



ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

616-06: 611.1

Ю.Э. ТЕРЕГУЛОВ, А.Э. ТЕРЕГУЛОВРеспубликанская клиническая больница, г. Казань
Казанский государственный медицинский университет

Жесткость артериальной системы как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений: методы оценки

Терегулов Юрий Эмильевичкандидат медицинских наук, заведующий отделением функциональной диагностики РКБ МЗ РТ,
доцент кафедры госпитальной терапии КГМУ
420064, г. Казань, ул. Оренбургский Тракт, д. 138, тел. (843) 264-54-14, e-mail: tereg1@mail.ru

Статья посвящена оценке интегральной жесткости артериальной системы с использованием математической модели сердечно-сосудистой системы, разработанной на основе эластического резервуара Франка. Проведен сравнительный анализ данных здоровых лиц и больных гипертонической болезнью — коэффициент объемной упругости, среднегемодинамическое артериальное давление, общее периферическое сопротивление с аналогичными показателями, рассчитанными или измеренными по общепринятым методикам. Найдено соответствие изучаемых показателей, полученных разными методами, как у здоровых лиц, так и у больных гипертонической болезнью.

Ключевые слова: артериальная система, жесткость, математическая модель сердечно-сосудистой системы.

Y.E. TEREGULOV, A.E. TEREGULOVRepublican Clinical Hospital, Kazan,
Kazan State Medical University

The rigidity of the arterial system as a risk factor for cardiovascular events: methods of assessment

Article is devoted an estimation of integrated rigidity of arterial system with use of mathematical model of cardio — vascular system on a basis of elastic Frank's reservoir. The comparative analysis of the data healthy people and patients with hypertensive disease were received — factor of volume elasticity, mean hemodynamic arterial pressure, the general peripheral resistance with those of calculated or measured by conventional methods. Conformity of studied indicators received by different methods both at healthy people and at patients with hypertensive disease is found.

Keywords: arterial system, rigidity, mathematical model of the cardiovascular system.

Рост смертности по причине сердечно-сосудистых заболеваний диктует необходимость поиска доступных практической медицине, надежных критериев стратификации риска развития сердечно-сосудистых осложнений, таких как мозговой инсульт, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность. [1]. В последнее время усилился интерес к исследованиям жесткости сосудистой системы. Сосуды — один из главных органов — мишеней, которые поражаются при разнообразных заболеваниях и состояниях: артериальные гипертензии (АГ),

сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, гипотиреоз, атеросклероз, старение и др. При этом меняется состояние стенки артериальных сосудов и, прежде всего, эластично-вязкие свойства. По мнению Я.А. Орловой и Ф.Т. Агеева, жесткость артерий является интегральным фактором, определяющим сердечно-сосудистые риски [1]. Таким образом, поиск показателей оценки состояния жесткости артериальной системы является поиском критериев развития сердечно-сосудистых осложнений, определяющих смертность от сердечно-сосудистых заболеваний.



