

УДК 534.7

## МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМ

В. Т. ГРИНЧЕНКО, А. Г. РУДНИЦКИЙ

*Институт гидромеханики НАН Украины, Киев*

*Получено 30.11.2005*

Предложена модель взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем, которая позволяет на качественном уровне объяснить появление 0.1 Гц пика в спектрах фазовых и амплитудных модуляций дыхательных осцилляций, синхронизацию дыхательной и сердечной ритмики и другие феномены. Помимо чисто теоретической значимости, данный подход позволяет моделировать поведение организмов обследуемых пациентов. Одним из перспективных аспектов применения разработанной теории может стать выявление оптимальных режимов введения ряда лекарственных препаратов.

Запропоновано модель взаємодії серцево-судинної та респіраторної систем, яка дозволяє на якісному рівні пояснити появу 0.1 Гц піку в спектрах фазових і амплітудних модуляцій дихальних осциляцій, синхронізацію дихальної і серцевої ритміки та інші феномени. Окрім чисто теоретичного значення, даний підхід дозволяє моделювати поведінку організмів обстежуваних пацієнтів. Одним із перспективних аспектів застосування розробленої теорії може стати виявлення оптимальних режимів введення ряду лікарських препаратів.

A model of interaction of the cardiovascular and respiratory systems is proposed, that provides the qualitative explanation of occurrence of the 0.1 Hz peak in the spectra of phase and amplitude modulations of the respiratory oscillations, synchronization of the respiratory and heart rhythmic and other phenomena. Besides the purely theoretical importance, this approach allows a modeling of behavior of the investigated patients' organisms. One of the promising aspects for implementing the developed theory might be revealing the optimal regimes for administering certain medicines.

### ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистая и дыхательная системы являются одними из наиболее важных вегетативных систем организма, оценка деятельности которых необходима при проведении функциональных обследований [1]. При этом процессы внешнего дыхания оказывают постоянное воздействие на сердечно-сосудистые функции. Его степень может зависеть как от различия в окисленности крови во время различных фаз дыхательного цикла, так и от частоты дыхания. Более того, тесная генетическая связь рассматриваемых систем может приводить к обратному влиянию состояния сердца и кровеносных сосудов на процессы внешнего дыхания. Поэтому построение моделей, позволяющих проследить ритмогенез и взаимодействие сердечно-сосудистой и респираторной систем, является весьма актуальной и чрезвычайно сложной задачей.

В настоящее время для оценки структуры колебаний сердечного ритма используется весьма широкий набор методов обработки ритмограмм. В качестве характерных примеров упомянем их статистический анализ во временной области (подробнее см. в [2]), анализ распределения спектральной плотности мощности по частоте [3], а также спектральный анализ на плоскости комплексных частот [4]. Сравнительно недавно в

интересах практической диагностики патологий сердечно-сосудистой системы стал использоваться нелинейно-динамический подход [5]. Значение этого метода не ограничивается тем, что он дал в руки медиков диагностический инструмент, имеющий мощный прогностический потенциал. Применение теории детерминированного хаоса и фракталов к анализу сердечных ритмов позволяет получить содержательную интерпретацию аномалий в системе, которая, не являясь по своей природе стохастической, может демонстрировать весьма иррегулярное поведение.

Значительно меньше внимания уделялось анализу пульсаций кровяного давления и их связи с частотой сердечных сокращений, активностью симпатических и парасимпатических центров, ритмом дыхательных осцилляций. С одной стороны, указанный пробел можно объяснить сложностью измерения этой важной характеристики функционирования сердечно-сосудистой системы в реальных клинических условиях, а с другой – значительными трудностями, возникающими при попытках теоретического описания гидродинамики кровяного русла.

Хорошо известно, что кровяное давление является важнейшей жизненной характеристикой. Аномалии его среднего уровня оказываются главной детерминантой, которая вызывает осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при

гипертензии, занимающей лидирующее место среди причин смертности в индустриально развитых странах. Более того, недавние исследования показали, что, помимо усредненных (статических), динамические свойства кровяного давления также оказывают существенное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы и организма в целом [6]. Например, оперативные или фармакологические прерывания барорецепторного рефлекса или NO-системы повышают суточный уровень кровяного давления и увеличивают интенсивность его кратковременных осцилляций [7]. И наоборот, возможное влияние осцилляций кровяного давления на его долговременную регуляцию подтверждается результатами 24-часовых записей этой величины [8].

Таким образом, на первый план выступает необходимость построения адекватных моделей сердечно-сосудистой системы, позволяющих проследить динамическое поведение и ритмогенез кровяного давления через сложную цепочку взаимодействий органов и систем. Построение математических моделей, опирающихся на экспериментальный материал, дает возможность правильно оценивать происходящие в организме изменения для тех случаев, когда малые вариации контрольных параметров могут приводить к качественно новому поведению системы в целом.

Несмотря на значительные усилия исследователей в этом направлении, на сегодняшний день мы еще очень далеки от полного понимания особенностей динамического поведения сердечно-сосудистой системы. Это связано с тем, что свой вклад в него вносят не просто отдельные органы или тракты, но, по-видимому, деятельность всего организма. При этом временные масштабы осцилляций, которым подвержена рассматриваемая система, включают в себя доли секунды или секунды (для пейсмекеров, барорецепторов, хеморецепторов, респираторной активности), минуты (для ренин-ангiotензивной системы), часы (для почечной регуляции, влияния температуры окружающей среды [9]) и т. д.

Ритмы в каждом из указанных частотных диапазонов могут демонстрировать весьма сложное поведение, причем иногда их появление или изменение полезно или жизненно необходимо, иногда опасно или смертельно. Отметим, что непосредственное измерение значений параметров, характеризующих регуляцию большинства ритмов, бывает затруднено, а подчас и невозможно без прямых грубых интервенций, тут же нарушающих изучаемый процесс. Следовательно, математическое моделирование динамического поведе-

ния сердечно-сосудистой системы иногда является единственной возможностью для достижения понимания (хотя бы на качественном уровне) сути происходящего.

Весьма плодотворной с этой точки зрения оказалась модель, предложенная в статье [10]. Несмотря на свою концептуальную простоту (или, наоборот, благодаря ей), она дала возможность описать ряд весьма существенных особенностей поведения сердечно-сосудистой системы и показала хорошее соответствие известным данным [10]. В то же время, накопившиеся к настоящему времени экспериментальные результаты позволяют заключить, что обсуждаемая модель обладает рядом недостатков. Например, учет влияния респираторной системы на продолжительность кардиоинтервалов и величину систолического давления в этом исследовании носит достаточно волюнтаристский характер и не учитывает весьма сложного кардиореспираторного взаимодействия. Тем не менее, структура исходной модельной системы позволяет ее дополнение и дальнейшее совершенствование.

