

УДК 612.1

ИССЛЕДОВАНИЕ ИДЕНТИФИКАЦИОННОГО МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОБЪЕМА ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

С.М. ХОХЛУНОВ\*, Ю.В. СОЛОДЯННИКОВ\*\*, И.А. ОСАДЧИЙ\*, А.П. ПРОШИН\*\*, К.М. ФАЕРМАН\*, А.В. АЛЕКСАНКИН\*, Д.В. ИВАНОВ\*\*\*

\* Самарский областной клинический кардиологический диспансер, 443070, г. Самара, ул. Аэродромная, 43

\*\* ЗАО Самара-Диалог, 443099, г. Самара, ул. Куйбышева, 89

\*\*\* ООО «НИИ НМТ» 125222, г. Москва, ул. Генерала Белобородова 32

**Аннотация:** метод математического моделирования и идентификации параметров системы кровообращения применен для измерения абсолютной величины объема циркулирующей крови. Оценка абсолютной точности метода проведена путем сравнения с литературными данными по группе практически здоровых людей. Оценка чувствительности метода к изменению волемии проведена методом стандартной добавки путем сопоставления результатов расчета объема циркулирующей крови до и после инфузии фиксированного объема плазмозаменителя в группе больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования.

**Ключевые слова:** математическое моделирование, объем циркулирующей крови, параметры системы кровообращения.

RESEARCH OF IDENTIFICATION METHOD DETERMINING VOLUME OF CIRCULATING BLOOD IN THE CARDIOSURGICAL PATIENTS

S.M. HOHLUNOV, Y.V. SOLODYANNIKOV, I.A. OSADCHII, A.P. PROSHIN, K.M. FAERMAN, A.V. ALEKSANKIN, D.V. IVANOV

*Samara Regional Clinical Cardiology Clinic  
Samara-Dialog  
Ltd. "Research BDC"*

**Abstract:** the article presents a method of mathematical modeling and identification of parameters of the circulatory system for the measurement of the absolute value of circulating volume blood.

**Key words:** mathematical model, volume of circulating blood, the parameters blood circulation system.

Представление об абсолютных величинах объема циркулирующей крови (ОЦК) и динамике его изменений является решающим у разных категорий хирургических больных для правильной оценки степени кровопотери, волемии для воздействия на эти показатели с целью регуляции гемодинамических параметров. До настоящего времени клиническая оценка ОЦК осуществляется по ряду номограмм и формул [1,2] и является весьма приближенной. Используемые для этих целей дилуционные методы, основанные на разведении в крови различных индикаторов [3], являются трудновоспроизводимыми в реальной клинической практике и пока не нашли широкого применения.

В основу предлагаемого идентификационного (недилуционного) метода исследования волемии положена идея объективизации взаимозависимости ОЦК со многими физиологическими величинами, в первую очередь с показателями гемодинамики и составом крови. Попытки такой объективизации предпринимались и ранее, например, в работах В.Е. Грушевского [1,2].

В качестве строгой естественно-научной основы идентификационного метода используется комплексная математическая модель системы кровообращения (СК), представленная в работах Ю.В. Солодянникова и А.П. Прошина [4, 5] и метод идентификации параметров СК, разработанный этими же авторами [4, 6].

**Цель исследования** – экспериментальная проверка достоверности оценки ОЦК, полученной идентификационным методом. Для решения поставленной задачи были поставлены два независимых эксперимента. Оценка точности определения абсолютных значений ОЦК проверялась в эксперименте с расчетом ОЦК на единицу массы организма в группе пациентов с нормоволеемией. Оценка чувствительности метода к изменению волемии проверялась при помощи общепринятого эксперимента с добавкой известного объема плазмозаменителя. Результаты экспериментов обрабатывались стандартными статистическими методами.