Артериальная система обладает двумя основными функциями: проводящей и демпфирующей [2, 3]. Нарушение проводящей функции проявляется при сужении или спазме сосуда. Демпфирующая функция обеспечивает сглаживание осцилляций давления, обусловленных циклическим выбросом крови из левого желудочка и превращения пульсирующего артериального кровотока в непрерывный. Эта способность зависит от эластических свойств артериальной стенки [4, 5]. Снижение демпфирующей функции артериальной системы возникает при снижении растяжимости (эластичности) артериальной стенки, то есть увеличении ее жесткости. При этом возникает ряд нежелательных явлений. Во-первых, происходит пиковое повышение систолического АД за счет того, что кинетическая энергия потока крови из левого желудочка в аорту не переходит в потенциальную энергию растягивающейся стенки аорты, а реализуется в артериальном давлении. При этом происходит увеличение постнагрузки на ЛЖ, что способствует развитию гипертрофии миокарда, увеличению потребления кислорода, нарушению диастолической функции ЛЖ, снижению сердечного выброса и развитию сердечной недостаточности [6, 7]. Во-вторых, уменьшение диастолической отдачи стенки аорты и смещение возвращения возвратной волны из дистолы в позднюю систолу, приводит к снижению диастолического артериального давления (ДАД). Учитывая, что уровень ДАД определяет распределение коронарного кровотока и коронарную перфузию, при его снижении может возникнуть недостаточность коронарного кровообращения [4, 5, 6]. В-третьих, повышение САД и пульсового АД (АДп), в свою очередь, ускоряют повреждение артерий, формируя «порочный круг», и ответственны за развитие разрывов стенок сосудов с формированием острых окклюзий или геморрагий [7, 8, 9]. Увеличение АДп при АГ ассоциируется с поражением органов мишеней. В исследовании RIUMA у пациентов с АГ показано, что высокое АДп как маркер повышения жесткости артериальной системы является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [9, 10]. Таким образом, нарушение эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы за счет увеличения жесткости артерий приводит к развитию сердечно-сосудистых осложнений, поражению органов мишеней при АГ, развитию коронарной недостаточности, гипертрофии миокарда, нарушению систолической и диастолической функций ЛЖ, развитию сердечной недостаточности и в результате к увеличению сердечно-сосудистой смертности [1].

Для оценки эффективности работы сердечно-сосудистой системы необходимо основываться на интегральных показателях системы. Под интегральными показателями сердечно-сосудистой системы мы понимаем параметры, которые отражают состояние системы в целом. К ним можно отнести системное артериальное давление (АД), минутный объем кровообращения (МО), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), показатели жесткости артериальной системы.

Б.И. Ткаченко (1999) за системное АД принимает среднее гемодинамическое артериальное давление (АДср), которое обеспечивает циркуляцию крови по системе в целом [11]. В то же время этот показатель является наиболее стабильным и даже при выраженных изменениях жесткости артериальной системы с формированием изолированной артериальной гипертензии остается в пределах нормы, хотя эффективность работы сердечно-сосудистой системы будет ниже [12, 13]. Для характеристики системного артериального давления мы принимаем как АДср, так и АДс и АДд, что более точно отражает пульсирующий характер кровотока в артериальной системе. Общепринято, что артериальное давление измеряется на правом или левом плече в положении пациента сидя, чтобы манжета находилась на уровне сердца. Используя аускультативный или осциллометрический метод, мы получаем цифры АДд и АДс, считая, что эти показатели и отражают системное АД пациента. Если давление на верхних конечностях разное, то за системное АД берут большие значения и в дальнейшем при наблюдении за пациентом измерения проводят именно на этой руке [14, 15, 16].

МО определяется как произведение числа сердечных сокращений (ЧСС) на ударный объем (УО) и характеризует производительность работы сердца [12]. Общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) характеризует гидравлическое сопротивление потоку крови общим микроциркуляторным руслом. Этот показатель нельзя измерить, его можно только рассчитать, вводя допущение, что микроциркуляторное кровообращение подчиняется закону Пуазеля. В этом случае ОПСС ($\text{дин}^* \text{сек}/\text{мл}$) = $1332 * \text{АД ср}/\text{МО}$ [12].