Цель данной работы – развить и исследовать модель динамического поведения сердечно-сосудистой системы, предложенную в работе [10], с учетом не только прямого влияния дыхательной системы на изменение характеристик артериального давления и частоты сердечных сокращений, но и обратного влияния последних на результирующую кардиореспираторную картину.

В разделе 1 описана модель регуляции и взаимодействия систолического давления, продолжительности кардиоинтервалов и респираторной составляющей в сердечно-сосудистой системе человека. При этом предполагается, что взаимодействие сердечно-сосудистой и дыхательной компонент осуществляется в соответствии с принципом оптимального управления.

Раздел 2 посвящен численному анализу. Показано, что взаимодействие дыхательной и сердечно-сосудистой систем в рамках предложенной модели может порождать качественно новые эффекты и на новом уровне объяснять некоторые экспериментально наблюдаемые явления.

## 1. МОДЕЛЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМ

Деятельность головного мозга, сердца и других жизненно важных органов в высокой степени зависит от их кровоснабжения, которое происходит благодаря поддержанию артериального давления в оптимальном диапазоне. Его снижение ниже

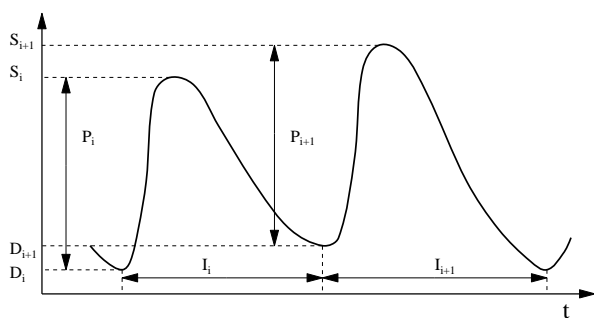


Рис. 1. Динаміка змінення артеріального тиску і позначення параметрів в моделі DeVoer

критического рівня приводить к потере сознания и может быть опасно для жизни. Поэтому в организме существуют несколько систем контроля и стабилизации давления, взаимно подстраховывающих друг друга.

Комплекс регуляторных механизмов, отслеживающих поддержание кровяного давления на должном уровне, включает в себя нервные, гуморальные и чисто физические факторы. Нервные механизмы представлены вегетативной нервной системой, регуляторные центры которой расположены в подкорковых областях головного мозга и тесно связаны с сосудодвигательным центром. Необходимую информацию о состоянии системы они получают от датчиков (рецепторов), находящихся в стенках крупнейших артерий. Чувствительные к давлению датчики – барорецепторы – находятся в стенках аорты и сонных артериях, снабжающих кровью головной мозг. Они реагируют не только на величину среднего артериального давления, но и на скорость его прироста и амплитуду пульсового давления. Дифференцированная информация от датчиков поступает по нервным стволам в сосудодвигательный центр. Регуляторный центр управляет артериальным и венозным тонусом, а также силой и частотой сокращений сердца. При отклонении от стандартных величин, например при снижении среднего артериального давления, клетки центра посылают команду к симпатическим нейронам и тонус артерий повышается. Следует заметить, что барорецепторная система принадлежит к числу быстродействующих механизмов регуляции – ее воздействие проявляется в течение нескольких секунд.

Еще в XIX веке немецким физиологом Отто Франком была предложена гипотеза, отражающая одну из фундаментальных функций аорты и крупных артерий: их стенки, обладающие упругими свойствами, осуществляют трансформацию дис-

кретно поступающего в аорту сердечного выброса в непрерывный, несколько пульсирующий поток артериально-капиллярного русла [11]. Объяснение этому явлению позаимствовано из техники того времени. Сходный принцип использовался в ручных пожарных насосах, в которых непрерывность водяной струи, вытекающей из брандспойта, обеспечивалась “упругостью” находящегося над водой в пожарной бочке воздушного пузыря с внутренним давлением, превышающим атмосферное. Именно отсюда мигрировал в физиологию термин Windkessel (воздушный котел, камера). Математическая модель такой системы регуляции и взаимодействия кровяного давления с частотой сердечных сокращений (ЧСС) предложена в работе [10]. В отличие от предшествующих моделей, она позволяет проследить изменения частоты сердечных сокращений и кровяного давления от удара к удару. В ее рамках предполагается, что:

- частота сердечных сокращений и периферическое сопротивление управляются барорефлекторным механизмом;
- справедлива модель аортальной компрессионной камеры (Windkessel);
- свойства миокарда описываются законом Франка – Старлинга [12, 13];
- влияние дыхательной системы на кровяное давление ограничивается только механическим воздействием (во время фазы вдоха происходит понижение давления в грудной полости, что приводит к большему наполнению сердца и, следовательно, к большему ударному объему).

Заметим, что рассматриваемый подход включает лишь относительно быстрые флуктуации кровяного давления с частотой, превышающей 0.05 Гц, игнорируя регуляторные механизмы, соответствующие более медленной динамике.

Математически обсуждаемая модель представляет из себя систему разностных уравнений, которая описывает временную эволюцию таких физиологических переменных состояния как систолическое<sup>1</sup> давление  $S$ , диастолическое давление  $D$ , кардиоинтервал  $I = 1/\text{ЧСС}$ , время артериального затухания  $T = RC$  (здесь  $R$  – периферическое сопротивление;  $C$  – эластичность сосудистого резервуара). Рис. 1 иллюстрирует динамику изменения

<sup>1</sup>Процессы понижения давления в сердечной мышце и наполнения желудочков кровью обозначаются термином “диастола”, а процессы роста давления и изгнания крови – термином “систола”.

артериального давления во времени и физический смысл описанных параметров.

В рамках модели диастолическое давление  $D_i$  каждого удара сердца выражается через параметры, характеризующие предыдущий кардиоинтервал, согласно гипотезе Windkessel (аортальной компрессионной камеры):

$$D_i = S_{i-1} \exp\left(-\frac{2}{3} \frac{I_{i-1}}{T_{i-1}}\right), \quad (1)$$

где  $i$  – номер кардиоинтервала. Сократительная способность миокарда учитывается здесь через воздействие длины предыдущего интервала на систолическое давление текущего в соответствии с гипотезой Франка – Старлинга, а механическое влияние респираторной активности – посредством введения аддитивного члена  $A \sin(2\pi f \sum I_k)$ :

$$S_i = D_i + \gamma I_{i-1} + P_0 + A \sin\left(2\pi f \sum_{k=1}^i I_k\right) + \xi_i. \quad (2)$$

Здесь  $\gamma$  и  $P_0$  – константы;  $A$  – амплитуда изменений систолического давления, обусловленная дыхательными движениями грудной клетки;  $f$  – частота дыхания;  $t_i = \sum_{k=1}^i I_k$  – момент времени соответствующего сердечного сокращения;  $\xi_i$  – гауссовский белый шум.

