

## Биомеханика

УДК 612.001.573+531.5

*В. А. Акулов*

### **СТОХАСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОТКЛИКА СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ВНЕШНИЕ ВОЗМУЩЕНИЯ**

*Приводятся результаты расчетно-экспериментальных исследований реакции артериального кровотока в магистральных артериях нижних конечностей человека на переход из горизонтального положения в вертикальное (ортостатические пробы). Методами УЗДГ обследовано более пятидесяти здоровых людей, разделенных на подгруппы по возрасту (до 40 лет, более 40 лет) и полу. С помощью непараметрического анализа установлен ряд статистически значимых реакций гемодинамики на ортостатические пробы. В их числе пиковые значения антеградного и ретроградного кровотока в бедренной и подколенной артериях. Выявлен ряд параметров, ответ которых на возмущения незначителен. Исследования выполнены в интересах создания и модернизации аэрокосмических центрифуг как технического средства борьбы с последствиями невесомости и гиподинамии.*

Широкомасштабные измерения параметров кровотока в артериальном русле конечностей стали возможными благодаря внедрению в медицину методов ультразвуковой доплерографии (УЗДГ). Указанные методы являются неинвазивными и позволяют измерить мгновенную скорость крови в сосудах, так называемую линейную скорость кровотока (ЛСК). Исследования, выполненные в интересах авиакосмической медицины, являются весьма специфическими. Сказанное касается как контингента обследуемых, как правило, это здоровые люди, так и номенклатуры решаемых задач. В частности, в статье А. Ю. Модина и В. С. Шашкова [4] приводятся результаты экспериментов по оценке реакции ЛСК на переход человека из горизонтального в вертикальное положение (ортостатические пробы). Оценивая полученные результаты с позиций системного анализа, выделим три важных момента. Нестационарная компонента кровообращения откликается на ортопробы. Ряд параметров показал статистически значимую реакцию. В ряде случаев сдвиги математических ожиданий были весьма значительными, достигая величин 38%. В общей сложности обследовано более 50 практически здоровых людей. Полученные результаты обработаны методами классической статистики ( $t$ -критерий Стьюдента). Подчеркнем, что все пациенты, независимо от пола, возраста и других признаков, были сведены в единую (однородную) выборку. Естественным продолжением работ является более детальный анализ с разделением пациентов на подгруппы по указанным признакам, что и сделано ниже.

Острая необходимость в указанной детализации возникла также в процессе решения весьма специфической проблемы «имитационного» моделирования [1, 2]. Речь идет о применении искусственной силы тяжести в качестве средства профилактики отрицательных последствий длительной гиподинамии и невесомости (пилотируемая космонавтика). Моделируя земную гравитацию, бортовая центрифуга должна воспроизводить, причем в деталях, параметры кровотока. Сказанное в полной мере относится к динамической компоненте кровообращения (ЛСК), соответствующей ортостазу. С одной стороны, указанная компонента является одним из главных объектов имитации. С другой, она изучена крайне недостаточно как с точки зрения медицины, так и проектирования перспективных центрифуг. Так, например, нет ясности в таких вопросах, как необходимость реверсирования, выбор плоскостей вращения и т. д. Важно подчеркнуть, что с имитационным моделированием связан обширный перечень практических приложений. Так, например, представляет интерес оценка значимости отличий в параметрах ЛСК у мужчин и женщин (ортостаз). Если они существенны, то при выполнении профилактических процедур этот фактор должен учитываться, и режимы вращения должны отличаться. В противном случае коррекция режимов по признаку «пол» не требуется, что существенно упрощает процедуры гравитационной терапии. Таким образом, исследование ЛСК представляет собой не только медицинскую, но и промышленную задачу.

