

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ЦЕНТР ТРАНСПЛАНТОЛОГИИ И ИСКУССТВЕННЫХ ОРГАНОВ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА В.И. ШУМАКОВА»

На правах рукописи

Сырбу Арсений Иванович

**ОПТИМИЗАЦИЯ СИСТЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ С ПРИМЕНЕНИЕМ КОМПЬЮТЕРНОЙ
МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ**

3.1.14 – Трансплантология и искусственные органы

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель:
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Шевченко Алексей Олегович

Москва – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ СИСТЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МЕТОДОВ ИХ ОПТИМИЗАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	14
1.1 Анализ современных методов вспомогательного кровообращения у больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности	14
1.2 Классификация устройств вспомогательного кровообращения, их основные способы применения и характеристики	20
1.3 Анализ существующих математических моделей устройств вспомогательного кровообращения и возможностей их использования при компьютерном моделировании сердечно-сосудистой системы	24
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	33
2.1 Постановка задачи оптимизации параметров устройств вспомогательного кровообращения с применением компьютерной математической модели сердечно-сосудистой системы	33
2.2 Структура компьютерной математической модели сердечно-сосудистой системы, учитывающей особенности применения устройств вспомогательного кровообращения.....	38
2.3. Разработка математических моделей устройств вспомогательного кровообращения для типовых условий их применения.....	50
2.4. Верификация компьютерной математической модели сердечно-сосудистой системы при моделировании физиологической нормы по литературным данным	55
2.5 Верификация математической модели сердечно-сосудистой системы, учитывающей особенности применения устройств вспомогательного кровообращения и генератора пульсирующего потока, на стендовых испытаниях.	57

2.6 Разработка технологической схемы поиска оптимальных значений параметров устройств вспомогательного кровообращения с применением компьютерной математической модели сердечно-сосудистой системы	61
--	----

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЛИЯНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ УСТРОЙСТВ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ОСНОВНЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ.....	65
3.1 Результаты моделирования взаимодействия сердечно-сосудистой системы с непulsирующими насосами вспомогательного кровообращения при включении генератора pulsирующего потока.....	65
3.2 Аппроксимация зависимостей гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы от параметров систем вспомогательного кровообращения.....	70
3.3 Оптимизация параметров устройств вспомогательного кровообращения на основе результатов математического моделирования сердечно-сосудистой системы.....	82
3.4 Разработка рекомендаций по модернизации гидродинамического стенда.....	84
ОБСУЖДЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	95
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	97
ПРИЛОЖЕНИЕ А.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы

Сердечно-сосудистые заболевания остаются наиболее частой причиной смерти в мире. В России от сердечно-сосудистых заболеваний ежегодно умирает около миллиона человек, из которых от сердечной недостаточности - до 440 тысяч [1, 2], а общее число пациентов с сердечной недостаточностью превышает 12 миллионов [3].

Для лечения терминальной сердечной недостаточности «золотым стандартом» на протяжении последних десятилетий остаётся трансплантация сердца. Однако несмотря на значительное расширение числа трансплантационных центров и рост количества трансплантаций, потребность в донорских органах существенно превышает имеющиеся ресурсы [4].

В связи с этим широкое применение получили устройства механической поддержки кровообращения, в частности, имплантируемые системы вспомогательного кровообращения [5]. В этих системах в последнее десятилетие в мировой клинической практике наиболее широко используются насосы неппульсирующего потока центробежного или осевого типа [5]. Однако длительное применение насосов неппульсирующего потока может приводить к ряду осложнений, связанных со снижением пульсового давления. К таковым относятся недостаточность аортального клапана, возникающая из-за постоянного высокого градиента давления на закрытом аортальном клапане и отсутствия регулярного открытия; приобретенный синдром Виллебранда и нарушение микроциркуляции [6, 7, 8, 9].

Для снижения риска осложнений разрабатываются различные методы генерации пульсирующего потока, включая модуляцию скорости оборотов насоса [10], а также применение дополнительных устройств, обеспечивающих нормализацию пульсового давления [11].

Оценка методов и устройств, повышающих эффективность вспомогательного кровообращения, а также разработка новых устройств являются

сложными техническими задачами, требующими больших материальных затрат. Математическое моделирование способно значительно упростить решение этих задач и ускорить внедрение устройств вспомогательного кровообращения в клиническую практику. Для этого необходима разработка математических моделей сердечно-сосудистой системы с включением основных регуляторных механизмов ее взаимодействия с устройствами вспомогательного кровообращения для оптимизации параметров насосов.

Степень разработанности темы исследований

Математическое моделирование сердечно-сосудистой системы насчитывает не одно десятилетие. За это время были разработаны модели различной степени сложности и детализации процессов, определяющих состояние системы. При моделировании сердечно-сосудистой системы широко применяются как модели с распределёнными параметрами [12, 13], так и с сосредоточенными параметрами. Применительно к устройствам вспомогательного кровообращения наиболее часто используются модели с сосредоточенными параметрами на основе электрогидравлических аналогов [14-18]. При этом желудочек сердца в большинстве работ представляется в виде переменной ёмкости, а сосудистая система в виде модели упругого резервуара [19]. Такие модели сердечно-сосудистой системы могут описывать один или два круга кровообращения, а также представлять устройства вспомогательного кровообращения в виде дополнительного источника напряжения – давления.

В то же время, несмотря на успешное развитие моделей сердечно-сосудистой системы, учитывающих различные регуляторные механизмы организма [20-24], так и моделей самих механизмов [25-26], модели, учитывающие одновременно подключение устройства вспомогательного кровообращения и систем регуляции, не получили достаточного развития. Имеются работы, в которых рассматриваются вопросы моделирования подключения баллончика аортальной контрпульсации [27, 28], однако насосы

непульсирующего потока и его характеристики не являлись объектами таких исследований.

Клинический опыт использования устройств вспомогательного кровообращения последних десятилетий говорит о том, что продолжительность их использования пациентами увеличивается. В свою очередь, это требует, чтобы устройство не просто нормализовало жизнедеятельности организма, но и обеспечивало высокое качество жизни в широком диапазоне условий функционирования сердечно-сосудистой системы. Для этого необходимо, чтобы построение систем управления устройствами вспомогательного кровообращения проводилось по принципу динамического равновесия, определяемого соответствием уровня потребления и доставки веществ и энергии. Такие модели были широко распространены при моделировании искусственного сердца [29]. Аналогичный подход необходим при разработке моделей с устройствами вспомогательного кровообращения.

Важная практическая потребность современного этапа развития устройств вспомогательного кровообращения связана с повышением эффективности работы этих систем при лечении сердечной недостаточности.

Проведенный анализ показывает, что в настоящее время наблюдается противоречие между необходимостью обоснования оптимальных параметров устройств вспомогательного кровообращения и сердечно-сосудистой системы и отсутствия соответствующих математических моделей, позволяющих решить задачу. Необходимость разрешения сложившегося противоречия определяет научную задачу исследований, которая заключается в разработке математической модели сердечно-сосудистой системы с устройством вспомогательного кровообращения, позволяющей проводить оптимизацию их технических параметров, основными из которых являются напор, частота оборотов ротора насоса и гидравлическое сопротивление, величины давлений раскрытия и спада пульсатора.

Цель исследования

Разработать математическую модель сердечно-сосудистой системы человека, учитывающую применение устройств вспомогательного кровообращения в виде насоса непрерывного потока и пульсатора и позволяющую проводить оптимизацию параметров устройств вспомогательного кровообращения и пульсатора.

Задачи исследования

1. Разработать математическую модель сердечно-сосудистой системы, учитывающую особенности регуляции гемодинамики при различных физиологических и патологических состояниях организма, позволяющую получать зависимости гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы и устройства вспомогательного кровообращения в широком диапазоне условий их взаимодействия.

2. Разработать математическую модель устройства вспомогательного кровообращения, учитывающую особенности расходно-напорных характеристик насосов, а также возможность включения пульсаторов, улучшающих характеристики потока крови за счет генерации пульсирующего потока.

3. Верифицировать математическую модель сердечно-сосудистой системы с насосом вспомогательного кровообращения и пульсатором на основе данных, полученных в экспериментальных исследованиях с применением гидродинамического стенда.

4. Получить на математической модели сердечно-сосудистой системы с насосом вспомогательного кровообращения и пульсатором данные, описывающие зависимости основных гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы от параметров устройства вспомогательного кровообращения в типовых диапазонах их изменения; аппроксимировать полученные массивы данных и построить систему аналитических выражений, описывающих зависимости

гемодинамических характеристик от параметров устройства вспомогательного кровообращения.

5. Разработать алгоритм оптимизации параметров насоса вспомогательного кровообращения и пульсатора на основе полученных аналитических зависимостей с применением численных методов решения экстремальных задач при ограничениях на реализуемые параметры устройства вспомогательного кровообращения и допустимые диапазоны отклонения гемодинамических характеристик.

Научная новизна

В результате выполнения работы построена новая математическая модель сердечно-сосудистой системы, учитывающая механизмы регуляции сердечного выброса за счёт включения дополнительных контуров обратной связи с передаточными функциями.

Разработанная модель, дополненная моделью устройства вспомогательного кровообращения, позволяет получать зависимости гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы (пульсовое давление, кровоток, частота сердечных сокращений) от времени и уровня внешних воздействующих факторов, в том числе физической нагрузки, и учитывает эффект разрежения при использовании насоса и применение нового метода генерации пульсирующего потока.

На основе результатов моделирования функционирования сердечно-сосудистой системы с учетом подключения насоса и пульсатора выявлены основные закономерности, определяющие зависимости гемодинамических характеристик от параметров устройств и уровней физической нагрузки при сердечной недостаточности.

С использованием численных методов решения экстремальных задач впервые определены оптимальные параметры устройства вспомогательного кровообращения при ограничениях на параметры насосов и пульсатора,

допустимые диапазоны отклонения гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы в типовых условиях с учетом необходимости устранения эффекта разрежения.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическую значимость имеет созданная математическая модель сердечно-сосудистой системы, учитывающая физиологические и патологические состояния организма, в том числе физическую нагрузку, кровопотери, переливания крови, сердечную недостаточность, и наличие механизмов регуляции, а также модель устройства вспомогательного кровообращения, учитывающая особенности применения насосов вспомогательного кровообращения, их расходно-напорные характеристики, и возможность использования совместно с генераторами пульсирующего потока.

Практическая значимость результатов состоит в возможности применения разработанной модели при моделировании влияния внешних факторов, воздействующих на гемодинамические характеристики сердечно-сосудистой системы, и обосновании оптимальных параметров устройства вспомогательного кровообращения в различных условиях их применения.

Практическое значение имеет сформулированный алгоритм поиска оптимальных параметров, который может быть использован для оптимизации существующих и перспективных устройств вспомогательного кровообращения, что позволит уменьшить количество и тяжесть побочных эффектов и в результате увеличить выживаемость пациентов.

Методология и методы исследований

В работе использовались методы математического моделирования в программной среде Matlab Simulink, методы вычислительной математики: разностные методы решения систем обыкновенных дифференциальных уравнений, алгоритмы поиска Парето-оптимума для многокритериальной оптимизации, методы численного решения экстремальных задач и обработки результатов математического моделирования и экспериментальных исследований.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Разработана математическая модель сердечно-сосудистой системы, учитывающая регуляторные механизмы и позволяющая получать зависимости гемодинамических характеристик при моделировании различных состояний.

2. Разработана математическая модель устройства вспомогательного кровообращения, основанная на экспериментально полученных расходно-напорных характеристиках насоса и предложенной зависимости сопротивления пульсатора от входного давления крови, позволяющая получать зависимости пульсового давления и скорости кровотока от частоты вращения ротора насоса, величин сопротивления генератора пульсирующего потока в открытом и закрытом состоянии и соответствующих уровней давления крови.

