

Насосна функція серця та системна регуляція кровообігу в групах кардіохірургічних хворих

Общие закономерности функционирования сердечно-сосудистой системы в группах постоперационных больных в кардиохирургической клинике исследовались с помощью информационной технологии (ИТ), сочетающей методы кластерного и нелинейного регрессионного анализа и математического моделирования. Показано, что в каждой из пяти выделенных групп наблюдений (кластеров) прямая зависимость сердечного (СИ) и ударного (УИ) индексов от центрального венозного давления (ЦВД) определялась изменениями общего периферического сопротивления и реакциями тонуса вен (ν), сократимости (E) и частоты сокращений сердца (ЧСС), направленными на поддержание близкого во всех группах уровня среднего давления в аорте (АД). Существенное различие характеристик СИ(ЦВД), УИ(ЦВД) в группах определялось уровнем E (особенно правого желудочка) и диастолического тонуса сердца. Соотношение сердечного (E , ЧСС) и сосудистого (ν) компонентов регуляции АД в группах изменялось в зависимости от функционального состояния сердца. Предложенный подход и ИТ могут быть использованы в таких клинических и экспериментальных исследованиях, где значительный объем наблюдений сочетается с большим разбросом данных и, соответственно, слабой определенностью поведения системы.

Вступ

Встановлення функціональних характеристик гемодинаміки у хворих у клініці пов'язано з великими, труднощами, навіть якщо набір показників, що вимірюються, досить великий, як наприклад у клініці серцево-судинної хірургії. Перш за все, це проблеми тестових впливів та обмежених можливостей повторних вимірів, великий розкид даних, як наслідок розбіжності у стані хворих та лікувальних впливів, що проводяться.

Таким чином, бази даних, (БД), що накопичуються під час лікування хворих - це множина точок у просторі показників, які належать функціональним характеристикам різних станів хворих. Маючи всі підстави вважати, що ці стани не є рівноймовірними і можливі "скупчення" точок, можна розглядати їх як відображення функціональних характеристик кровообігу хворих різних груп, а БД у цілому - як суміш цих характеристик і поставити задачу виділення їх із суміші. Для розв'язання подібних завдань нині досить ефективно використовуються методи кластер та регресійного аналізів [2, 8].

Оскільки реальні клінічні БД не є повними відносно будь-якої, навіть досить спрощеної схеми системи кровообігу, необхідна

інтерпретація отриманих залежностей. Істотно розширюються можливості аналізу, якщо прийняту схему системи представлено у вигляді математичної моделі [3, 5, 7]. Тоді параметри, що не вимірюються, або недоступні для вимірів, можуть бути встановлені за допомогою розрахунків.

Мета даної роботи - встановлення загальних закономірностей функціонування кровообігу в групах кардіохірургічних хворих на основі математичних моделей і параметричної ідентифікації системи за характеристиками, що були відтворені методами кластер-аналізу та нелінійної регресії з клінічної БД.

Методика

Клінічним матеріалом для даної роботи стали результати спостережень за кардіохірургічними хворими у післяопераційному періоді, що були проведені у НДІ серцево-судинної хірургії АМН України. До загальної кількості спостережень ($N=712$) входили показники хворих після протезування мітрального й аортального клапанів та після операцій аорто-коронарного шунтування. В клінічну БД включено виміри 109 показників основних фізіологічних функцій, з яких у даній роботі було використано серцевий (CI) та ударний (VI) індекси, вимірені за допомогою Доплер-кардіографії, середній артеріальний (АТ) і центральний венозний (ЦВТ) тиски, вимірені з застосуванням катетерних методик, загальний периферичний опір (ЗПО), частоту серцевих скорочень (ЧСС) і швидкість підвищення АТ у систолу ($V_{\text{ш}}$), як показник скоротливої активності лівого шлуночка. Виміри здійснювались одноразово або двічі впродовж 1-2 діб після операції.

Для відтворення сімейств функціональних характеристик кровообігу з клінічної БД проводилося розділення вихідної сукупності показників на групи в просторі CI-ЦВТ. Використано розроблену нами інформаційну технологію (IT), яка базувалася на спеціальних алгоритмах кластерного та нелінійного регресійного аналізу та була реалізована у вигляді пакету програм для ПЕОМ. Докладно її описано раніше [4]. Стисло вона зводиться до виділення з загальної сукупності точок у просторі показників (у даному разі CI та ЦВТ) груп (кластерів) як несферичних накопичень точок і наступного пошуку за методом найменших квадратів математичних формул, що апроксимують залежності між CI, ЦВТ та іншими показниками, які було наведено вище, у кожній із груп. Формули для зв'язку величин x та y вибиралися за умов максимізації коефіцієнта кореляції між дійсними та розрахунковими значеннями y для відповідних значень x . Далі залежності, що були отримані для кожної групи, розглядалися як характеристики, що належать кровообігу "узагальненого представника" даної групи хворих. Аналіз отриманих характеристик CI(ЦВТ) полягав у виявленні показників стану серця, судинного русла та регуляторів гемодинаміки, які визначають зміщення точки уздовж характеристики даної групи (тобто генеруючих цю характеристику) та перехід із одної групи до іншої (тобто генеруючих сімейство характеристик). При цьо-

му використовували та розрахункові значення серцево-судинної системи.

Опис моделі на вимірів у виводі. середніх значень тиску в ланцюгу, шлегелевих артерій та Гемодинамічні характеристики насосної функції судинного русла та відхилення АТ. З цієї групи спостережень бралися такі параметри, що найкраще наближаються до статистично достовірної параметричної ідентифікації. бралися параметри діастолічні розтяжності великого кола та інше. метри регуляторних підтримки АТ. Аналіз всередині груп і по- мі ставили за за- номірностей функцій

Результати

Кластеризація сукупності показників у просторі CI(ЦВТ) зображено на рис. 1. наведені в табл. 1.

На зовнішній вигляд п'ятої узгоджується Старлінга, криві хвостові характеристики серця фізіологічно допустимі.

Зміщення залежності ізолюваному серцю в такому випадку результату судинній системі, і інші подібні залежності та ємкість судинного русла, діастолічна першій-п'ятій групах падку. Дійсно, зворотних групах (див. рис.) можна стверджувати

му використовувалися показники, що містяться в БД (ЧСС, ЗПО, V_m) та розрахункові значення, отримані за допомогою математичної моделі серцево-судинної системи (ССС) людини.

Опис моделі наведено у Додатку, а нормальні значення її параметрів у виводі. Модель описує взаємозв'язок у всталених режимах середніх значень тиску, об'єму та кровотоку у замкненому нерозгалуженому ланцюгу, що складається з правого та лівого шлуночків серця, легеневих артерій та вен, аорти, системних артерій та вен, полих вен. Гемодинамічні характеристики СССР у моделі визначалися саморегуляцією насосної функції серця, резистивно-місткісними властивостями судинного русла та дією регулятора, що були спрямовані на зменшення відхилень АТ. Застосування моделі зводилося до того, що для кожної групи спостережень шляхом послідовних розрахунків на ПЕОМ добиралися такі параметри серця, судин і регулятора, що забезпечували б найкраще наближення модельних характеристик до апроксимацій статистично достовірних клінічних залежностей, тобто проводилася параметрична ідентифікація системи кровообігу. В процесі ідентифікації добиралися параметри скоротливості (кінцево-систолична жорсткість), діастолічні розтяжності та ненапружені об'єми шлуночків серця і вен великого кола та їх розтяжність зміни загального об'єму крові, параметри регуляторних контурів: коефіцієнти підсилення та задані рівні підтримки АТ. Аналізуючи характер змін розрахункових параметрів всередині груп і порівнюючи їх середні рівні в різних групах хворих, ми ставили за мету зробити висновки щодо загальних закономірностей функціонування СССР у післяопераційних хворих.

