# Экспериментальные исследования БАЛУЕВА Т. В. $^{1}$ , ВЕРЛОВ Н. А. $^{2}$ , ЕРКУДОВ В. О.<sup>3</sup>, ЛАНДА С. Б.<sup>2</sup>, ПУГОВКИН А. П.<sup>3</sup>, СЕРГЕЕВ И. В.<sup>1</sup>

## Оценка параметров системной гемодинамики по данным исследования периферических сосудов

<sup>1</sup>Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский институт ядерной физики им. Б. П. Константинова РАН; <sup>3</sup>Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия.

e-mail: apugovkin@mail.ru

#### Реферат

Точное, быстрое и продолжительное измерение сердечного выброса в эксперименте и клинике всегда сопряжено с определенными трудностями. При использовании инвазивных методик неизбежно нанесение физического ущерба пациенту, что нередко приводит к развитию осложнений, в то же время доступные методы неинвазивной оценки технически непригодны для длительной и непрерывной регистрации сердечного выброса. Цель работы: доказательство возможности измерения объемной скорости кровотока в аорте на основе анализа кривой давления в периферических сосудах.

В острых опытах на 22 крысах-самцах линии Вистар-Киото была проведена прямая регистрация артериального давления в сонных артериях и прямое измерение кровотока в аорте в сочетании с непрямой регистрацией артериального давления в хвостовой артерии методом артериоритмографии по способу Пеназа. Были получены кривые давления и расхода крови в аорте. Данные кривые подвергались гармоническому анализу, на основании чего были вычислены передаточные функции между давлением в хвостовой артерии, сонной артерии и кровотоком в аорте. Получена корреляция между параметрами кривых расхода крови в аорте, полученных в результате прямого измерения и восстановленных с помощью передаточных функций. Эти данные могут быть использованы для получения данных о значении сердечного выброса неинвазивным методом артериоритмографии у пациентов в клинических условиях

Ключевые слова: сердечный выброс, передаточные функции, измерение артериального давления.

### Balueva T. V.<sup>1</sup>, Verlov N. A.<sup>2</sup>, Yerkudov V. O.<sup>3</sup>, Landa S. B.<sup>2</sup>, Pugovkin A. P.<sup>3</sup>, Sergeev I. V.<sup>1</sup>

### Estimation of the systemic cardiovascular parameters by means of monitoring of the peripheral arterial pressure

<sup>1</sup>I. P. Pavlov Institute of Physiology of the Russian Academy of Science; <sup>2</sup> B. P. Konstantinov Institute of Nuclear Physics Physiology of the Russian Academy of Science, Saint-Petersburg;

<sup>3</sup> State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg. e-mail: apugovkin@mail.ru

#### Abstract

Systemic arterial pressure and aortic blood flow were measured in rats in acute experiments directly and simultaneously with the non-invasive monitoring of the pressure in caudal artery using Penaz volume-clump method. After computer Fourier analysis of pressure and flow curves transfer functions were created between the pressure values in carotid and caudal arteries and between pressure value in the caudal artery and aortic blood flow. Correlation between blood flow curves obtained by means of electromagnetic flowmetry and reconstructed via transfer function confirm the possibility for implication of volume-clump method in noninvasive control of the cardiac output.

Keywords: cardiac output, transfer functions, arterial pressure measurement.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ Введение

Общей проблемой методов оценки параметров системного и регионарного кровообращения в клинике является трудность сочетания минимальной инвазивности и необходимой точности. Это касается ключевых показателей системной гемодинамики величины сердечного выброса и системного артериального давления.

Прямое измерение артериального давления требует катетеризации, что в случае магистральных артерий и сердечных камер является высокотравматичной процедурой. Классический метод Короткова неинвазивен, но он не позволяет производить непрерывную регистрацию артериального давления. Более сложные неинвазивные методические приемы, позволяющие непрерывно и достаточно точно оценивать величину давления в периферических сосудах, также основаны на принципах сфигмографии и плетизмографии [2].