Следует обратить внимание на то, что в рамках рассматриваемого подхода респираторная составляющая описывает чисто механическое влияние дыхательных движений на сердечно-сосудистую динамику. Если конкретнее, то учитывается, что на вдохе происходит понижение давления в грудной полости, приводящее к большему наполнению сердца и, следовательно, к большему ударному объему. В конечном итоге, это приводит к изменению ЧСС и систолического давления.

Что касается случайной аддитивной добавки  $\xi_i$ , то она отражает то, что на ЧСС могут оказывать дополнительное влияние факторы, связанные с влиянием внешней среды. К их числу можно отнести изменения положения тела, суточные колебания гормонов в крови, температуру окружающей среды, физические нагрузки и т.п.

Уровень артериального давления в сердечно-сосудистой системе регулируется барорецепторным механизмом. Барорецепторы действуют как пропорционально-дифференциальные датчики: на колебания артериального давления во время сердечного цикла они реагируют ритмичными залпами разрядов, частота которых изменяется тем больше, чем выше амплитуда или скорость нарастания волны давления. Известно, что зависимость частоты импульсации барорецепторов от

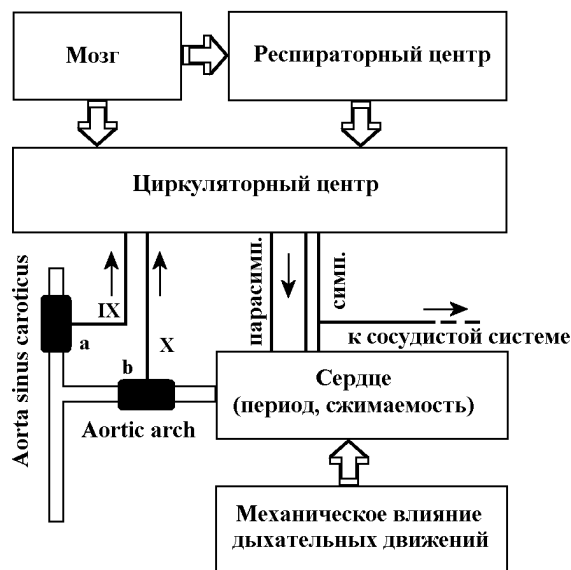


Рис. 2. Схема барорецепторного управления частотой сердечных сокращений

давления имеет почти  $S$ -образный характер. Наибольший (и почти линейный) наклон этой кривой приходится на значения давления от 80 до 180 мм рт. ст. Такое поведение барорецепторной чувствительности часто моделируют посредством введения так называемого эффективного систолического давления  $\hat{S}$ :

$$\hat{S}_i = S_0 - 18 \arctan \frac{S_i - S_0}{18}, \quad (3)$$

где  $S_0$  – некоторое равновесное значение систолического давления. Еще одной важной особенностью барорецепторов является их способность адаптироваться к определенному уровню и диапазону колебаний артериального давления.

Что касается регулирования ЧСС, то оно осуществляется за счет комбинации трех механизмов: постоянного ритма, генерируемого пейсмекемом; вагусного (парасимпатического) управления и относительно слабого  $\beta$ -симпатического контроля (рис. 2). Афферентные импульсы от барорецепторов поступают к кардиоингибиторному и сосудодвигательному центрам продолговатого мозга, а также в другие отделы центральной нервной системы. Эти импульсы тормозят симпатические центры и возбуждают парасимпатические, что прямо влияет на ЧСС и величину периферического сопротивления. При этом парасимпатический и  $\beta$ -симпатический контроль определяются через их относительные коэффициенты усиления  $G$  и вре-

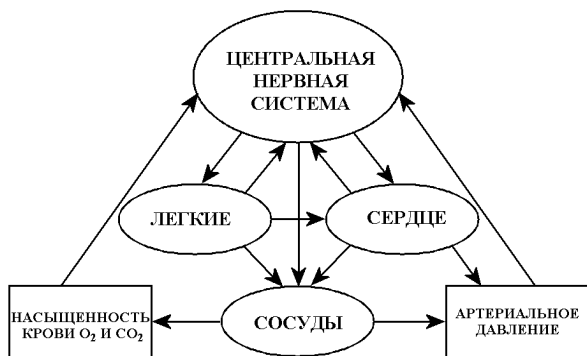


Рис. 3. Схема взаимодействия сердечно-сосудистой и кардиореспираторной систем

мя задержки  $\tau$ :

$$I_i = G_v \widehat{S}_{i-\tau_v} + G_\beta F(\widehat{S}, \tau_\beta) + I_0. \quad (4)$$

Здесь  $I_0$  – константа;  $F(\widehat{S}, \tau)$  – линейно взвешенная сумма пяти последовательных эффективных систолических давлений:

$$F(\widehat{S}, \tau) = \frac{1}{9} (\widehat{S}_{i-\tau-2} + 2\widehat{S}_{i-\tau-1} + 3\widehat{S}_{i-\tau} + 2\widehat{S}_{i-\tau+1} + \widehat{S}_{i-\tau+2}). \quad (5)$$

Работа  $\alpha$ -адренергического механизма, который активирует вазоконстрикцию, вызывая сужение артерий и артериол, определяется через коэффициент  $G_\alpha$  и задержку  $\tau_\alpha$ . При повышении давления импульсация от барорецепторов возрастает и сосудодвигательный центр затормаживается сильнее. Это приводит к еще большему расширению сосудов, причем в разной степени, в зависимости от принадлежности к разным областям. Расширение резистивных сосудов сопровождается уменьшением общего периферического сопротивления, а емкостных – увеличением емкости кровеносного русла. И то, и другое приводит к понижению артериального давления (либо непосредственно, либо путем уменьшения центрального венозного давления). Этот механизм в модели учитывается за счет введения дополнительного параметра  $T^*$ :

$$T_i = T^* - G_\alpha F(\widehat{S}, \tau_\alpha), \quad (6)$$

Константы модели  $P_0$ ,  $T^*$ ,  $S_0$ ,  $I_0$  определялись так, чтобы физиологические значения параметров сердечно-сосудистой системы соответствовали общепринятым физиологическим нормам – в установленном режиме  $S_0 = 120$  мм рт. ст.,  $D_0 = 80$  мм рт. ст.,  $P_0 = 40$  мм рт. ст.,  $I_0 = 0.8$  с,  $T^* = 1.5$  с.