3. Полученные в результате математического моделирования и многомерной аппроксимации зависимости гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы (частоты сердечных сокращений, артериального давления, скорости кровотока) от времени и расхода кислорода, связанного с уровнем физической нагрузки, верифицированы с учетом экспериментальных данных, обеспечивают учет особенностей важнейших медико-биологических процессов механической поддержки кровообращения (эффекта разрежения, уровень пульсации) и позволяют проводить оптимизацию технических параметров устройства вспомогательного кровообращения (частоты оборотов

ротора насоса, величин сопротивления генератора пульсирующего потока) в различных режимах их функционирования.

4. Обоснованные с применением численных методов решения экстремальных задач оптимальные параметры (частота вращения ротора насоса, сопротивление пульсатора и давление в камере пульсатора) моделируемых устройств вспомогательного кровообращения при ограничениях на реализуемые характеристики насоса, пульсатора, допустимые диапазоны отклонения гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы с учетом необходимости устранения эффекта разрежения в левом желудочке сердца обеспечивают допустимое отклонение величин пульсового давления и скорости кровотока при сердечной недостаточности в среднем не более 25% от значений указанных характеристик для физиологической нормы.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность представленных данных обеспечена репрезентативным объемом исследований, проведенных с использованием современных методов исследования и статистической обработки данных.

Апробация работы состоялась 22 сентября 2025 года на заседании объединенной научной конференции клинических, экспериментальных отделений и лабораторий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на научно-технических конференциях: III Российский национальный конгресс с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, Россия, 2017), IX Всероссийский съезд трансплантологов (Москва, Россия, 2018), IV Российский национальный конгресс «Трансплантация и донорство органов» (Москва, Россия, 2019), ESAO Congress 2020 (European Society for Artificial Organs, online), V Российский национальный конгресс с международным

участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, Россия, 2021), VII Российский национальный конгресс с международным участием «Трансплантация и донорство органов» (Москва, Россия, 2025).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практику лаборатории биотехнических систем Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, используются в учебном процессе на кафедре трансплантологии и искусственных органов Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора

Автором разработана математическая модель элементов сердечно-сосудистой человека, описывающая контуры регуляции, а также основные элементы устройства вспомогательного кровообращения в виде, допускающем их включение в общую модель сердечно-сосудистой системы человека, и позволяющем проводить исследования в широком диапазоне изменения их параметров. Модель реализована автором в виде программного комплекса, обеспечивающего возможность получения и математической обработки результатов моделирования функционирования сердечно-сосудистой человека, с учетом использования устройства вспомогательного кровообращения в различных условиях. Лично соискателем разработан алгоритм оптимизации параметров устройства вспомогательного кровообращения и пульсатора при ограничениях на реализуемые параметры устройства вспомогательного

кровообращения с применением современных численных методов поиска экстремумов функций нескольких аргументов.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 6 тезисов докладов на научно-технических конференциях. Получено 3 свидетельства о регистрации программы для ЭВМ.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием математической модели и использованных методов исследования, глав с результатами собственного исследования, 5-ти выводов, практических рекомендаций и перечня использованной литературы, который включает 98 источников, из них 32 отечественных и 66 зарубежных. Работа изложена на 114 страницах машинописного текста, иллюстрирована 50 рисунками, содержит 11 таблиц и 78 формул.

Глава 1. АНАЛИЗ СОВРЕМЕННЫХ СИСТЕМ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ И МЕТОДОВ ИХ ОПТИМИЗАЦИИ С ПРИМЕНЕНИЕМ МЕТОДОВ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Анализ современных методов вспомогательного кровообращения у больных с тяжелыми формами сердечной недостаточности

В настоящее время во всех развитых странах мира основной причиной смерти населения, прежде всего, среднего возраста являются сердечно-сосудистые заболевания. Значительная доля сердечно-сосудистых заболеваний связана с сердечной недостаточностью (СН), которая является следствием структурных и/или функциональных изменений сердца и приводят к уменьшению сердечного выброса крови и/или увеличению внутрисердечного давления [1].

Согласно отчёту Американской кардиологической ассоциации [30], заболеваемость СН среди населения США постоянно увеличивается: если с 2009 г. по 2012 г. этот диагноз был у 5,7 млн. человек, то с 2013 г. по 2016 г. их количество увеличилось до 6,2 млн. человек. Аналогичную статистику приводят исследователи из Великобритании [31], где число больных с 2002 г. по 2014 г. увеличилось на 23%. На рисунке 1 показана текущая статистика и аппроксимация числа случаев СН в мире [32].

Это приводит к прямым и косвенным затратам на лечение – около 106 миллиардов долларов США в год по всему миру [33].

Весомый вклад в развитие СН вносит и лечение онкологических заболеваний, поскольку многие химиотерапевтические агенты, например, доксорубицин, оказывают кардиотоксическое воздействие, что может приводить впоследствии к возникновению СН [34] или усугубить уже имеющуюся [35].

В зависимости от типа и стадии заболевания, а также сопутствующих заболеваний для лечения СН применяются различные методы. На начальных

стадиях СН с уменьшенной или сохранённой фракцией выброса применяется медикаментозная терапия [36, 37].

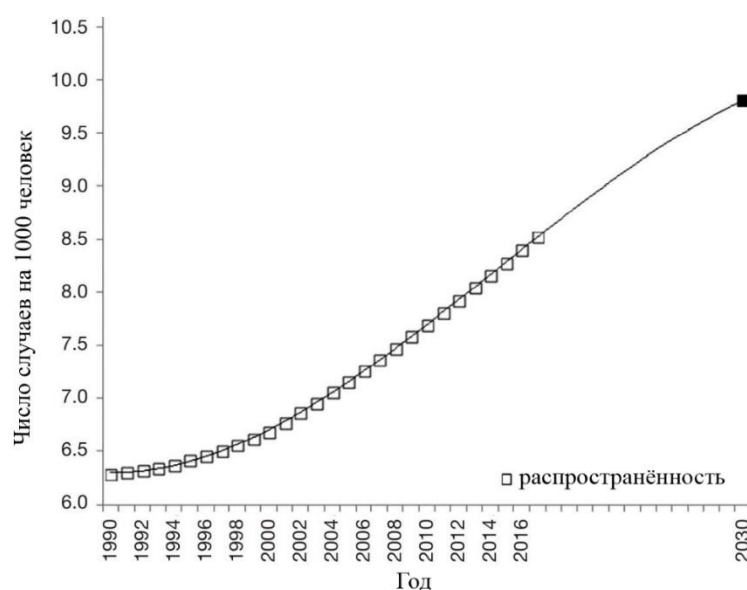


Рисунок 1 — Распространённость сердечной недостаточности в мире и прогноз до 2030 года. Адаптировано из [32]

В случае СН наиболее надёжным и предпочтительным способом лечения была и остаётся трансплантация сердца. Количество пересадок в год за последнее десятилетие выросло примерно с 4500 до 6000 операций по всему миру [38] (Рисунок 2).

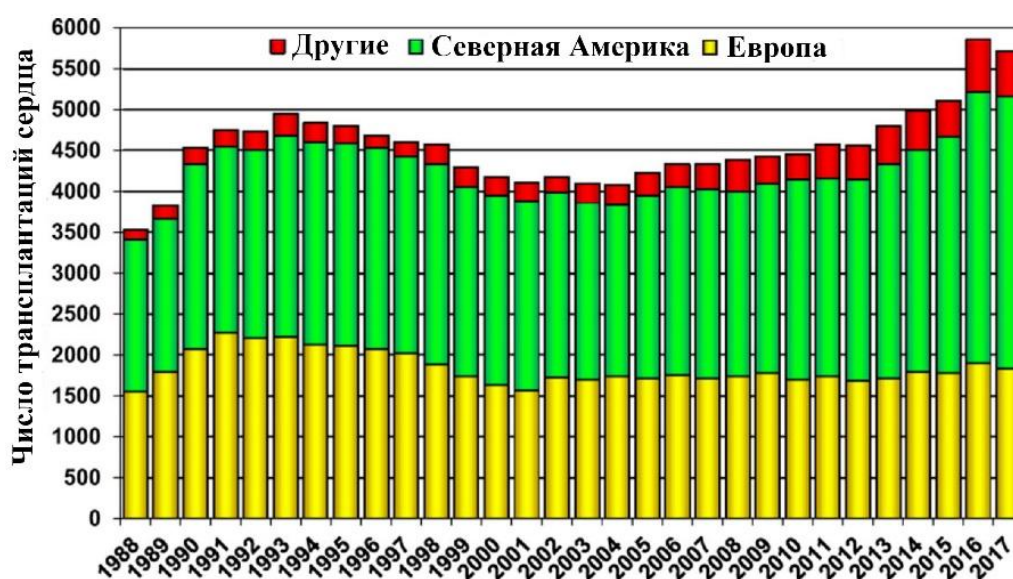


Рисунок 2 — Количество трансплантаций в мире. Адаптировано из [37]

Однако несмотря на значительное смягчение требований к донорам количество больных, находящихся в листах ожиданий пересадки сердца, реальная потребность в донорских органах для трансплантации сердца в тысячи раз больше [39]. Это стимулирует развитие альтернативных методов лечения больных СН, основанных на применении устройств вспомогательного кровообращения (УВК).

Использование имплантируемых УВК у больных СН показывает лучшую двухлетнюю выживаемость по сравнению с медикаментозным лечением (70 % против 41 %), хотя качество жизни таких пациентов несколько ниже [40], что связано с различными осложнениями, вызываемыми использованием УВК. Однако за последнее десятилетие произошло значительное улучшение характеристик УВК, что позволяет проводить имплантацию на длительный период времени, а также расширить использование в качестве «моста к восстановлению» миокарда [41].

Область применения УВК не ограничивается хронической СН, а также успешно применяется для поддержания пациентов, у которых сердечная функция значительно нарушена и не может быть восстановлена медикаментозно. Такие пациенты могут быть разделены на две категории [42]:

- пациенты в постоперационный период, которые нуждаются в поддержке кровообращения в течение нескольких дней или недель;
- пациенты с острой СН, поддержку кровообращения которым необходимо осуществлять до восстановления сердечной деятельности.

В этих случаях для поддержки кровообращения используются экстракорпоральные УВК, в частности, устройства для экстракорпоральной мембранной оксигенации.

В случае хронической СН использование имплантируемых УВК может осуществляться на протяжении нескольких месяцев или лет.

В зависимости от состояния пациента с СН и наличия сопутствующих заболеваний цель использования УВК и их тип могут различаться (таблица 1) [42, 36].

Анализ данных, приведенных в таблице 1, показывает, что экстракорпоральные УВК преимущественно используются для поддержки кровообращения на относительно в небольшом промежутке времени (до 30 дней) для снятия острого состояния.

Таблица 1 – Основные цели использования устройств вспомогательного кровообращения

№ п/п	Цель использования УВК	Особенности применения
1	Мост к принятию решения	Краткосрочное использование УВК, в том числе экстракорпорального для восстановления гемодинамики у пациентов с гемодинамическим шоком. В дальнейшем возможна трансплантация сердца или установка имплантируемого НВК
2	Мост к кандидатуре	Применяется для восстановления органной перфузии, чтобы больные, неподходящие для трансплантации сердца, стали подходящими
3	Мост к трансплантации	Применяется в случае, если пациент, находящийся в листе ожидания, может не дожить до появления подходящего донора
4	Мост к восстановлению	Применяется для восстановления миокарда с последующей эксплантацией НВК
5	Конечная терапия	Долгосрочное использование НВК у пациентов, которым не может быть проведена трансплантация

*УВК – устройства вспомогательного кровообращения; НВК – насос вспомогательного кровообращения

Значительное улучшение характеристик УВК, произошедшее за последнее десятилетие, позволяет проводить имплантацию на длительный период времени – до нескольких лет, а также расширить использование в качестве «моста к восстановлению» миокарда, энергетика сокращений которого может достигнуть сопоставимых значений со здоровыми людьми, что позволяет провести последующую эксплантацию УВК [6].

