOI: 10.1088/1742-6596/722/1/012042.
20. Колчинская А.З. Кислородные режимы организма ребенка и подростка. Киев : Наук. думка,
1973. 320 с.
21. Aralova N.I. Integrated mathematical model of self-organization of functional systems of the or-
ganism for imitation viral diseases. *Journal of Automation and Information Sciences*. 2020. **52**,
N 7. P. 52–62. DOI: 10.1615/JAutomatInfScien.v52.i7.
22. Aralova N.I., Aralova A.A. Mathematical models of conflict controlled processes under function-
al self-organization of the respiratory system. *Cyb. and computer engineering*. 2019. N 3(197).
P. 65–79. DOI: <https://10.15407/kvt197.03.065>.
23. Гомеостаз функциональной системы дыхания как результат внутрисистемного и системно-
средового информационного взаимодействия. В.И. Гриценко, М.И. Вовк, А.Б. Котова,
В.М. Белов, О.П. Минцер, С.И. Кифоренко, Ю.Н. Онопчук, Л.М. Козак, И.И. Ермакова. Биоэко-
медицина. Единое информационное пространство. Киев : Наук. думка, 2001. С. 59–85.
24. Гомеостаз функциональной системы кровообращения как результат внутрисистемного
и системно-средового информационного взаимодействия. В.И. Гриценко, М.И. Вовк,
А.Б. Котова, В.М. Белов, О.П. Минцер, С.И. Кифоренко, Ю.Н. Онопчук, Л.М. Козак,
И.И. Ермакова. Биоэко-медицина. Единое информационное пространство. Киев : Наук. дум-
ка, 2001. С. 86–104.
25. Аралова Н.И. Математические модели функциональной системы дыхания для решения
прикладных задач медицины труда и спорта. Saarbrücken : LAP LAMBERT Academic
Publishing GmbH&Co, KG. 2019. 368 с. ISBN 978-613-4-97998-6.
26. Полинкевич К.Б., Онопчук Ю.Н. Конфликтные ситуации при регулировании основной
функции системы дыхания организма и математические модели их разрешения. *Киберне-
тика*. 1986. № 3. С. 100–104.
27. Онопчук Ю.Н., Мисюра А.Г. Методы математического моделирования и управления в теор-
етических исследованиях и решении прикладных задач спортивной медицины и физиоло-
гии. *Спортивна медицина*. 2008. **1**. С.181–188.
28. Онопчук Ю.Н., Марченко Д.И. Исследование на математических моделях изменений об-
щего и органного кровотока в условиях гипоксической гипоксии. *Кибернетика и вычисли-
тельная техника*. 1993. Вып. 59. С. 87–90.
29. Онопчук Ю.Н. Об одной модели распределения кровотока по тканям в организме человека при
изменении физической нагрузки. *Кибернетика и вычислительная техника*. 1980. Вып. 84. С. 55–59.
30. Филиппов А.Ф. Дифференциальные уравнения с разрывной правой частью. М. : Наука,
1985. 224 с.
31. Марченко Д.И., Онопчук Ю.Н., Рашман Б.Г. Об одном алгоритме расчета вентиляционных
параметров легких при искусственной вентиляции. *Кибернетика и вычислительная техни-
ка*. 1993. Вып. 98. С. 26–31.
32. Лойцянский Л.Г. Механика жидкости и газа. Учебник для вузов. Изд. 6-е, перераб. и доп.
М. : Наука, 1987. 840 с.
33. Rohrer F. Strömungswiderstand in den menschlichen Athemwegen und der Einfluss der unregel-
massigen Verzweigungen des Bronchiol Systems auf den Athmungsverlauf in verschiedenen
Lungenbezirken. *Pflügers Archiv ges. Physiology*. 1915. **162**. P. 225–299.
34. Medway W., Gerachi G. Blood chemistry of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*). *Ameri-
can Journal of Physiology*. 1965. **209**. P. 169–172. DOI: 10.1152/ajplegacy.1965.209.1.169.
35. Писаренко Г.С., Яковлев А.П., Матвеев В.В. Справочник по сопротивлению материалов.
Киев : Наук. думка, 1975. 704 с.

Отримано 09.03.2022