В качестве исходных выбраны те же данные, что и в работе [4]. В результате группировок сформировались выборки малого объема (8–19 наблюдений), которые потребовали перехода от классических методов анализа к непараметрическим [3, 5, 6]. Необходимо отметить, что в медико-технических приложениях они еще не получили должного распространения. Более того, имеются многочисленные примеры их игнорирования и, соответственно, некорректного привлечения классических методов. Изложенное позволяет заключить, что проблема популяризации и внедрения указанных методов является весьма актуальной. Более того, объективные условия таковы, что роль непараметрического анализа в медицине и технике должна неуклонно возрастать. Сошлемся на два очевидных аргумента. Прежде всего, в силу известных экономических причин нередко отсутствуют финансовые, материально-технические и временные ресурсы, достаточные для накопления обширного статистического материала. Очевидно, что в подобных случаях исследователь располагает весьма скромным по объему статистическим материалом (малые выборки). Учитывая изложенные выше технико-медицинские и экономические аспекты, представляется целесообразным решение следующих задач:

- 1) количественная оценка отклика ЛСК в артериях ног здорового человека на переход из горизонтального в вертикальное положение с распределением пациентов на подгруппы, отличающиеся возрастом (до 40 лет, более сорока лет) и полом;
- 2) адаптация непараметрического критерия знаков к задачам анализа реакции ЛСК на активные ортостатические пробы;
- 3) популяризация непараметрических методов в сферах медико-технических исследований;
- 4) выдача рекомендаций по результатам анализа и формулировка направлений дальнейших исследований.

*Методика.* Поскольку проведенные исследования относятся к категории междисциплинарных (медицина – математическое моделирование – информатика), будем различать медицинские и научно-технические аспекты. Что касается медицины, на нее возлагается функция сбора исходных данных (измерение ЛСК средствами УЗДГ) на основе применяемых методик. Научно-технические аспекты включают в себя корректную обработку информации с учетом специфики объекта исследований, формулировку выявленных закономерностей и выдачу соответствующих рекомендаций.

*Медицинские аспекты.* В ходе экспериментов (А. Ю. Модин, В. С. Шашков, Л. А. Кочергина) выполнялась активная 10-ти минутная ортостатическая проба. В силу специфики решаемых задач из всего многообразия сосудов выбраны артерии нижних конечностей человека: бедренная, подколенная, задняя большеберцовая и тыла стопы. Локализация сосудов осуществлялась из доступов, принятых в практике УЗДГ. Учитывая ограниченный объем статьи, ниже приводятся данные, касающиеся только первых двух доступов, что вполне достаточно для иллюстрации как методических подходов, так и закономерностей внутренней гемодинамики.

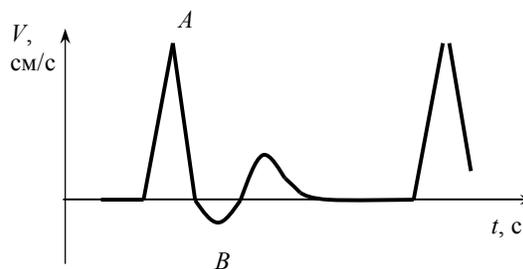
Весьма существенным моментом ЛСК, который учтен в настоящих исследованиях, является существование двух противоположных потоков крови: антеградного (в прямом направлении) и ретроградного (рис. 1). Для анализа отобраны три общепринятые в практике УЗДГ параметра, а именно: максимальная скорость антеградного, ретроградного кровотоков ( $V_{\max}^+$ ,  $V_{\max}^-$ , см. позиции А и В, рис. 1) и индекс сопротивления (ИС).

ИС вычислялся по известной формуле:

$$ИС = [(V_{\max}^+) + (V_{\max}^-)] / (V_{\max}^-). \quad (1)$$

Одним из факторов, вносящих некоторую неопределенность в результаты эксперимента, является неравномерное распределение веса по конечностям.

Находясь в вертикальной позе в течение 10 мин, испытуемый поочередно, в произвольные моменты времени, переносит нагрузку с одной ноги на другую. Сказывается также фактор «толчковой» ноги. С целью сведения к минимуму указанной неопределенности анализ ЛСК выполнялся отдельно для каждой из конечностей с последующим сравнением результатов. Подробнее медицинские аспекты изложены в работе [4].