Непрерывный контроль величины сердечного выброса также является чрезвычайно важной задачей, особенно в условиях реанимации. [15]. Однако исследование этого показателя в клинических условиях сопряжено с большими трудностями. Использование



Рис. 1. Вверху: Запись кривой регистрации давления в хвостовой артерии крысы. По оси абсцисс — время, мс. По оси ординат — давление, мм рт.ст.

Сплошная линия — прямая регистрация с помощью электроманометра; Прерывистая линия — регистрация по методу Пеназа с помощью спироартериокардиоритмографа САКР-2.

Внизу: усредненный дэвиэйт системного артериального давления По оси абсцисс — время, мс По оси ординат усредненный дэвиэйт, %.

инвазивных методов, таких, как разведение индикатора либо термодилюция с катетеризацией легочной или периферических артерий [13], [14] или электромагнитной флуорометрии в клинике возможно только в условиях специально оборудованных отделений, но и тогда имеет место достаточно высокий риск развития осложнений [7], [9]. Использование инвазивных методов в эксперименте вносит в результаты исследования искажения, обусловленные наркозом и операционной травмой.

Из неинвазивных методов наиболее клинически значимым является измерение кровотока методом ультразвуковой доплерографии [11], [12], [16]. Существуют модификации этого метода, позволяющие производить расчет ударного и минутного объема сердца. В то же время данный метод технически непригоден для длительной непрерывной регистрации кровотока. В силу этого по-прежнему актуальна задача поиска методов, позволяющих достаточно точно, но не травматично в течение длительного времени оценивать величину сердечного выброса. Такие возможности открывает использование математических моделей, связывающих различные параметры динамической системы кровообращения.

Пульсирующий ток крови представляет собой периодический процесс, сопряженный во времени с колебаниями артериального давления. Артериальное давление и сердечный выброс можно рассматривать как входной и выходной сигналы динамической системы. Связь между такими сигналами может быть выражена посредством математических преобразований при использовании передаточных функций. Простейшим примером передаточной функции для ламинарного потока жидкости через трубку, длина которой значительно превышает диаметр, скорость потока в которой постоянна и при этом поток однороден, является широко известное уравнение Пуазейля.

Модели, позволяющие производить оценку величины пульсирующего кровотока по непрерывной записи значений давления, требуют проведения спектрального анализа кривых как давления, так и потока крови. Данная задача была сформулирована достаточно давно, однако ее решение длительное время сдерживалась возможностями вычислительной техники и отсутствием необходимого программного обеспечения [4]. К настоящему времени разработаны измерительная аппаратура и средства вычислительной техники, пригодные для решения подобных задач, достаточно компактные и простые в обращении для того, чтобы использовать их в условиях клиники.

#### Цель исследования

Апробация метода количественной оценки системного артериального давления и сердечного выброса с использованием обобщенных передаточных функций полученных на основании усреднения передаточных функций, связывающих исследуемые показатели для каждого наблюдения.

#### Материал и методы исследования

В опытах на 22 наркотизированных уретаном (1 мг/г) крысах-самцах линии Вистар производилась синхронная регистрация пульсовой кривой давления в бедренной и сонной артериях с помощью тензометрических датчиков ПДП-400. Кровоток в восходящей аорте измерялся с помощью 2-мм манжеточного датчика электромагнитного расходомера РКЭ-2.

У 12 крыс дополнительно проводилась регистрация давления в хвостовой артерии по компенсационному методу Пеназа [15] посредством спирокардиоартериоритмографа САКР-2 (рис.1). При последующем анализе записей проводилось разбиение каждой из них на более короткие отрезки, соответствующие либо состоянию покоя, либо реакциям на операционные манипуляции и введение фармакологических агентов, длительности полученных в результате такого разбиения записей были не короче 1 секунды, средняя их длительность составляла 25-40 секунд. В состоянии покоя для крысы после обработки данных получали от двух до трех записей длительностью по 2-5 минут каждая. Для вычисления значений усредненного давления проводилось разбиение записи на циклы «начало систолы-начало следующей систолы». Волна усредненного давления рассчитывалась как среднее арифметическое соответствующих по времени (от начала систолы) отсчетов, притом, что вариабельность ЧСС исключалась нормированием каждого цикла «начало систолы-начало следующей систолы» на среднюю ЧСС за весь временной интервал записи. Для каждой из полученных в результате усреднения «начало систолы-начало следующей систолы» записей волны усредненного давления рассчитывался спектр, и для каждой пары кривых системного (САД) и периферического (ПАД) артериального давления рассчитывалась передаточная функция.