**Материал и методы исследования.** *Основания метода.* Основанием идентификационного метода оценки ОЦК является цифровая математическая модель СК, предложенная Ю.В. Солодянниковым [4]. В 70-90 годы XX в. модель разрабатывалась в рамках исследований по проблеме искусственного сердца, руководимой В.Н. Шумаковым [7]. Исследования позволили эффективно реализовать *in silico* эту модель СК и методы идентификации её параметров. В результате развития модели СК в 90-х годах в неё был включён подход к формализации регуляции сократительной способности сердца, развитый в работах школы

Н.М.Амосова [8].

В современную версию математической модели СК включены также идеи и методы теории гомеостатических систем, теории аллометрической зависимости параметров организма от массы тела (аллометрические законы), интенсивно разрабатываемой в настоящее время теория нейронных сетей [9, 10, 11, 12]. Нейронносетевая аналогия атриовентрикулярного узла сердца, проводниковой системы Гиса-Пуркинье и вегетативной нервной системы, управляющей тонусом кровеносных сосудов, использована для построения модели нейро-гуморальной регуляции сердечно-сосудистой системы. Современная версия модели СК достаточно полно описана [5]. Полное описание этой математической модели доступно также в сети Интернет на русском и английском языках.

ОЦК входит в математическую модель СК через уравнение объемного баланса:  $W = \sum_{i=1}^n V_i$ , где  $W$  – ОЦК,  $V_i$  – объем крови в  $i$ -м участке кровеносного русла. Уравнение объемного баланса выражает факт равенства ОЦК сумме объемов крови во всех участках кровеносного русла. Объемы крови в участках кровеносного русла подчиняются системе обыкновенных дифференциальных уравнений:  $\frac{d}{dx} V_i = F_{i-1,i} - F_{i,i+1}$ , в которой обозначены  $F_{i-1,i}$  – входящий объемный кровоток,  $F_{i,i+1}$  – выходящий объемный кровоток. Объемные кровотоки в модели определяются разностью давлений на входе и на выходе участка кровеносного русла:  $F_{i,i+1} = \frac{1}{R_i}(P_i - P_{i+1})$ , где  $R_i$  – сосудистое сопротивление  $i$ -го участка русла. В свою очередь, давление крови определяется через объем крови посредством уравнения:  $P_i = G_i(V_i - \hat{V}_i)$ , где  $G_i$  – объемная жёсткость участка кровеносного русла,  $\hat{V}_i$  – ненапряжённый объем крови (объем, занимаемый кровью в участке русла при нулевом давлении).

Данная выше система уравнений представляет собой «скелет» математической модели СК. Дальнейшая детализация модели, направленная на описание зависимостей сосудистых сопротивлений, жёсткостей и других параметров от нервных, гуморальных и прочих факторов, приводит к сложной системе уравнений, которые и являются математической моделью СК. ОЦК входит в эту систему в виде параметра, от которого в конечном итоге зависит множество модельных переменных. Эти сложные зависимости и являются основой для получения косвенной оценки величины ОЦК через измерение других физиологических величин.

В математическом смысле задача определения ОЦК состоит в том, чтобы с помощью математической модели получить оценку величины ОЦК на основе ограниченного набора наблюдений физиологических показателей, измеренных с помощью лабораторно-инструментальных и физикальных методов в условиях жизнедеятельности человеческого организма. В математике задачи подобного рода относятся к классу обратных задач и для сложных систем, как правило, не имеют однозначного формульного решения. Из этого следует, что решение задачи нужно искать не в виде формул или номограмм, а в виде вычислительного алгоритма преобразования исходной информации (измерений) в информацию о величине ОЦК (численную статистическую оценку).

Обратная задача определения параметров динамической системы по измерениям её выходных характеристик в теории управления называется *идентификацией*. Применительно к исследуемому объекту, идентификация представляет собой вычислительную процедуру определения числовых значений параметров математической модели СК. Эта процедура выполняется компьютерной программой и состоит в подборе значений параметров математической модели с целью минимизировать величину числового критерия идентификации, выражающего расхождение между измеренными параметрами организма и соответствующими переменными математической модели. Минимизация критерия идентификации выполняется методом глобального случайного поиска.