Всё это привело к значительному росту как общего числа имплантаций УВК, так и использования УВК в качестве средства целевой терапии: только за период с 2014 по 2019 гг. было произведено 13787 имплантаций (INTERMACS) [43] (Рисунок 3). При этом доля применения насосов непрерывного потока (ННП) составила около 95% от общего числа вследствие их значительного преимущества по сравнению с НПП по массогабаритным характеристикам, ресурсу и надежности. Современные модели ННП обеспечивают длительную работу на протяжении более пяти–лет, в то время как продолжительность работы УВК пульсирующего потока менее двух лет [44]. Это объясняет практически полное вытеснение ННП систем с НПП с мирового рынка использования УВК.

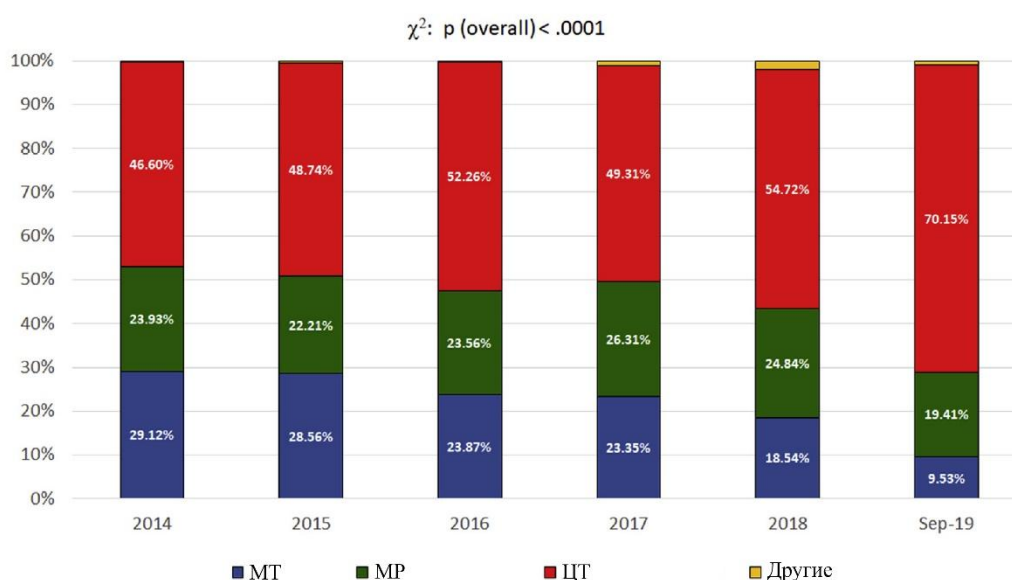


Рисунок 3 — Процент использования устройств вспомогательного кровообращения в зависимости от целевой терапии (МТ – мост к трансплантации, МР – мост к решению, ЦТ – целевая терапия). Адаптировано из [42]

В то же время ННП не лишены ряда недостатков, приводящих к тяжелым осложнениям. Одним из наиболее часто встречающихся осложнений является инфекция привода насоса, которая наблюдается у 22% имплантаций, что значительно (более чем в 5 раз) увеличивает риск смерти [45]. Этот недостаток является общим как для ННП, так и НПП.

Другими недостатками применения УВК являются повышенное тромбообразование, вызванное активацией тромбоцитов, а также травмой крови (гемолизом).

Основными факторами, оказывающими влияние на эти явления, являются частота вращения ротора насоса, распределение скоростей, продолжительное время работы, а также использование биосовместимых покрытий. Всё это вынуждает использовать антикоагулянты и разрабатывать рациональную методику их применения, особенно в ранний послеоперационный период, что в свою очередь значительно увеличивает риск массивных кровотечений [46].

Ещё одним распространённым и серьёзным осложнением являются желудочно-кишечные кровотечения, которые возникают у более чем 20% пациентов при длительном использовании ННП [47, 48]. Это явление объясняется низким пульсовым давлением, которое обратно пропорционально скорости оборотов ротора насоса. С другой стороны, снижение потока через насос в целях увеличения пульсации ведёт к повышенному тромбообразованию. Также использование ННП ассоциируется с возникновением приобретённой болезни Виллебранда второго типа подтипа 2А [49].

Высокие скорости потока крови через насос приводят не только к перечисленным выше осложнениям, но и к тому, что становится невозможным открытие аортального клапана, что ведёт к спаечному сращению его створок и развитию недостаточности аортального клапана [50]. Основные осложнения при использовании НВК приведены на рисунке 4.

Наличие перечисленных осложнений требует постоянного поиска путей исключения причин их возникновения или минимизации негативных последствий, одним из которых является использование метода модуляции пульсирующего потока в ННП.

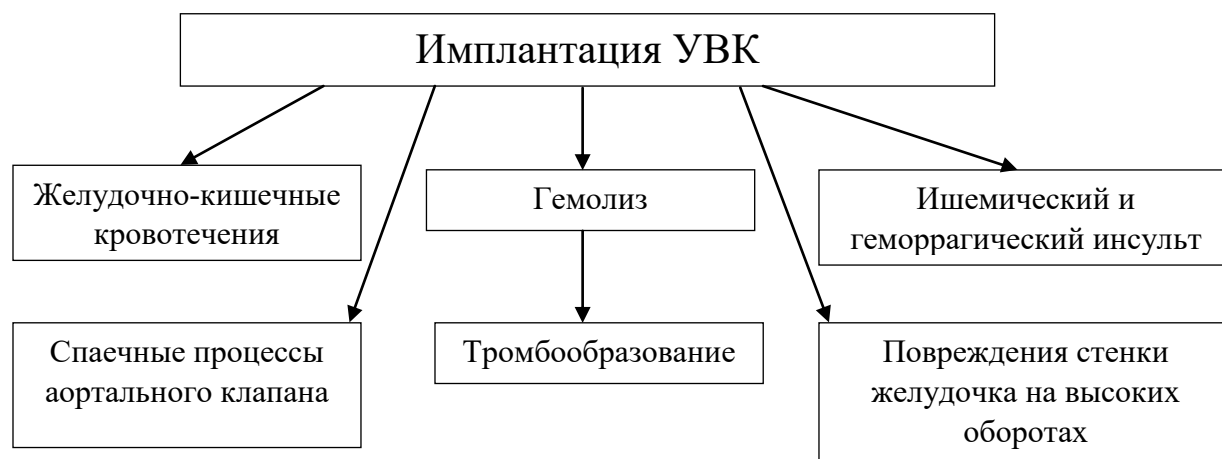


Рисунок 4 — Осложнения при использовании устройств вспомогательного кровообращения

Таким образом, в условиях увеличения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и роста населения, а также с учетом ограниченного количества донорских органов применение ННП является одним из основных методов лечения СН. При этом практически важной задачей остается определение параметров их функционирования, обеспечивающих минимизацию негативных последствия применения ННП.

1.2 Классификация устройств вспомогательного кровообращения, их основные способы применения и характеристики

Устройства вспомогательного кровообращения, применяемые в клинической практике, могут быть разделены на группы по следующим признакам:

- по месту размещения УВК: экстракорпоральные и имплантируемые;
- по длительности применения: используемые во время операции, используемые на время реабилитации в постоперационный период, имплантируемые для применения на постоянной основе;
- по типу выходного потока: пульсирующие и неппульсирующие;
- по наличию и типу дополнительных устройств получения пульсирующего потока крови.

Пульсирующие НВК формируют физиологический тип выходного потока - пульсирующий, но имеют большие габариты и массу. В то время как неппульсирующие насосы имеют почти на порядок меньшую массу и габариты, что позволяет проводить их имплантацию. Кроме того, они характеризуются большей технической надёжностью. Однако применение неппульсирующих насосов может приводить к ряду нежелательных эффектов, например, за счет воздействия на стенки сосудов (эффект присасывания).

Одним из направлений улучшения характеристик насосов является исследование возможности модуляции скорости оборотов ротора ННП с целью увеличения пульсации выходного потока. В ряде работ показана возможность добиться существенного увеличения пульсации кровотока [51, 52]. Одновременно с этим исследовалось влияние модуляции на повышение тромбообразования, причем рядом авторов на моделях показано отсутствие негативного влияния модуляции или даже уменьшение риска тромбообразования в зависимости от типа модуляции [53, 54].

Возможность применения модуляции скорости оборотов ротора ННП была исследована в [55, 56]. При этом синхронизацию с сердечным циклом можно осуществлять разными путями: синхронизация по электрокардиограмме (ЭКГ), синхронизация по измерению обратной ЭДС и др. Однако этот подход не лишён недостатков. Одним из таких недостатков является увеличение скорости оборотов ротора НВК, что приводит к увеличению травмы крови [57]. В то же время, в силу инерционности ротора НВК возникает фазовый сдвиг между сердечным циклом и величиной скорости оборотов ротора насоса, который существенно уменьшает создаваемую пульсацию [58].

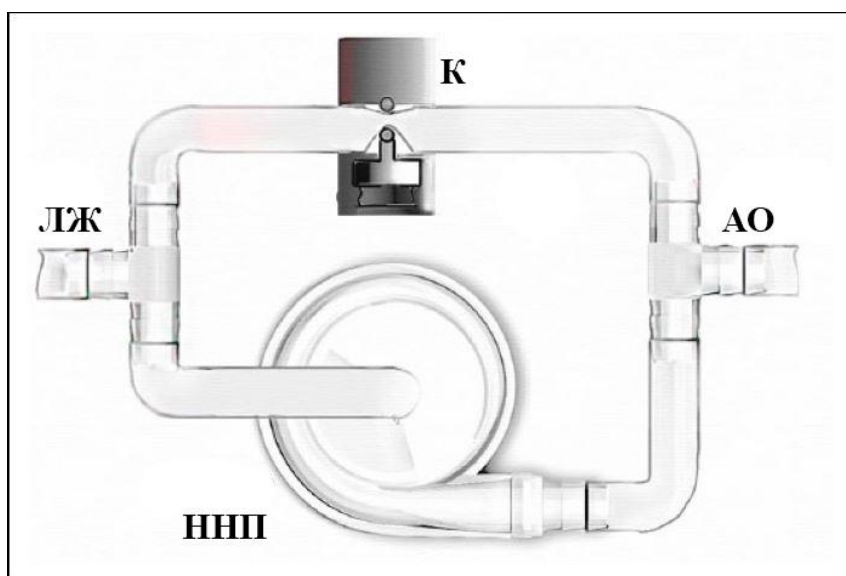


Рисунок 5 — Схема шунтирующего устройства к насосу непрерывного потока: ЛЖ – левый желудочек, К – клапан, АО – аорта, ННП – насос непрерывного потока

Ещё одним возможным подходом к восстановлению физиологического потока при использовании ННП является подключение вспомогательных устройств, которые увеличивали бы пульсацию. Одно из таких устройств было разработано в работе [59] и представляет собой шунт к НВК (Рисунок 5).

Это устройство позволяет значительно увеличить пульсацию выходного потока, не приводя к росту степени гемолиза [59].

Следующим этапом развития этого типа устройств является генератор пульсирующего потока (ГПП). Устройство содержит гидравлическое сопротивление, выполненное в виде коннектора, в который помещена трубка из эластичного биосовместимого материала, герметично закрепленного концами по торцам цилиндра с его внутренней стороны (Рисунок 6) [61, 62]. Это устройство размещается между левым желудочком сердца и ННП. При этом гидравлическое сопротивление, обеспечивает полное открытие просвета входной канюли в систолическую фазу сердечного цикла и уменьшение или закрытие просвета входной канюли в диастолическую фазу.