Математический аппарат, использованный при обработке материалов исследования, включает в себя: преобразование Фурье для получения спектров анализируемых кривых, передаточные функции.

Передаточная функция, связывающая сигналы входного и выходного давлений (например, давления в сонной артерии и давления в бедренной артерии), представляет собой [8], [10] отношение соответствующих составляющих спектров, полученных в результате преобразования Фурье, осуществляемого над каждым из анализируемых сигналов.

Математическая обработка проводилась с использованием библиотек функций MATLAB, а также встроенных функций Excel, программного пакета Microsoft Office.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Для оценки достоверности полученных результатов был рассчитан минутный объем кровообращения (МОК). МОК колебался в пределах от 73 до 86,7 мл/мин, что находится в пределах физиологической нормы для крыс данного вида.

В результате для каждой крысы получали набор кривых давления и потока, ограниченных событиями: «начало систолы–начало следующей систолы».



**Рис. 2.** Усредненные кривые артериального давления у крыс. По оси абсцисс — время, мс. По оси ординат — давление, мм рт.ст. Сплошная линия — прямая регистрация в сонной артерии; прерывистая линия — системное артериальное давление, восстановленное на основании обобщенного импеданса



Рис. 3. Усредненные кривые кровотока в аорте у крыс. По оси абсцисс — время, мс. По оси ординат — мгновенное значение потока, мл/с. Сплошная линия — прямая регистрация с помощью электромагнитного расходомера. Прерывистая линия — кривая кровотока, восстановленная на основании обобщенного импеданса по кривой системного артериального давления

На первом этапе обработки данных проводили фильтрацию сигнала и усреднение кривых давления и потока по циклу сердечных сокращений «начало систолы-начало следующей систолы». Результат усреднения для 6 крыс представлен на рис. 2 (непрерывная кривая). Видно, что все кривые имеют крутые фронты и ярко выраженные максимумы. Это позволяет сделать вывод, что в данном исследовании удалось избежать эффекта «размытия» фронтов и экстремумов кривой, вызванного вариабельностью длительности цикла «систола-систола». На всех усредненных кривых можно выделить участки, соответствующие систолическому давлению, точке перегиба, дикротическому подъему и диастолическому давлению. Аналогичные кривые циклов «начало систолы-начало следующей систолы» были получены для бедренной артерии.

На основании полученных данных была построена передаточная функция, позволяющая производить расчет величины давления в сонной артерии на основании динамики давления, измеренного в бедренной артерии. Далее посредством анализа Фурье был получен спектр каждой из усредненных кривых и по ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

$$TF = \frac{FT(SAD)}{FT(PAD)} \tag{1}$$

формуле (1) рассчитаны обобщенные передаточные функции.

где TF — передаточная функция; FT(SAD) — преобразование Фурье волны САД; TF(PAD) — преобразование Фурье волны ПАД.

Передаточная функция САД-ПАД в аналитическом и числовом виде имела следующий вид:

(2)\* где,

FT(SP) — результат преобразования Фурье над сигналом САД;

А<sub>spi</sub> — амплитуды Фурье преобразования САД (i-я гармоника);

 $\omega_0$  — начальная частота;

t — отсчет времени;

 $\phi_{SPi}$  — сдвиг фазы Фурье преобразования САД (і-я гармоника);

А<sub>ррі</sub>— амплитуды Фурье преобразования ПАД (і -я гармоника);

 $\phi_{pp_i}$ — сдвиг фаз Фурье преобразования ПАД (і-я гармоника);

TF<sub>SP-PP</sub>(abs)<sub>i</sub> — отношение амплитуд передаточной функции САД-ПАД (і-я гармоника);

TF<sub>sp-pp</sub>(angle)<sub>i</sub> — сдвиг фаз передаточной функции САД-ПАД (i-я гармоника);

FT(PP) — результат преобразования Фурье над сигналом ПАД;

ТF<sub>sp-pp</sub> — передаточная функция САД-ПАД.