Исходными данными для идентификации СК являются измерения, которые могут иметь самый разнообразный характер. Например, можно взять измерения частоты пульса, артериального и венозного давлений, и других величин, прямо или косвенно отображающих изменение во времени основных физиологических переменных. Набор измерений определяется конкретными клиническими условиями и возможностями имеющейся измерительной аппаратуры, при этом увеличение количества измеряемых физиологических величин улучшает точность идентификационной оценки.

ОЦК является одним из параметров модели СК, а его оценка в процессе расчётов получается в ряду из оценок других параметров модели СК. Ввиду неоднозначности идентификации, оцениваемый параметр рассматривается как случайная величина и для неё строится эмпирическая плотность распределения в форме идентификационной гистограммы. В качестве оценки идентифицируемого параметра берётся его среднее значение, вычисленное по идентификационной гистограмме. Математическое обоснование представляемого метода идентификации параметров СК уже изложено [6].

*Постановка экспериментов и система измерений. Эксперимент 1.* Экспериментальная оценка точности определения абсолютных значений ОЦК проверялась в эксперименте с расчётом ОЦК на единицу массы организма в группе пациентов с нормоволемией путём сравнения полученной в эксперименте статистики с аналогичной статистикой, независимо полученной одним из известных дилуционных методов [3]. Объем экспериментальной группы составил 47 пациентов, которым в 2012 г. были запланированы операции реваскуляризации миокарда в отделении *ишемической болезни сердца (ИБС) Самарского областного клинического кардиологического диспансера (СОККД)*. Были отобраны пациенты, не имеющие сердечной недостаточности (I класс по классификации Нью-Йоркской Ассоциации кардиологов NYHA), не принимающие мо-

чегонные препараты и не получавшие до операции инотропные средства для стабилизации гемодинамики. Исследование проводилось в операционной после начальной седации пациента до индукции в наркоз для исключения эмоциональных гемодинамических реакций. Волемический статус этих пациентов соответствует нормоволемии.

*Эксперимент 2.* Экспериментальная оценка чувствительности идентификационного метода к изменению волемии проводилась путём сопоставления результатов расчёта исходного ОЦК и его расчёта после стандартной добавки, полученной путем внутривенного введения 500 мл изотонического, изотонического коллоидного плазмозамещающего 6% раствора гидроксипропилированного крахмала (ГЭК) с молекулярной массой 200 кД, степенью замещения 0,5 у кардиохирургических больных ИБС в раннем послеоперационном периоде с неосложненным течением. Объем экспериментальной группы составил 50 пациентов, которым в 2011 г. были выполнены плановые операции реваскуляризации миокарда в отделении ИБС СОККД. Исследования проведены на вторые сутки послеоперационного периода. Все больные 40-59 лет находились на спонтанном дыхании со стабильными показателями гемодинамики без кардиотонической поддержки.

При выборе системы измерений необходимо было найти ответы на вопросы:

*Что измерять?* Какие физиологические величины доступны для измерения в принципе и для каких из них существует соответствие в структуре математической модели.

*Когда измерять?* Ответ на этот вопрос предполагает определение интервала времени и/или моментов времени измерения физиологических величин.

*Как измерять?* Существуют различные методы и технические средства измерения физиологических величин. Выбор ограничивается их наличием и доступностью.

Практически выбор системы измерений производился по принципу максимального количества клинически доступных измерений, для которых существовало соответствие в структуре текущей версии математической модели. Анестезиологическим монитором регистрировались параметры гемодинамики: *артериальное давление (АД), центральное венозное давление (ЦВД), частота сердечных сокращений (ЧСС)*. Для фиксации инвазивного АД и инвазивного ЦВД устанавливались датчики инвазивного давления. Сердечный выброс и длительность систолы измерялись неинвазивно при помощи аппаратно-программного комплекса объемной компрессионной осциллометрии КАП ЦГ Глобус [13]. Изменялись показатели гемоглобина, кислотно-щелочного состояния крови. Таким образом, для реализации экспериментов выбрана следующая система измерений, представленная в таблице 1. Состав измерений в обоих экспериментах был одинаковым.