Результати

Кластеризація сукупності спостережень, що містяться у клінічній БД, у просторі СІ(ЦВТ) дозволила виділити шість груп (кластерів), як зображено на рис. 1. Параметри апроксимації залежностей СІ(ЦВТ) наведені в табл. 1, а їхні графіки на рис. 2,а.

На зовнішній вигляд сімейство СІ(ЦВТ) у групах з першої до п'ятої узгоджується з уявленнями про лінійні ділянки кривих Старлінга, криві хвилинного об'єму за Гайтоном та венозні статичні характеристики серця за Амосовим. У шостій групі ЦВТ перевищував фізіологічно допустимі величини [1] і залежності були невірогідні.

Зміщення залежностей праворуч відбувається в дослідях на ізольованому серці внаслідок погіршення його насосної функції. У нашому випадку результати отримано на інтактній замкнутій серцево-судинній системі, і вже тому характеристики СІ(ЦВТ), як і будь-які інші подібні залежності, можуть спричинитися змінами судинних (опір та ємкість судинного русла, об'єм циркулюючої крові) і серцевих (скоротливість, діастолічна розтяжність, ЧСС) факторів. Прямою, як у першій-п'ятій групах залежність СІ(ЦВТ) буде лише у першому випадку. Дійсно, зворотну залежність між ЗПО і ЦВТ спостерігали в цих групах (див. рис. 2,б). Однак, враховуючи показники з БД, не можна стверджувати чи була ця причина єдиним фактором, що виз-

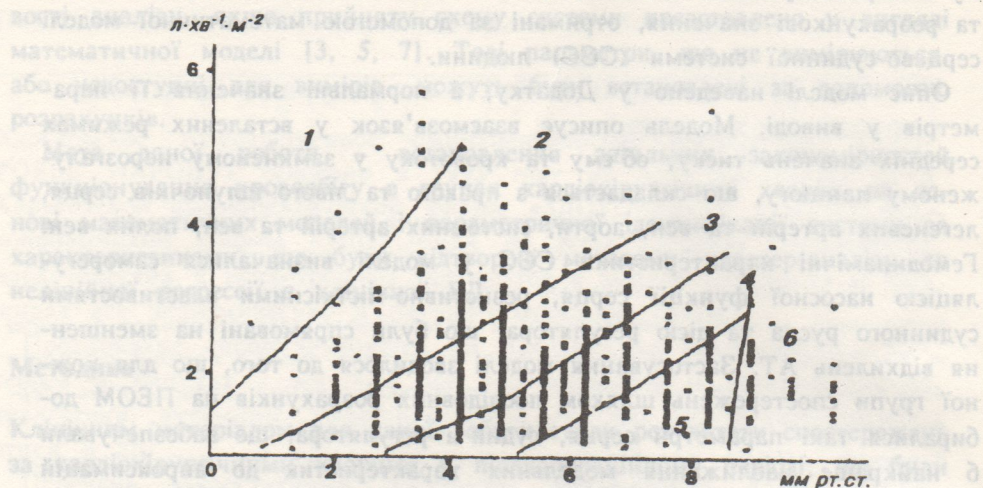


Рис. 1. Розподіл на групи сукупності клінічних спостережень у результаті кластеризації на площині "серцевий індекс (по вертикалі) - центральний венозний тиск (по горизонталі)".

начав залежності ЗПО(ЦВТ), СІ(ЦВТ). Необхідні розрахунки показали, що на моделі ССС без урахування регуляції дійсно можна змінами ЗПО отримати залежності СІ(ЦВТ), що збігаються з клінічними при відповідному доборі параметрів скоротливості та (або) діастолічних властивостей серця. Так, наприклад, у другій групі при ненапруженому об'ємі правого шлуночка $u_1=50 \text{ см}^3$ замість 70 см^3 для норми, ЧСС - 93 хв^{-1} замість 72 хв^{-1} та рештою нормальними параметрами моделі (див. вивід), отримано співпадіння клінічних і розрахункових залежностей СІ(ЦВТ). В той же час залежності між ЗПО та ЦВТ були досить далекі одна від одної (рис. 2,б). При цьому реальна залежність ЗПО(ЦВТ) була повернута відносно модельної, що могло свідчити про наявність регуляторного зв'язку.

Досліди на моделі при змінах ЗПТ, як вхідному впливі, показали, що отримати одночасно адекватні клінічним залежності СІ(ЦВТ) та ЗПО(ЦВТ) можна лише якщо припустити наявність зворотної залежності між змінами ЗПО та об'єму циркулюючої крові (ОЦК). Такий зв'язок, очевидно, може визначатися гомеостатичним регулятором, що перешкоджає відхиленням АТ артеріальним барорефлексом. На користь цього типу регуляції свідчить і наявність зворотної залежності між АТ і ЧСС у першій і п'ятій групах (див. табл.1).

Базуючись на цих даних ми проводили подальші розрахунки у припущенні, що регуляція гемодинаміки здійснюється пропорційним регулятором, що забезпечує підтримання рівня АТ відповідними змінами регульованих параметрів (α) ЧСС (F), скоротливості шлуночків (E_1 , E_2), тону вен (ненапружений об'єм системних вен u_5) та опору артерій. Такий регулятор характеризується коефіцієнтами підсилення k_α відповідних зв'язків, базовими рівнями регульованих параметрів (α) та заданим рівнем підтримки АТ (P_{A0}).

Таблиця 1. Апроксимації відтворених із клінічної бази

Група хворих	n	у	
I	10	СІ	І
		УІ	
		ЗПО	
		ЧСС	
		ЧСС	
		АТ	3
		СІ	3
II	127	СІ	І
		УІ	
		ЗПО	
		АТ	3
		СІ	3
III	228	СІ	І
		УІ	
		ЗПО	
		АТ	
		СІ	
IV	202	СІ	
		УІ	
		ЗПО	
		АТ	
		СІ	
V	94	СІ	
		УІ	
		ЗПО	
		ЧСС	
		АТ	
		СІ	

Примітка Серцевий індекс - (СІ), центральний венозний тиск - (ЦВТ), частота скорочень - (ЧСС), кількість спостережень - (n), у - ми у.

Параметрична ідентифікація спостережень складається з параметрів P_{A0} , що забезпечує визначення характеристик клінічних спостережень у деяких групах спостережень.

Таблиця 1. Апроксимація характеристик кровообігу хворих у післяопераційному періоді, відтворених із клінічної бази даних