Полученные путем прямых измерений кривые давления в аорте и аналогичные кривые, восстановленные с использованием обобщенной передаточной функции (рис.1, прерывистая кривая), показали высо-

кую степень корреляции друг с другом (0,96-0,99 для прямого и восстановленного системного давления). Для каждой из крыс на рис.1 был рассчитан девиэйт — отклонение точек экспериментальной кривой САД от кривой САД, восстановленной посредством передаточной функции. Анализ девиэйта, полученного для кривых давления (рис. 2), позволяет говорить об отсутствии постоянной или системной составляющей отклонения тренда от нуля, из чего следует, что погрешность восстановленного значения кривой давления имеет случайное распределение.

В работе была проанализирована возможность использования передаточных функций для оценки величины кровотока в аорте. На рис. 3 изображены кривые потока для тех же 6 крыс, что и на рис. 2. Прерывистая линия — кривая, восстановленная с помощью обобщенного импеданса из кривой САД, а точечная линия — из кривой ПАД. На основании формулы, аналогичной формуле (1), для кривых давления в сонной артерии и кровотока, были рассчитаны спектры каждой из кривых и была вычислена обобщенная передаточная функция, так же называемая импедансом [5], (т. е. передаточная функция, связывающая давление и поток крови [1]):

$$IMP = \frac{FT(FLOW)}{FT(SAD)}$$
(3)

где,

IMP — импеданс,

FT(FLOW) — преобразование Фурье волны по-тока;

FT(SAD) — преобразование Фурье волны САД. Количественный расчет величины потока крови производился по следующей формуле 4\*\*:

$$\frac{\pi}{FT}(SP) = \sum_{i=1}^{12} A_{sq} \cdot \sin(\omega_{1} \cdot i \cdot t + \varphi_{sq}) = \sum_{i=1}^{12} \frac{A_{sq}}{IF_{ss-sr}} \cdot \sin(\omega_{1} \cdot i \cdot t + \varphi_{sq} - IF_{ss-sr}(angle)_{i}) = FT(PP)/IF_{ss-sr};$$

$$IF(SP) = \frac{A_{rq}}{12011} + \frac{A_{sq}}{1.6732} \cdot \sin(\omega_{1} \cdot 1 \cdot t + \varphi_{sq} + 0.3616) + \frac{A_{sq}}{1.2597} \cdot \sin(\omega_{1} \cdot 1 \cdot t + \varphi_{sq} + 0.8366) + \dots$$

$$- + \frac{A_{rq}}{1.1143} \cdot \sin(\omega_{1} \cdot 1 \cdot t + \varphi_{sq} + 0.8959) + \frac{A_{sq}}{1.1143} \cdot \sin(\omega_{1} \cdot 1 \cdot t + \varphi_{sq} + 0.8959) + \dots$$

$$- + \frac{A_{rq}}{0.5218} \cdot \sin(\omega_{1} \cdot 1 \cdot t + \varphi_{sq} + 1.1159);$$

$$(2)$$

*TF<sub>xx-xx</sub>(abs*) = [1.2011,1.6732,1.2597,1.1143,0.8468,0.4268,0.2542,0.3784,0.3555,0.4515,0.5218,0.6728] *TF<sub>xx-xx</sub>(abgle*) = [0,-0.3616,-0.8366,-0.8959,-1.4198,-1.317,-0.987-,0.0141,0.4595,0.8449,1.1159,1.5462]

$$\overset{*}{FT}(FLOW) = \sum_{i=1}^{17} \Delta_{F2GW_{i}} \times \sin(w_{i} \times i \times t + \varphi_{FEGW_{i}}) = \sum_{i=1}^{17} \frac{\Delta_{SW_{i}}}{IMP(abs)_{i}} \times \sin(w_{i} \times i \times t + \varphi_{SW_{i}} - IMP(argle)_{i}) = FT(PP)/IMP;$$