Выбрав в качестве характерных величин  $S_0$  и  $T^*$ , после обезразмеривания получим следующую систему уравнений, описывающую динамическое поведение сердечно-сосудистой системы:

$$\begin{aligned} D'_i &= S'_{i-1} \exp\left(-\frac{2}{3} \frac{I'_{i-1}}{T'_{i-1}}\right), \\ S'_i &= D'_i + \mu I'_{i-1} + \nu + \varepsilon \sin\left(2\pi f \sum I'_k\right) + \xi'_i, \\ I'_i &= \delta_v \widehat{S}'_{i-\tau_v} + \delta_\beta F(\widehat{S}', \tau_\beta) + \kappa, \\ T'_i &= 1 - \delta_\alpha F(\widehat{S}', \tau_\alpha), \\ \widehat{S}'_i &= 1 - \frac{18}{S_0} \arctan \frac{S_0(S'_i - 1)}{18}, \end{aligned} \quad (7)$$

где  $i = 1, 2, \dots, N$ ;  $S' = S/S_0$ ;  $D' = D/S_0$ ;  $\widehat{S}' = \widehat{S}/S_0$ ;  $I' = I/T^*$ ;  $T' = T/T^*$ ;  $\delta_{(\cdot)} = G_{(\cdot)} S_0/T^*$ ;  $\kappa = I_0/T^*$ ;  $\mu = \gamma T^*/S_0$ ;  $\nu = P_0/S_0$ ;  $\varepsilon = A/S_0$ ;  $\nu = P_0/S_0$ ;  $\xi' = \xi/S_0$ . Время задержки парасимпатической петли управления  $\tau_v$  устанавливалось в зависимости от значений ЧСС. Дело в том, что при возрастании ЧСС до  $\sim 75$  удар/мин парасимпатическая система уже не успевает реагировать немедленно, поэтому  $\tau_v$  возрастает от 0 до 1.

Как видно из системы уравнений (7), рассмотренная модель не учитывает обратного влияния деятельности сердца на результирующую кардиореспираторную физиологическую картину (т.е. воздействие дыхания на сердечную ритмограмму моделируется синусоидальной функцией с жестко заданными ритмом и амплитудой). Между тем, существуют достаточно веские основания предполагать необходимость учета такого рода взаимодействия. Например, обнаруженные в некоторых исследованиях явления синхронизации между осциллирующими респираторной и кардиологической системами [14] (захват фазы) естественным образом приводят к предположению о взаимодействии между ними. Кроме того, известно, что спектры дыхательных осцилляций содержат 0.1 Гц (0.1-герцевые) составляющие [15], которые, как предполагается, обусловлены барорецепторной активностью. По-видимому, это также свидетельствует об обратном влиянии пульсаций артериального давления на результирующую респираторную моторику.

Картина взаимодействия респираторной и сердечно-сосудистой систем весьма непростая (см. схему на рис. 3). Во время фазы вдоха происходит понижение давления в грудной полости, что приводит к большему наполнению сердца и, следовательно, к большему ударному объему.

Результатирующее повышение кровяного давления приводит к изменению рефлексов барорецепторов, что, в свою очередь, меняет афферентные воздействия блуждающего нерва. Кроме того, различия в окисленности крови во время вдоха и выдоха приводят к варьированию рефлексов хеморецепторов в разных фазах дыхательного цикла. Наконец, активность ствола головного мозга, связанная с дыхательным ритмогенезом, может вызывать флуктуации в тоне симпатической и парасимпатической нервной системы. Все эти многочисленные и сложные петли обратной связи в настоящее время изучены еще недостаточно полно. С математической точки зрения это означает, что построение функциональных зависимостей между параметрами, описывающими работу и взаимодействие сердечно-сосудистой и респираторной систем, оказывается весьма затруднительным (т. е. в системе (7) не определена зависимость  $\varepsilon = \varepsilon(S)$ ).

На наш взгляд, одной из перспективных концепций, позволяющих преодолеть эту проблему, может стать подход, основанный на принципе, подразумевающем оптимальность функционирования сердечно-сосудистой системы. Так, в работе [16] показано, что барорефлекторный контроль артериального давления осуществляется таким образом, что уровень энергетических затрат сердечной мышцы оказывается минимальным – реализуется механизм обеспечения максимального ударного объема при минимуме потребления кислорода. Кроме того, известно, что артериальное давление, ЧСС и симпатическая активность контролируются из автономного центра в соответствии с принципом оптимального управления [17].

В нашей постановке параметром управления является артериальное давление, а в качестве регулирующего параметра выступает амплитуда дыхательных движений. Иными словами, мы предполагаем, что подстройка параметров дыхания осуществляется так, чтобы уровень артериального давления в сердечно-сосудистой системе оставался на необходимом для нормального функционирования организма уровне.

Решение соответствующей задачи оптимального управления можно получить, минимизировав квадратичный функционал

$$J_i = \frac{\lambda_1}{2}(\varepsilon_i - \varepsilon_0)^2 + \frac{\lambda_2}{2}(S'_i - 1)^2 + \frac{\lambda_3}{2}(S'_i - S'_{i-1})^2 \quad (8)$$

путем решения уравнений

$$\frac{\partial J_i}{\partial \varepsilon_i} = 0$$

Табл. 1. Значения параметров  $G$  и времен задержки  $\tau$

Управление	$G$	$\tau$
вагусное	9	$0 \div 1$
$\beta$ -симпатическое	9	4
$\alpha$ -симпатическое	18	4

Табл. 2. Значения весовых констант функционала  $J_i$

$\lambda_{(\cdot)}$	$S \leq 100$	$100 < S < 140$	$140 \leq S$
$\lambda_1$	1	1	1
$\lambda_2$	1	0	0.5
$\lambda_3$	1	0.1	1

относительно  $\varepsilon_i$ . Здесь  $\lambda_n \geq 0$  ( $n = 1, \dots, 3$ ) – весовые константы;  $\varepsilon_0$  – начальное значение амплитуды дыхания;  $\varepsilon_i$  – амплитуда дыхания в момент  $t_i$ . Полученные таким образом значения  $\varepsilon_i$  будут использованы в нашей модели для оптимального управления давлением  $S'_i$ . Тем самым моделируется ситуация, когда организм стремится скомпенсировать отклонения артериального давления от рабочего диапазона посредством минимально необходимых (с энергетической точки зрения) воздействий, связанных с дыхательными движениями.