Група хворих	n	y	x			y = f(x)	r
			назва	min	max		
I	10	CI	ЦВТ	0	3,5	CI-0,81·ЦВТ+2,1	0,86
		UI	»			UI-6,96·ЦВТ+25,8	0,78
		ЗПО	»			ЗПО-1,33-0,32·ЦВТ	-0,77
		ЧСС	»			ЧСС-6,15·ЦВТ+82,2	0,66
		ЧСС	АТ	60	85	ЧСС-128-0,51·АТ	-0,65
		АТ	ЗПО	0,5	1,5	АТ-15,4·ЗПО+61,2	0,52
		CI	ЗПО			CI-7,10-4,22·ЗПО ^{1/2}	-0,91
II	127	CI	ЦВТ	1,5	5,0	CI-0,48·ЦВТ+0,94	0,61
		UI	»			UI-5,0·ЦВТ+11,4	0,49
		ЗПО	»			ЗПО-1,71-0,19·ЦВТ	-0,52
		АТ	ЗПО	0,5	1,5	АТ-15,4·ЗПО+61,2	0,52
		CI	ЗПО			CI-0,70+1,85/ЗПО	0,91
III	228	CI	ЦВТ	2,0	7,5	CI-0,50·ЦВТ-0,15	0,63
		UI	»			UI-5,1·ЦВТ+0,15	0,51
		ЗПО	»			ЗПО-3,12-0,38·ЦВТ	-0,71
		АТ	ЗПО	0,5	2,5	АТ-13,8·ЗПО+64	0,49
		CI	ЗПО			CI-0,55+1,93/ЗПО	0,91
IV	202	CI	ЦВТ	4,0	9,0	CI-0,5·ЦВТ-1,17	0,72
		UI	»			UI-5,75·ЦВТ-13,6	0,62
		ЗПО	»			ЗПО-3,75-0,37·ЦВТ	-0,70
		АТ	ЗПО	0,5	2,5	АТ-10,4·ЗПО+65	0,48
		CI	ЗПО			CI-0,5+1,84/ЗПО	0,88
V	94	CI	ЦВТ	6,0	9,0	CI-0,45·ЦВТ-1,8	0,60
		UI	»			UI-5,2·ЦВТ-22	0,50
		ЗПО	»			ЗПО-5,38-0,48·ЦВТ	-0,64
		ЧСС	АТ	45,0	100,0	ЧСС-142-0,62·АТ	-0,31
		АТ	ЗПО	1,0	2,5	АТ-8,9·ЗПО+64	0,44
		CI	ЗПО			CI-0,5+1,86/ЗПО	0,85

Примітка Серцевий індекс - (CI, л·хв⁻¹·м⁻²); ударний індекс - (UI, см³·м⁻²); центральний венозний тиск - (ЦВТ, мм рт.ст.); середній тиск в аорті - (АТ, мм рт.ст.); частота серцевих скорочень - (ЧСС, хв⁻¹); загальний периферичний опір - (ЗПО, мм рт.ст.·с·см⁻³); n - кількість спостережень; r - коефіцієнт кореляції між розрахованими та дійсними значеннями у.

Параметрична ідентифікація системи кровообігу у визначених групах спостережень складалася у підборі таких значень параметрів $k\alpha$, α_0 , P_{A0} , що забезпечували б можливо більш точну відповідність модельних характеристик клінічним залежностям, що наведені у табл. 1. Оскільки у деяких групах спостерігалися вірогідні зміни ЧСС залежно від зна-

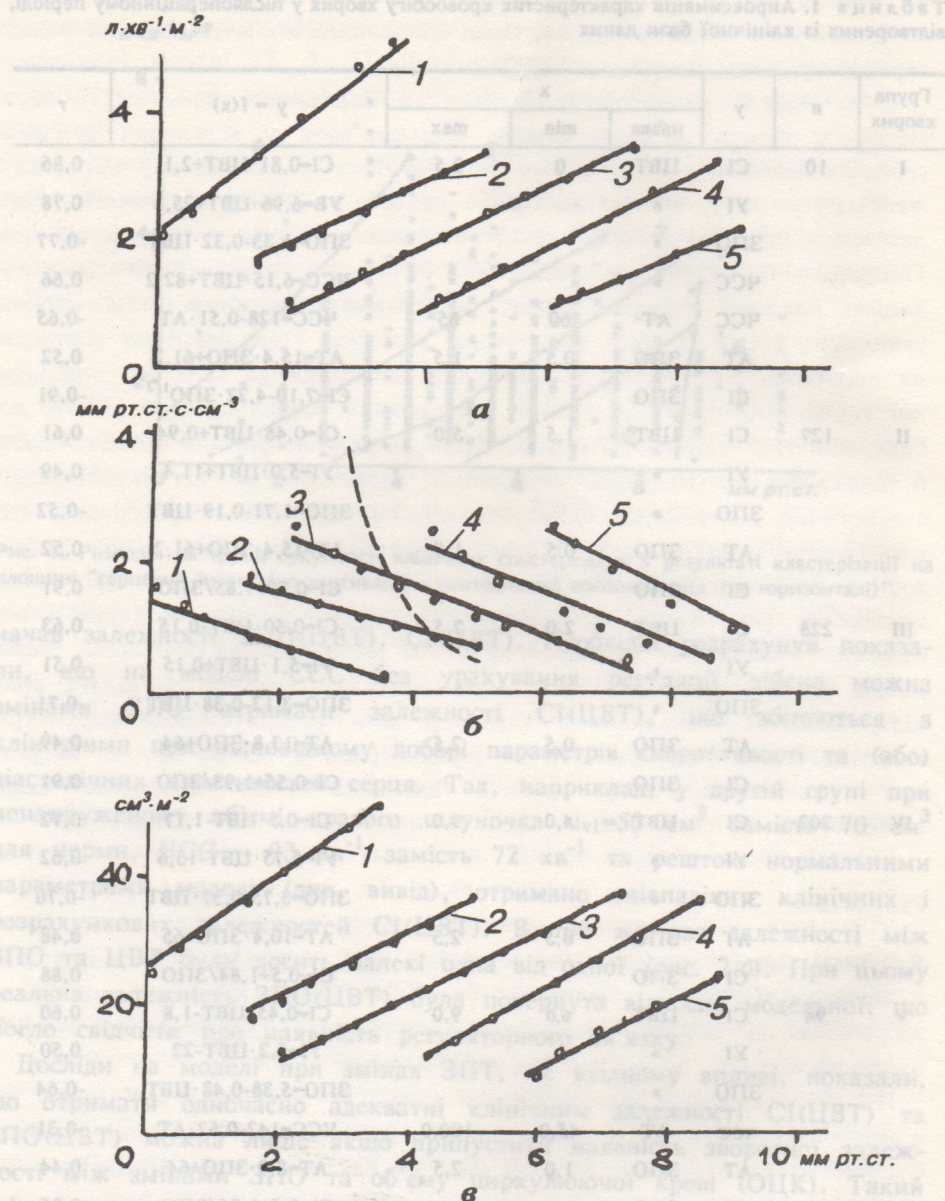


Рис. 2. Залежності серцевого індексу (а), загального периферичного опору (б), ударного індексу (в) від центрального венозного тиску. Пунктирна лінія - модельна залежність для II групи у відсутності регулятора.

чень АТ і ЦВТ, ми разом з характеристиками СІ(ЦВТ) розглядали клінічні та модельні залежності від ЦВТ УІ (див. рис. 2,в).

Як зовнішній збурюючий вплив на ССС при ідентифікації відповідно з наявними в клінічній БД даних були вибрані зміни ЗПО. Тому параметри, що характеризують участь останнього у барореф-

Таблиця 2. Пар
післяопераційних хвор

Показник
Скоротливість правого (Е ₁₀)*
Скоротливість лівого ш (Е ₂₀)*
Розтяжність
правого шлуночка
лівого шлуночка (С
Ненапружений об'єм
правого шлуночка
лівого шлуночка (у
Розтяжність системних (С ₅ -С ₆)
Загальний об'єм крові
Коефіцієнт підсилення регуляції за
частотою серцевих скорочень (k _f)
за ОЦК (k _u)
за скоротливості сер
Заданий рівень артеріал тиску (P _{AO})
Частота серцевих скор (F ₀)*
Опір системних артерій (R ₄₀ -R ₄)*
Ненапружений об'єм в

* Для цих параметрів Розмірності kα - [α]/м

лкторній регуляц приймалися рівним

У табл. 2 навед що описують стат хункові значення делей, позначені к дані у всіх випад

Таким чином, УІ(ЦВТ) формувал торних змін тонус мовані на підтрим барорефлексу.