$$IF(FLOW) = \frac{\Delta_{SW_{i}}}{0.2214} + \frac{\Delta_{SW_{i}}}{0.1669} \times \sin(w_{i} \times 1 \times t + j_{SW_{i}} + 0.6005) + \frac{\Delta_{SW_{i}}}{0.38} \times \sin(w_{i} \times 1 \times t + j_{SW_{i}} + 2.5176) + ...$$

$$... + \frac{\Delta_{SW_{i}}}{0.9116} \times \sin(w_{i} \times 1 \times t + j_{SW_{i}} + 1.2604) + \frac{\Delta_{SW_{i}}}{1.0495} \times \sin(w_{i} \times 1 \times t + j_{SW_{i}} + 2.3363) + ...$$

$$... + \frac{\Delta_{SW_{i}}}{4.0679} \times \sin(w_{i} \times 1 \times t + j_{SW_{i}} + 0.3421);$$

$$(4)$$

IMP(atx) = [0.2214, 0.1669, 0.38, 0.9116, 1.0495, 2.2050, 1.9473, 4.0679]

IMP(angle)=[0,0.6005,2.5176,1.2604,2.3363,0.5792,0.4501,0.3421]

FT(FLOW) — результат преобразования Фурье над сигналом потока;

А <sub>FLOWi</sub> — амплитуды Фурье преобразования сигнала потока (і-я гармоника);

ω<sub>0</sub>— начальная частота;

t — отсчет времени;

φ <sub>FLOWi</sub> — сдвиг фазы Фурье преобразования сигнала потока (і-я гармоника);

А<sub>spi</sub> — амплитуды Фурье преобразования САД (і-я гармоника);

 $\phi_{_{SPi}}-$  сдвиг фазы Фурье преобразования САД (і-я гармоника);

IMP(abs)<sub>i</sub>- отношение амплитуд передаточной функции САД-ПАД (i-я гармоника);

IMP(angle)<sub>і</sub> — сдвиг фаз передаточной функции САД-ПАД (і-я гармоника);

FT(SP) — результат преобразования Фурье над сигналом САД;

IMP — импеданс.

Полученные путем прямых измерений кривые потока в сонной артерии и аналогичные кривые, восстановленные из САД и ПАД (рис. 3), показали высокую степень корреляции друг с другом (0,95-0,98 для потока восстановленного из системного давления и 0,88–0,98 для потока восстановленного из давления, измеренного в бедренной артерии).

Погрешность метода электромагнитной флуометрии составляет до 10 % в зависимости от физиологических колебаний гематокрита, 2 % — в результате деформации при установке манжеточного датчика, 5 % — за счет пульсирующего характера кровотока в аорте [3], [4] и около 8 % — исходя из паспортных электрических характеристик расходомеров серии РКЭ. Таким образом, суммарная погрешность использованного метода флоуметрии составляет не более 14 %, что вполне сравнимо с отклонениями, полученными при восстановлении кривых потока и давления. Таким образом, обобщенная передаточная функция (или усредненный импеданс) может считаться пригодной для оценки кровотока в аорте, а приведенные выше формулы с эмпирически исчисленными коэффициентами могут быть использованы как алгоритм соответствующих расчетов у крыс. Аналогично усредненная передаточная функция, связывающая давления в сонной и бедренной артериях, может считаться пригодной для оценки системного давления.

Как уже была сказано выше, по итогам исследования отмечена высокая степень корреляции как кривых прямого и восстановленного потоков, так и кривых прямого и восстановленного САД, при этом нельзя не отметить, что имеются точки, где отличие значений прямого измерения от восстановленного значения значительно отличаются друг от друга. Для объяснения возникшего расхождения необходимо учитывать погрешность, которая возникает при усреднении передаточной функции и импеданса для данной группы животных.

Существует ряд особенностей в математическом аппарате, использованном при обработке пеолученных результатов, накладывающих ограничения на точность, с которой можно восстановить искомые кривые. Рассчитанные предлагаемым способом передаточные функции могут быть использованы для оценки системного артериального давления и системного кровотока при относительно стабильных режимах измерений.