Жесткость артериальной системы относится к наиболее сложно определяемым свойствам, хотя в клинической практике методов изучения состояния артериальной стенки и ее упруго-эластических свойств достаточно много. Все методы изучения жесткости артерий можно разделить на две большие группы: оценивающие регионарную или локальную жесткость и интегральную (системную) артериальную жесткость [17]. Для оценки регионарной, локальной жесткости используют либо измерение скорости распространения пульсовой волны по какому-либо из участков артериальной системы, или изучают структуру стенки артерий, изменения просвета в систолу и диастолу, используя различные методы визуализации сосудов — ультразвуковые, МРТ, ангиографические [1, 17]. Этот подход, несомненно, дает ценную информацию о состоянии артерий у пациента и позволяет прогнозировать развитие сосудистых осложнений. Но, так как локальные изменения в артериях возникают неравномерно, методы оценки локальной или регионарной жесткости не позволяют определить влияние этих показателей на развитие артериальной гипертензии, количественно оценить динамику процесса при лечении этих состояний. Для этих целей необходимо определять интегральную (системную) жесткость артериальной системы. В клинической практике использовался показатель системной жесткости как отношение пульсового артериального давления (АДп) к ударному объему (УО) [18]. Этот метод прост для вычислений, имеет физиологический смысл, так как является обратной величиной растяжимости артериальной системы — характеризует величину изменения объема сосуда при изменении давления в этом сосуде при одном сердечном сокращении. Существенным недостатком этого метода является отсутствие в расчетах ЧСС и соответственно длительности сердечного цикла. Для непрерывного движения потока крови в системе кровообращения с формированием определенного уровня АД необходимо больше чем одно сердечное сокращение, так как минимальное и максимальное АД определяется не только основной пульсовой волной, но и отраженными волнами от разветвлений сосудов. Таким образом, без учета ЧСС анализ жесткости артериальной системы будет неполным. Н.Н.Савицкий (1974) вывел формулу вычисления «суммарного модуля объемной упругости» Он предположил, что ее длину можно представить равной половине пути пробега волны давления. После преобразований формула имеет вид: $E_0 = \text{ОПСС} * \text{АДп}/\text{АДср} * D$, где D — продолжительность диастолы в сек. [12]. Этот подход учитывает продолжительность диастолы сердечного цикла и, таким образом, более полно отражает зависимость жесткости артериальной системы от других параметров сердечно-сосудистой системы. Но в то же время не учитывается фаза изометрического сокращения миокарда, которая зависит от силы сокращения левого желудочка.

Таким образом, анализ интегральной жесткости артериальной системы является сложной задачей, так как зависит от

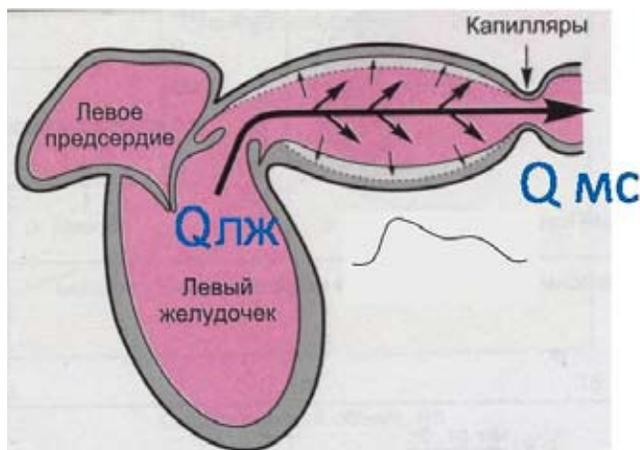
многих факторов: УО, ЧСС, АД, продолжительности фаз сердечного цикла. Поэтому наиболее адекватно задача по расчету интегрального показателя жесткости артериальной системы может быть решена с использованием математической модели сердечно-сосудистой системы. А.Э. Тергуловым была предложена математическая модель сердечно-сосудистой системы на основе упругого резервуара Франка [19]. По данной модели может быть проведен расчет коэффициента объемной упругости (КОУ), который отражает упругие свойства полого образования. Этот коэффициент равен отношению прироста давления ΔP к приросту объема (ΔV). Если упругий материал легко растяжим, то его КОУ мал, и наоборот [20]. Если в модели вся артериальная система представлена как единая упругая камера, то, вычисленная по модели КОУ, является интегральным показателем, характеризующим упругие свойства или жесткость всей артериальной системы.

Основные положения модели

• Вся артериальная система — упругий резервуар, в который поступает кровь из ЛЖ с объемной скоростью $Q_{лж}$ и вытекает в микрососудистое русло с объемной скоростью $Q_{мс}$ (рис. 1).

Рисунок 1.