Значения параметров  $G$  (в размерной форме) и времен задержки  $\tau$  для соответствующих петель управления, которые использовались при численном моделировании, приведены в табл. 1, а значения весовых констант функционала  $J_i$  – в табл. 2.

Естественно, результирующая динамика модели зависит от значений  $\lambda_{(\cdot)}$ , а именно, от баланса между  $\lambda_1$ , с одной стороны, и  $\lambda_2, \lambda_3$  – с другой. Указанные значения выбирались так, чтобы внутри “рабочего” (“безопасного”) коридора значений систолического давления,  $S$  изменялось свободно в соответствии с уравнениями системы (7). При превышении же заданных пороговых значений в игру должен вступать регулирующий механизм, задаваемый соотношением (8) и возвращающий давление в “рабочую”, оптимальную для организма область. Кроме того, выбор различных значений  $\lambda_2$  для верхней и нижней границ систолического давления отражает то обстоятельство, что понижение артериального давления ниже граничных значений более критично для организма, чем его превышение. Третье слагаемое функционала (8), регулируемое параметром  $\lambda_3$ , определяет “степень гладкости” характеристики – организм стремится избегать резких (в пределах одного-двух ударов сердца) скачков давления. Кроме того, второе и

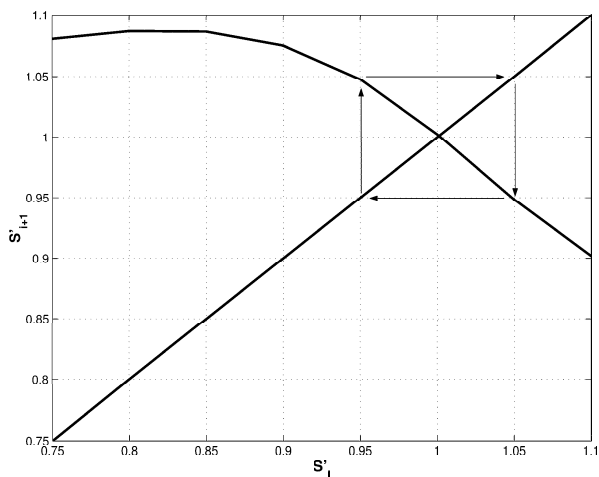


Рис. 4. Графическое решение системы (7)

третье слагаемые учитывают ту особенность барорецепторов, которая не только обеспечивает поддержание артериального давления на должном уровне, но и чувствительность барорецепторов к скорости его изменения в сердечно-сосудистой системе.

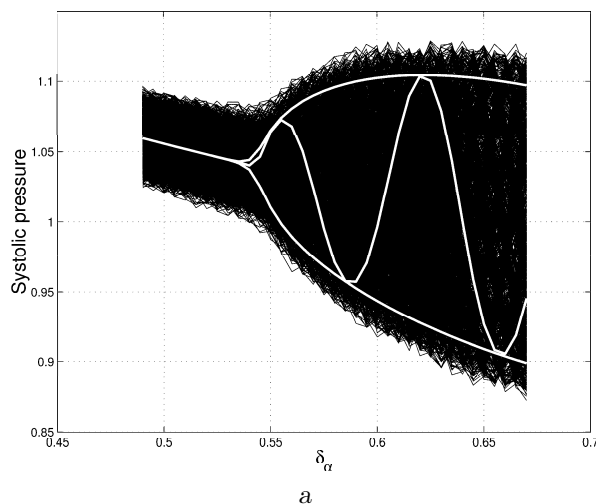
Таким образом, предлагаемая модель взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем описывается совокупностью безразмерных разностных уравнений (7), в которой зависимость параметра  $\varepsilon$  (определяющего амплитуду интенсивности дыхательных движений) от значений артериального давления для каждого  $i$  определяется из условия минимума квадратичного функционала (8).

## 2. РЕЗУЛЬТАТЫ ЧИСЛЕННОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

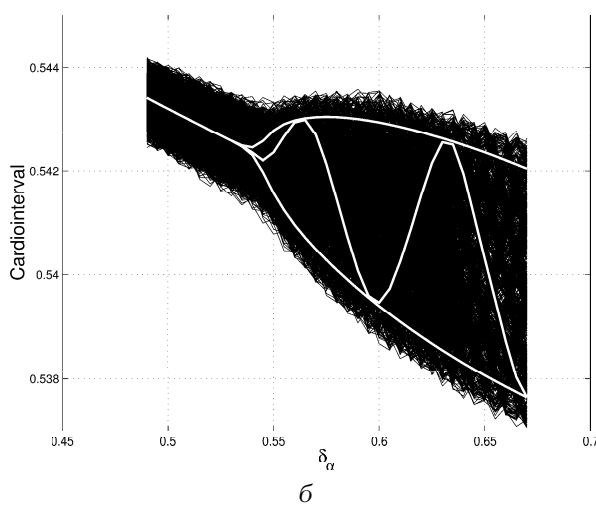
Прежде всего, проанализируем поведение описанной динамической системы для случая, когда в уравнении (2) опущены третье и четвертое слагаемые, т. е. исследуем динамическое поведение модели без учета дыхательных движений и шума.

Численное моделирование проводилось для  $\delta_\alpha \in [0.5, 0.7]$ . При этом рассчитывались 20000 сердечных циклов. Первые 3000 из них не рассматривались для того, чтобы избежать влияния переходного процесса на результаты моделирования.

Главной особенностью исследуемой системы является зависимость характера ее динамики от параметра  $\delta_\alpha$ . Если он остается меньше определенной величины, то модель характеризуется стремлением к устойчивому стационарному поведению. При превышении  $\delta_\alpha$  некоторого критического зна-



а



б

Рис. 5. Бифуркации осцилляций систолического давления (а) и кардиоинтервалов (б) при изменении  $\alpha$ -симпатического коэффициента: белые линии – в отсутствие дыхания и шума, черный фон – с учетом дыхания и шума

чения происходит качественное изменение динамики – возникают периодические колебания кровяного давления и, как следствие, ЧСС. Рис. 4 иллюстрирует графическое решение системы (7), приводящее к предельному циклу для  $\delta_\alpha = 0.53$ .

Бифуркационная диаграмма, отражающая изменение систолического давления как результат изменений в  $\alpha$ -симпатической петле управления, приведена на рис. 5, а (белая линия). Здесь по оси абсцисс отложены значения  $\delta_\alpha$  (напомним, что его вариации отражают изменение общего периферического сопротивления и емкости кровеносного русла), а по оси ординат – соответствующие значения систолического давления  $S_i$  для  $i$ , имеющих смысл дискретного времени.