Р и с. 1. Схематическая зависимость мгновенной скорости кровотока в бедренной артерии по времени ( $t$ ) в течение сердечного цикла

*Научно-технические аспекты (методические и алгоритмические основы).* Результаты медицинских экспериментов послужили исходными данными для научно-технических расчетов (непараметрического анализа). С целью повышения надежности статистических выводов (задача 1) все расчеты были продублированы, что достигалось параллельным применением критерия знаков и знаково-рангового критерия Вилкоксона. В абсолютном большинстве случаев выводы (гипотезы) совпадали. В случаях расхождения принималась гипотеза, выявленная критерием Вилкоксона, как более точным. Вычислялись также показатели описательной статистики ( $M$ ,  $\sigma$ ,  $a$ ), где  $M$  — математическое ожидание,  $\sigma$  — среднее квадратическое отклонение,  $a$  — ошибка среднего, которые, как известно, являются стандартными числовыми характеристиками выборок и которые необходимы для продолжения работ. Речь идет о расширении статистического материала с контролем однородности, а также корректном сопоставлении с данными других исследователей.

Учитывая значительный объем информации,<sup>1</sup> анализ выполнялся в два этапа. Задачей первого этапа была предварительная обработка и визуализация данных, которая заключалась в построении совмещенных графиков, иллюстрирующих отклики параметров на ортопробы. Подобное представление информации представляет значительный интерес для медицинского пользователя. В качестве технического средства применялся критерий знаков, реализованный автором в среде Excel. Окончательная обработка данных (второй этап) выполнялась в профессиональной среде Stadia 6.0 [3] с привлечением обоих упомянутых критериев. В соответствии с формулировками задач 2 и 3, ниже приведены краткие сведения, касающиеся теоретических основ критерия знаков, причем пояснения, комментарии и трактовки адаптированы к исследуемой проблеме. В целях сокращения изложения, критерий Вилкоксона не рассматривается (см., например, [5, 6]).

Исходными данными для моделирования послужили результаты ортостатических проб, представленные в виде парных наборов данных (выборок) вида:

$$X = \{x_1, x_2, \dots, x_n\}, \quad Y = \{y_1, y_2, \dots, y_n\}. \quad (2)$$

Здесь  $X$  — исходная выборка, полученная измерением исследуемого параметра (УЗДГ) при горизонтальном положении пациента, а  $Y$  — повторная выборка, полученная после перехода в вертикальное положение;  $x_i, y_i$  — результаты измерений соответствующего показателя для  $i$ -го пациента;  $i = 1, 2, \dots, n$ ;  $n$  — объем выборок (количество обследованных пациентов).

Например, если  $X$  — пиковые скорости  $V_{\max}^+$ , зарегистрированные в горизонтальном положении пациентов в некоторой точке локализации, то  $Y$  — соответствующие значение этого же параметра в вертикальном положении. Очевидно, что парные данные ( $X, Y$ ) содержат количественную информацию о реакции ЛСК пациентов на ортостатические пробы, причем как в индивидуальном порядке, так и группе. Извлечение такой информации, ее представление в виде, удобном для дальнейшего анализа, а главное, интерпретация полученных результатов и является одной из основных задач моделирования. К числу принципиально важных вопросов анализа относится выявление достоверного эффекта воздействия, то есть смещения показателей гемодинамики, под действием возмущений, обусловленных изменением позы или, наоборот, *подтверждение его отсутствия*. С точки зрения статистики, задача свелась к количественной оценке различия медиан для случая зависимых выборок  $X, Y$ . Если справедлива гипотеза об однородности выборок ( $H_0$ ), то имеет место соотношение