Эластическая камера Франка



• В линейном приближении зависимость объем-давление имеет вид $V_a = V_{a0} + P_a/K$ (модель Франка)

V_a — объем крови в артериальной системе

V_{a0} — ненапряженный объем крови

P_a — артериальное давление

K — объемная упругость

• Поток крови в микрососудистом русле удовлетворяет закону Пуазеля: $Q_{мс} = (P_a(t) - P_v(t))/R$

$Q_{мс}$ — объемная скорость крови

P_a — артериальное давление

P_v — венозное давление (правое предсердие)

R — общее периферическое сосудистое сопротивление

На основе этих положений строится дифференциальное уравнение, которое позволяет рассчитать КОУ.

Входные параметры модели: ЧСС, длительность изометрического сокращения (IC) в сек, длительность систолы (T_c) в сек, УО ЛЖ в мл, АДс, АДд в мм рт. ст., венозное давление в правом предсердии в мм рт. ст. (как правило, принимаем за 0).

Вычисляемые параметры по модели: КОУ (дин/мл), ОПСС (дин*сек/мл), АДср (мм рт. ст.).

Рисунок 2.

График потока крови из ЛЖ в артериальную систему

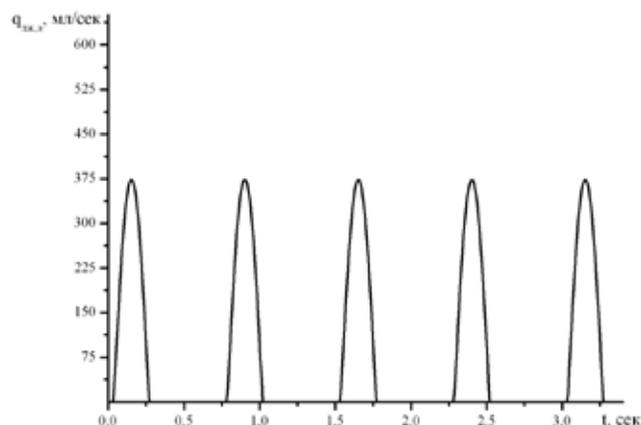


Рисунок 3.

Расчитанный по модели график изменения давления крови в артериальной системе в систолу и диастолу

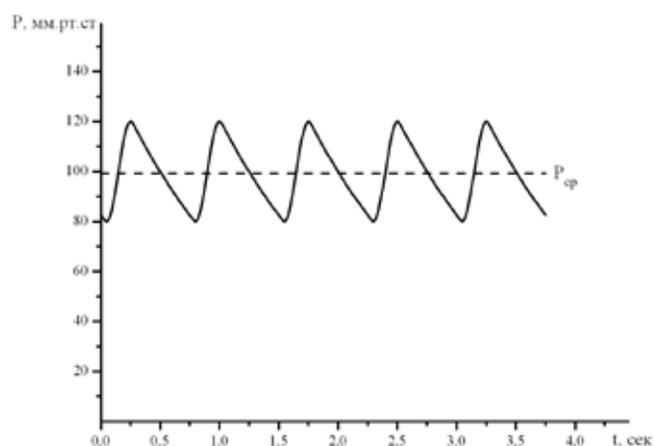


Рисунок 4.

График изменения систолического, диастолического и среднеемодинамического артериального давления от K (коэффициент объемной упругости)

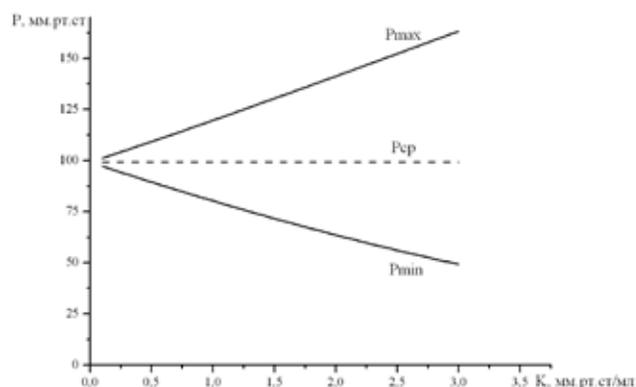


Таблица 1.

