

15. Gregoric I.D. Mechanical circulatory support in acute heart failure // Texas Heart Institute Journal. 2012. Vol. 39. Iss. 6. PP. 854-855.
16. Slaughter M.S., Pagani F.D., Rogers J.G., Miller L.W., Sun B., Russell S.D. et al. Clinical management of continuous-flow left ventricular assist devices in advanced heart failure // The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2010. Vol. 29. Iss. 4. PP. 1-39.
17. Kirklin J.K., Naftel D.C., Kormos R.L., Stevenson L.W., Pagani F.D., Miller M.A. et al. Fifth INTERMACS annual report: Risk factor analysis from more than 6,000 mechanical circulatory support patients // The Journal of Heart and Lung Transplantation. 2013. Vol. 32. Iss. 2. PP. 141-156.

Андрей Андреевич Галыстов,
 аспирант,
 Максим Валерьевич Денисов,
 инженер,
 Институт биомедицинских систем,
 ФГАОУ ВО «НИУ «Московский институт
 электронной техники»,
 г. Москва, г. Зеленоград,

Томас Грот,
 д-р наук, профессор,
 кафедры биомедицинских материалов,
 Институт фармацевтики,
 Междисциплинарный центр материаловедения,
 Галле-Виттенбергский университет
 имени Мартина Лютера,
 г. Галле, Германия,
 Дмитрий Викторович Тельшев,
 канд. техн. наук, доцент,
 Институт биомедицинских систем,
 ФГАОУ ВО «НИУ «Московский
 институт электронной техники»,
 г. Москва, г. Зеленоград,
 e-mail: galyastov@bms.zone

А.И. Сырбу, Г.П. Иткин, А.П. Кулешов, Н.А. Гайдай

Математическая модель нейрогуморальной регуляции системы кровообращения

Аннотация

Описана математическая модель большого круга кровообращения, учитывающая барорецепторную и гуморальную регуляцию частоты сердечных сокращений. Модель позволяет воспроизводить изменение основных гемодинамических параметров при моделировании различных физиологических состояний.

Введение

В последние десятилетия в клинической практике лечения терминальной сердечной недостаточности (ТСН) успешно внедрялась новая технология, основанная на применении экстракорпоральных и имплантируемых систем вспомогательного кровообращения (СВК) как моста к последующей трансплантации сердца. Вместе с тем остались малоизученными вопросы о взаимодействии этих систем с системой кровообращения в диапазоне физических нагрузок. Это касается также оценки взаимодействия донорского сердца с системой кровообращения блокировки нервного управления частотой сердечных сокращений в условиях физической нагрузки.

В настоящей статье построена математическая модель системы кровообращения с анализом фактора физической нагрузки с учетом оценки динамики кислородного долга в условиях нормы и при замене сердца трансплантатом. На следующих этапах планируется использование данной модели для исследования взаимодействия системы кровообращения в условиях ТСН и применения СВК при физической нагрузке для оптимизации режима работы СВК.

Цель статьи – построить математическую модель системы кровообращения человека, учитывающую влияние нейрогуморального фактора на ЧСС.

Материалы и методы

Для построения математической модели нами использовались основные элементы построенных ранее моделей [1]-[3] с введением дополнительных контуров регуляции ЧСС. Модель разработана в среде MATLAB Simulink с применением электрогидравлических аналогов. Модель описывает большой круг кровообращения в виде замкнутого контура, который со-

стоит из девяти модулей: желудочка (ЛЖ), предсердия (ЛП), аортальной (АО), периферической (П) и венозной (В) секций, а также коронарных сосудов (К) и барорецепторной регуляции (Б), контуров регуляции кислородного долга (O₂) и регуляции ЧСС – и позволяет получать основные гемодинамические параметры как для физиологической нормы, так и при сердечной недостаточности. Учет механизмов регуляции ЧСС возможен при использовании нескольких контуров с обратной связью с различными передаточными функциями. Функциональная схема разработанной модели представлена на рис. 1.