$$P(x_i < y_i) = P(x_i > y_i) = 0,5, \quad (3)$$

где  $P(\bullet)$  — вероятность соответствующего события ( $\bullet$ ). Как следует из (3), число положительных и отрицательных разностей  $z_i = x_i - y_i$  (обозначим их соответственно через  $S_+$  и  $S_-$ ) не должно значительно отличаться от математического ожидания, равного  $n/2$ . Следовательно, справедливо соотношение  $S_+ \approx S_-$ , а статистический вывод в рамках критерия знаков принимает вид:

$$\text{Max}\{S_+, S_-\} < S_{кр} \Rightarrow H_0; \quad (4)$$

$$\text{Max}\{S_+, S_-\} \geq S_{кр} \Rightarrow H_1, \quad (5)$$

<sup>1</sup> Группировки по четырем признакам, три анализируемые параметра ЛСК, четыре точки доступа УЗДГ, две конечности.

где  $H_1$  — альтернативная гипотеза: «Имеется статистически значимый эффект воздействия»;  $S_{кр}$  — критическое значение, которое зависит от уровня значимости  $\alpha$  и находится из таблиц (см., например [5]). В данной работе полагалось  $\alpha = 0,05$ .

*Бедренные артерии.* На рис. 2 представлено сравнение пиковых значений антеградного кровотока  $V_{max}^+$ , зарегистрированных в вертикальном положении женщин и мужчин старшего возраста ( $49 \pm 7, 52 \pm 4$  года соответственно). Обследовано по 12 человек в каждой из подгрупп. Как показал непараметрический анализ с применением обоих критериев, отличия носят случайный характер (гипотеза  $H_0$ , значимость  $p \sim 0,34$ ). С практической точки зрения ценность полученного вывода состоит в том, что при выполнении сеансов гравитационной терапии не требуется коррекция режимов вращения ротора ЦКР в зависимости от пола. Это, в свою очередь, существенно упрощает технологию выполнения лечебно-профилактических процедур.

Качественно иной результат получен в отношении реакции кровотока на активные ортостатические пробы по этому же параметру. Как видно из рис. 3, который иллюстрирует указанную реакцию в группе «мужчины молодого возраста», имеет место стойкое снижение ЛСК. Как показывают расчеты, математическое ожидание уменьшилось по отношению к исходному уровню на 46% (с 57,25 см/с до 31,1 см/с, см. табл. 1), что существенно превышает 38%, полученные ранее при укрупненном анализе [4]. Непараметрический анализ данных, представленных на рис. 3, выявил статистически значимые отличия распределений (гипотеза  $H_1$  при вероятности  $p < 0,006$ ) по обоим критериям.



Р и с. 2. Сравнение ЛСК в бедренной артерии по параметру  $V_{max}^+$  у женщин и мужчин старшего возраста. Средние значения составили соответственно  $33,3 \pm 10,7$  см/с,  $34,1 \pm 8,2$  см/с:  
 < — женщины, □ — мужчины



Р и с. 3. Иллюстрация систематического снижения пиковой скорости  $V_{max}^+$  в бедренной артерии правой ноги при ортостатических пробах. Молодые мужчины ( $31 \pm 7$  лет):  
 □ — горизонтальное положение, < — вертикальное положение

Аналогичный результат получен для других подгрупп пациентов (табл. 1), причем относительное снижение составило 37% (мужчины старше 40 лет) и 48% (женщины старше 40 лет). Таким образом, в результате группировок установлено более существенное снижение пиковых значений антеградного кровотока в бедренных артериях в группах «мужчины моложе 40 лет», «женщины старше 40 лет», по сравнению с укрупненным анализом [4]. Исключение составляет группа «мужчины старше 40 лет», данные по которым согласуются с [4].

Непараметрический анализ второго параметра, а им является пиковая скорость ретроградного кровотока  $V_{max}^-$ , выявляет значимую реакцию на переход к вертикальному положению (гипотеза  $H_1$ , табл. 1). Подобная закономерность характерна для всех обследованных групп, что несколько расходится с данными [4]. Совершенно очевидно, что указанные выше обстоятельства являются предметом дальнейших исследований.