Показатели АДср у здоровых лиц и больных ГБ, полученные разными методами

Группы пациентов	АДср Модель M±σ	АДср АПКО M±σ, г	АД ср Вецлер M±σ, г	АД ср Хикем M±σ, г
Здоровые n=35	91,0±5.5	89,6±5,4 p>0,05, r=0.998	88,5 ± 5,4 p=0,084 r=0.999	84,0±5.1 p<0,001 r=0.990
АГ n=64	125,1±11.4	123,5±11,2 p> 0,05	120,3±11,3 p=0,018	116,6±11,1 p<0,001

p — вероятность различия с АДср по каждой группе

Перед клиническим использованием математической модели необходимо было убедиться, что данная модель сердечно-сосудистой системы на основе эластического резервуара Франка соответствует общепринятым физиологическим представлениям функционирования сердечно-сосудистой системы. Для этого мы провели моделирование изменения потоков крови и артериального давления при поступлении крови из левого желудочка в артериальную систему при следующих параметрах гемодинамики: ЧСС=80 в мин, IC=0,0345 сек., Tc=0,27 сек., УО=56 мл, Pmin=80 мм рт. ст., Pmax=120 мм рт. ст. (рис. 2, 3). На рис. 2 представлен график потока крови из ЛЖ в артериальную систему, который носит пульсирующий характер, так как выброс происходит только в систолу ЛЖ. На рис. 3 отображен график изменения давления крови в артериальной системе в систолу и диастолу, рассчитанный по модели. Показано, что изменение давления во все фазы сердечного цикла имеет непрерывный характер за счет демпфирующих эластических свойств артериальной системы. Такая форма кривой давления крови в артериальной системе полностью соответствует современным физиологическим представлениям [20, 21, 22].

Используя математическую модель, нами было проведено изучение изменения параметров артериального давления от КОУ (мм рт. ст. /мл). На Рис. 4 представлен график изменения АДс (Pmax), АДср (Pcp), и АДд (Pmin) от КОУ при зафиксированных следующих параметрах сердечно-сосудистой системы: ЧСС=80 в мин., IC=0,0345 сек., УО=56, ОПСС=1838 дин*сек./мл.

На графике видно, что с ростом КОУ происходит увеличение АДс (Pmax) снижение АДд (Pmin), при неизменном АДср (Pcp), соответственно, увеличивается и АДп. Такая зависимость изменения давлений при увеличении жесткости артериальной стенки доказана многочисленными исследованиями, как в эксперименте, так и в клинических условиях [12, 21, 22]. Таким образом, можно констатировать, что данная математическая модель сердечно-сосудистой системы адекватно отражает влияние эластических свойств артериальной стенки на формирование артериального давления в артериальной системе.

Для оценки возможности клинического использования метода путем сравнения со стандартно признанными методиками нами было проведено клиническое исследование. Обследованы 2 группы пациентов. В 1-ю вошли 35 здоровых лиц: 21 женщина и 14 мужчин в возрасте от 21 до 45 лет (M±σ — 25,2±6.17). Критериями отбора пациентов в 1-ю группу были: отсутствие сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, заболеваний эндокринной системы, болезни почек, анемии, нормальные показатели липидного обмена (холестерин, триглицериды, липиды высокой и низкой плотности), АД у пациентов при исследовании не превышало 130/90 мм рт. ст.

2-ю группу составили 64 пациента с гипертонической болезнью (ГБ) без признаков ИБС, ХСН и ХПН в возрасте от 18 до 77 лет (M±σ — 48,9±12,4), из них 22 — женщины и 42 —

мужчины. АДс во время исследования этих пациентов было ≥140 мм рт. ст.