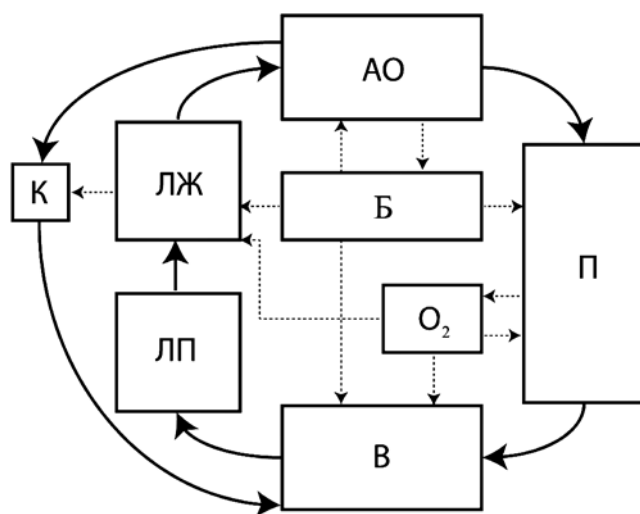


Рис. 1. Структурная схема математической модели, учитывающая механизмы регулирования ЧСС (пояснения – в тексте статьи)

Сплошными линиями на рис. 1 обозначено направление тока крови, пунктирные линии обозначают функциональные связи, определяющие влияния одного модуля на другой. Связь «O₂ – желудочек» описывает совокупное гуморальное влияние на ЧСС, связанное с кислородным долгом [4].

Модель позволяет оценивать основные гемодинамические характеристики [ЧСС, артериальное давление (АД), системный кровоток] при моделировании различных физиологических и патофизиологических состояний путем изменения параметров элементов, входящих в модель (проводимостей и емкостей сосудов).

Ниже приведены основные математические соотношения, характеризующие моделируемые элементы системы кровообращения.

Для описания изменения давления в левом желудочке $P(V)$ использовалось его представление в виде зависимости от функции эластичности [5]:

$$p(V) = n\{(V - V_{0lv})E_m - A \exp[B(V - V_{0lv})]\}e(t) + C \exp(kV) + D \exp(-IV) + E, \quad (1)$$

где n – коэффициент барорецепторного влияния; V – объем желудочка; V_{0lv} – ненапряженный объем желудочка; $e(t)$ – функция эластичности; E_m – максимальное значение эластичности; A, B, C, D, E, k, l – коэффициенты, рассчитанные на основе анализа экспериментальных данных. Уравнение (1) позволяет описать сердечный цикл в зависимости от сердечной фазы и степени наполнения желудочка. Значения параметров приведены в табл. 1. В скобках приведены значения, используемые для моделирования сердечной недостаточности.

Согласно [6], функция эластичности имеет следующий вид:

$$e(t) = \begin{cases} 0,5 \left(1 - \cos \frac{2\pi t_c}{2t_s} \right); & t \in \left[0, \frac{2t_s}{3} \right); \\ \cos \left(\frac{3\pi t_c}{2t_s} + \pi \right); & t \in \left[\frac{2t_s}{3}, t_s \right); \\ 0; & t \in [t_s, t_c], \end{cases}$$

где t_c – время сердечного цикла; t_s – продолжительность систоли; t – текущее время, изменяющееся от нуля до t_c .

Таблица 1

Основные параметры модели

Параметр	Значение	Параметр	Значение
Y_{ao} , мл/мм рт. ст.	10	A , мм рт. ст./мл	0,35
V_{an} , мл	200	B , 1/мл	0,02
V_{ao} , мл	400	C , мм рт. ст.	0,7
P_0 , мм рт. ст.	70	D , мм рт. ст.	1
L_{ao} , мм рт. ст. с ² /мл	0,007	k , 1/мл	0,017
A_{O_2} , %	20	l , 1/мл	0,03
Y_p , мл/мм рт. ст.	0,8	E , мм рт. ст.	1
G_{b0} , мм рт. ст./мл	0,005	E_m , мм рт. ст./мл	3,5
Y_{v0} , мл/мм рт. ст.	32	V_{vn} , мл	3000
G_{at} , мм рт. ст./мл	0,06	V_{v0} , мл	4300 (5000)
Y_{at} , мл/мм рт. ст.	25	V_{0lv} , мл	10

Коэффициент барорецепторного влияния описывается выражением [1]

$$n = n_0 + k_n \gamma,$$

где γ – барорецепторная регуляция.

