

УДК 612.13:612.181.6

**РОЛЬ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ СКЛАДОВОЇ У ФОРМУВАННІ ПОКАЗНИКІВ  
АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ОРГАНІЗМУ ЛЮДИНИ****Настенко Є.А., Максименко В.Б., Янчук П.І., Кравчук О.А.,  
Молід О.І., Соркін В. Д., Роєнко О.В., Агеєва О.Ю.***Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова,  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка,  
Національний технічний університет України НТУУ «КПІ»*

Надійшла до редакції 25.03.2009

Взаємодія капілярного і системного кровотоку була досліджена на клітинно-автоматній моделі капілярної мережі. Результати показали, що в залежності від зміни величини системного кровотоку і метаболічного запиту організму співвідношення систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ) можуть істотно змінюватися. Результати теоретичних досліджень співставлені із результатами моніторингу АТ у 62 дорослих пацієнтів в 1-2 добу після операцій на відкритому серці, а також у 6 здорових осіб. Методом кластеризації отримано 4 типи співвідношень систолічного та діастолічного АТ, що відповідали різним станам кровообігу. Показана інформативність індивідуальних моніторингових записів артеріального тиску у здорових осіб і у хворих кардіохірургічного профілю.

**Ключові слова:** артеріальний тиск, моніторинг, клітинно-автоматне моделювання.

**ВСТУП**

Дослідження коливань капілярного кровотоку за допомогою клітинно-автоматних (КА) моделей показало його подібність до форми викиду крові із лівого шлуночка (ЛШ) серця [1,2]. Це дозволило припустити та піддати модельній перевірці можливість синхронізації капілярного та системного кровотоку. Тим більше, що критично самоорганізовані системи, якою є і система мікроциркуляції, є вкрай чутливими до зміни зовнішніх та внутрішніх умов функціонування [3].

Метою даної роботи було вивчення впливу мікроциркуляторної складової у формуванні показників артеріального тиску за допомогою моделювання та співставлення його результатів із емпіричними даними.

Зазвичай систему кровообігу представляють у вигляді послідовно сполучених підсистем: лівого серця як насосу, розподільчої (артеріальної) системи, обмінної системи (капіляри та артеріо-венозні шунти) та колекторної (венозної) системи, сполученої із правим серцем [1].

Співвідношення артеріального тиску (АТ), зокрема, діастолічного (АТД) до систолічного (АТС):  $p_1 = \text{АТД}/\text{АТС}$  та пульсового (АТп = АТС - АТД) до діастолічного:  $p_2 = (\text{АТС} - \text{АТД})/\text{АТД}$ , є високо стабільними і, на думку одних авторів [4,5], є

близькими до пропорції золотого перерізу ( $\varphi = 0,618\dots$ ), на думку інших [6] – близькими до величини  $(1 - 1/e) = 0,632\dots$ , де  $e$  – основа натуральних логарифмів. Це цілком відповідає результатам і наших попередніх досліджень.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ**

За допомогою інвазивних катетерних методів в ранньому післяопераційному періоді та неінвазивним осцилометричним методом здійснено послідовні моніторингові клінічні виміри артеріального тиску (АТ), інших показників кровообігу.

1. *Моніторингове обстеження хворих в РПО.* Використані моніторингові записи ЧСС, інвазивних вимірів систолічного й діастолічного АТ у 62 хворих в перші дві доби після ПКС та/або АКШ. Частота вимірювання показників – кожні 5 хв. Тривалість моніторингу – 12...48 годин.

Всі відомості подані далі це клінічні дані зареєстровані у дорослих пацієнтів після операцій із штучним кровообігом.

2. *Моніторингові вимірювання АТ у практично здорових осіб.* АТ реєструвався осцилометричним методом кожні 30-60 хвилин. Здійснено 579 вимірювань АТ, проведених у два етапи у 6 обстежених. Досліджені функціональні патерни АТ при фізичних і психоемоційних навантаженнях, а

також в умовах сну або відпочинку.