Методы исследования:

- Артериальное давление АДс и АДд определяли аускультативным методом
- АДп=АДс-АДд
- АДср измеряли осциллометрическим методом на приборе АПКО 8 РИЦ, рассчитывали по формуле Хикема (АДср=АДд + (АДс-АДд)/3) и по формуле Вецлера — Богера (АД ср=0,42АДс+0,58АДд) [23]
- УО, ЧСС — определяли при эхокардиографии методом Тейхольца
- Системную упругость (СУ) определяли по формуле АДп/УО [18]
- Ео рассчитывали по формуле Н.Н. Савицкого [12]
- ОПССр вычисляли по формуле $1332 \cdot \text{АДср} / \text{МО}$ [23]
- Время изометрического сокращения вычисляли по формуле $IC=0,032 \cdot C^{0,36}$, где C — продолжительность сердечного цикла в сек. [24]
- Венозное давление в правом предсердии принимали за 0
- По модели рассчитывали следующие параметры: КОУ, АД ср, ОПСС, КОУ/ОПСС

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерных программ Statistica 8.0 и Biostat.

Изучались сопоставимость данных АДср, полученных с помощью математической модели (АДср модель), с данными АДср, измеренных осциллометрическим методом на аппарате АПКО 8 РИЦ и рассчитанных по формулам Вецлера — Богера (АД ср (Вецлер) и по формуле Хикема (АДср (Хикем)). Провели сравнение КОУ, вычисленного по модели с Ео и СУ; ОПСС по модели с ОПССр, рассчитанного по общепринятой формуле. Данные здоровых лиц и у больных ГБ представлены в таблицах 1 и 2.

Для сравнения полученных значений использовали критерий Стьюдента и метод Блэнда — Альтмана, рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона [25].

У здоровых лиц мы получили близкие, без статистически значимых различий значения АДср, рассчитанного по математической модели с данными, полученным при измерении методом объемной осциллометрии на приборе АПКО-8РИЦ и рассчитанными по формуле Вецлера — Богера. Значения АДср, рассчитанные по формуле Хикема, имеют статистически значимые различия с АДср, вычисленного по модели (p<0,001). У пациентов с ГБ значения АДср, полученные с помощью прибора АПКО 8 РИЦ, хорошо согласуются с данными, полученными по математической модели. Расчетные величины как по формуле Хикема, так и по формуле Вецлера — Богера, имеют статистически значимые отличия от АДср, вычисленного по модели. Таким образом, можно констатировать хорошую согласованность данных АДср, измеренных методом объемной осциллометрии на приборе АПКО 8 РИЦ и вычисленных по

математической модели у здоровых лиц и больных АГ. Расчетные значения АДср по формуле Вецлера — Богера близки к АДср и АДср (АПКО) только у здоровых, а у больных ГБ имеют статистически значимое отличие. Это, видимо, связано с тем, что при артериальной гипертензии соотношение АДср, АДс и АДд отличается от здоровых и не может быть выражено линейной зависимостью. Можно сделать вывод, что при АГ АДср должно быть непосредственно измерено или рассчитано по математической модели.

Таблица 2.
Показатели жесткости артериальной системы у здоровых лиц и пациентов с ГБ

Группы	КОУ дин/мл M±σ	СУ дин /мл M±σ r	Ео дин /мл M±σ r
Здоровые n=35	1184±227	868±175 p<0,001 r=0,94	1424±331 p<0,001 r=0,96
АГ n=64	1560±505	1101±351 p<0,001 r=0,99	1891±627 p<0,001 r=0,98

p — вероятность различия с КОУ по каждой группе

При анализе полученных данных выявлены достоверные различия в значениях КОУ, СУ и Ео и высокая корреляционная связь СУ и Ео с КОУ как у здоровых, так и у пациентов с ГБ. Это говорит о том, что все три параметра однонаправлено отражают изменения жесткости артериальной системы при несопадении их абсолютных значений.