Таблиця 2. Параметри імітаційних моделей регуляції кровообігу в групах післяопераційних хворих

Показник	Група хворих				
	I	II	III	IV	V
Скоротливість правого шлуночка (E_{10})*	0,65	0,38	0,21	0,16	0,14
Скоротливість лівого шлуночка (E_{20})*	2,55	2,00	1,8	2,0	1,5
Розтяжність					
правого шлуночка (C_{v1})	20	15	15	18	15
лівого шлуночка (C_{v2})	13	10	10	8	10
Ненапружений об'єм					
правого шлуночка (u_{v1})	75	50	50	38	30
лівого шлуночка (u_{v2})	40	30	30	20	15
Розтяжність системних вен (C_5-C_6)	82	82	82	75	55
Загальний об'єм крові (V)	4500	5000	4800	5000	5000
Коефіцієнт підсилення регуляції за					
частотою серцевих скорочень (k_f)	0,5	0	0	0	0,6
за ОЦК (k_u)	-22	-55	-45	-33	-30
за скоротливості серця (k_e)	0,010	0	0,007	0,007	0,009
Заданий рівень артеріального тиску (P_{A0})	65	68	78	70	68
Частота серцевих скорочень (F_0)*	95	93,2	91,5	90	100
Опір системних артерій ($R_{40}-R_4$)*	0,6	0,7	1,1	1,1	0,9
Ненапружений об'єм вен (u_{s0})*	1100	1100	1100	1100	1100

* Для цих параметрів наведені їх значення (α_0) при ненапруженому регуляторі (AT= P_{A0}). Розмірності $k\alpha$ - [α]/мм рт.ст., решту розмірностей див. в табл. 3, 4.

латорній регуляції (k_R), не розраховувалися. Значення P_{A0} та F_0 приймалися рівними середнім значенням AT у групах.

У табл. 2 наведено набори параметрів варіантів імітаційної моделі, що описують статичні режими в п'яти групах спостережень. Розрахункові значення CI, UI, ЧСС, AT, що отримані за допомогою моделей, позначені крапками на рис. 2,б. Як видно з рисунків, модельні дані у всіх випадках досить добре відповідають клінічним.

Таким чином, у всіх розглянутих групах залежності CI(ЦВТ) та UI(ЦВТ) формувалися в результаті змін судинного опору та регуляторних змін тону вен, ЧСС і скоротливості серця, що були спрямовані на підтримання рівня AT у відповідно зі схемою артеріального барорефлексу.

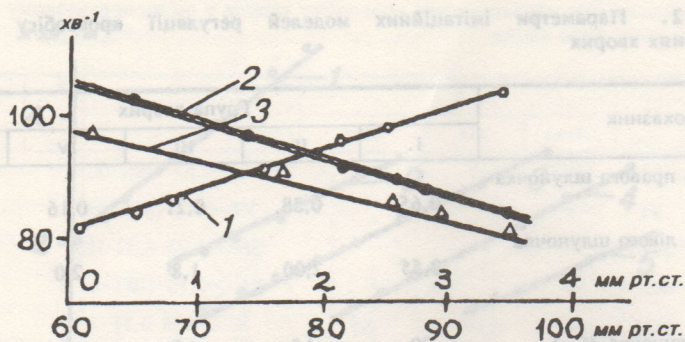


Рис. 3. Залежність частоти серцевих скорочень від центрального венозного тиску (1), артеріального тиску в I групі (2) і в V групі (3). Верхня горизонтальна шкала - центральний венозний тиск, нижня - артеріальний тиск.

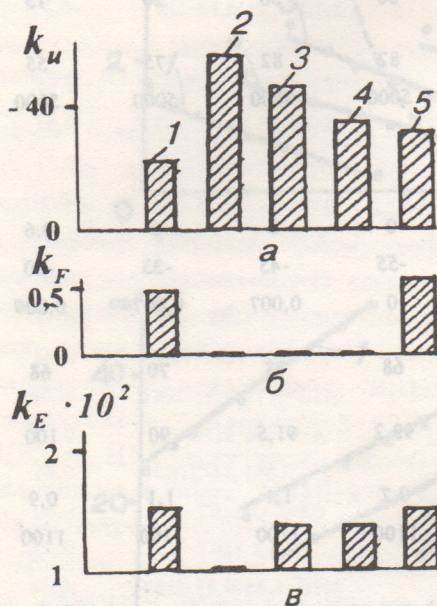


Рис. 4. Коефіцієнти підсилення регуляторних зв'язків ($k\alpha$) барорегулятора гемодинаміки: а - за тонусом системних вен (k_u); б - за частотою серцевих скорочень (ЧСС) (k_F); в - за скоротливістю (k_E); в п'яти групах спостережень. Розмірності $k\alpha$ - [розмірність α]/мм рт.ст. Розрахунки з допомогою математичної моделі.

Роль регуляторних змін ОЦК у різних групах була істотно різною. Як видно з рис. 4, а, чутливість цього фактора в першій групі спостережень, що характеризувалася найкращими характеристиками СІ(ЦВТ), УІ(ЦВТ), була найменшою ($k_u = -22$ см³/мм рт.ст.). Максимальною участь тонусу вен у підтримці АТ була у другій групі, де k_u становив -55,0 тобто був вищим, ніж у першій групі на 150 %. За цим k_u знижував-

ся в міру зміщення праворуч насосних характеристик серця і в п'ятій групі був вищим, ніж у першій лише на 36 %. Дві крайні групи були близькі також щодо участі змін ЧСС у регуляції АТ (рис. 4, б). У другій, третій та четвертій групах $k_F=0$, залежності ЧСС(АТ) були невірні.

Оскільки для першої групи встановлено вірогідний зв'язок між ЧСС і ЦВТ (див. табл. 1), можна припустити наявність регуляторного зв'язку типу рефлексу Бейнбріджа. Розрахунки показали, однак, що регуляція ЧСС за відхиленням АТ забезпечує у нашому випадку і адекватну клінічну залежність ЧСС(ЦВТ) (див. рис. 3).

На рис. 4, в наведено коефіцієнти підсилення регулятора за скоротливістю серця k_E . Максимальними значення k_E як і k_F були у

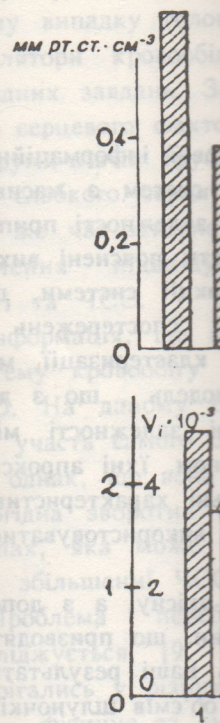


Рис. 5. Базові рівні скоротливості (C_v - в) п'яти групах і обстежених.