Для виявлення зв'язку показників АТ між собою застосовано нелінійні регресійні моделі у вигляді ступеневих поліномів та обчислено коефіцієнти детермінації для кількісної оцінки якості побудованих статистичних моделей.

Для дослідження функціональних зв'язків показників застосовували спеціальний метод кластерного аналізу [7]. Якість відтворення залежностей оцінювалась за величиною коефіцієнту детермінації.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

### Теоретичні дослідження із застосуванням математичного моделювання.

Щоб глибше зрозуміти можливу роль мікроциркуляторної складової стабільних у формуванні співвідношень показників артеріального тиску, ми вдалися до математичного моделювання.

Перерозподіл шунтового та капілярного кровотоку відбувається на рівні мікроциркуляторної мережі. Більшість робіт з моделювання кровообігу дотепер розглядають капілярну складову периферичного опору як постійну величину, не враховуючи циклічну роботу капілярів. Однак, навіть у стані спокою, через мережу обмінних капілярів проходить не менш, ніж 40% крові [8], тому коливання її опору, викликані циклічними функціонуванням капілярів, можуть бути досить значними.

Вивчення цих закономірностей було проведене із застосуванням математичної моделі – масообмінного клітинного автомата (КА), в якому капілярний кровотік визначається змінами метаболічної активності тканин [1,2].

Ми вважали, що розподільча функція периферичної артеріальної системи є неушкодженою, тобто всі капіляри із однаковою ймовірністю можуть бути забезпечені кровотоком.

#### *Вирішувальні правила клітинного автомату*

У моделі були реалізовані такі вирішувальні правила. КА є нескінченною (замкненою в тор) матрицею клітин, що моделюють клітини тканини, які з постійною швидкістю, різною в кожному обчислювальному експерименті, споживають кисень. Серед них рівномірно, із заданим кроком, розподілені клітини, що моделюють капіляри.

Капіляр відкривається, коли середній вміст кисню у восьми безпосередньо прилеглих до нього клітинах менший за деяке порогове значення. При цьому відбувається обмін киснем та тканинними метаболітами через стінку капіляру.

Капіляр закривається, коли середній вміст кисню в прилеглих до нього клітинах стає вищим іншого порогу, більшого за попередній.

Тобто, в моделі враховані реакції окремих

капілярів на накопичення вазоділяторних метаболітів, а також рівень метаболічної активності тканинних клітин.

Перевірка принципової можливості синхронізації капілярного та системного кровотоку була здійснена на моделі КА наступним чином. Ми додатково до попередніх ввели умову, що кількість капілярів, які можуть функціонувати одночасно протягом систоли, спочатку зростає, потім знижується синхронно із поточними змінами величини АТ. Під час діастолі ця кількість вважалась постійною.

### Результати КА-моделювання

Отримано такі режими, рис. 1. Для порівняння результатів між собою ми застосували патерн золотого перерізу  $p_1 = \text{АТД}/\text{АТС}$ , відносно якого можуть змінюватися співвідношення показників систолічного (АТС) та діастолічного (АТД) артеріального тиску.

При мінімальних значеннях метаболічного запиту тканин (наприклад, стан основного обміну, глибокий наркоз) синхронізація була відсутньою, рис. 2, а.

При зависокому серцевому викиді (гіпердинамія, стрес), рис. 2, б, великі групи капілярів закриваються передчасно, до закінчення систоли. Це призводить до стрибкоподібного зростання периферичного опору та виникнення додаткових гідродинамічних навантажень у судинній системі, і може бути одним із можливих біофізичних механізмів пошкодження артеріальної судинної системи, зокрема, при стресі.

У нормальному режимі функціонування СК, рис. 2, в, капілярний кровотік повторює системний систолічний. Наприкінці систоли відбувається масове закриття капілярів, синхронізоване з падінням АТ.