Из графика видно, что при  $\delta_\alpha \approx 0.53$  система изменяет свое динамическое поведение от устойчивого стационарного состояния к предельному циклу (бифуркация Хопфа). Такой же переход можно наблюдать в поведении ЧСС (рис. 5, б) и диастолического давления. Этот результат согласуется с данными работы [18], в которой исследовалось поведение более сложной модели сердечно-сосудистой системы. Для нее изменение параметров, описывающих степень возбуждения  $\alpha$ -симпатической системы, также приводило к бифуркации Хопфа и установлению низкочастотных осцилляций ЧСС (так называемые волны Мейера с характерной частотой  $\approx 0.1$  Гц). Важно отметить, что переходы из одного динамического режима в другой происходят при очень малых вариациях  $\delta_\alpha$ , что отражает бифуркационный характер динамики системы. Кроме того, периодические колебания возникают, как бы, “сами по себе” (без какого-либо влияния извне) вследствие нелинейности системы.

На следующем этапе моделирования уже учитывались белый гауссовский шум и дыхание. Амплитуда дыхания  $A$  и среднеквадратичное отклонение для шумовой компоненты  $\xi$  выбирались таким образом, чтобы полученная в результате моделирования синусовая аритмия соответствовала экспериментальным данным (см., например, [19]). В упомянутой работе изучалось влияние особенностей дыхания на вариабельность сердечного ритма. В первой серии экспериментов изменения частоты сердечных сокращений изучались у добровольцев, поддерживавших дыхание с постоянным периодом (вдох и выдох по 2 с). Во второй и третьей сериях соответственно пациенты дышали спонтанно и задерживали дыхание на некоторое время, предписанное экспериментатором. Нами использовались данные первой серии экспериментов, как наиболее соответствующие синусоидальной форме респираторной моторики с жестко заданным ритмом.

Спектры флуктуаций ЧСС до точки бифуркации и после нее представлены на рис. 6. На обеих кривых хорошо видны пики на частотах 0.25 и 0.1 Гц, соответствующие дыхательным осцилляциям и волнам Мейера.

На рис. 7 приведен отрезок временной реализации до точки бифуркации (ср., например, с [19, рис. 4]) в случае дыхания с фиксированным ритмом. Захват фазы, который происходит при таком типе дыхания, хорошо виден на рис. 8. Здесь, по оси абсцисс отложены номера ударов сердца, а по оси ординат – соответствующая каждому удару фаза дыхательного цикла. В случае захвата фа-

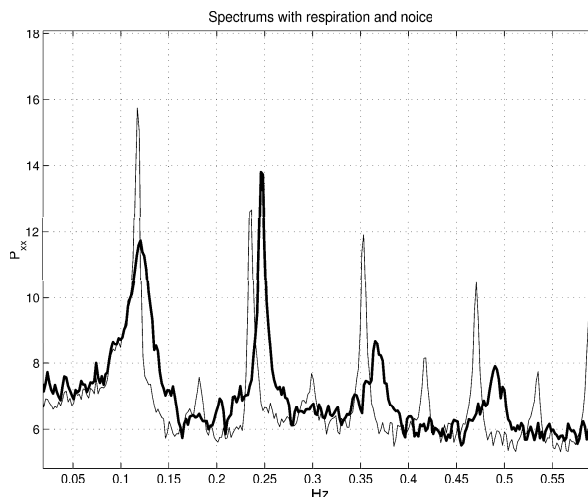


Рис. 6. Спектр кардиоинтервалов при фиксированной частоте дыхания и без учета влияния систолического давления на дыхание:

жирная – до точки бифуркации,  
тонкая – после точки бифуркации

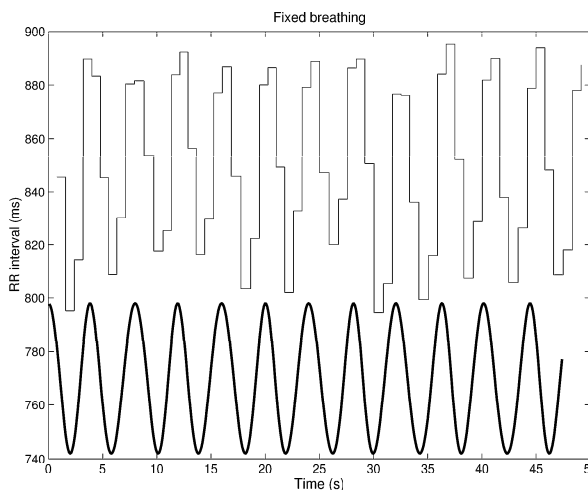


Рис. 7. Временные реализации кардиоинтервалов (верхняя кривая) и дыхания. Частота дыхания фиксирована

зы респираторных и кардиологических осцилляций на такой “стробоскопической” картинке появляются прямые горизонтальные линии, хорошо видимые на графике.

При включении механизма оптимального управления все характерные черты описанного динамического поведения сохраняются, однако добавляются некоторые важные детали. Прежде всего, обратное влияние систолического давления, воздействующее на дыхательные осцилляции через механизм оптимального управления, проявляется в модуляции их амплитуды и частоты. На рис. 9



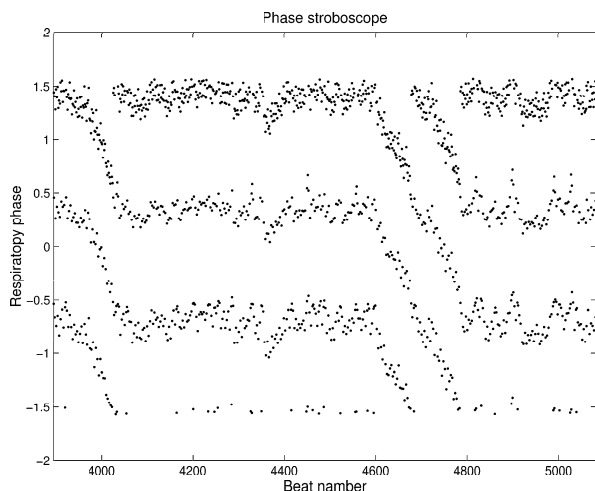


Рис. 8. Захват фазы респираторных и кардиологических осцилляций

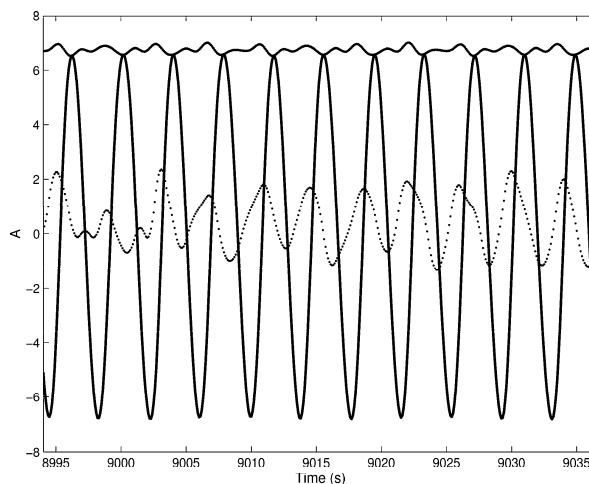


Рис. 10. Реализации дыхательных осцилляций (сплошная сверху), их огибающей (сплошная) и мгновенной частоты (пунктир)