Предсердие представляется в виде элемента с постоянной упругостью и проводимостью

$$G_{at} = G_{at0} = \text{const};$$

$$Q = (P_{ai} - P_{lv})Y_{at},$$

где Q – кровоток; G_{at} – упругость; P_{ai} – давление в предсердии; P_{lv} – давление в желудочке; Y_{at} – проводимость, которая описывается следующим уравнением:

$$Y_{at} = Y_{at0} + k_{at}P_{at},$$

где k_{at} – коэффициент пропорциональности.

Уравнения, описывающие кровоток через основные сосуды, имеют вид:

$$\dot{Q} = \frac{P_{ao} - P_p - \frac{Q}{Y_{ao}}}{L_{ao}};$$

$$Q_p = (P_p - P_v)Y_p;$$

$$Q_v = (P_v - P_{at})Y_v,$$

где Q_{at} – производная от кровотока в аорте по времени; P_{ao} , P_p , P_v – давления в аорте, периферических сосудах, венах соответственно; Y_{ao} , Y_p , Y_v – проводимости в аорте, периферических сосудах, венах соответственно; Q_p , Q_v – кровоток в периферических сосудах и венах соответственно.

Упругости сосудов вычисляются по следующим уравнениям:

$$G_{ao} = G_{ao0} + \gamma k_{ao};$$

$$G_p = G_{p0} + \gamma_p k_p;$$

$$G_v = G_{v0} + \gamma_v k_v,$$

где G_{ao0} , G_{p0} , G_{v0} – базовые значения упругостей аорты, периферических сосудов и вен соответственно; γ , γ_p – барорецепторная регуляция с соответствующими коэффициентами:

$$\gamma_p = T_\gamma \gamma,$$

где T_γ – передаточная функция, характеризующая задержку распространения нервного импульса.

Проводимости сосудов представлены в виде:

$$Y_{ao} = Y_{ao0} = \text{const};$$

$$Y_p = Y_{p0} + k_{yp} \gamma_p + k_{Dp} D_{o2};$$

$$Y_v = Y_{v0} + k_{yv} P_v + k_{Rv} R_{o2},$$

где Y_{ao0} , Y_{p0} , Y_{v0} – базовые значения проводимостей; D_{o2} и R_{o2} – долг и потребление кислорода соответственно.

Давление на каждом сосудистом участке и в предсердии записывается в виде

$$P_i = G_i \left[\int_0^T (Q_{in} - Q_{out}) dt + V_{i0} - V_{iu} \right],$$

где G_i – упругость участка; Q_i и Q_{out} – входной и выходной потоки соответственно; V_{i0} – начальный объем; V_{iu} – ненапряженный объем.

Уравнение, описывающее различные виды воздействия на ЧСС:

$$f = f_0 + T_{F\gamma}(\gamma - \gamma_0) + T_D D_{o2}, \quad (2)$$

где f_0 – базовая ЧСС; $T_{F\gamma}$, T_{at} , T_D – передаточные функции; γ – нервная регуляция; V_{at} – объем предсердия; D_{o2} – кислородный долг; γ_0 и V_{at0} – пороговые значения.

На основе данной величины рассчитывается значение продолжительности сердечного цикла

$$t_c = f^{-1}|_{t=0}.$$

Уравнения, описывающие кислородный контур [1]:

$$q_{o2} = Q(A - B)_{o2};$$

$$B_{O_2} = k_B \int_0^t (qO_2 - rO_2) dt;$$

$$D_{O_2} = k_D \int_0^t (rO_2 - qO_2) dt.$$

Результаты

На *рис. 2* показаны зависимости ЧСС от потребления кислорода, полученные на модели (сплошная линия), а также по усредненным значениям из двух экспериментальных работ [7],

[8], в которых измерялось изменение ЧСС и потребления кислорода при разных уровнях физической нагрузки.

В первом случае наибольшее отклонение составляет 24 %, во втором – 11 % без учета погрешностей экспериментальных данных. Полученная на модели зависимость хорошо согласуется с экспериментальными данными.