*Таблица 1*

**Система измерений**

Антропометрия	Анализ крови	Центральная гемодинамика
Рост	Гемоглобин крови	Инвазивное АД Инвазивное ЦВД
Масса тела	Сатурация артериальной крови	Сердечный выброс ЧСС
	Сатурация венозной крови	Длительность систолы

Процедура идентификации по измерениям производилась программным комплексом моделирования и идентификации кровообращения [14].

*Методы обработки результатов экспериментов.* При статистической обработке полученных данных использовались методы математической статистики. Описательная статистика представлена как  $m \pm s$ , где  $m$  – среднее,  $s$  – стандартное отклонение. Это представление общепринято в медицинской литературе [15].

В эксперименте 2 проверялась нулевая гипотеза о равенстве средних значений измеренных величин до и после инфузии ГЭК. Гипотеза принималась или отвергалась на основе величины « $p$ » вероятности того, что две выборки из генеральной совокупности имеют одно и то же среднее, вычисленной в соответствии с парным  $t$ -критерием Стьюдента для зависимых выборок. Уровень отвержения нулевой гипотезы принят  $p < 0,05$ .

Статистические расчеты выполнялись в программе Microsoft Excel.

**Результаты и их обсуждение.** *Результаты эксперимента с определением нормы ОЦК на единицу массы тела.* Рассмотрим результаты исследования метода идентификации параметров СК при его применении в эксперименте с определением нормы ОЦК на единицу массы тела. Статистика измерений и полученной на их основе оценки нормы ОЦК сведена в таблице №2. На рисунке 1 в графическом виде представлен массив распределения значений оценки нормы ОЦК на единицу массы тела.

Обобщая представленные результаты, делаем следующие выводы:

1. Среднее значение оценки нормы ОЦК на единицу массы тела в эксперименте 1 составило  $67,69 \pm 4,22$  мл/кг.
2. Среднее значение оценки нормы ОЦК на единицу массы тела в эксперименте 1 на 1,5% отличается

от значения ( $68,7 \pm 1,24$  мл/кг) этого же параметра, полученного методом флуориметрии плазмы в группе практически здоровых людей [3].

3. Абсолютная погрешность идентификационного метода ( $s=4, 22$  мл/кг) при выбранной системе измерений выше абсолютной погрешности ( $s=1, 24$  мл/кг) дилуционного метода флуориметрии плазмы.

4. Относительная погрешность оценки ОЦК на единицу массы идентификационным методом при выбранной системе измерений составила 6,2%.

Таблица 2

**Статистика измерений и оценки нормы ОЦК на единицу массы тела**

показатели	$m \pm s$
Масса тела (кг)	$82,21 \pm 11,16$
Гемоглобин крови (мг/л)	$148,32 \pm 12,70$
Сатурация артериальной крови	$0,974 \pm 0,003$
Сатурация венозной крови	$0,720 \pm 0,178$
ЧСС (уд/мин)	$67,08 \pm 15,37$
Сердечный выброс (л/мин)	$6,104 \pm 1,043$
АД систолическое (мм Hg)	$138,38 \pm 28,62$
АД диастолическое (мм Hg)	$76,02 \pm 14,09$
ЦВД (мм Hg)	$5,88 \pm 3,10$
Длительность систолы (с)	$0,310 \pm 0,067$
Норма ОЦК на единицу массы тела (мл/кг)	$67,69 \pm 4,22$

3.2. *Результаты эксперимента с добавкой* Рассмотрим результаты исследования метода идентификации параметров СК при его применении для оценки изменения ОЦК в эксперименте с добавкой. Исходная концентрация гемоглобина артериальной крови составила  $120,9 \pm 14,68$  мг/л, после инфузии ГЭК  $12,0 \pm 14,48$  кг/л, различия показателя достоверны ( $p < 0,05$ ). Показатели сатурации артериальной и венозной крови, ЧСС практически не изменились на фоне добавки ( $p > 0,05$ ). Сердечный выброс достоверно возрос на 5,5% ( $p < 0,05$ ). Показатели систолического и диастолического артериального давления также достоверно повысились на  $6,67 \pm 13,39$  мм рт. ст. и  $5,11 \pm 8,97$  мм рт. ст. соответственно ( $p < 0,05$ ).