Третий параметр (ИС (см. (1)) во всех, без исключения, подгруппах незначительно реагировал на пробы (гипотеза  $H_0$ ), что согласуется с результатами укрупненного анализа [4]. Общая тенденция изменения средней величины ИС в ответ на ортопробы — не убывание. Так, например, в подгруппе мужчины старше 40 лет ИС несколько вырос с 1,34 до 1,4 (~ 4,5%), а в подгруппе женщины старше 40 лет, он практически не изменился (1,26). В то же время, заметно увеличилось рассеивание величины  $\sigma$ .

Что касается бедренных артерий левой ноги, то обследовано 23 мужчины и 10 женщин. Результаты обработаны в том же объеме, что и для правой ноги. Учитывая качественную иден-

точность полученных выводов, подробности, в частности таблицу результатов, не приводим. Очевидно, что полученные результаты требуют всесторонней медицинской оценки.

Т а б л и ц а 1

**Отклик параметров ЛСК бедренных артерий на ортостатические пробы**

Реквизиты	Бедренная артерия правой ноги								
	$V_{\max}^+$			$V_{\max}^-$			Индекс сопротивления		
Пол	М		Ж	М		Ж	М		Ж
Возраст, лет	≤40	>40	>40	≤40	>40	>40	≤40	>40	>40
Гипотеза	$H_1$	$H_1$	$H_1$	$H_1$	$H_1$	$H_1$	$H_0$	$H_0$	$H_0$
Вероятность по Вилкоксоу	0,006	0,0002	0,001	0,003	0,011	0,002	0,12	0,06	0,47
Вероятн. по кр. знаков	0,0007	~ 0	~0	0,01	0,012	0,0007	0,4	0,23	0,19
$n$	8	16	12	8	16	12	8	16	12
$M$	57,25/ 31,1	58,1/ 36,6	64,4/ 33,3	16,4/ 10,1	18,7/ 14,1	16,1/ 8,2	1,3/ 1,32	1,34/ 1,4	1,26/ 1,26
$\sigma$	13,8/ 5,9	12,2/ 10,8	15,8/ 10,7	8,8/ 8,2	5,7/ 5,3	4,9/ 5,6	0,15/ 0,22	0,12/ 0,14	0,08/ 0,16
$a$	4,9/2,1	3/2,7	4,6/3,1	3,1/2,9	1,4/1,3	1,4/1,6	0,06/0,08	0,03/ 0,03	0,02/ 0,04

Примечания к табл. 1. При дробном представлении результатов (см.  $M$ ,  $\sigma$ ,  $a$ ) в числителе указывается значение, соответствующее горизонтальному положению, в знаменателе – вертикальному.

*Подколенная артерия.* Результаты обработки данных (непараметрический анализ, описательная статистика, правая нога) представлены в табл. 2. Как видно, закономерности кровообращения в подколенной и бедренной артериях, в основном, идентичны. Как и в предыдущем случае, наблюдаются статистически значимые снижения ЛСК по параметрам  $V_{\max}^+$  и  $V_{\max}^-$  (гипотеза  $H_1$ ). Так, например, в группе «мужчины старше 40 лет», зарегистрировано снижение скорости  $V_{\max}^+$  при ортопробах с  $42,5 \pm 9,5$  см/с до  $28,6 \pm 10$  см/с или на 33 % по отношению к исходному уровню. Этот же показатель в группе «женщины старше 40 лет» составил 24%.

Т а б л и ц а 2

**Реакция ЛСК подколенной артерии на ортопробы. Мужчины и женщины старше 40 лет<sup>2</sup>**

Реквизиты	Подколенная артерия правой ноги					
	$V_{\max}^+$		$V_{\max}^-$		Индекс сопротивления	
Пол	М	Ж	М	Ж	М	Ж
Гипотеза	$H_1$	$H_1$	$H_1$	$H_1$	$H_0$	$H_1$
Вероятность по Вилкоксоу	0,0001	0,0008	0,0015	0,001	0,06	0,004
Вероятность по критерию знаков	0,0006	0,02	0,0018	0,004	0,07	0,004
$n$	19	10	17	10	17	10
$M$	42,5/ 28,6	34,8/ 26,3	13,1/ 6,8	9,3/ 3,3	1,3/ 1,4	1,28/ 1,13
$\sigma$	9,5/ 10	7,1/ 4,8	5,5/ 5,3	6,3/ 4	0,1/ 0,9	0,17/ 0,15
$a$	2,2/ 2,3	2,2/ 1,5	1,3/ 1,3	2/ 1,3	0,02/ 0,2	0,05/ 0,04