При критично зниженому серцевому викиді, рис. 2, г, частина капілярів в кінці систоли не закривається. Це призводить до падіння загального периферичного опору і зменшенню діастолічної складової АТ (АТД), тобто, викликає порушення симетрії АТ у вигляді зменшення відношення  $p_1 = \text{АТД}/\text{АТС}$  за рахунок зниження АТД. Така ситуація добре відома при хронічній недостатності кровообігу, в т.ч. пов'язаній з віковими пошкодженнями судинної системи. У клініці така ситуація відповідає ГСН і падінню артеріального тиску внаслідок надмірного накопичення вазоділяторних тканинних метаболітів. Очевидно, що у регуляторних станах, зображених на рис. 2, а, в співвідношення при стресі, зависокому периферичному опорі  $p_1$  перевищує величину  $\phi$ , рис. 2, б.

При недостатності кровообігу  $p_1 = \text{АТД}/\text{АТС}$  є меншим за величину золотого пропорції  $\phi$ , рис. 2, г.

Відновлення інваріантних патернів золотого перерізу показників артеріального тиску може бути діагностичним критерієм припинення паралельної перфузії або допоміжного кровообігу, як свідчення відновлення вазомоторних функцій

мікроциркуляторної мережі та гармонійної взаємодії серця і артеріальної системи.

Отримані результати показують, що зміни рівня задоволення метаболічного запиту тканин перш за все впливають на величину діастолічного АТ.

Зміни систолічного, ймовірно, більше пов'язані із вазомоторною активністю гладеньком'язових артеріальних судин, однак їх дослідження не було метою даної роботи і в ній не розглядалося.

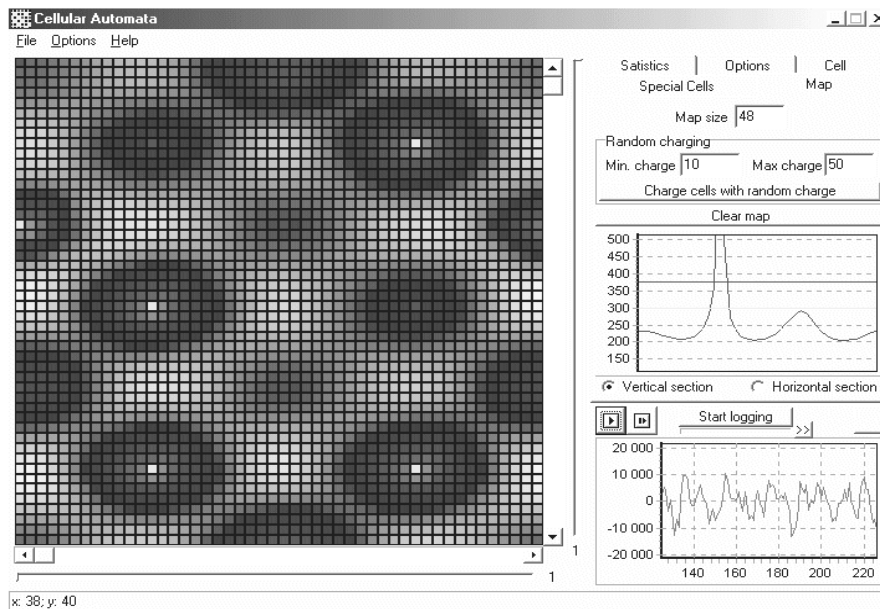


Рис.1. Загальний вигляд клітинного автомату.