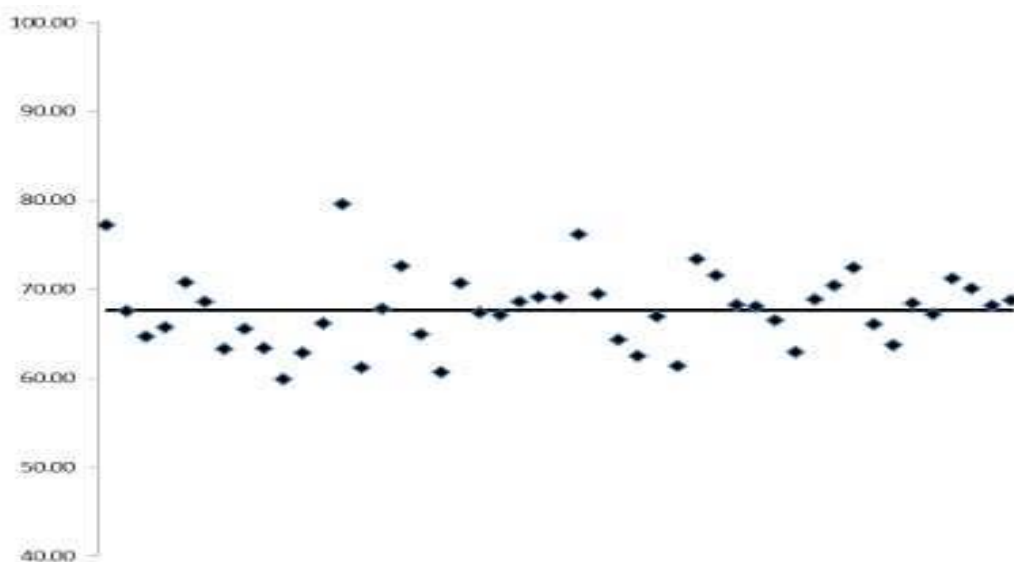


Рис. 1. Норма ОЦК на единицу массы тела (n=47).

После инфузии ГЭК отмечено достоверное повышение показателя ЦВД с  $5,11 \pm 2,42$  мм рт. ст. до  $8,89 \pm 3,1$  мм рт. ст. на 74% ( $p < 0,05$ ). Длительность систолы незначительно снизилась. Статистика измерений и полученной на их основе оценки ОЦК до и после инфузии 500 мл ГЭК сведена в таблицу 3.

Статистика измерений и оценки ОЦК в эксперименте с добавкой

	До добавки	После добавки	Изменение	<i>p</i>
Гемоглобин крови (мг/л)	120,90±14,68	112,00±14,48	-8,9±12,55	0,004*
Сатурация артериальной крови	0,987±0,016	0,987±0,015	0,000±0,016	0,418
Сатурация венозной крови	0,792±0,112	0,793±0,116	0,001±0,114	0,490
ЧСС (уд/мин)	78,78±7,31	77,44±8,84	-1,34±5,37	0,153
Сердечный выброс (л/мин)	4,898±0,563	5,167±0,539	0,269±0,411	0,007*
АД систолическое (мм Hg)	123,77±5,37	130,44±14,61	6,67±13,39	0,025*
АД диастолическое (мм Hg)	65,28±10,98	70,39±11,26	5,11±8,97	0,014*
ЦВД (мм Hg)	5,11±2,42	8,89±3,10	3,78±3,08	<0,001*
Длительность систолы (с)	0,271±0,040	0,266±0,041	-0,005±0,030	0,241
Оценка ОЦК (мл)	5492,0±405,0	5800,0±436,0	318,0±169,0	<0,001*

Примечание: \* – межгрупповые различия средних достоверны ( $p < 0,05$ ).