першій та п'ятій у другій групі -

Як видно з т УІ(ЦВТ) визначал функцій серця. (шлуночків для п ніж для лівого (б змін розрахованої АТ в систолу, що активності лівого

Значним було ружених об'ємів і ності шлуночків (рис. 5, в,) що п УІ (ЦВТ) (див. р шалася незмінною валася, в п'ятій і ного звороту. Зад незначно, становл

Таким чином, н групах вирішував

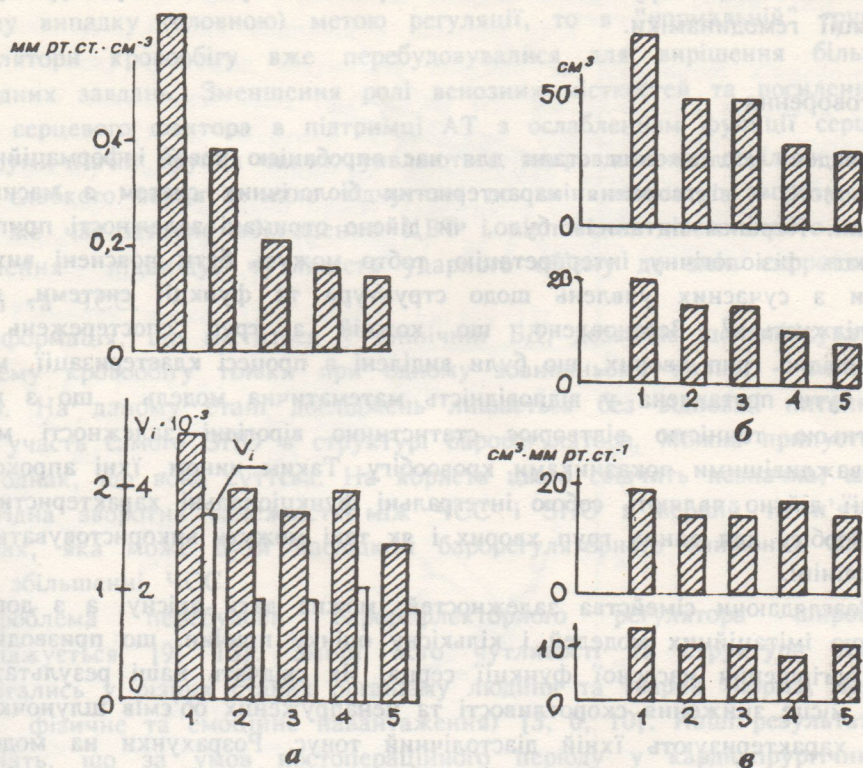


Рис. 5. Базові рівні скоротливості (E_0V_i , - а), діастолічні ненапружені об'єми (u , - б) та розтяжності (C_v - в) правого (верхня частина) і лівого (нижня частина) шлуночків серця в п'яти групах і обстежених (1,2,3,4,5). Розрахунки з допомогою математичної моделі.

першій та п'ятій групах. У третій і четвертій групах він був нижчим, у другій групі - дорівнював 0.

Як видно з табл. 2, зміщення праворуч залежностей $CI(ЦВТ)$, $UI(ЦВТ)$ визначалося істотним погіршенням систолічної і діастолічної функцій серця. Однак при помітному зниженні скоротливості обох шлуночків для правого воно було вдвічі більшим (близько 80 %), ніж для лівого (близько 40%) (рис. 5,а). Відзначимо тут відповідність змін розрахованої E_{20} поведінці V_m - середньої швидкості підвищення АТ в систолу, що використовувався у клініці, як показник скоротливої активності лівого шлуночка.

Значним було зменшення показників діастолічного тону - ненапружених об'ємів шлуночків u_{v1} та u_{v2} (рис. 5,б). Діастолічні розтяжності шлуночків (C_{v1} та C_{v2}) були вищими лише в першій групі (див. рис. 5,в,) що помітно збільшило крутизну залежностей $CI(ЦВТ)$, $UI(ЦВТ)$ (див. рис. 2,а). Розтяжність венозного русла (C_5 , C_6) лишалася незмінною у перших трьох групах, потім поступово знижувалася, в п'ятій групі істотно, сприяючи підтримці рівня АТ і венозного звороту. Задані рівні підтримки АТ (PA_0) у групах різнилися незначно, становлячи близько 70 мм рт.ст.

Таким чином, незалежно від стану серця і судин регулятор в усіх групах вирішував задачу підтримки АТ, використовуючи при цьому

різні комбінації керуючих впливів - серцевих і судинних факторів регуляції гемодинаміки.

Обговорення

Проведені дослідження стали для нас апробацією нової інформаційної технології відтворення характеристик біологічних систем з масивів даних. Першим питанням було, чи дійсно отримані залежності припускають фізіологічну інтерпретацію, тобто можуть бути пояснені виходячи з сучасних уявлень щодо структури та функції системи, що досліджується? Встановлено, що кожній з груп спостережень і відповідно груп хворих, що були виділені в процесі кластеризації, може бути поставлена у відповідність математична модель, що з достатньою точністю відтворює статистично вірогідні залежності між найважливішими показниками кровообігу. Таким чином, їхні апроксимації дійсно являють собою інтегральні функціональні характеристики кровообігу для даних груп хворих і як такі можуть використовуватися у клініці.

Розглядаючи сімейства залежностей, можна дати якісну, а з допомогою імітаційних моделей і кількісну оцінку причин, що призводять до погіршення насосної функції серця. Як свідчать наші результати, має місце зниження скоротливості та ненапружених об'ємів шлуночків, які характеризують їхній діастолічний тонус. Розрахунки на моделі показали, що провідну роль тут відіграють зміни насосної спроможності правого шлуночка (див. рис. 5). Це підтверджує клінічну важливість оцінки функції правого шлуночка серця, що була усвідомлена лише порівняно недавно [7, 11].

Важливою особливістю є паралельне зміщення характеристик праворуч при зниженні скоротливості серця (див. рис. 2,а,в). Кут нахилу залежностей $CI, UI(ЦВТ)$ не змінювався у всіх групах зі зниженою функцією серця, тому використання для її оцінки в експерименті та клініці відношення $\Delta CI/\Delta ЦВТ$ (крутизна кривих функції) та інших аналогічних показників, у т.ч. фракції викиду шлуночка (ФВ) за умов значних навантажень об'ємом може призводити до помилкових висновків. Мабуть, більш надійним показником, ніж ФВ, тут буде кінцево-систолічний об'єм шлуночка [5, 12].

Необхідною умовою адекватності моделей в усіх групах було включення до них барорегулятора, що забезпечував підтримку рівню АТ. При цьому, оскільки коефіцієнти підсилення регуляторних зв'язків (k_a) відрізнялися в різних групах, є підстави говорити про кількісну та структурну перебудову регулятора, яка характеризується певними закономірностями.

При порівнянні k_a в групах виявляються деякі цікаві співвідношення. Так, у всіх групах спостерігалась явно зворотна залежність між змінами параметрів серцевого (ЧСС, скоротливість) і судинного (ненапружений об'єм вен) факторів регуляції (див. рис. 4). Досить дивна близькість k_a в "кращій" (першій) та "гіршій" (п'ятій) групах, на наш погляд, пояснюється тим, що якщо в групах зі зни-

женою функцією серця в цьому випадку головними регуляторами кровообігу є складні завдання. Зокрема, в другій-п'ятій групах кид слабкого серця в той же час істотно повільніше підвищує частоту та ЧСС.

Інформація, що мала місце в системі кровообігу, є 3ПО. На даному етапі про участь самого 3ПО, однак, що вона вірогідна зворотна зв'язок в групах, яка може бути при збільшенні ЧСС.

Проблема перебудови досліджується [9], спостерігались у різних групах, фізичне та емоційне свідчать, що за умов хворих цей регулятор має можливість серця. При з урахуванням функцій

Наведені на рис. 1 підстави вважати, що в даному рисунку залежності демонструють ефект п'ять разів АТ під час відсутності регуляції цього, характеристики (див. рис. 6,б), за відповідь на зміни

Питання клінічної межі даної статті, прийняття рішень за показників, що визначають функціональні характеристики.