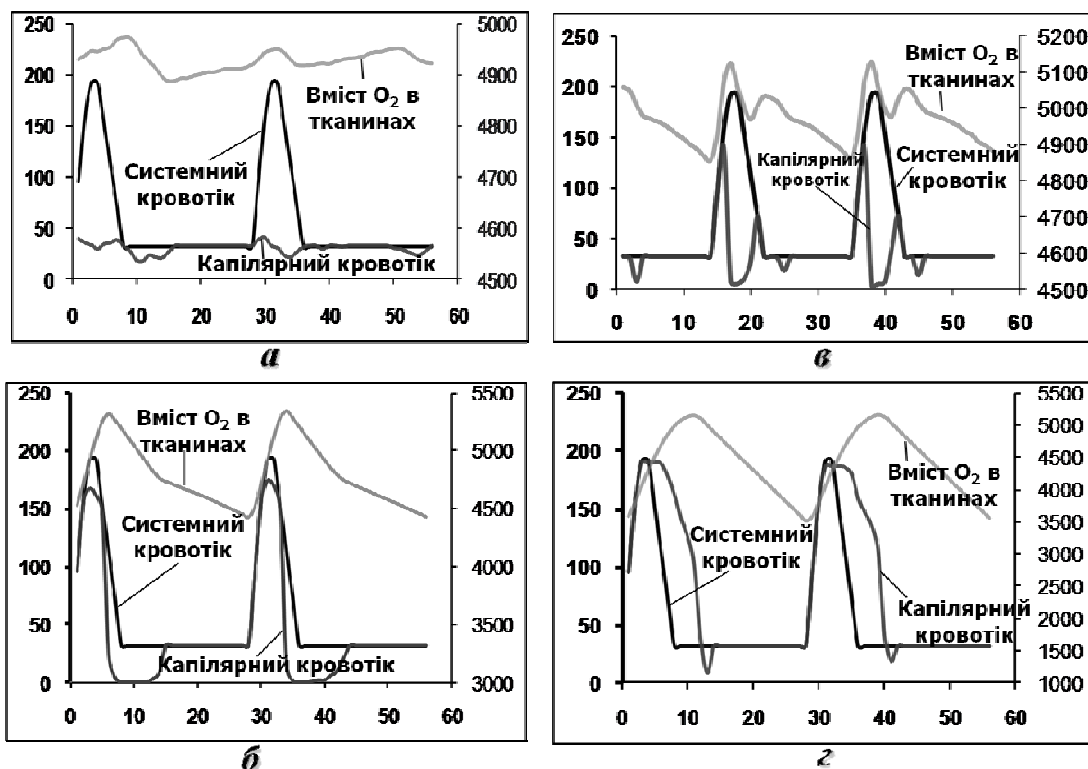


Рис. 2. Варіанти взаємодії системного та капілярного кровотоку за результатами математичного моделювання: а – у стані спокою; б – при зависокій продуктивності серця; в – нормальна синхронізація системного та капілярного кровотоку; г – гостра недостатність кровообігу, що спричиняє тканинну гіпоксію.

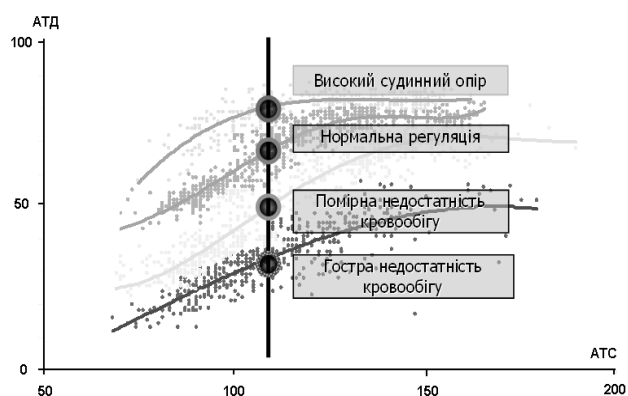


Рис. 3. Співвідношення артеріального тиску при різних станах кровообігу. Пояснення в тексті.