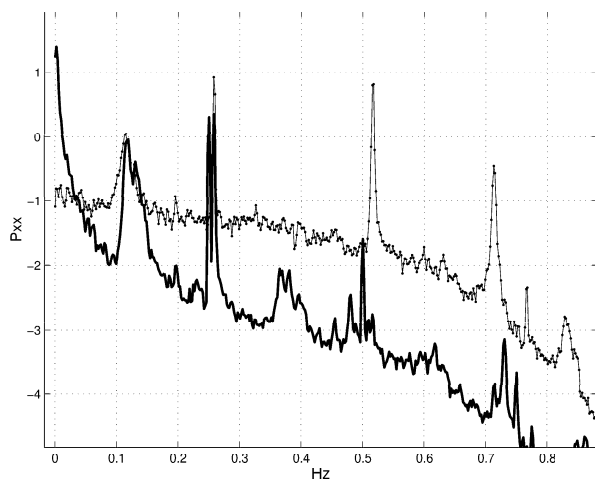


Рис. 9. Спектры мощности модуляций дыхательных осцилляций: жирная сплошная – для амплитуды, тонкая с маркерами – для фазы

приведены спектры фазовых и амплитудных модуляций дыхательных осцилляций, а на рис. 10 – реализации дыхательных осцилляций, их огибающей и мгновенной частоты (для наглядности значения последней увеличены в десять раз). Здесь, как и в экспериментальных данных [15], появляется 0.1 Гц составляющая. Следовательно, возникновение пика на этой частоте может в какой-то степени объяснять замеченные в экспериментах явления влияния барорецепторной активности на продолжительность дыхательного цикла.

Бифуркационная диаграмма для этого случая приведена на рис. 11. Обращает на себя внимание то, что даже незначительные модуляции ам-

плитуды и фазы респираторных осцилляций (см. рис. 10) могут весьма эффективно управлять значениями систолического давления.

Изменение корреляционной размерности последовательности кардиоинтервалов и значений систолического давления представлены на рис. 12 (при расчете использовался алгоритм Такенса [20]). Здесь хорошо заметно изменение величины корреляционной размерности в точке бифуркации  $\delta_\alpha = 0.53$ . При этом, как видно из рис. 11, систолическое давление может оставаться в пределах нормы ( $< 140$  мм рт.ст.). Последнее обстоятельство позволяет объяснить, почему анализ фрактальной размерности дает возможность обнаруживать “сбой” в механизме управления сердечно-сосудистой системой на ранних этапах, когда обычные методы анализа еще не выявляют каких-либо тревожных симптомов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многие физиологи предполагают, что принцип оптимальности лежит в основе эволюции биологических систем [17, 21]. Считается, что миллионы лет эволюции исключали, “выбраковали” варианты, требовавшие слишком больших энергетических затрат для своего существования. Поэтому разумно предположить, что человеческий организм функционирует таким образом, что напряжение его органов и систем – минимально возможное или, по крайней мере, находится в некотором ограниченном диапазоне, близком к оптимальному.

Приложение этой концепции к функциониру-

ванию и взаимодействию сердечно-сосудистой и респираторной систем заключается в следующем: управление ими осуществляется так, что напряжение управляющих воздействий в ответ на внешние раздражители должно быть минимальным. Таким образом, если задачей барорецепторной петли управления будет стабилизация артериального давления в новых условиях, связанных с действием внутренних или внешних факторов, то эта стабилизация происходит так, чтобы девиации давления при жизненно необходимом объеме расходе оставались такими малыми, насколько это возможно. Кроме того, и управляющие воздействия (в нашем случае, амплитуда дыхательных движений), и само систолическое давление должны изменяться не слишком быстро и оставаться в определенных границах. Следовательно, решение такой задачи может рассматриваться как задача не только стабилизации, но и оптимизации управления.

Математически эта концепция реализуется путем минимизации вводимого функционала при ограничениях, связанных с известными физиологическими закономерностями (закон Франка – Старлинга и модель аортальной компрессионной камеры). В отличие от работы [10] предложенная нами математическая модель является нелинеаризованной и предполагает не жесткое воздействие респираторной системы на величину систолического давления и длину кардиоинтервалов, а взаимную подстройку дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Эквивалентность “цены” вклада положительных и отрицательных управляющих воздействий обеспечивается тем, что в минимизируемый функционал девиации амплитуды дыхательных движений входят как квадраты. Таким образом, кратковременные реакции двух жизненно важных систем (сердечно-сосудистой и дыхательной) на их взаимодействие и внешние случайные воздействия описываются линейно-квадратичной задачей управления.

Результаты исследования показывают, что предложенная модель действительно позволяет на качественном уровне объяснить такие феномены функционирования и взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем как:

- появление 0.1 Гц пика в спектрах фазовых и амплитудных модуляций дыхательных осцилляций (что свидетельствует о влиянии барорецепторной активности на продолжительность дыхательного цикла);
- явления синхронизации дыхательной и сердечной ритмики;

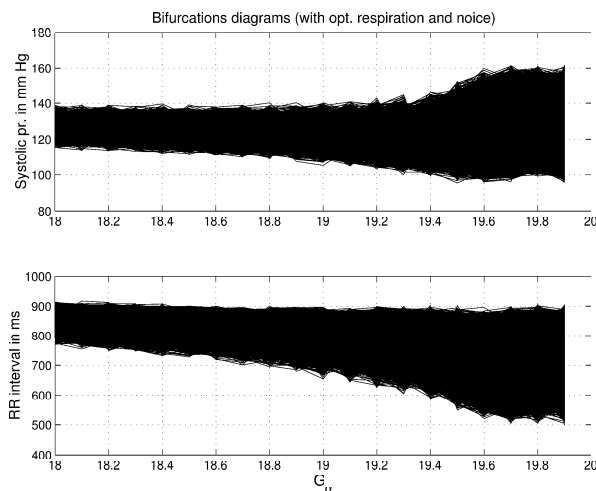


Рис. 11. Бифуркационная диаграмма осцилляций систолического давления и кардиоинтервалов при изменении  $\alpha$ -симпатического коэффициента (оптимальное управление)