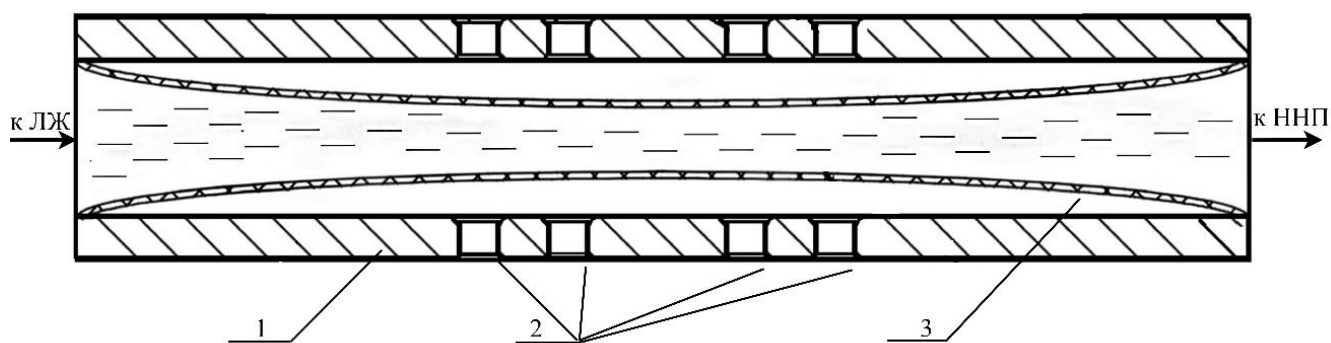


Рисунок 6 — Схема генератора пульсирующего потока: 1 – коннектор, 2 – отверстия с выходом в атмосферу или компенсационную камеру, 3 – эластичная трубка

Схема подключения ГПП к НВК показана на рисунке 7.

Одним из преимуществ ГПП является защита ЛЖ от возникновения области разрежения в диастолическую фазу, которая приводит к повреждению ткани в области входной канюли, смещению межжелудочковой перегородки, ухудшению функции правого желудочка, аритмии, ишемии сердца и гемолизу [62, 63].

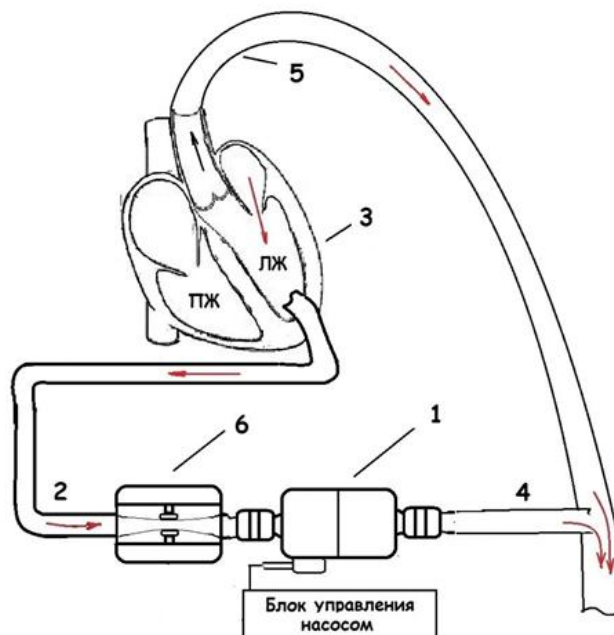


Рисунок 7 — Схема подключения генератора пульсирующего потока к насосу непрерывного потока: 1 – неппульсирующий насос, 2 – входная канюля, 3 – левый желудочек, 4 – выходная канюля, 5 – аорта, 6 – генератор пульсирующего потока

Рассматриваемое устройство является перспективным с точки зрения простоты конструкции и возможности применения в экстракорпоральных и имплантируемых системах вспомогательного кровообращения. Однако оптимизация параметров устройства для улучшения выходных параметров (кровотока и величины пульсации) до настоящего времени не проводилась, что является одной из задач настоящей работы.

1.3 Анализ существующих математических моделей устройств вспомогательного кровообращения и возможностей их использования при компьютерном моделировании сердечно-сосудистой системы

Проведенный выше анализ современных УВК показывает, что в настоящее время в клинической практике наибольшее применение получили насосы вспомогательного кровообращения неппульсирующего типа. При этом для устранения ряда их недостатков рассматривается возможность совместного применения устройств формирования пульсирующего потока и, прежде всего, генератора пульсирующего потока.

Математическое описание процессов функционирования устройств в интересах решения поставленной задачи оптимизации их параметров необходимо провести с привязкой к структуре и с учетом особенностей математического описания ССС в целом. Для этого проведем анализ существующих математических моделей ССС, по результатам которого рассмотрены возможные модели УВК.

В настоящее время выделяют две группы математических моделей, описывающих ССС [64]:

- модели гемодинамики сердечно-сосудистой системы;
- модели регуляции сердечного выброса.

Модели первой группы [64, 65], чаще всего являются моделями прямой аналогии, в которых используется соответствие уравнений, описывающих

гемодинамику, процессам в электрических цепях: давление соответствует напряжению, скорость кровотока – ток, эластичности сосудов – емкость и т.д.

Эти модели подробно описывают динамику сосудистого русла, их структура соответствует анатомической структуре сосудистой системы. Особенности этих моделей является значительное число (до нескольких сотен) контуров для описания артериальной части большого круга кровообращения. К моделям первого типа можно также отнести модели гемодинамики косвенной аналогии, в которых используется решение уравнений с помощью вычислительных машин.

Модели регуляции сердечного выброса разделяются на разомкнутые, которые рассматривают основные свойства и характеристики сердца как насоса, и замкнутые модели [64].

При моделировании подключения УВК процессы моделируются в рамках замкнутой модели регуляции сердечного выброса для корректного учёта влияния УВК на характеристики сердца. В качестве типовой структурной схемы построения этой модели рассмотрим обоснованную в работах Warner et. al [21] структуру модели, включающую следующие элементы (Рисунок 8):

- сердце;
- артериальный резервуар;
- периферические сосуды;
- венозный резервуар;
- контур нервного управления сердцем и тонусом сосудов;
- контур нервно-гуморального управления периферическим сопротивлением;
- контур тканевого метаболизма;
- контур регуляции сердца.

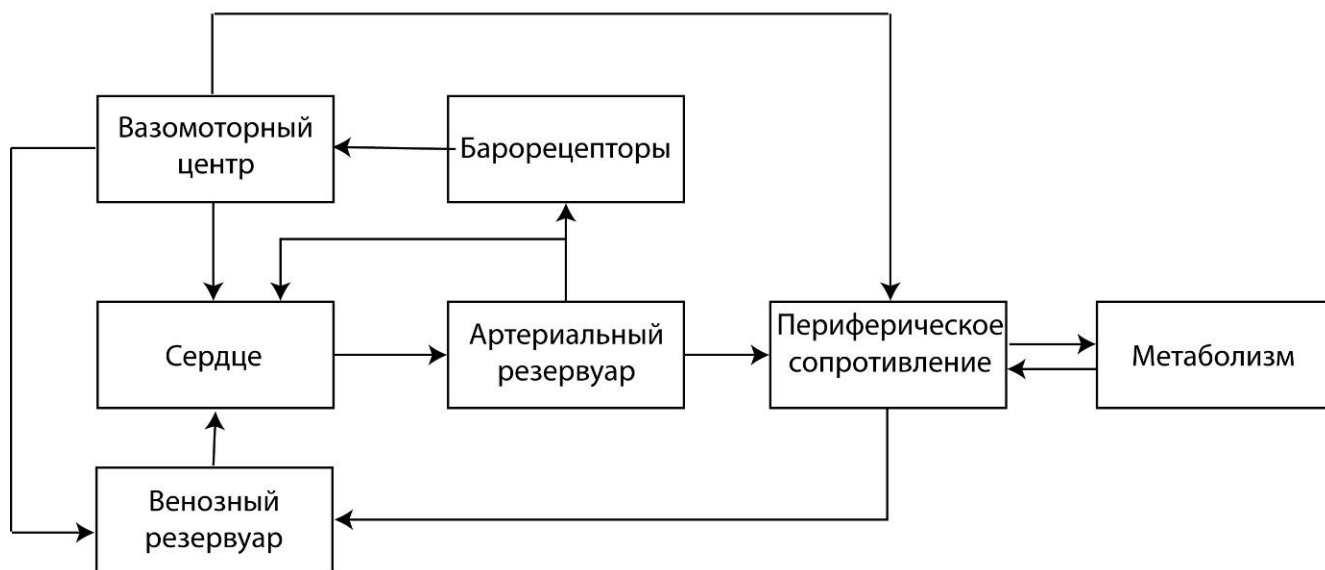


Рисунок 8 — Структурная схема модели регуляции сердечного выброса

При выводе основных уравнений приняты следующие ограничения и допущения [21]:

- рассматривается только большой круг кровообращения;
- инерционность крови не учитывается;
- разветвлённые аортальные, венозные и периферические сосуды объединены в соответствующие гипотетические резервуары;
- уровень функционирования тканей определяется общей потребностью кислорода в единицу времени;

Принятые допущения позволяют существенно упростить модель, рассматривая ССС обобщенной по отношению к сердечному выбросу, который производится в артериальный резервуар, моделируемый как RC-цепочка с переменными параметрами.

Кровоток между резервуарами определяется разницами давлений и сопротивлениями соответствующих участков сосудов. Периферическое сопротивление управляется контуром тканевого метаболизма, который определяется функцией кислородной доставки.

В модели регуляции сердца реализован закон Франка-Старлинга, при этом сила сердечных сокращений модулируется внешним управлением со стороны

центральной нервной системы (ЦНС), получающей сигналы от барорецепторов артериального резервуара. Одновременно ЦНС управляет тонусом сосудов, периферическим сопротивлением и частотой сердечных сокращений.

Ключевым элементом любой модели ССС является желудочек сердца и в зависимости от того, каким образом исследователи подходили к его описанию, можно провести следующее деление [64]:

- традиционные модели;
- модели, основанные на уравнении Хилла;
- модели, основанные на законе Франка-Старлинга;
- модели, описывающие выходные характеристики сердца.

Традиционные модели подходят к описанию желудочка сердца, как к источнику тока или напряжения синусоидальной формы. Однако такие модели показывают нефизиологические значения параметров ССС и их форму, в силу чего они не используются в настоящее время. Другой подход к описанию желудочка был представлен Дефаром [65]. В его модели желудочек представлен переменной эластичностью (ёмкостью в терминах метода электрогидравлических аналогий), что позволило значительно повысить точность описания процессов. Этот подход получил широкое распространение, а более физиологичные значения параметров достигаются за счёт более тщательного выбора уравнений изменения эластичности.

Модели, основанные на уравнении Хилла, используют модель мышцы, которая описывается сократительным и двумя эластичными элементами. Эта модель была создана на основе экспериментальных данных о процессе сокращения мышцы, в результате которых установлено, что увеличение исходного растяжения приводит к увеличению развиваемого изометрического усилия.

Основанные на законе Франка-Старлинга модели используют экспериментальную зависимость величины ударного объёма от конечно-диастолического объёма.

Модели, основанные на описании выходных характеристик сердца, используют аналогию желудочка с источником напряжения с внутренним сопротивлением:

$$r_i = \frac{U_0 - U_c}{i} \quad (1),$$

В физиологических терминах U_0 представляет собой величину максимального изоволюметрического давления, т.е. максимального давления при пережатии аорты.

Этот подход был предложен М.П. Сахаровым [66] в его модели, которая имела своей целью описание устройств вспомогательного кровообращения, и полученные результаты хорошо согласуются с физиологическими данными. Однако эта модель практически не получила распространения [67].

Современные модели описывают сердце как переменную ёмкость, величина которой изменяется в соответствии с законом Франка-Старлинга, что позволяет получать физиологические значения величин ударного выброса и давления.