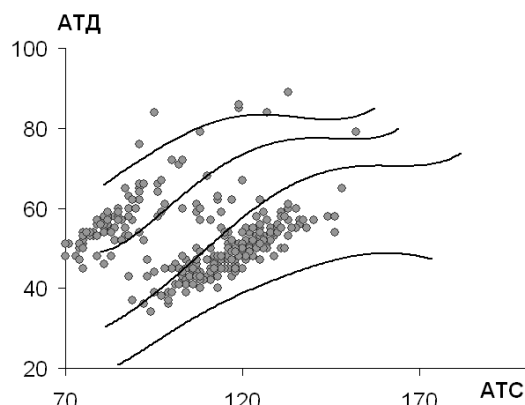


Рис.4. Успішна корекція гострої недостатності кровообігу в ранньому післяопераційному періоді. Результати інвазивного моніторингу АТ.

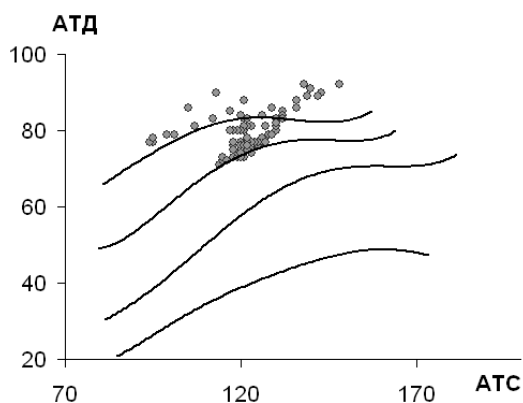


Рис. 5. Добовий неінвазивний моніторинг пацієнта із артеріальною гіпертензією.

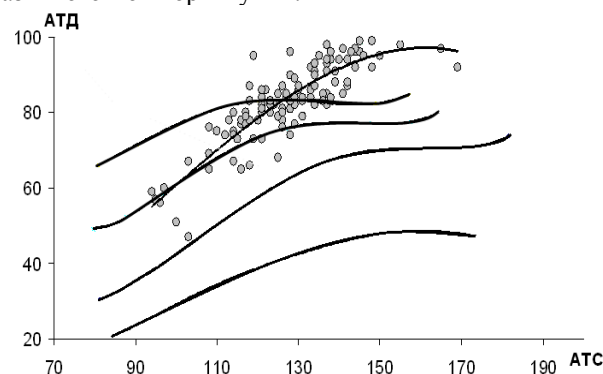


Рис. 6. Добовий неінвазивний моніторинг практично здорової людини в умовах психофізичних навантажень.

### Аналіз емпіричних даних

Результати моделювання дозволили припустити, що варіації накопичення тканинних метаболітів можуть зумовлювати істотні добові варіації діастолічного артеріального тиску. Тобто, при фіксованому рівні систолічного АТ мають спостерігатись суттєві зміни діастолічного.

Тому ми звернули увагу на співвідношення АТД(АТС), отримані в результаті моніторингу хворих та здорових осіб. Виявилось, що типовими співвідношеннями АТД(АТС) є S-подібні залежності. Для об'єктивації найбільш типових співвідношень ми застосували спеціальний метод кластерного аналізу [7]. Було отримано чотири типи взаємозв'язку, рис.2а. Вони можуть бути інтерпретовані наступним чином: 1 – гостра недостатність кровообігу із вторинною тканинною гіпоксією; 2 – помірна недостатність кровообігу із незначним зниження периферичного судинного опору; 3 – нормальна регуляція; 4 – підвищений периферичний судинний опір (артеріальна гіпертензія, або стрес-регуляція із надлишковим кровотоком тощо), рис.3.

Правомірність такої інтерпретації співвідношень АТД(АТС) підтверджується проведеними нами пробами із фізичним навантаженням, зокрема, пробами із присіданнями, а також дослідженнями коливань периферичної пульсової хвилі неінвазивними

денситометричними методами.

Переміщення показників АТ уздовж кожної кривої може свідчити про зміни метаболічного запиту організму, а переміщення з однієї залежності на іншу – про зміни умов його задоволення внаслідок корекції кровообігу або його патологічних змін.

Значні варіації діастолічного артеріального тиску при фіксованому систолічному добре відповідають результатам теоретичних досліджень із застосуванням КА-моделювання.