Для устранения погрешности и обоснования использования обобщенной передаточной функции и обобщенного импеданса для тпроизвольно выбранной группы животных необходима модель, которая учитывала бы такие параметры сосудистого русла, как: длину участков, толщину стенок, модуль упругости стенок сосудов, просвет сосуда, его геометрические формы на отдельных участках и их ориентацию в пространстве.

#### Литература

1.Каро, К. Механика кровообращения / К. Каро [и др.]. — М.: Мир, 1981. — 621 с.

2. Карпман, В. Л. Методы измерения сердечного выброса / В. Л. Карпман, В. В. Парин // Руководство по физиологии. Физиология кровообращения. Физиология сердца / ред. Г. П. Конради. — Л.: Наука, 1980. — С. 255.

3. Конради, Г. П. Физические методы измерения кровотока / Г. П. Конради, Л. И. Осадчий // Методы исследования кровообращения / ред. Б. И. Ткаченко. — Л.: Наука, 1976. — С. 18–33.

4. Левтов, В. А. Движение крови по артериям / В. А Левтов, С. А. Регирер // Руководство по физиологии. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы / ред. Б. И. Ткаченко. — Л.: Наука, 1984. — С. 94–140.

5. Наумов, А. Ю. Возможность использования метода

входного импеданса для определения гидравлических параметров сосудистой сети / А. Ю. Наумов [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2001. — № 3. — С. 341–352.

6. Пивоваров, В. В. Спироартериокардиоритмограф / В. В. Пивоваров // Мед. техника. —2006. — № 1. — С. 38–42.

7. Bussieres, J. S. Iatrogenic pulmonary artery rupture / J. S. Bussieres [et al] // Curr. Opin. Anaesthesiol. — 2007. — № 1 (20). — P. 48–52.

8. Chen-Huan, C. Estimation of Central Aortic Pressure Waveform by Mathematical Transformation of Radial Tonometry Pressure / C. Chen-Huan [et al] // Circulation. — 1997. —  $N_{2}$  7 (95). — P. 1827–1836.

9. Hadian, M. Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications /

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

*M. Hadian, M. R. Pinsky* // *Crit. Care.* — 2006. — № 3 (10). — *P. S8.* 

10. Hope, S. Comparison of generalized and genderspecific transfer functions for the derivation of aortic waveforms. / S. Hope [et al] // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. -2002.  $-N_{2}$  3 (283). -P. 1150–1156.

11. Hoskins, P. R. Measurement of arterial blood flow by Doppler ultrasound / P. R. Hoskins // Clin. Phys. Physiol. Meas. -1990.  $-N \ge 1$  (11). -P. 1–26.

12. Hudson, I. Reproducibility of measurements of cardiac output in newborn infants by Doppler ultrasound / I. Hudson [et al] // Arch. Dis. Child.  $-1990. -N \ge 65. -P. 15-19.$ 

13. Jansen, J. R. The thermodilution technique for measurement of cardiac output during artificial ventilation / J. R Jansen [et al] // J. Appl. Physiol.  $-1981. - N_2 3$  (51).

— *P. 584–591*.

14. McGee, W. T. Validation of a continuous, arterial pressure-based cardiac output measurement: a multicenter, prospective clinical trial / W. T. Mc Gee [et al] // Crit. Care.  $-2007. - N_{2} 5$  (11). - P. R105.

15. Peñáz, J. Instrument for the indirect continuous recording of blood pressure (In Czech) / J. Peñáz // Patentová Listina. 1969. — № 133. — P. 205.

*16. Pinsky, M. R. Why measure cardiac output? / M. R. Pinsky // Crit. Care.* — 2003. — № 2 (7). — *P. 114–116.* 

17. Thiel, S. W. Non-invasive stroke volume measurement and passive leg raising predict volume responsiveness in medical ICU patients: an observational cohort study / S. W. Thiel [et al] // Critical Care. -2009.  $-N_{2}$  13 (4). -P. R111.