Этот подход получил распространение после работы Suga и Sagawa [68], в которой показано, что связь давления и объёма желудочка можно записать в виде:

$$E(t) = \frac{P_{lv}(t)}{V_{lv}(t) - V_0} \quad (2),$$

где V_0 – постоянная, равная величине конечно-систолического объёма желудочка, $P_{lv}(t)$, $V_{lv}(t)$ – давление и объём ЛЖ.

Ряд исследователей используют следующий вид функции эластичности [69, 70]:

$$E(t) = (E_{max} - E_{min})e(t) + E_{min} \quad (3),$$

где $e(t)$ – безразмерная нормированная функция эластичности (также называемая активной эластичностью или функцией активации);

E_{max} и E_{min} – наибольшее и наименьшее значения, определяемые из PV-диаграмм ЛЖ в течение сердечного цикла.

Аналогичный подход представлен в работе [71]:

$$p_v(t, V) = (p_s(V) - p_d(V))e(t) - p_d(V) \quad (4),$$

где $p_d(V)$ и $p_s(V)$ – минимальное и максимальное изоволюметрические значения давления.

Существует несколько приближений для выбора функции активации, наибольшее распространение из которых получили следующие:

1) Синусоидальные [69, 72, 73], например,

$$e(t) = \begin{cases} 1 - \cos\left(\pi \frac{t}{t_a}\right), t < t_a \\ 1 + \cos\left(\pi \frac{t-t_a}{t_b-t_a}\right), t_a < t < t_b \\ 0, t_b < t \end{cases} \quad (5),$$

где t_a – время, когда достигается максимальное значение;

t_b – продолжительность систолы.

При этом способ вычисления t_a и t_b , как и сам выбор тригонометрической функции, несущественно различаются в разных работах.

2) Степенные (“double hill”) [70, 74]:

$$e(t) = 1,55 \left[\frac{\left(\frac{t_n}{0,7}\right)^{1,9}}{1 + \left(\frac{t_n}{0,7}\right)^{1,9}} \right] \left[\frac{1}{1 + \left(\frac{t_n}{1,17}\right)^{21,9}} \right] \quad (6),$$

где $t_n = \frac{t}{T_{max}}$;

$$T_{max} = 0,2 + 0,15t_c;$$

t_c – время цикла.

Выбор коэффициентов и степеней также различен в разных работах.

Современные модели ССС могут состоять из одного или двух кругов в зависимости от решаемых задач.

Например, модель Ferrari (Рисунок 9) [75] состоит из двух контуров, моделирующих два круга кровообращения, а давление в течение систолической фазы сердечного цикла описывается с помощью переменной эластичности,

которая является функцией скорости изменения объёма, что позволяет получать физиологические кривые.

Некоторые работы, целью которых является моделирование подключения ННП, ограничиваются описанием одного круга кровообращения. Например, в работе [70], рассматривается большой круг ССС и устройство ННП (Рисунок 10).

Также в этой работе рассматривается влияние ННП на ЛЖ, а именно возникновение эффекта разрежения при высоких скоростях оборотов ротора. С этой целью авторами введён дополнительный элемент R_6 представляющий собой переменное сопротивление, описываемое в виде:

$$R_6 = \begin{cases} 0; & P_{lv} \geq P_{th} \\ -3.5P_{lv} + 3.5P_{th}; & P_{lv} < P_{th} \end{cases} \quad (7),$$

где R_6 – дополнительное сопротивление на входе ННП;

P_{th} – пороговое значение.

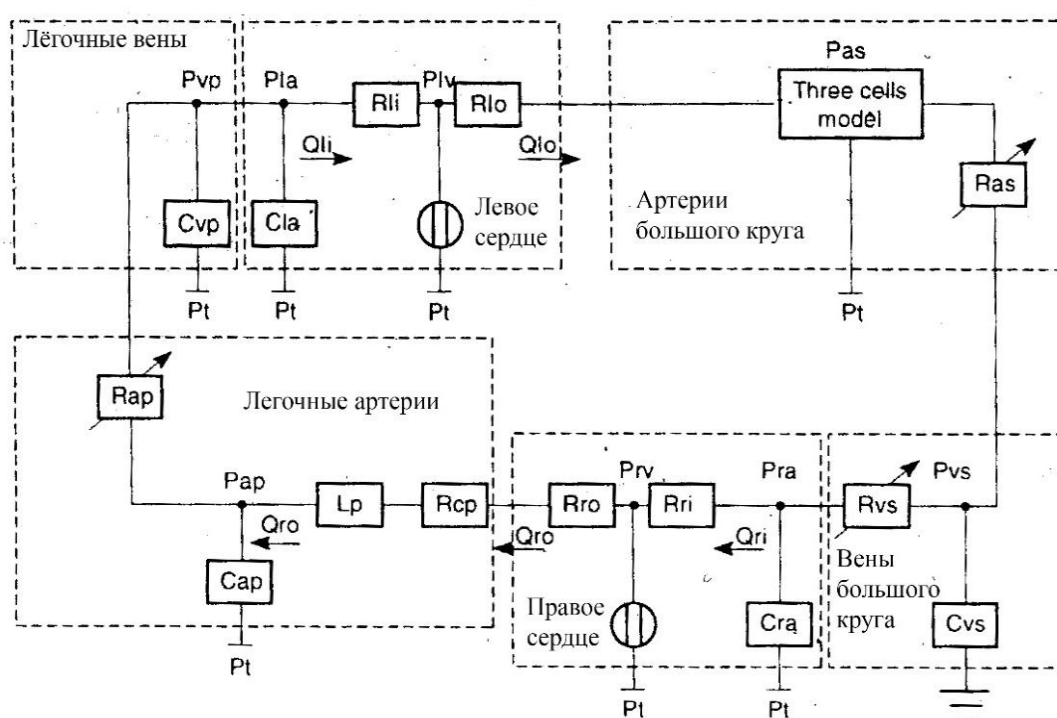


Рисунок 9 — Модель Ferrari, состоящая из двух кругов и использующая переменную эластичность для описания желудочков

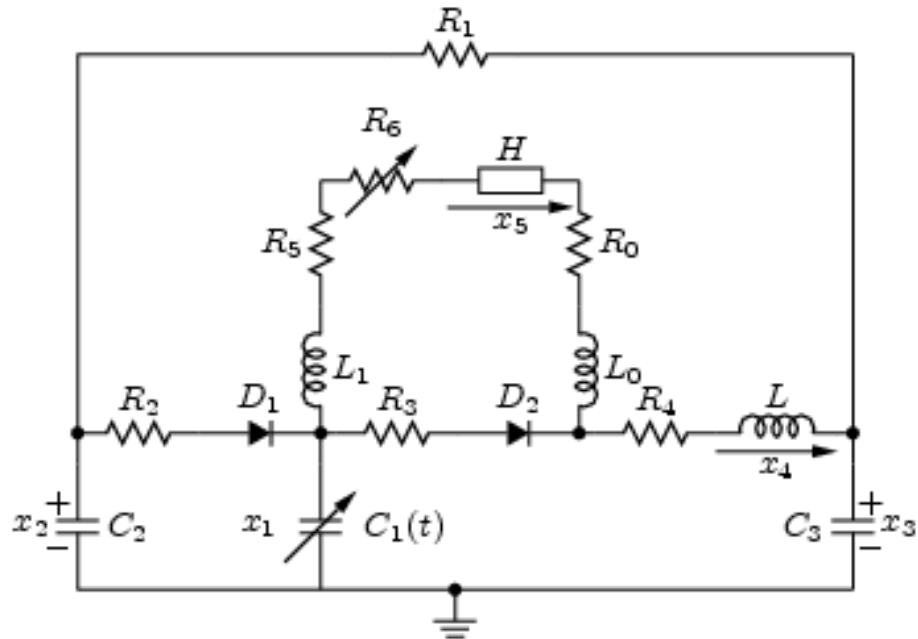


Рисунок 10 — Модель большого круга кровообращения с подключенным насосом непрерывного потока

Отдельного внимания заслуживают модели, рассматривающие влияние нервной регуляции на сердечную деятельность [22, 27, 28]. В этих работах продолжительность сердечного цикла зависит от величины нервной регуляции и обычно записывается в виде:

$$T = \frac{1}{\gamma} \quad (8),$$

где γ – величина нервной регуляции со стороны барорецепторов.

При этом канал нервной регуляции состоит из измерительной (артериальные барорецепторы) и исполнительной (эфферентные сигналы вазомоторного центра) частей. Последовательность импульсов барорецепторов при этом определяется растяжением сосудистой стенки:

$$f_{\text{имп}} = A(P_a - P_0) + B \frac{dP_a}{dt} \quad (9),$$

где P_a – артериальное давление;

P_0 – минимальное давление, при котором возникает пульсация;

A, B – коэффициенты.

Однако этот подход не получил распространения в моделях, включающих ННП.

Таким образом, можно сделать выводы о том, что при моделировании ССС и УВК в основном используются модели с сосредоточенными параметрами, основанные на модели регуляции сердечного выброса. В существующих моделях количество регуляторных контуров обратной связи сведено к минимуму, что не позволяет полноценно моделировать особенности УВК, при их функционировании в режимах с изменяемыми параметрами, например, скоростью кровотока и величиной пульсации давления.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Постановка задачи оптимизации параметров устройств вспомогательного кровообращения с применением компьютерной математической модели сердечно-сосудистой системы

Проведенный анализ существующих ММ ССС показывает, что практически все созданные к настоящему времени модели относятся к классу детерминированных моделей, поскольку процессы функционирования ССС характеризуются неслучайными функциями и показателями, не учитывают статистические параметры и в целом стохастический характер процессов в моделируемой ССС, функционирующей в условиях случайных воздействующих факторов. Современное состояние уровня разработки ММ ССС, по-видимому, определяется недостаточностью исходных данных об основных статистических характеристиках и вероятностных показателей ССС и методов их экспериментальной оценки.

В этой связи рациональный путь к постановке и решению задачи оптимизации параметров УВК с применением ММ ССС может быть реализован в рамках детерминированного подхода [76-78].

С учетом этого математическая постановка задачи оптимизации параметров УВК может быть записана следующим образом:

$$\begin{aligned} \{T\}^* &= \arg \min K[\{T\}, \{S\}, \{U\}] \\ \{T\} &\in \{T\}_r \end{aligned} \quad (10),$$

где K – показатель качества, характеризующий функционирование ССС;

$\{T\} = \{\omega, P_1, P_2, R_1, R_2\}$ – множество технических параметров УВК;

$\{T\}^*, \{T\}_r$ – соответственно множества оптимальных и реализуемых значений параметров УВК;

$\{S\} = \{S_{\text{норм}}, S_{\text{пат1}}, \dots, S_{\text{патn}}\}$ – множество состояний ССС, включая нормальное и с различной степенью патологии;

$\{U\} = \{U_{\text{пок}}, U_{\text{нагр}1}, \dots, U_{\text{нагр}k}\}$ – множество условий функционирования ССС, включая условия покоя и физической нагрузки.

Важнейшей задачей, решаемой в ходе моделирования, является получение зависимости $K[\{T\}, \{S\}, \{U\}]$ в явном виде, допускающем использование аналитических или численных методов поиска минимума функции. Указанная задача может решаться путем получения на ММ ССС множества точек, характеризующих зависимость для различных значений аргументов, и построения на основе полученного множества аппроксимирующей функции. С применением найденной таким образом функции может быть определено множество параметров $\{T\}^*$ согласно (10). Предложенная математическая постановка задачи предполагает выполнение следующих основных этапов исследований (Таблица 2).