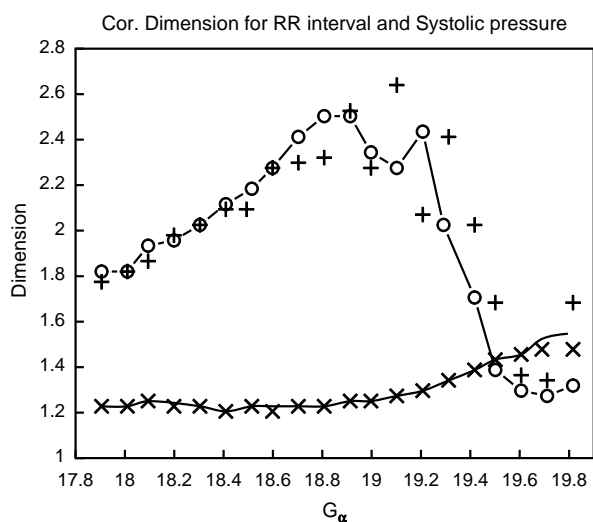


Рис. 12. Динамика корреляционной размерности последовательности кардиоинтервалов (кривая с маркерами) и систолического давления (сплошная) при изменении  $\alpha$ -симпатического коэффициента при оптимальном управлении. Соответствующие значения без оптимального управления представлены “+” и “x”

- изменения корреляционной размерности последовательности кардиоинтервалов.

Помимо чисто теоретических аспектов, модель в перспективе может быть использована для нескольких целей. Например, она позволяет смоделировать парасимпатическую блокаду, задав малые значения параметру  $\delta_v$ . Результаты моделирования могут затем сравниваться с данными обследуемого пациента.

Один из перспективнейших аспектов применения теории оптимального управления в биомедицинском математическом моделировании – автоматизация введения лекарств (таких как инсулин при диабете или гипотензивные препараты при повышенном артериальном давлении), а также установление оптимального режима диализа пациентов с хронической почечной недостаточностью.

Заметим, что модель может быть значительно улучшена за счет дальнейшей доработки: уточнения значений констант, более точного описания некоторых нейрогуморальных механизмов, включения в минимизируемый функционал таких параметров, как длина кардиоинтервала и периферическое сопротивление.

1. *Eckberg D. L.* Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow // *J. Appl. Physiol.*– 1983.– **54**.– P. 961–966.
2. *Рябыкина Г. В., Соболев А. В.* Вариабельность ритма сердца.– М.: Стар'Ко, 1998.– 215 с.
3. *Флейшман А. Н.* Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике // Новосибирск.– Наука.– 1998.– С. 266.
4. *Рагозин А. Н.* Классификация переходных процессов ритма сердца с использованием спектрального анализа на плоскости комплексных частот // *Урал. кардиол. ж.*– 2001.– Вып. 2.– С. 2–6.
5. *Huikuri H. V., Makikallio T. H., Peng C.-K., Goldberger A. L., Hintze U., Moller M.* Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction // *Circulation.*– 2000.– **101**.– P. 47–56.
6. *Parati G., Ulian L., Santucci C., Totterici E., Villani A., Di Rienzo M., Manchia G.* Clinical value of blood pressure variability // *Blood Press. Suppl.*– 1997.– **2**.– P. 91–96.
7. *Nafz B., Wagner C. D., Persson P. B.* Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 and 0.6 Hz in the conscious rat // *Amer. J. Physiol.*– 1997.– **272**.– P. H632–H637.
8. *Nafz B., Stegemann J., Bestle M. H., Richter N., Seeliger E., Smitke I., Reinhard W.* PB Person anti-hypertensive effect of 0.1 Hz blood pressure oscillations to the kidney // *Circulation.*– 2000.– **101**.– P. 553–557.
9. *Sollers III J. J., Sanford T. A., Nabors-Oberg R., Anderson C. A., Thayer J. F.* Examining changes in HRV in response to varying ambient temperature // *IEEE Engng Med. Biol. Mag.*– 2002.– **21**, N 4.– P. 30–34.
10. *DeBoer R. W., Karemaker J. M., Strakee J.* Hemodynamic fluctuations and baroreflex sensitivity in humans: A beat-to-beat model // *Amer. J. Physiol.*– 1987.– **253**.– P. H680–H689.
11. *Frank O.* Die Grundform des arteriellen Pulses // *Zeitung für Biologie.*– 1899.– **37**.– S. 483–586.
12. *Frank O.* Zur Dynamik des Herzmuskels // *Zeitschrift für Biologie.*– 1895.– **32**.– S. 370–447.
13. *Patterson S. W., Piper H., Starling E. H.* The regulation of the heart beat // *J. Physiol.*– 1914.– **48**.– P. 465–513.
14. *Toledo E., Akselrod S., Pinhas I., Aravot D.* Does synchronisation reflect a true interaction in the cardiorespiratory system? // *Med. Engng Phys.*– 2002.– **24**.– P. 45–52.
15. *Stefanovska A., Bračić M.* Reconstructing cardiovascular dynamics // *Control Engng Pract.*– 1999.– **7**.– С. 161–172.
16. *Sunagawa K., Sugimachi M., Kubata T., Taceshita A.* Baroreflex control of arterial blood pressure – Physiological implication of cardiac and vascular blood pressure regulation // *Jap. Circ. J.*– 1993.– **57**.– P. 1147–1149.
17. *Swan G. W.* Applications of optimal control theory in biomedicine.– New York: Marcel Dekker, 1984.
18. *Seidel H., Herzel H.* Bifurcations in a nonlinear model of the baroreceptor-cardiac reflex // *Physica.*– 1998.– **115D**.– P. 145–160.
19. *Fortrat J. O., Yamamoto Y., Hugson R. L.* Respiratory influences on non-linear dynamics of heart rate variability in humans // *Biol. Cybern.*– 1997.– **77**.– P. 1–10.
20. *Grassberger P., Procaccia I.* Characterization of strange attractors // *Phys. Rev. Lett.*– 1983.– **50**.– P. 346–349.
21. *Kenner Th.* Physical and mathematical modelling in cardiovascular systems // *Clinical and research applications of engineering principles.*– Baltimore: University Park Press, 1979.– P. 41–109.