Общее гуморальное влияние описывается последним слагаемым в уравнении (2), которое обозначает суммарное воздействие на ЧСС при возникновении кислородного долга, опосредованное в первую очередь гормональным влиянием на сердце. На *рис. 3* представлены зависимости ЧСС от времени,

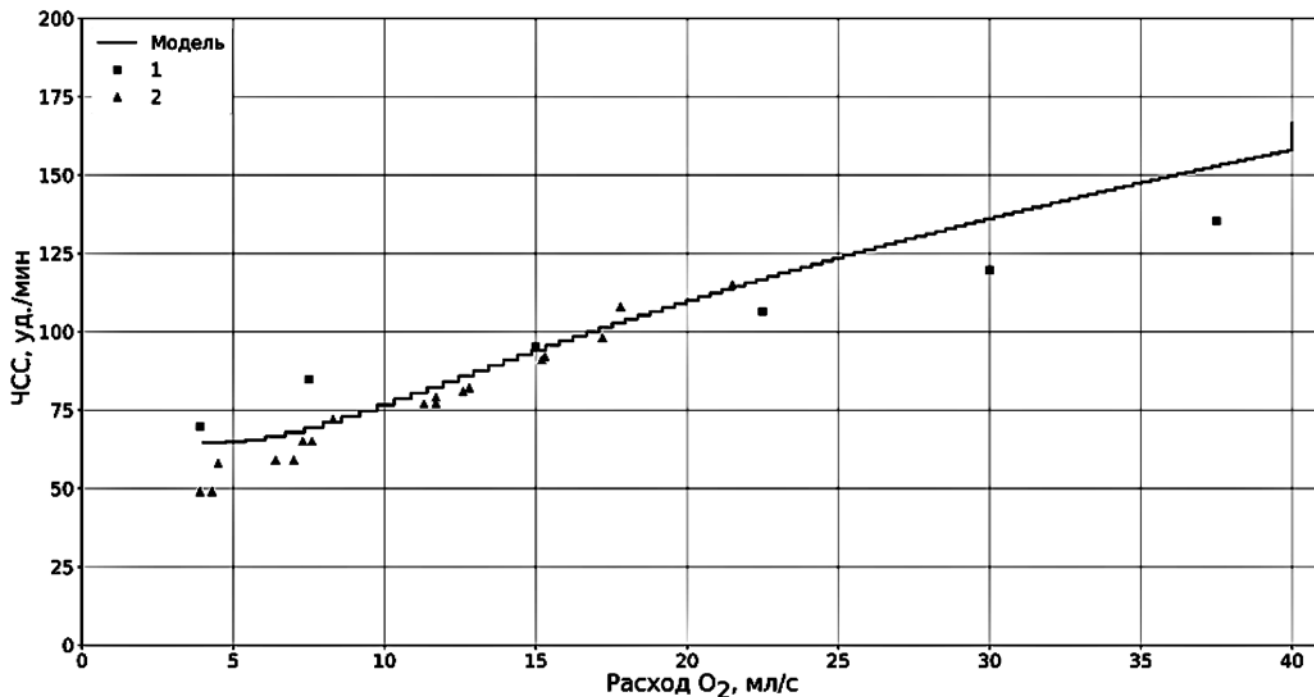


Рис. 2. Зависимости ЧСС от потребления кислорода, полученные на модели и в экспериментальных работах: 1 – [7]; 2– [8]