У той же час, методи статистичного аналізу рисини у різних групах. Перспективними в дослідженні спостережень поєднують статистичної стабілізації

женою функцією серця підтримка АТ могла бути єдиною (або у крайньому випадку головною) метою регуляції, то в "нормальній" групі регулятори кровообігу вже перебудовувалися для вирішення більш складних завдань. Зменшення ролі венозних місткостей та посилення ролі серцевого фактора в підтримці АТ з ослабленням функції серця в другій-п'ятій групах також уявляються виправданими, оскільки викид слабкого серця є мало відчутним до змін венозного звороту. В той же час істотне збільшення ЦВТ і відповідно діастолічного наповнення підвищує чутливість ударного об'єму до змін скоротливості та ЧСС.

Інформація, що міститься у клінічній БД, дозволяє ідентифікувати систему кровообігу тільки при одному зовнішньому впливі - змінах ЗПО. На даному етапі досліджень лишається без відповіді питання про участь самого ЗПО в структурі барорегулятора. Можна припустити, однак, що вона суттєва. На користь цього свідчить незначна, але вірогідна зворотна залежність між ЧСС і ЗПО в першій та п'ятій групах, яка може бути наслідком барорегуляторного зниження ЗПО при збільшенні ЧСС.

Проблема перебудови барорефлекторного регулятора широко досліджується [9, 13]. Зміни його чутливості та структури спостерігались у різних станах організму людини та тварин (норма, наркоз, фізичне та емоційне навантаження) [3, 6, 10]. Наші результати свідчать, що за умов постопераційного періоду у кардіохірургічних хворих цей регулятор функціонує навіть при погіршенні насосної спроможності серця. При цьому структура регуляторних впливів змінюється з урахуванням функціональних можливостей серця та судин.

Наведені на рис. 6 залежності АТ(ЗПО) та СІ(ЗПО) дають підстави вважати роль регуляції АТ досить значною. Як видно з даного рисунка залежності АТ(ЗПО) в усіх групах близькі і в цілому демонструють ефективність регулятора. Так, при збільшенні ЗПО у п'ять разів АТ підвищувався не більш як на 30 %, у той час як при відсутності регулятора АТ зросло б майже утричі. Як наслідок цього, характеристики СІ(ЗПО) в усіх групах також були близькими (див. рис. 6,б), забезпечуючи адекватні зміни серцевого викиду у відповідь на зміни запиту у кровопостачанні органів та тканин.

Питання клінічного застосування наших результатів виходять за межі даної статті. Відзначимо тільки можливість використання для прийняття рішень у післяопераційному періоді не лише значень показників, що вимірюються (як це робиться зараз), але також функціональних характеристик серцево-судинної системи та її регуляторів.

У той же час, сам підхід та інформаційна технологія, що поєднує методи статистичного та імітаційного моделювання, можуть бути корисними у різних галузях клінічних та експериментальних досліджень. Перспективними в цьому плані є ситуації, коли значний обсяг спостережень поєднується з великим розкидом даних, неможливістю достатньої стабілізації умов функціонування об'єкту досліджень, недо-

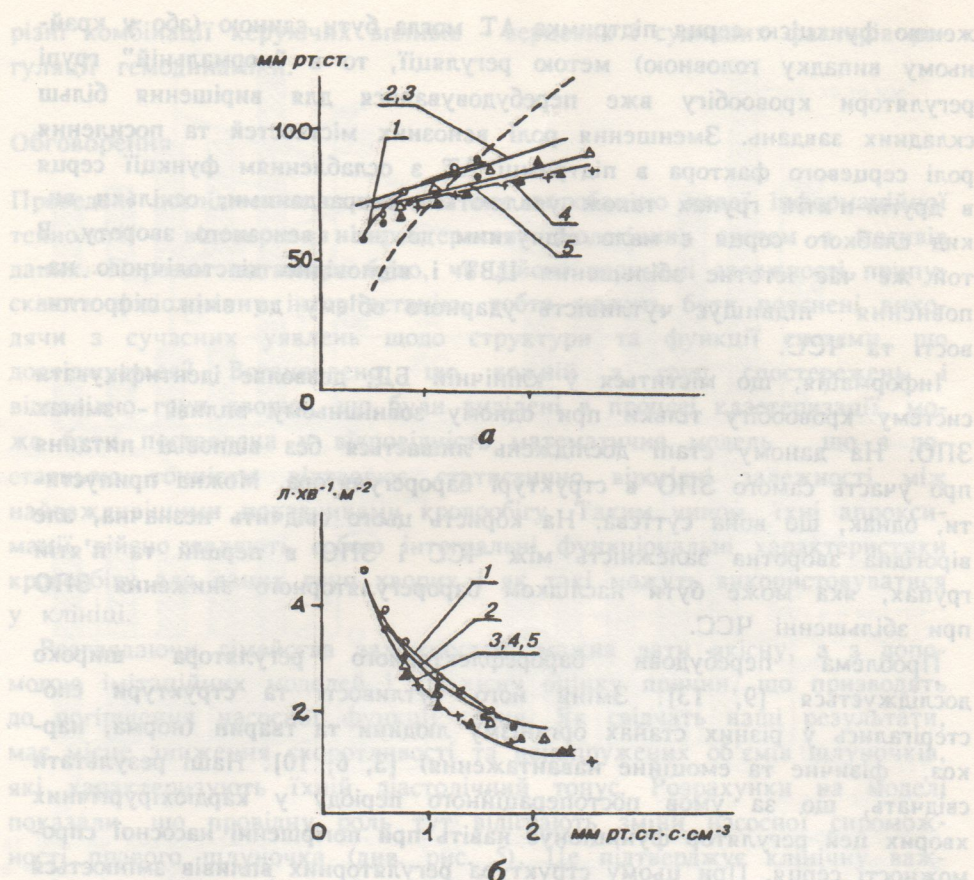


Рис. 6. Залежності артеріального тиску (а) та серцевого індексу (б) від загального периферичного опору за даними клінічних апроксимацій (лінії) та математичного моделювання (точки) в групах обстежених. Пунктирна лінія - модельна залежність для III групи у відсутності регулятора. Цифри на кривих - номери груп.

ступінстю для прямих вимірів багатьох параметрів і, відповідно, значною невизначеністю поведінки системи.

Додаток. Математична модель кровообігу

1. Серцево-судинну систему (ССС) представлено у вигляді замкненого ланцюга, що складається з восьми ланок: правого шлуночка серця ($j=1$), легеневої артерії та вен ($i=1,2$), лівого шлуночка ($j=2$), аорти, системних артерій та вен, полів вен ($i=3,4,5,6$). Визначалися величини середнього тиску (p_i), об'єму крові (v_i), кровотоку (q), серцевого (CI) та систолічного (UI) індексів в усталених режимах як функції параметрів, що характеризують скоротливу активність та діастолічну розтяжність шлуночків, резистивно-місткісні властивості артерій та вен, кровонаповнення ССС.