В то же время проявляется некоторая специфика. Прежде всего, заметно уменьшились сами абсолютные величины скорости по этим параметрам как в горизонтальной, так и вертикальной позах. Последнее особенно важно. В частности, для мужчин старшего возраста математическое ожидание  $M$  уменьшилось с  $36,6 \pm 10,8$  см/с (бедренная артерия, ортостаз,  $V_{\max}^+$ , см.

<sup>2</sup> Возраст мужчин  $50,2 \pm 6,3$  года. Обследовано только 3 мужчины младше 40 лет, поэтому обработка не производилась. Возраст женщин  $50 \pm 6$  лет

табл. 1) до  $28,6 \pm 10$  см/с (табл. 2), или примерно на 22%, по отношению к исходному уровню. В группе «женщины старше 40 лет» этот показатель составил 21%. Обращает на себя внимание такое обстоятельство, как снижение интенсивности отклика на ортопробы. Так, например, если в бедренной артерии смещение параметра  $V_{\max}^+$  составило 37% (мужчины старше 40 лет), то в подколенной — 34%. В группе «женщины старше 40 лет» зарегистрировано более значительное снижение, а именно: с 48% до 24%, т. е. в два раза. Что касается ИС, в отличие от бедренных артерий, преимущественная реакция на пробы оказалась статистически значимой ( $H_1$ ). Причем проявилась общая тенденция к убыванию математического ожидания  $M$ . Указанный вывод уверенно подтверждается обоими критериями в трех исследуемых группах. Исключение составляет выборка «мужчины старше 40 лет, правая подколенная артерия», для которой отклик на ортопробы оказался статистически незначимым, а ИС несколько возрос. Совершенно очевидно, что полученные результаты требуют дополнительных исследований, причем междисциплинарного характера. В частности, известно, что по мере удаления от сердца изменяется структура артерий в стороны увеличения мышечного фактора.

Приведенные выше результаты исследований являются важным шагом к осуществлению натуральных экспериментов по имитации динамической компоненты кровообращения во вращающихся системах (центрифуги). Но это отдельная, достаточно сложная научно-техническая задача. На начальных этапах невозможно получение обширного статистического материала, а следовательно, исключается классический статистический анализ. Представляется целесообразным обследование какой-либо одной группы. Настоящая работа предоставляет врачам гравитационной физиологии широкие возможности по выбору контрольной группы.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Акулов В. А. Гравитационная терапия: четыре аспекта моделирования гемодинамики конечностей // Вестн. СГАУ, 2004. №1 (5). С. 61–67
2. Котовская А. Р., Шипов А. А., Виль- Вильямс И. Ф. Медико-биологические аспекты проблемы создания искусственной тяжести. М.: Слово, 1986. С. 13–27.
3. Кулаичев А. П. Методы и средства анализа данных в среде Windows Stadia 6.0. М.: НПО «Информатика и компьютеры», 1996. 255 с.
4. Модин А. Ю., Шашков В. С. Влияние гравитации на ЛСК в артериальном русле здорового человека // Авиакосм. и эколог. мед., 2002. Т. 36, № 4. С. 26–29.
5. Рунион Р. Справочник по непараметрической статистике. М.: Финансы и статистика, 1982.
6. Тюрин Ю. Н., Макаров А. А. Анализ данных на компьютере. М.: Финансы и статистика, 1995.

Поступила 28.06.2005 г.