Обобщая представленные результаты, делаем следующие выводы:

1. У всех исследуемых больных в группе были получены однонаправленные изменения увеличение оценки ОЦК после инфузии ГЭК.
2. Среднее увеличение оценки ОЦК составило 318±169 мл.
3. Различия средних величин оценки ОЦК до и после инфузии ГЭК достоверны ( $p < 0,05$ ).
4. Среднее увеличение оценки ОЦК составило 63,6% от введенного объема ГЭК.

Эта оценка оказалась ожидаемо меньше введенного объема, что может быть объяснено сосудисто-тканевым перераспределением дополнительного объема жидкости и почечной фильтрацией, произошедшими за время проведения измерений, что соответствует результатам исследований применения ГЭК ряда авторов [16].

На рис. 2 представлен в графическом виде массив распределения значений величин оценки ОЦК (мл) до и после инфузии 500 мл раствора ГЭК. На рис. 3 в графическом виде представлен массив распределения средних значений прироста величин оценки ОЦК после инфузии 500 мл ГЭК. Оценка ОЦК достоверно повысилась с 5492,0±405,0 мл до 5800±436,0 мл на 318,0±169,0 мл (+5,61%,  $p < 0,05$ ).

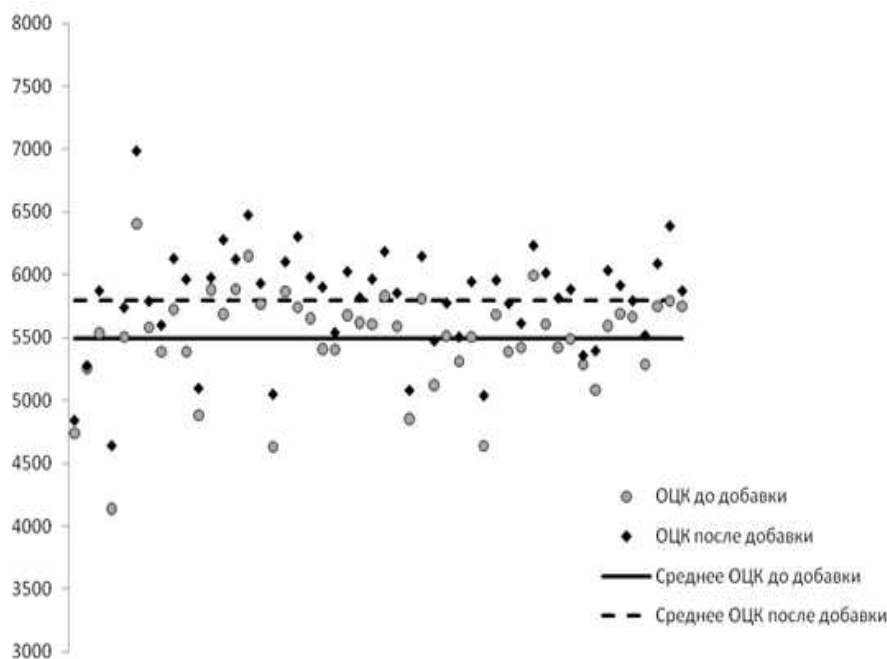


Рис. 2. Результаты оценки ОЦК до и после инфузии 500 мл ГЭК ( $n=50$ )

**Выводы.** Анализ представленных результатов позволяет сделать следующие итоговые выводы относительно применения идентификационной технологии оценки ОЦК:

1. Технология математического моделирования системы кровообращения для идентификации её параметров может быть реальной альтернативой другим существующим методам определения ОЦК и её можно рекомендовать для проведения более глубоких клинических испытаний с целью последующего внедрения в повседневную клиническую практику.

2. В эксперименте с добавкой с высокой достоверностью установлена чувствительность идентификационного метода к быстрому изменению ОЦК, что открывает возможность для использования технологии при количественной оценке изменений волеми и кровопотери при хирургических операциях.

3. Идентификационная технология не использует никаких специальных препаратов и технических средств и, следовательно, имеет соответствующее преимущество перед дилуционными методами.