1. Разработка ММ ССС, учитывающей физиологическое состояние организма, в том числе сердечную недостаточность и физическую нагрузку, а также наличие механизмов нейрогуморальной и барорецепторной регуляции, и позволяющей получать зависимости гемодинамических характеристик ССС от времени и уровня внешних воздействующих факторов.

2. Разработка ММ УВК, учитывающих особенности построения и применения насосов вспомогательного кровообращения, их расходно-напорные характеристики, а также возможности совместного использования с генераторами пульсирующего потока, и позволяющих обеспечить включение моделей элементов в разработанную ММ ССС.

3. Верификация ММ ССС с УВК на основе сравнительного анализа рассчитываемых зависимостей с результатами других исследователей, а также с экспериментальными данными, полученными с применением гидродинамического стенда.

4. Получение на ММ ССС с УВК массивов данных по зависимостям артериального давления и кровотока от параметров УВК и ГПП в типовых диапазонах их изменения.

5. Аппроксимация с применением многомерного метода наименьших квадратов полученных на ММ ССС с УВК массивов данных и построение системы аналитических выражений, описывающих зависимости гемодинамических характеристик от параметров УВК.

6. Оптимизация параметров УВК на основе аналитических зависимостей с применением численных методов решения экстремальных задач при ограничениях на параметры УВК и допустимые диапазоны отклонения гемодинамических характеристик ССС. Разработка рекомендаций по значениям параметров УВК и режимам их функционирования, а также направлениям дальнейших исследований в целях повышения качества УВК при лечении больных с терминальной сердечной недостаточностью.

Необходимо отметить, что в перечне ограничений при постановке задачи оптимизации отсутствует такой важный показатель, как стоимость УВК. Это связано с тем, что в настоящее время отсутствуют исходные данные по стоимостным характеристикам типовых УВК. При этом предложенный подход к решению задачи оптимизации параметров УВК позволяет учесть ограничение на стоимость устройств. В связи с этим оценки оптимальных параметров УВК могут быть уточнены при необходимости после получения информации о стоимостных характеристиках. Совместный учет стоимости УВК различных типов и степени повышения качества лечения больных с терминальной сердечной недостаточностью позволит в ходе дальнейших исследований оценить медико-экономическую целесообразность применения устройств.

Таблица 2 – Основные этапы исследований с целью оптимизации параметров устройств вспомогательного кровообращения с применением математической модели сердечно-сосудистой системы

1. Подготовительный этап	
<i>Решаемые задачи:</i> подготовка исходных данных для разработки компьютерной ММ ССС и УВК в виде перечня их основных характеристик и допустимых диапазонов изменения	
2. Этап разработки компьютерной ММ ССС и УВК	
<i>Решаемые задачи:</i> - разработка ММ основных элементов ССС и ММ ССС в целом, учитывающей механизмы нейрогуморальной и барорецепторной регуляции; - разработка ММ УВК (насос вспомогательного кровообращения и генератор пульсирующего потока), учитывающих особенности их подключения и функционирования и согласованных по входным и выходным характеристикам с ММ ССС; - разработка компьютерной ММ ССС и УВК в виде интерактивного программного комплекса в среде математического моделирования Matlab	
3. Этап верификации ММ ССС и УВК	
<i>Решаемые задачи:</i> оценка соответствия результатов моделирования имеющимся результатам, полученным другими исследователями, а также их подтверждение экспериментальными данными моделирования на гидродинамическом стенде.	
4. Этап исследований особенностей функционирования ССС и УВК	
<i>Решаемые задачи:</i> получение зависимостей основных гемодинамических характеристик ССС в различных состояниях при изменении параметров УВК в заданных диапазонах	
5. Этап построения «вторичной» ММ ССС и УВК	
<i>Решаемые задачи:</i> аппроксимация полученных на ММ ССС с УВК массивов данных и построение «вторичной» ММ в виде системы аналитических выражений, описывающих зависимости гемодинамических характеристик от параметров УВК	
6. Этап оптимизации параметров УВК по совокупности показателей качества функционирования ССС	
<i>Решаемые задачи:</i> поиск оптимальных значений параметров УВК на основе «вторичной» ММ ССС с применением численных методов решения экстремальных задач при ограничениях на реализуемые параметры УВК и допустимые диапазоны отклонения гемодинамических характеристик ССС	
7. Этап анализа и разработки рекомендаций	
<i>Решаемые задачи:</i> выявление закономерностей, подготовка рекомендаций по параметрам УВК, уточнение направлений дальнейших исследований	

*УВК = устройство вспомогательного кровообращения; ММ ССС = математическая модель сердечно-сосудистой системы

Резюме

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения, а применение УВК является важным методом лечения. Однако существуют осложнения, связанные с особенностями их функционирования, такие как повышенное тромбообразование и желудочно-кишечные кровотечения.

Анализ современных УВК показал превалирующее значение имплантируемых ННП. Однако самостоятельное применение насосов не позволяет обеспечить величину пульсации кровотока, соответствующую физиологической норме. В этом отношении перспективным направлением повышения их эффективности является использование дополнительного устройства – генератора пульсирующего потока.

Важным этапом создания УВК и дополнительных устройств является математическое моделирование влияния этих устройств на сердечно-сосудистую систему в различных состояниях.

2.2 Структура компьютерной математической модели сердечно-сосудистой системы, учитывающей особенности применения устройств вспомогательного кровообращения

Для исследования взаимодействия УВК и ССС и решения задачи оптимизации, поставленной в главе 1, разработана компьютерная ММ ССС, структура которой определяется кругом задач, которые необходимо решить в рамках общей задачи исследований. Этими задачами являются:

- оценка влияния работы УВК на степень разгрузки ЛЖ сердца;
- возможность моделирования различных физиологических состояний организма, в частности, сердечной недостаточности и физической нагрузки, что позволит проводить оценку влияния УВК на ЛЖ не только в состоянии покоя;
- возможность моделирования влияния изменения конфигурации УВК, например, в случае включения дополнительных устройств генерации пульсирующего потока;
- возможность моделирования режимов работы УВК, в которых происходят повреждение миокарда и/или закрытие аортального клапана.

Для построения ММ, с помощью которой возможно решать поставленные задачи, сделан ряд допущений:

- при моделировании ССС она рассматривалась в виде системы с сосредоточенными параметрами;
- ММ ССС содержит только большой круг кровообращения;
- для описания обобщённых сосудистых резервуаров использовался метод электрогидравлических аналогий;
- клапаны сердца переходят из закрытого состояния в открытое и обратно за бесконечно малое время;
- кровь моделируется как идеальная (ньютоновская) жидкость;
- величина сердечного выброса определяется законом Франка-Старлинга;

– в модели не рассматривались механизмы почечной регуляции объёма циркулирующей жидкости, а также адаптационные механизмы.

Разработанная модель по своему типу является моделью регуляции сердечного выброса. В качестве исходной модели выбрана модель Иткина Г.П. [22], которая использовалась для создания алгоритмов управления искусственным сердцем. Как и в исходной модели, в основу разрабатываемой ММ положен ряд принципов:

– принцип поддержания высокоэнергетического состояния организма: ССС поддерживает гомеостаз организма, отвечая на изменение энергетического состояния путём изменения кровотока до необходимого уровня;

– принцип замкнутости: для каждой переменной, кроме входного сигнала, существует замкнутый контур;

– принцип полноты: в модель включатся элементы, которые наиболее существенны для моделирования конкретных задач.

В отличие от модели [22] в разработанной модели кроме учета факторов, указанных выше, реализована возможность задания длительности моделируемого процесса в течение нескольких минут, что позволило учесть фактор гуморального управления ЧСС.

С учетом принятых допущений и на основе анализа [22, 27-29] разработана структура ММ ССС, представленная на рисунке 11 [79].

Структура ММ состоит из следующих элементов: левого желудочка (ЛЖ), левого предсердия (ЛП), аортальной (АО), периферической (П) и венозной (В) секций, а также коронарных сосудов (К) и барорецепторной регуляции (Б), контуров регуляции кислородного долга (O_2) и регуляции ЧСС, а также аортального (АК) и митрального (МК) клапанов.

Ниже приведены основные уравнения, используемые в ММ. Для решения системы уравнений использовался стандартный метод Simulink – Дормана-Принса порядка 4(5) [80]. Полная система уравнений приведена в Приложении А.

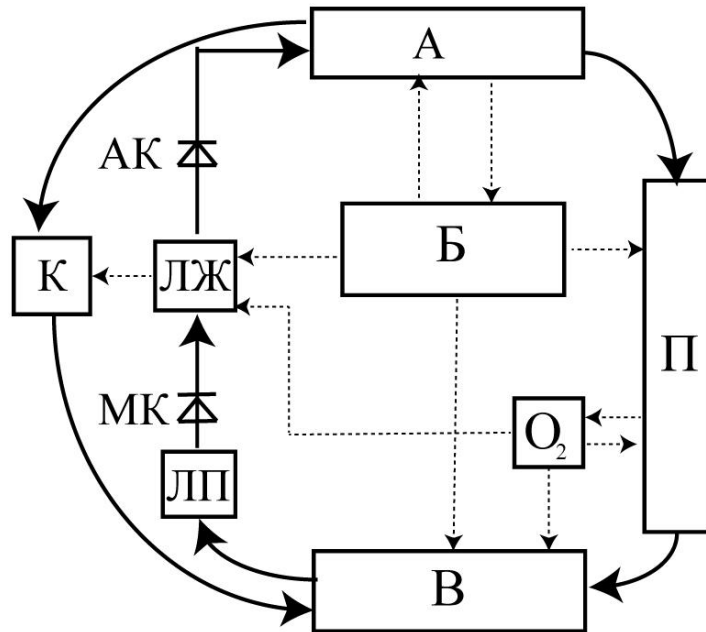


Рисунок 11 — Структура математической модели сердечно-сосудистой системы: ЛЖ – левый желудочек, А – артериальное дерево, Б – барорецепторы, П – периферические сосуды, В – вены, ЛП – левое предсердие, O_2 – кислородный контур, К – коронарные сосуды, МК, АК – митральный и аортальный клапаны

Для описания изменения давления в левом желудочке $P_{vent}(V)$ использовалось его представление в виде зависимости от функции эластичности, аналогично [75]:

$$P_{vent}(V) = n \left((V - V_{u\,lv}) E_m - A e^{B(V - V_{u\,lv})} \right) e(t) + C e^{kV} + D e^{-mV} + E \quad (11),$$

где n – коэффициент, характеризующий нервную регуляцию;

V – объём ЛЖ;

$V_{u\,lv}$ – ненапряженный объём ЛЖ;

E_m – максимальное значение эластичности;

$e(t)$ – функция эластичности;

A, B, C, D, E, k, m – коэффициенты, рассчитываемые на основе анализа экспериментальных данных.

Наличие в (11) коэффициента, характеризующего влияние нервной регуляции на силу систолического сокращения, является ключевым отличием предложенной модели элемента ММ от большинства реализованных ранее. Это

позволило учесть влияние нервной регуляции на силу выброса, которое в первом приближении считается линейным.

Функция эластичности имеет следующий вид, согласно [71]:

$$e(t) = \begin{cases} 0.5 \left(1 - \cos \frac{2\pi t}{2t_s} \right); t \in \left[0, \frac{2t_s}{3} \right) \\ \cos \left(\frac{3\pi t}{2t_s} + \pi \right); t \in \left[\frac{2t_s}{3}, t_s \right) \\ 0; t \in [t_s, T] \end{cases} \quad (12),$$

где T – продолжительность сердечного цикла;

t_s – продолжительность систолы;

t – текущее время, изменяющееся от нуля до T .

Полученная на основе (11), (12) зависимость величины давления в ЛЖ в норме от времени приведена на рисунке 12.