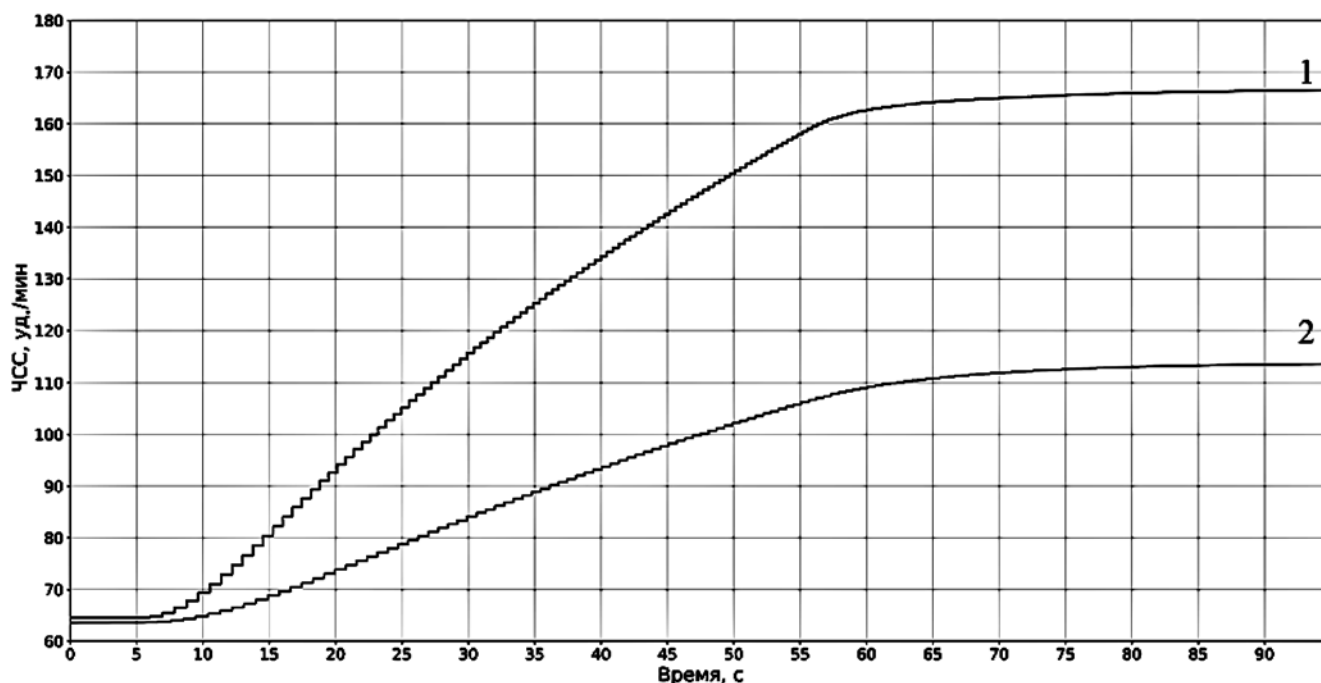


Рис. 3. Изменения ЧСС, полученные на модели при воспроизведении физической нагрузки на здоровом (1) и денервированном (2) сердце

полученные на модели при воспроизведении режима физической нагрузки на здоровом и денервированном сердце (эксперимент Дональда).

Зависимость 1 показывает изменение ЧСС при моделировании физической нагрузки посредством увеличения потребления кислорода (R_{O_2}). Зависимость 2 также получена при моделировании физической нагрузки, но при отсутствии нервной регуляции. Таким образом, ЧСС регулировалась только гуморальным фактором, т. е. воспроизводился эксперимент Дональда [9].

На рис. 4 показан график зависимости аортального давления от времени при увеличении потребления кислорода (физическая нагрузка). Полученные на модели зависимости имеют хорошие качественные и количественные соответствия экспериментальным данным [7], [8]. В частности, на рис. 4 пунктирными линиями обозначены огибающие (сверху и снизу) аналогичной зависимости, полученной на основе экспериментальных данных [7]. Огибающие построены по точкам, соответствующим средним значениям систолического и диастолического АД. При этом разброс значений указан на рис. 4 в виде вертикальных отрезков. Анализ данной зависимости свидетельствует о том, что полученная на модели динамика величин АД практически не выходит за рамки экспериментальных зависимостей.

Заключение

Разработана компьютерная математическая модель большого круга кровообращения человека на основе представления ССС в виде системы с сосредоточенными параметрами в рамках подхода, основанного на электрогидравлической аналогии, учитывающая механизмы регулирования ЧСС. Модель позволяет получать зависимости основных гемодинамических характеристик ССС (АД, УО желудочка, ЧСС и др.) от потребления кислорода, периферического сопротивления сосудов, функционального состояния желудочка и ряда других параметров, что дает возможность воспроизводить различные физиологические состояния: сердечную недостаточность, физическую нагрузку, кровопотерю и переливание крови и др. Дальнейшее развитие связано с моделированием взаимодействия СВК и системы кровообращения.