На наступному етапі ми піддали індивідуальні співвідношення АТД(АТС) у хворих із гострою недостатністю кровообігу після операцій на відкритому серці, у здорових осіб та у хворих на артеріальну гіпертензію.

Далі покажемо результати застосування даного підходу до індивідуальних моніторингових кривих артеріального тиску.

На рис 4. показано як внаслідок успішної терапії показники АТ почали групуватися навколо більш високої залежності АТД(АТС), яка відповідає нормальній регуляції кровообігу.

На рис.5 показані результати добового неінвазивного моніторингу АТ пацієнта з артеріальною гіпертензією. Видно, що показники групуються біля верхньої кривої і мало змінюються протягом часу моніторингу.

Отримані результати дослідження емпіричних даних та математичного моделювання дозволяють глибше зрозуміти механізми формування стабільних співвідношень показників артеріального тиску, зрозуміти їх інформативність та придатність (ефективність) для застосування при корекції порушень кровообігу, зумовлених чинниками різної природи.

#### Аналіз емпіричних даних

Результати моделювання дозволили припустити, що варіації накопичення тканинних метаболітів можуть зумовлювати істотні добові варіації діастолічного артеріального тиску. Тобто, при фіксованому рівні систолічного АТ мають спостерігатись суттєві зміни діастолічного.

Тому ми звернули увагу на співвідношення АТД(АТС), отримані в результаті моніторингу хворих та здорових осіб. Виявилось, що типовими співвідношеннями АТД(АТС) є S-подібні залежності. Для об'єктивації найбільш типових співвідношень ми застосували спеціальний метод кластерного аналізу [7]. Було отримано чотири типи взаємозв'язку, рис.2а. Вони можуть бути інтерпретовані наступним чином: 1 – гостра недостатність кровообігу із вторинною тканинною гіпоксією; 2 – помірна недостатність кровообігу із незначним зниження периферичного судинного опору; 3 – нормальна регуляція; 4 – підвищений периферичний судинний опір (артеріальна гіпертензія, або стрес-регуляція із надлишковим кровотоком тощо), рис.3.

Правомірність такої інтерпретації співвідношень АТД(АТС) підтверджується проведеними нами пробами із фізичним навантаженням, зокрема, пробами із присіданнями, а також дослідженнями коливальних периферичної пульсової хвилі неінвазивними денситометричними методами.

Переміщення показників АТ уздовж кожної кривої може свідчити про зміни метаболічного запиту організму, а переміщення з однієї залежності на іншу – про зміни умов його задоволення внаслідок корекції кровообігу або його патологічних змін.

Значні варіації діастолічного артеріального тиску при фіксованому систолічному добре відповідають результатам теоретичних досліджень із застосуванням КА-моделювання.

На наступному етапі ми піддали індивідуальні співвідношення АТД(АТС) у хворих із гострою недостатністю кровообігу після операцій на відкритому серці, у здорових осіб та у хворих на артеріальну гіпертензію.

Далі покажемо результати застосування даного підходу до індивідуальних моніторингових кривих артеріального тиску.

На рис 4. показано як внаслідок успішної терапії

показники АТ почали групуватися навколо більш високої залежності АТД(АТС), яка відповідає нормальній регуляції кровообігу.

На рис.5 показані результати добового неінвазивного моніторингу АТ пацієнта з артеріальною гіпертензією. Видно, що показники групуються біля верхньої кривої і мало змінюються протягом часу моніторингу.

## ВИСНОВКИ

Отримані результати дослідження емпіричних даних та математичного моделювання дозволяють глибше зрозуміти механізми формування стабільних співвідношень показників артеріального тиску, зрозуміти їх інформативність та придатність (ефективність) для застосування при корекції порушень кровообігу, зумовлених чинниками різної природи.