Для судинних ланок та серця у діастолу прийнято лінійну залежність $p-v$, яка визначається розтяжностями (C_i , C_{vi}) та ненапруженими об'ємами (u_i , u_{vi}). Кровотоки між ланками визначалися гра-

дієнтами тиску (протріавентрикулярних

Насосну функцію толічної залежності скоротливості (Е) та середньому тиску в теріях, аорті). Врахування тривалості серцевого та скоротливості се

Рівняння моделі

$$q = (C_{vj} \cdot P_{vj} + u_{vj})$$

$$q = (p_i - p_{i+1})/R_i,$$

$$p_i = (v_i - u_i)/C_i,$$

$$V = \sum_{i=1}^2 (V_{vj}) + \sum_{i=1}^6 (v_i)$$

$$V_{vj} = g_j + q \cdot T/2$$

$$g_j = P_{Aj}/E_j + V_d;$$

$$t_{dj} = \alpha \cdot T - \beta/E_j$$

$$P_{v1} = p_s = \text{ЦВД};$$

$$P_{A1} = p_1; P_{A2} = p_2$$

$$\text{СИ} = 0,06 \cdot q/S;$$

$$\text{УИ} = \text{СИ}/F;$$

$$\text{ОПС} = R_3 + R_4 +$$

$$R_5 + R_6 + R_7 + R_8$$

$$R_9 + R_{10} + R_{11} + R_{12}$$

$$R_{13} + R_{14} + R_{15} + R_{16}$$

$$R_{17} + R_{18} + R_{19} + R_{20}$$

$$R_{21} + R_{22} + R_{23} + R_{24}$$

$$R_{25} + R_{26} + R_{27} + R_{28}$$

$$R_{29} + R_{30} + R_{31} + R_{32}$$

$$R_{33} + R_{34} + R_{35} + R_{36}$$

$$R_{37} + R_{38} + R_{39} + R_{40}$$

$$R_{41} + R_{42} + R_{43} + R_{44}$$

$$R_{45} + R_{46} + R_{47} + R_{48}$$

$$R_{49} + R_{50} + R_{51} + R_{52}$$

$$R_{53} + R_{54} + R_{55} + R_{56}$$

$$R_{57} + R_{58} + R_{59} + R_{60}$$

$$R_{61} + R_{62} + R_{63} + R_{64}$$

$$R_{65} + R_{66} + R_{67} + R_{68}$$

$$R_{69} + R_{70} + R_{71} + R_{72}$$

$$R_{73} + R_{74} + R_{75} + R_{76}$$

$$R_{77} + R_{78} + R_{79} + R_{80}$$

$$R_{81} + R_{82} + R_{83} + R_{84}$$

$$R_{85} + R_{86} + R_{87} + R_{88}$$

$$R_{89} + R_{90} + R_{91} + R_{92}$$

$$R_{93} + R_{94} + R_{95} + R_{96}$$

$$R_{97} + R_{98} + R_{99} + R_{100}$$

$$R_{101} + R_{102} + R_{103} + R_{104}$$

$$R_{105} + R_{106} + R_{107} + R_{108}$$

$$R_{109} + R_{110} + R_{111} + R_{112}$$

$$R_{113} + R_{114} + R_{115} + R_{116}$$

$$R_{117} + R_{118} + R_{119} + R_{120}$$

$$R_{121} + R_{122} + R_{123} + R_{124}$$

$$R_{125} + R_{126} + R_{127} + R_{128}$$

$$R_{129} + R_{130} + R_{131} + R_{132}$$

$$R_{133} + R_{134} + R_{135} + R_{136}$$

дієнтами тиску ($p_i - p_{i+1}$) та опором кровотоку судин (R_i) або атріавентрикулярних клапанів у діастолу (R_v).

Насосну функцію шлуночків описано за допомогою кінцево-систолічної залежності тиск (p_{es}) об'єм (v), що включала показник скоротливості (E) та "мертвий об'єм" (v_d). Прийнято, що p_{es} дорівнює середньому тиску у прилеглий артеріальній ділянці (легеневих артеріях, аорті). Враховано пряму залежність тривалості діастолу (t_d) від тривалості серцевого циклу ($T=60/F$, де F частота серцевих скорочень) та скоротливості серця E .

Рівняння моделі CCC мають вигляд [5].

$$q = (C_{vj} \cdot P_{vj} + u_{vi} - P_{Aj}/E_j - v_d) \cdot (1 - \exp(-t_d/R_{vj} \cdot C_{vj})/T, \quad j=1,2;$$

$$q = (p_i - p_{i+1})/R_i, \quad i=1,3,4,5;$$

$$p_i = (v_i - u_i)/C_i, \quad i=1-6;$$

$$V = \sum_{i=1}^2 (V_{vj}) + \sum_{i=1}^6 (v_i) + \Delta V;$$

$$V_{vj} = r_j + q \cdot T/2; \quad j=1,2;$$

$$r_j = P_{Aj}/E_j + v_d; \quad j=1,2;$$

$$t_{dj} = \alpha \cdot T - \beta/E_1 - \gamma;$$

$$P_{v1} = p_s = \text{ЦВД}; \quad P_{v2} = p_2;$$

$$P_{A1} = p_1; \quad P_{A2} = p_3 = \text{АД};$$

$$\text{СИ} = 0,06 \cdot q/S;$$

$$\text{УИ} = \text{СИ}/F;$$

$$\text{ОПС} = R_3 + R_4 + R_5,$$

де V - загальний об'єм крові; v_v - середній об'єм крові у шлуночку, який обчислюється як півсума кінцево-діастолічного та r ; S - поверхня тіла; α, β, γ - константи. Індeksi i, j відносять величини до відповідних ділянок судинного русла та шлуночків, v - до серця в цілому.

2. Регулятор гемодинаміки. забезпечує підтримання заданого рівня АТ P_{A0} шляхом відповідних змін регульованих параметрів CCC (α) - F, E , ненапруженого об'єму вен u_5 , опору системних артерій R_4 та описується такими рівняннями:

$$\alpha = \alpha_0 + k_\alpha \cdot (P_{A0} - P_3); \quad 7$$

$$\alpha \in \{F, E, R_4, u_5\};$$

де α_0 - базові рівні α при $p_3 = P_{A0}$; k_α - коефіцієнти, що характеризують чутливість регулятора (коефіцієнти підсилення).

Прийнято, що регуляторні зміни скоротливості шлуночків пропорційні так, що $\Delta E_1 = 0,15 \Delta E_2$.

3. Вихідні чисельні значення параметрів моделі прийняті нами для норми кровообігу людини для серця:

Скоротливість шлуночка, мм рт.ст./см ³	
правого (E ₁₀)	0,51
лівого (E ₂₀)	2,55
Діастолічна розтяжність шлуночка, см ³ /рт.ст.	
правого (C _{v1})	15,0
лівого (C _{v2})	10,0
Ненапружений об'єм шлуночка, см	
правого (u _{v1})	70,0
правого (u _{v2})	30,0
Опір атриа-вентрикулярного клапана (R _{v1} , v ₂), мм рт.ст.-с/см ³	
	0,01
Коефіцієнти апроксимації, см ³ /мм рт.ст.	
α	0,88
β	0,028
γ	0,02

Значення параметрів для судин наведено в табл. 3. Нормальні рівні $V=5000$ мл, $F=72$ хв⁻¹, $S=1,73$ м². Розрахунки на моделі для цих значень параметрів дали такі величини показників гемодинаміки: $AT=96$ мм рт.ст., $ЦВТ=4.1$ мм рт.ст., $CI=3,3$ л·хв⁻¹·м², $UI=77$ см³/м².

4. Ідентифікація системи кровообігу. за даними клініки на основі наведеної моделі полягала у доборі для кожної групи таких величин $\alpha_0 \in \{E_{10}, E_{20}, F_0, R_{10}, u_{50}\}$, $k_\alpha \in \{k_E, k_F, k_u\}$, $P_{A0}, u_{vj}, C_{vj}, C_5 - C_6$ и V , які б забезпечували відповідність модельних характеристик клінічним, наведеним у табл. 1, у визначених для них межах. Решту параметрів моделі було прийнято незмінними, рівними наведеним у виводі та табл. 3.