Список литературы:

1. Иткин Г.П. Разработка и исследование систем управления протезами сердца с помощью математического моделирования / Автореф. дис. канд. техн. наук. – М., 1974.
2. Солодяников Ю.В. Элементы математического моделирования и идентификация кровообращения. – Самара, 1994. С. 5-15.
3. Прошин А.П., Солодяников Ю.В. Математическое моделирование системы кровообращения и его практические применения // Автоматика и телемеханика. 2006. Т. 2. С. 174-188.

4. Rushmer R.F. Cardiovascular Dynamics // Academic Medicine. 1961. Vol. 36. № 6. P. 742.
5. Ferrari G., De Lazzari C., Mimmo R., Tosti G., Ambrosi D. A Modular Numerical Model of the Cardiovascular System for Studying and Training in the Field of Cardiovascular Physiopathology // Journal of Biomedical Engineering. 1992. Vol. 14. № 2. PP. 91-107.
6. Gohean J.R., George M.J., Pate T.D., Kurusz M., Longoria R.G., Smalling R.W. Verification of a Computational Cardiovascular System Model Comparing the Hemodynamics of a Continuous Flow to a Synchronous Valveless Pulsatile Flow Left Ventricular Assist Device // ASAIO Journal. 2013. Vol. 59. № 2. P. 107.
7. Karvonen J., Vuorimaa T. Heart Rate and Exercise Intensity During Sports Activities // Sports Medicine. 1988. Vol. 5. № 5. PP. 303-311.
8. Miyai N., Arita M., Miyashita K., Morioka I., Shiraishi T., Nishio I. Blood Pressure Response to Heart Rate During Exercise Test and Risk of Future Hypertension // Hypertension. 2002. Vol. 39. № 3. PP. 761-766.
9. Donald D.E., Shepherd J.T. Initial Cardiovascular Adjustment to Exercise in Dogs with Chronic Cardiac Denervation // American Journal of Physiology-Legacy Content. 1964. Vol. 207. № 6. PP. 1325-1329.

Арсений Иванович Сырбу,
магистр, аспирант 3 курса,
кафедра физики живых систем,
ФГАОУ ВО «Московский физико-технический
институт (национальный исследовательский
университет)»,
Георгий Пинкусович Иткин,
д-р биол. наук, профессор, зав. лабораторией,
Аркадий Павлович Кулешов,
канд. биол. наук, ст. научный сотрудник,
лаборатория биотехнических систем,
ФГБУ «Национальный медицинский
исследовательский центр трансплантологии
и искусственных органов им. акад. Шумакова»
Министерства здравоохранения
Российской Федерации,
Наталья Андреевна Гайдай,
канд. техн. наук, доцент,
кафедра «Управление качеством и сертификация»,
ФГБОУ ВО «Московский авиационный
институт (национальный исследовательский
университет)»,
г. Москва,
e-mail: s_arseniy@outlook.com

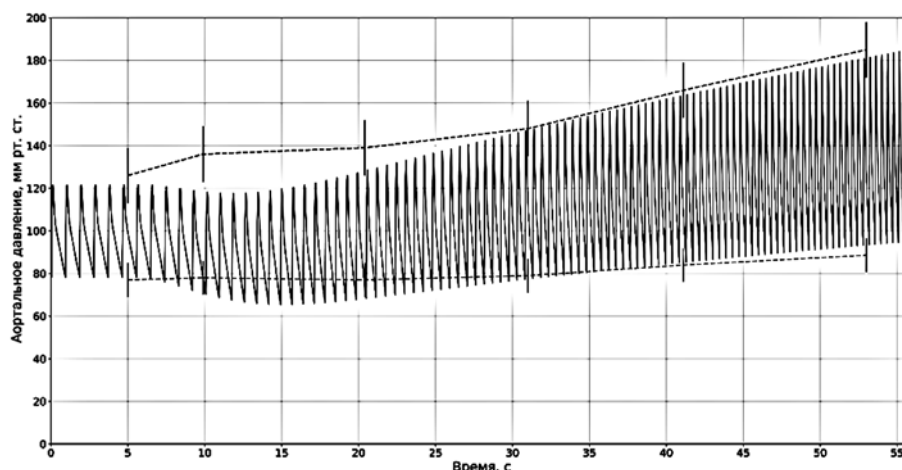


Рис. 4. Изменение аортального давления при моделировании физической нагрузки