## Література

1. *Настенко Є.А.* Закономірності самоорганізації та регуляції кровообігу людини: Автореф. дис. ... докт. біол. наук: Спец. 03.00.02, Київськ. Нац. унів. ім. Т. Шевченка. – 37 с.
2. *Maksymenko V., Nastenko E., Belov Yu., Kravchuk A.* Modeling of complex behaviour of the microvascular arterial network with cellular automata // *Mathem. Modeling & Computing in Biology and Medicine. 5th ESMTB Conference 2002.* – Ed. By V. Capasso. – MIRIAM. – Italy. – P. 227-234.
3. *Юсупов Р.М., Полонников Р.И.* Телемедицина - новые информационные технологии на пороге XXI века.-Санкт-Петербург.- 1998. – 490 с.
4. *Цветков В.Д.* Сердце, «золотое сечение» и симметрия. // Пушино: ПНЦ РАН, 1997.-170 с.
5. *Кнышов Г.В., Настенко Е.А., Паламарчук Б.И., Палец Б.Л., Буркот А.Н., Лукошкина Т.А., Рысин С.В.* Инварианты золотого сечения в соотношениях показателей артериального давления при нормальных и патологических состояниях системы кровообращения // *Щорічн. наук. праць Асоц. серцево-судинних хірургів України.* – 2002. – вип. 10. – С. 121-125.
6. *Бочков В.Г.* Многовариантность регулирования в биологических системах и новые физиологические константы: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук: Спец. 05.13.09 // АН УССР. - Институт кибернетики. - Киев. - 1986. - 16 с.
7. *Nastenko E.A.* The use of Cluster Analysis for Partitioning Mixtures of Multidimensional Functional Characteristics of Complex Biomedical Systems // *J. of Automation and Information Sciences.*– 1996. – Vol. 28. – N 5-6. – P. 77-83.
8. *Физиология дыхания. В сер. „Руководство по физиологии”.*-Л., Наука,1973. - 352 с.

---

**РОЛЬ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ В ФОРМИРОВАНИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ОРГАНИЗМА ЧЕЛОВЕКА**

**Настенко Е.А., Максименко В.Б., Янчук П.И., Кравчук О.А., Молид О.И., Соркин В. Д., Роечко О.В., Агеева О.Ю.**

Взаимодействие капиллярного и системного кровотока было исследовано на клеточно-автоматной модели капиллярной сети. Результаты показали, что в зависимости от изменения величины системного кровотока и метаболического запроса соотношения систолического и диастолического артериального давления (АД) могут существенно изменяться. Результаты теоретических исследований сопоставлены с результатами мониторинга АД у 62 взрослых пациентов в 1-2 сутки после операций на открытом сердце, а также у 6 здоровых лиц. Методом кластеризации получены 4 типа соотношений систолического и диастолического АД, соответствующие различным состояниям кровообращения. Показана информативность индивидуальных мониторинговых записей артериального давления у здоровых лиц и больны кардиохирургического профиля.

**Ключевые слова:** Артериальное давление, мониторинг, клеточно-автоматное моделирование.

**ROLE OF MICROCIRCULATOR MODE IN FORMATION OF INDICES OF BLOOD PRESSURE IN HUMAN**

**Nastenko E.A., Maksimenko V.B., Yanchuk P.I., Kravchuk O.A., Molid O.I., Sorokin V. of D., Roenko O.V., Ageeva O.Yu.**

Capillary and system blood flow interactions were studied with cellular automaton model of capillary network. Results showed that depending on the change of system blood flow level and tissue metabolic request, relations of systolic and diastolic arterial pressure (AP) can substantially change. The results of theoretical researches were compared with the results of monitoring of AP at 62 adult patients in 1-2 days after cardiac operations, and also at 6 healthy persons. With special method of cluster analysis the four types of systolic and diastolic AP correlations which corresponded different states of circulation of blood were obtained. Informativeness of individual monitoring records of AP was shown for healthy persons and for patients after cardiac operations.

**Key words:** Arterial pressure, monitoring, cellular-automata modeling.

---