**Заключение.** Задача поиска неинвазивных и малоинвазивных методов оценки с приемлемой точностью для многих физиологических параметров, недоступных для прямого измерения, остается актуальной для повседневной клинической практики. Идентификация параметров системы кровообращения предоставляет достаточно универсальный метод, позволяющий при помощи единого вычислительного алгоритма получать такие оценки на основе ограниченного набора клинически доступных измерений. Проведенное экспериментальное исследование применимости идентификационного метода для оценки ОЦК позволяет сделать вывод о том, что этот метод может быть предложен в качестве одного из путей решения указанной задачи.

### Литература

1. Грушевский, В.Е. Количественная оценка волеми по клиническим признакам / В.Е. Грушевский // Хирургия. – 1977. – № 3. – С. 125–127.
2. Грушевский В.Е. Номограмма для оценки величины кровопотери по клиническим признакам / В.Е. Грушевский // Анестезиология и реаниматология. – 1981. – № 5. – С. 24–27.
3. Кочанов, Д.А. Определение объема циркулирующей крови с помощью спектрометрии плазмы / Д.А. Кочанов, В.И. Полсачев, Р.В. Басанов, В.А. Намиот // Хирургия. – 2008. – № 4. – С. 33–38.
4. Солодяников, Ю.В. Элементы математического моделирования и идентификации системы кровообращения / Ю.В. Солодяников. – Самара: Изд-во "Самарский ун-т", 1994.
5. Прошин, А.П. Математическое моделирование системы кровообращения и его практические применения / Ю.В. Прошин, П.Ю.В. Солодяников // Автоматика и телемеханика. – 2006 Т. 67. – № 2. – С. 174–188.
6. Прошин, А.П. Идентификация параметров системы кровообращения / А.П. Прошин, Ю.В. Солодяников // Автоматика и телемеханика. – 2010. – Т. 71. – № 8. – С. 134–153.
7. Шумаков, В.Н. Control of heart assist devices / В.Н. Шумаков, Г.П. Иткин // Control aspect of biomedical engineering. – London. – Pergamon Press. – 1987. – P. 91–121.
8. Теоретическое исследование физиологических систем. Математическое моделирование / Под ред. Н.М. Амосова. Киев, Наук. думка, 1977.
9. Шумаков, В.И. Моделирование физиологических систем организма / В.И. Шумаков, В.Н. Новосельцев, Е.Ш. Штенгольд, М.П. Сахаров. – М.: Медицина, 1971.
10. Geoffrey, B. A General Model for the Origin of Allometric Scaling Laws in Biology / Geoffrey B. West, James H. Brown, Brian J. Enquist // Science. – 1997. – № 276. – P. 122–126.
11. Guyton, A.C. Circulatory Physiology. Cardiac Output and its Regulation. / Guyton A.C., Jones C.E., Coleman T.G. // Philadelphia, PA: W. B. Saunders Company, 1973.
12. Галушкин, А.И. Теория нейронных сетей Кн. 1. / А. И. Галушкин. – М.: ИПРЖР, 2000.
13. Комплекс аппаратно-программный неинвазивного исследования центральной гемодинамики методом объемной компрессионной осциллометрии КАП "ЦГ осм-Глобус". Инструкция по применению. Белгород. ООО "Глобус". 2004.
14. Прошин, А.П. Моделирование и идентификация системы кровообращения. Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ №2005611059 / А.П. Прошин, Ю.В. Солодяников // Роспатент. 2005.
15. Зайцев, В.М. Прикладная медицинская статистика / В.И. Зайцев, В.И. Лифляндский, В.И. Маринкин. – СПб.: ФОЛИАНТ, 2003.
16. Решетников, С.Г. Инфузионная терапия в периоперационном периоде (обзор литературы) / с.г. Решетников, Д.Н. Бабаянц, Д.Н. Проценко, Б.Р. Гельфанд // Интенсивная терапия. Спец. Вып. – 2008. – С. 12–26.