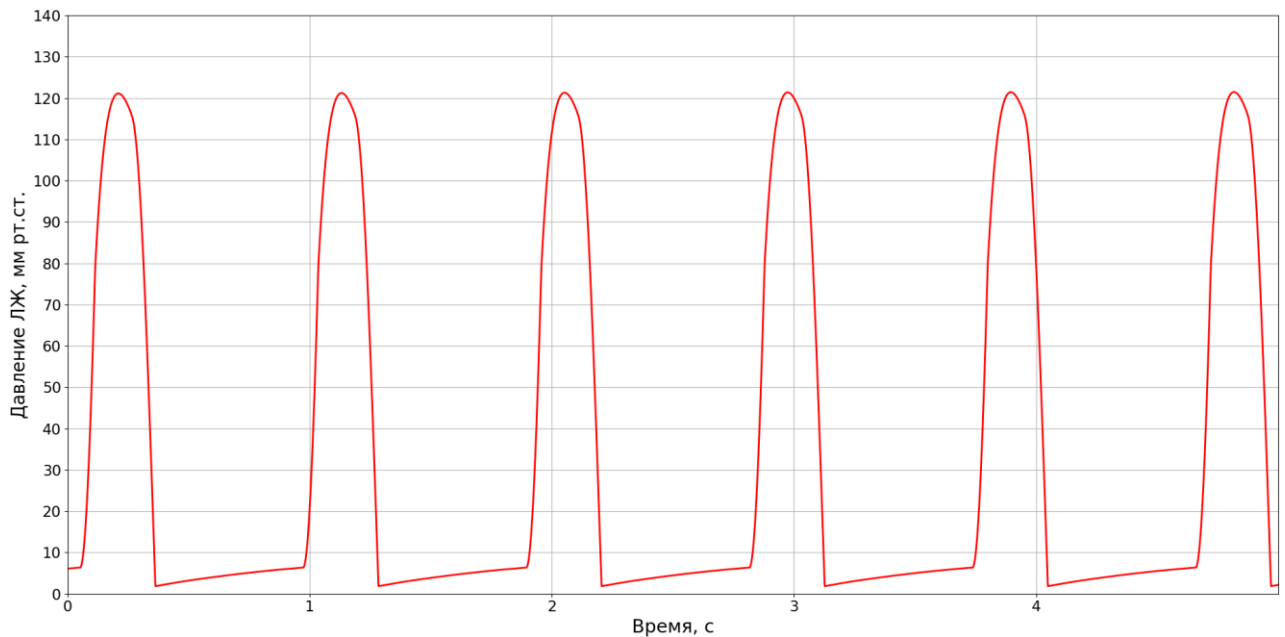


Рисунок 12 — Давление в левом желудочке при моделировании физиологической нормы.

Коэффициент нервной регуляции силы сердечного выброса n вычисляется по формуле [22]:

$$n = n_0 + k_n \gamma \quad (13),$$

где n_0 – базовая величина регуляции;

k_n – коэффициент;

На рисунке 14 приведена полученная зависимость давления в предсердии от времени при моделировании физиологической нормы.

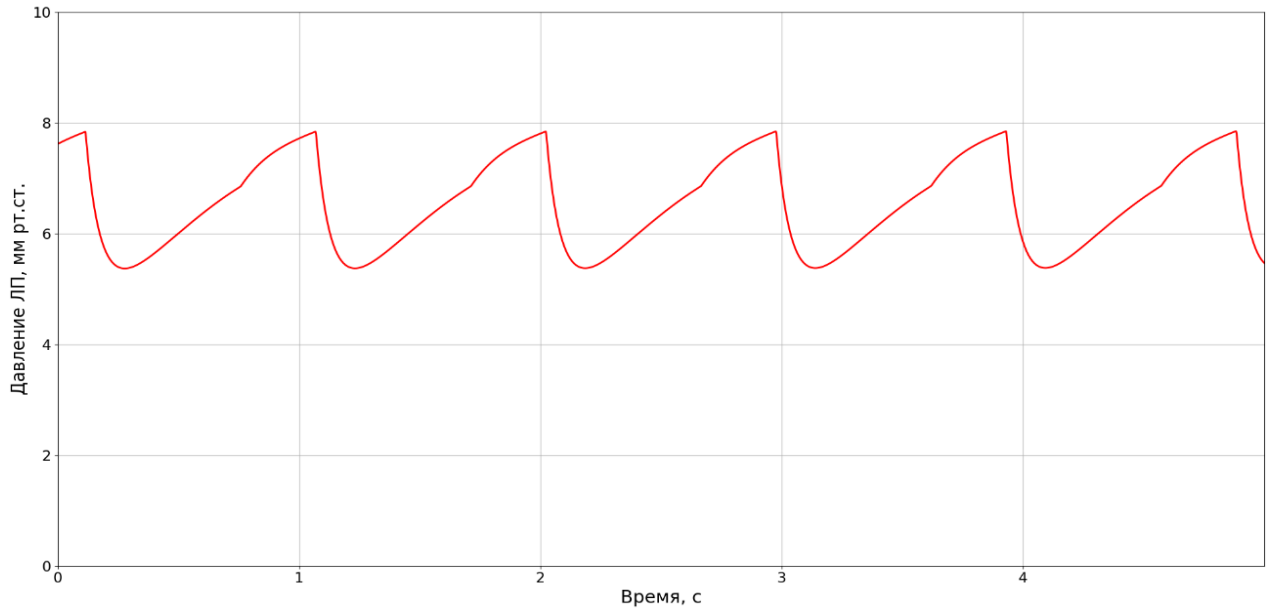


Рисунок 14 — Зависимость давления в предсердии от времени при моделировании физиологической нормы

При моделировании сосудов выделялось три обобщенных участка: аортальный, периферический и венозный. При этом аортальный участок представлен RLC-цепочкой. Это позволяет учесть инерционные свойства крови в аорте, где пульсация потока наибольшая. Кровоток через сосуды описывается следующей системой уравнений:

$$\dot{Q}_{ao} = \frac{P_{ao} - P_p - \frac{Q_{ao}}{Y_{ao}}}{L_{ao}} \quad (17),$$

$$Q_p = (P_p - P_v)Y_p \quad (18),$$

$$Q_v = (P_v - P_{at})Y_v \quad (19),$$

где $\dot{Q}_{ao}$ — производная от кровотока из аорты в периферию по времени;

P_{ao} , P_p , P_v — давления в аорте, периферических сосудах и венах;

Y_{ao} , Y_p , Y_v — проводимости в аорте, периферических сосудах и венах;

Q_{ao} , Q_p , Q_v — кровоток в аорте, периферических сосудах и венах.

Давление на каждом сосудистом участке и в предсердии определяется в виде:

$$P_i = G_i \left(\int_0^T (Q_{in} - Q_{out}) dt + V_{i0} - V_{iu} \right) \quad (20),$$

где G_i – упругость участка;

Q_{in} и Q_{out} – входной и выходной потоки;

V_{i0} – начальный объём;

V_{iu} – ненапряженный объём.

В (20) индекс i может принимать значения от 1 до 4, что соответствует аортальному, периферическому, венозному участкам, а также предсердию.

Упругости сосудов в первом приближении линейно зависят от величины нервной регуляции и вычисляются по следующим формулам:

$$G_{ao} = G_{ao0} + k_{ao}\gamma \quad (21),$$

$$G_p = G_{p0} + k_p\gamma_p \quad (22),$$

$$G_v = G_{v0} + k_v\gamma_v \quad (23),$$

где G_{ao0} , G_{p0} , G_{v0} – базовые значения упругостей аорты, периферических сосудов и вен;

γ , γ_p , γ_v – коэффициенты барорецепторной регуляции:

$$\gamma_v = \gamma_p = T_\gamma \gamma = \frac{1}{\tau_\gamma p + 1} \gamma \quad (24),$$

где T_γ – передаточная функция, характеризующая задержку распространения нервного импульса.

Проводимости сосудов представлены в виде:

$$Y_{ao} = Y_{ao0} = const, \quad (25),$$

$$Y_p = Y_{p0} + k_{\gamma p}\gamma_p + k_{Dp}D_{O_2} \quad (26),$$

$$Y_v = Y_{v0} + k_{\gamma v}P_v + k_{Rp}rO_2, \quad (27),$$

где Y_{ao0} , Y_{p0} , Y_{v0} – базовые значения проводимостей;

D_{O_2} и rO_2 – долг и потребление кислорода соответственно.

Структура модели обобщенного аортального резервуара представлена на рисунке 15.

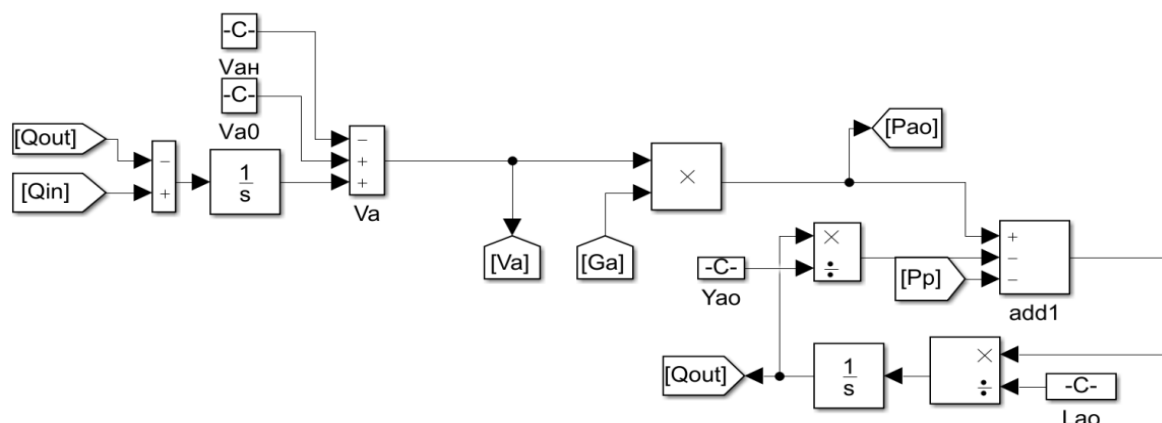


Рисунок 15 — Структура модели обобщённого артериального резервуара. V_a – текущий объём артериального резервуара, V_{an} – ненапряженный объём, V_{a0} – начальный объём, P_{ao} – давление в артериальном резервуаре, P_p – давление в периферическом резервуаре, Y_{ao} – проводимость артериального резервуара, G_a – упругость артериального резервуара

При моделировании физиологической нормы была получена следующая зависимость давления в аортальном резервуаре от времени (рисунок 16).