Таблица 3.
Показатели ОПСС у здоровых лиц и пациентов с ГБ

Группы	ОПСС по модели дин*сек/мл M±σ	ОПСС расчетное дин*сек/мл M±σ, r
Здоровые n=35	1323±149	1321±149 p<0,001 r=0,99
АГ n=64	1877±532	1876±530 p<0,001 r=0,99

p — вероятность различия с ОПСС вычисленного по модели по каждой группе

Значения ОПСС, вычисленные по модели, абсолютно совпадают со значениями, рассчитанными по общепринятой формуле

Выводы

1. Модель сердечно-сосудистой системы на основе упругого резервуара Франка позволяет количественно оценить интегральную жесткость артериальной системы
2. Вычисляемые по модели параметры АДср, КОУ, ОПСС соответствуют аналогичным параметрам, рассчитанным по общепринятым методикам

ЛИТЕРАТУРА

1. Орлова Я.А., Агеев Ф.Т. Жесткость артерий как интегральный показатель сердечно-сосудистого риска: физиология, методы оценки и медикаментозной коррекции / Сердце. — 2006. — Т. 5. — № 2. — С. 65-69.
2. Panza J.A., Quyyumi A.A., Brush J.E. et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Eng J Med* 1990; 323(5); 22-27.
3. Boutouyne P., Laurent S., Girerd X. et al. Common carotid artery stiffness and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. *Hypertension*. 1995; 25 (4 Pt 1):651-656.
4. London G.M. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial*. 2003; 16(2): 85-94.
5. Safar M.E., London G.M. The arterial system in human hypertension. In *Textbook of Hypertension*, (ed. J.D. Swales), Blackwell Scientific, London, 1994, P. 85-102.
6. Watanabe H., Obtsuka S., Kakibana M. et al. Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Col Cardiol*. 1993; 21 (6), 1497-1506.
7. Chang K.C., Tseng Y.Z., Kuo T.S. et al. Impaired left ventricular relaxation and arterial stiffness in patients with essential hypertension. *Clinical science*. 1994; 87 (6); 641-647.
8. Posadzy-Malaczynska A., Kosch M., Hausberg M. et al. Arterial distensibility, intima media thickness and pulse wave velocity after renal transplantation and in dialysis normotensive patients. *Int Angiol*. 2005; 24 (1): 89-94.
9. Asmar R., Rudnichi A., Blacher I. et al. Pulse pressure and aortic pulse wave are markers of cardiovascular risk in hypertensive populations *Am J Hypertens*. 2001; 14 (2): 91-97.
10. Staessen J.A. Пульсовое давление: определение нового фактора риска при проведении клинических исследований / Международные направления в исследовании артериальной гипертензии. — 2001. — № 2, — С. 1-2.
11. Ткаченко Б.И. Системная гемодинамика / Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1999. — Т. 85. — № 9-10. — С. 1255-1266.
12. Савицкий Н.Н. Биофизические основы кровообращения и клинические методы изучения гемодинамики. — М.: Медицина, 1974. — 307 с.
13. Дегтярев В.А. Возможности комплексного исследования системы кровообращения у населения методом объемной компрессионной осциллометрии / Российские медицинские вести. — 2003. — № 4. — С. 18-28.
14. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Хирманов В.Н. Артериальное давление в исследовательской и клинической практике. — М.: Реафарм, 2004. — 384 с.
15. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (второй пересмотр) / Всероссийское научное общество кардиологов. — М., 2004. — 19 с.
16. Терегулов Ю.Э., Салихов И.Г., Чувашаева Ф.Р., Мухаметшина Ф.Н., Мангушева М.М., Хусаинова Д.К. Методы обследования и инструментальная диагностика больных с артериальными гипертензиями. Учебно-методические рекомендации для системы последилового образования. — Казань, КГМУ. — 2009. — 25 с.
17. Никитин Ю.П., Лапицкая И.В. Артериальная жесткость: показатели, методы определения и методологические трудности / Кардиология. — 2005. — № 11. — С. 113-120.
18. Van Bortel L.M., Dupres D., Starmam-Kool M.J. et al. Clinical application of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens* 2002; 15: 445-452.
19. Терегулов А.Э. Способ определения объемной упругости артериальной системы. Патент № Ru 2373843 С1.
20. Физиология человека: в 3 томах. — Т. 2 / под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса. — М.: Мир, 2004. — 314 с.

Полный список литературы на сайтах
www.mfv.ru, www.parchive.ru