Попередні комп'ютерні експерименти на моделі дозволили встановити ряд загальних властивостей CCC, що становлять інтерес для її системного аналізу та полегшують параметричну ідентифікацію. Розрахунки показали, що при відсутності регулятора ($k_\alpha=0$) зменшення ско-

Таблиця 3. Нормальні значення резистивно-місткісних параметрів математичної моделі судинного русла легеневого та системного кіл кровообігу

Ділянка (i)	Розтяжність (C _i), см ³ /мм рт.ст.	Ненапружений об'єм (u _i), см ³	Опір (R _i), мм рт.ст.-с/см ³
Легеневі артерії (1)	14,0	210	0,10
Легеневі вени (2)	26,0	580	0,01
Аорти (3)	0,6	40	0,05
Системні артерії (4)	1,6	80	0,90
Системні вени (5)	82,0	1100	0,04
Полі вени (6)	82,0	1100	0,01

ротливості шлуночка зводять до паралелі. Зміни кута нахилу із змінами діастолічної скоротливості серця, рівень АТ, залежними для некерова навкруги точки, ш (АД=РА₀), на кут (k_α).

G.V.Knyshov, B.L.Palets, E.

Characteristics of the heart and systemic circulatory reg

General properties of card in the cardiac surgery cl the methods of cluster shown, that in all five s cardiac (CI) and stroke by the variations of total (E) and heart rate (HR) approximately the same SI(CVP) in the groups w and diastolic tone of t components of AP regul approach and IT may be volume of observations is poor definition level of s

Institute of Cardiovascular Academy of Medical Scienc

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосов Н.М., Лищук 1969. - 160 с.
2. Енюков И.С. Методы, нансы и статистика,
3. Лиссова О.И., Палец 1977. - 157 с.
4. Настенко Е.А., Пале восстановления много ее математической бм
5. Палец Б.Л. Имитацион для и системной гемс
6. Цырлин В.А., Бравков эмоциональном напри 64, № 5. - С. 626-63.
7. Классификация и диаг ских моделей / Бура принт 83-87, 1983. -
8. Benigni R., Giuliani A. Physiol. - 1994. - 266

ротливості шлуночка та (або) ненапруженого діастолічного об'єму призводять до паралельного зміщення залежностей $CI(CVT)$ праворуч. Зміни кута нахилу цієї характеристики відбуваються однонаправлено із змінами діастолічної розтяжності шлуночка. При впливі на ЧСС, скоротливість серця та ОЦК пропорційного регулятора, який підтримує рівень АТ, залежності $CI(CVT)$, $UI(CVT)$, $ЗПО(CVT)$ порівняно з такими для некерованої системи обертаються проти стрілки годинника навкруги точки, що відповідає нейтральному положенню регулятора ($AD=PA_0$), на кут тим більший, чим більша чутливість регулятора (k_a).

G.V.Knyshov, B.L.Palets, E.A.Nastenko, V.B.Maximenko

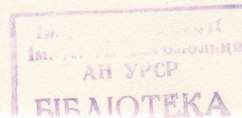
Characteristics of the heart pumping function and systemic circulatory regulation in the groups of cardiac surgery patients

General properties of cardiovascular system functioning in the groups of postoperative patients in the cardiac surgery clinic were studied using the information technology (IT), combined the methods of cluster and nonlinear regression analysis and computer simulation. It was shown, that in all five separated groups of observations (clusters) the direct dependency of cardiac (CI) and stroke (SI) indexes on central venouse pressure (CVP) was determined by the variations of total periferal resistance and reactions of venouse tone (u), contractility (E) and heart rate (HR), oriented on the stabilisation of mean aortic pressure (AP) on approximately the same level. Significant differences between the characteristics $CI(CVP)$, $SI(CVP)$ in the groups were determined by the level of E (especially of the right ventricle) and diastolic tone of the heart. Correlation of the cardiac (E,HR) and vascular (u) components of AP regulation changed correspondingly the heart functional state. Proposed approach and IT may be used in such clinical and experimental research where considerable volume of observations is combined with the great variation of data and, correspondingly, a poor definition level of system behavior.

Institute of Cardiovascular Surgery
Academy of Medical Sciences of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосов Н.М., Лищук В.А., Пацкина С.А. и др. Саморегуляция сердца / К.: Наук. думка, 1969. - 160 с.
2. Енюков И.С. Методы, алгоритмы, программы многомерного статического анализа. - М.: Финансы и статистика, 1986. - 232 с.
3. Лиссова О.И., Палец Б.Л., Береговский Б.А. Регуляция кровообращения. К.: Наук. думка, 1977. - 157 с.
4. Настенко Е.А., Палец Б.Л. Системный анализ клинических данных на основе алгоритмов восстановления многомерных функциональных характеристик системы кровообращения и ее математической бмодели // Кибернетика и системный анализ. - 1994. - № 5. - С.117-125.
5. Палец Б.Л. Имитационные модели в исследованиях саморегуляции насосной функции сердца и системной гемодинамики: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. - К., 1991. - 33.
6. Цырлин В.А., Бравков М.Ф., Бершадский Б.Г. Характер баро-рецепторных рефлексов при эмоциональном напряжении у бодрствующих животных. - Физиол. журн. СССР. - 1978. 64, № 5. - С. 626-633.
7. Классификация и диагностика острых нарушений кровообращения с помощью математических моделей / Бураковский В.И., Лищук В.А. - К.: Ин-т кибернетики АН УССР, препринт 83-87, 1983. - 29 с.
8. Benigni R., Giuliani A. Quantitative modeling and biology: the multivariate approach // Amer. J. Physiol. - 1994. - 266, № 5, Pt.2. - P. R1697-R1704.



9. Bishop V.S. Invited editorial on "Carotid baroreflex control of blood pressure and heart rate in men during dynamic exercise" // J. Appl. Physiol. - 1994. - 77, № 2. P. 491-492.
10. Holmberg M.J., Zuker I.H. Increased left ventricular pressure attenuate the baroreflex in unanesthetized dogs. - Amer. J. Physiol. - 1986. - 251, № 1, Pt.2. P. R23-R31.
11. Oldershaw R. Assessment of right ventricular function and its role in clinical practice // Brit. Heart J. - 1992. - 68, № 1. - P. 12-15.
12. Versprille A. Basic mechanisms and clinical consequences of cycle change in pulmonary blood flow and blood volume during mechanical ventilation // Europ. J. Anaesthesiol. - 1994. - 11, № 1. - P. 15-23.
13. Wilson M.F., Ninomiya I., Franz Y.N. Hypothalamic stimulation and baroreceptor reflex interaction on renal nerve activity. // Amer. J. Physiol. - 1971. - 221, № 6. - P. 1768-1773.

Київ. наук.-дослід. ін-т серцево-судинної хірургії
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 29.03.95

УДК 591.3:599.731.1:612.111

В.В.Снітинський, Г.Л.Анто

Вікові зміни активності в еритроїдних клітинах на ранніх стадіях

Исследовали возраст энергетического обмена «молодых», «зрелых» и «старых» эритроцитов, рожденных 1-, 3-, 5-дневными новорожденными. Активность пероксидазы в эритроцитах после рождения и в эритроцитах новорожденных гидродинамически и НАД-зависимой активности для «молодых» клеток. Активность пероксидазы является важным для стабильности эритроцита в ранней постнатальной жизни.

Вступ

Для з'ясування механізмів регуляції функції крові значна увага приділяється дослідженню еритроцитів новонароджених тварин. Як показано в [14], при високому рівні гіпоксії (O₂⁻) і гідроксидної активності (H₂O₂). При підвищенні активності клітин активуються пероксидази гемолізу. Еритроцити таких залежати від окислотної системи, вмісту [15]. У зв'язку з адаптивними змінами у новонароджених свиней, гемоглобін [9], ми досліджуємо функціонально зв'язані з віком різновікових популяцій на ранніх стадіях постнатального життя.

ISSN 0201-8489. Фізіол. журн.