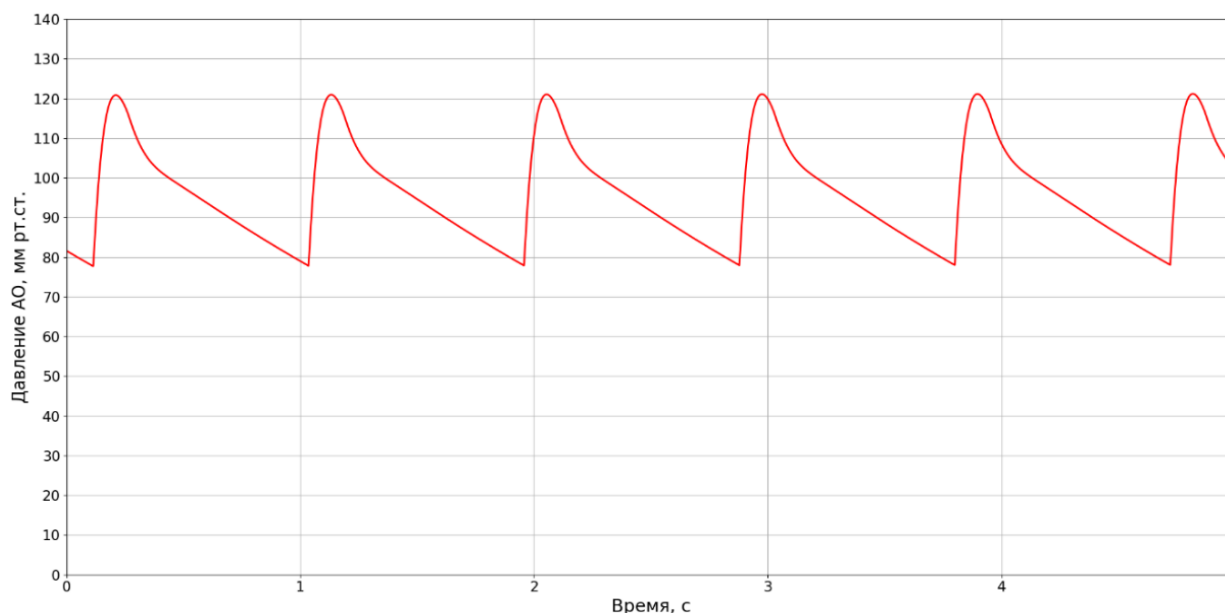


Рисунок 16 — Полученная зависимость аортального давления от времени при моделировании физиологической нормы

Контур, моделирующий влияние кислородного долга на проводимость периферических сосудов и ЧСС, описывается следующими уравнениями:

$$f = f_0 + k_{F\gamma} T_{F\gamma} (\gamma - \gamma_0) + k_{FD} T_D D_{O_2} \quad (31),$$

где f_0 – базовая ЧСС;

$T_{F\gamma}$, T_D – передаточные функции с соответствующими значениями времён $\tau_{F\gamma}$ и τ_D ;

γ – нервная регуляция;

D_{O_2} – кислородный долг;

γ_0 – пороговое значение.

Продолжительность сердечного цикла определяется следующим выражением:

$$T = f^{-1}|_{t=0} \quad (32),$$

Нервная регуляция описывается аналогично работам [22, 28]. Для этого предполагается, что частота импульсов барорецепторов пропорциональна как растяжению сосудистой стенки, так и скорости изменения давления, которая, в свою очередь, пропорциональна линейной скорости распространения волны по сосуду:

$$f_{\text{имп}} = k_{Pb}(P_{ao} - P_{base}) + k_1 V_{lin} \quad (33),$$

где P_{base} – давление, при отклонении от которого возникает нервная пульсация;

V_{lin} – линейная скорость кровотока, которая вычисляется в предположении постоянства длины артериального резервуара l . С учетом этого выражение (33) можно записать в виде:

$$f_{\text{имп}} = k_{Pb}(P_{ao} - P_{base}) + k_1 l \frac{Q}{V_{ao}} \quad (34),$$

Итоговое выражение для определения величины нервной регуляции записывается в виде:

$$\dot{\gamma} = f_{\text{имп}} - \gamma \quad (35),$$

Схема модуля представлена на рисунке 18.

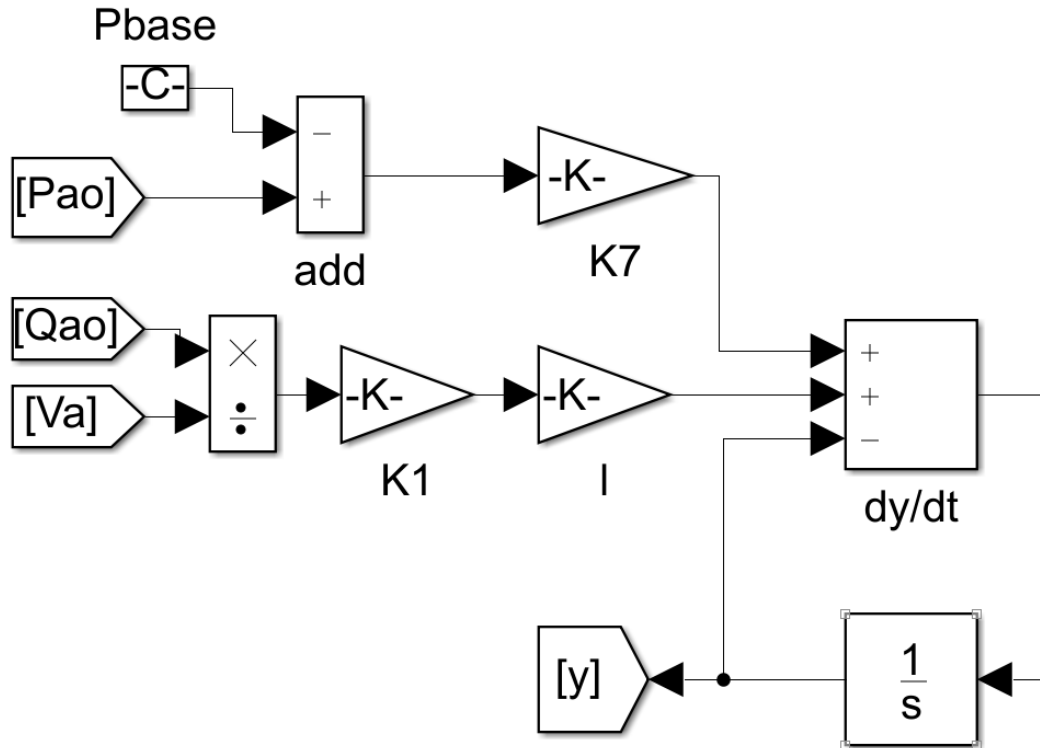


Рисунок 18 — Структурная схема контура нервной регуляции. P_{base} – базовое давление, выше которого возникает нервная импульсация, P_{ao} – артериальное давление, Q_{ao} – артериальный кровоток, V_{ao} – объём крови в аорте, $K1$, $K7$, l – коэффициенты

Указанный фактор воздействует на шесть величин: давление, создаваемое ЛЖ, ЧСС, проводимость периферического участка и упругости аортального, периферического и венозного участков.

Поток крови через коронарные сосуды в модели определяется как произведение проводимости аортальных сосудов и разницы аортального, венозного и трансмурального давления:

$$Q_{cor} = Y_{cor}(P_{ao} - P_v - k_{trans}P_{lv}) \quad (36),$$

где Y_{cor} – проводимость коронарных сосудов;

k_{trans} – коэффициент, характеризующий влияние давления в ЛЖ на давление в сосудах, определяемый таким образом, чтобы соотношение коронарного кровотока в систолическую/диастолическую фазу составляло 30%/70%.

Параметры модели, полученные на основе обобщения экспериментальных результатов [22, 28, 69, 70, 72, 73, 75], приведены в таблице 3. В скобках приведены значения параметров, используемые для моделирования СН.

Таблица 3 – Параметры модели

Параметр	Размерность	Значение	Параметр	Размерность	Значение
k_n	—	0.15	Y_{ao0}	$\frac{\text{мл}}{\text{мм рт. ст. с}}$	10
n_0	—	0.7 (0.4)	Y_{p0}	$\frac{\text{мл}}{\text{мм рт. ст. с}}$	0.5
G_{at0}	$\frac{\text{мм рт. ст.}}{\text{мл}}$	0.1	Y_{v0}	$\frac{\text{мл}}{\text{мм рт. ст. с}}$	32
G_{ao0}	$\frac{\text{мм рт. ст.}}{\text{мл}}$	0.6	$k_{\gamma p}$	$\frac{\text{мл}}{\text{мм рт. ст. с}}$	0.2 (0.1)
G_{p0}	$\frac{\text{мм рт. ст.}}{\text{мл}}$	0.5	k_{vp}	$\frac{\text{мл}}{\text{мм рт. ст.}^2 \text{ с}}$	0.97
G_{v0}	$\frac{\text{мм рт. ст.}}{\text{мл}}$	0.007 (0.005)	k_{Dp}	$\frac{\text{мл}}{\text{млO}_2 \text{ мм рт. ст. с}}$	0.2 (0.1)
L_{ao}	$\frac{\text{мм рт. ст. с}^2}{\text{мл}}$	0.003	k_{Rp}	$\frac{\text{мл}}{\text{млO}_2 \text{ мм рт. ст. с}}$	4
k_{ao}	$\frac{\text{мм рт. ст.}}{\text{мл}}$	0.15	k_{pb}	мм рт. ст.^{-1}	0.01
k_p	$\frac{\text{мм рт. ст.}}{\text{мл}}$	0.2	P_{base}	мм рт. ст.	70
k_v	$\frac{\text{мм рт. ст.}}{\text{мл}}$	0.002	k_1	см^{-1}	0,007
k_{at}	$\frac{\text{мл}}{\text{мм рт. ст. с}}$	0.1	l	см	200
τ_γ	с	1	γ_0	—	0.5
$\tau_{F\gamma}$	с	1	A_{O_2}	%	20
τ_D	с	15	A	мм рт. ст.	0.35 (0.25)
n_0	—	0.5	B	мл^{-1}	0.02 (0.01)
k_n	—	0.15	C	мм рт. ст.	0.7 (0.35)
$V_{u\ lv}$	мл	10	D	мм рт. ст.	1 (0.2)
E_m	$\frac{\text{мм рт. ст.}}{\text{мл}}$	3.5 (0.9)	E	мм рт. ст.	0
k	мл^{-1}	0.017	m	мл^{-1}	0.03
f_0	с^{-1}	60	k_{trans}	—	0.3
Y_{aok}	$\frac{\text{мл}}{\text{мм рт. ст. с}}$	100	$V_{0\ lv}$	мл	150
V_{0at}	мл	0	V_{0ao}	мл	400
V_{0v}	мл	4700	V_{ua0}	мл	200
V_{up}	мл	0	V_{uat}	мл	0
V_{uv}	мл	3000	Y_{cor}	$\frac{\text{мл}}{\text{мм рт. ст. с}}$	
L_c	$\frac{\text{мм рт. ст. с}^2}{\text{мл}}$	0.015	R_c	$\frac{\text{мм рт. ст. с}}{\text{мл}}$	0.05

ММ ССС, структура которой представлена на рисунке 11, позволяет моделировать состояние физиологической нормы, физической нагрузки, а также различные патологические состояния – СН, кровопотерю, переливание крови, установку искусственного водителя ритма. ММ реализована в виде интерактивного программного комплекса в среде математического моделирования Matlab, позволяет получать зависимости основных гемодинамических характеристик ССС в различных состояниях и будет использована в дальнейшем для учета влияния систем вспомогательного кровообращения и оптимизации их параметров [79].

2.3 Разработка математических моделей устройств вспомогательного кровообращения для типовых условий их применения

Для моделирования подключения УВК к ССС необходимо определить их тип и основные параметры. В работе, в первую очередь, исследованы вопросы, связанные с имплантируемыми УВК, подключаемыми по схеме «ЛЖ – аорта» и включающими неп пульсирующие насосы. Это определяет тип используемых уравнений и расходно-напорных характеристик.

Для описания потока через НВК используется следующее уравнение [69, 72]:

$$\frac{dQ_{vad}}{dt} = \frac{P(Q_{vad}) - (P_{ao} - P_{lv}) - R_c Q_{vad}}{L_c} \quad (37),$$

где $P(Q_{vad})$ – напор насоса, определяемый из расходно-напорной характеристики НВК;

Q_{vad} – скорость потока крови через НВК;

R_c и L_c – сопротивление канюли и инерционные свойства крови в канюле, зависящие от длины и радиуса канюли, плотности и вязкости крови.

Величина напора $P(Q_{vad})$ зависит от частоты оборотов ротора и характеристик самого НВК, что может быть записано в виде следующего дифференциального уравнения [70]:

$$P(Q_{vad}) = aQ_{vad} + b \frac{dQ_{vad}}{dt} + c\omega^2 \quad (38),$$

где ω – частота вращения ротора НВК;

а, b, с – коэффициенты, которые вычисляются по имеющимся расходно-напорным характеристикам (РНХ) для конкретной модели насоса.

На рисунке 19 представлена РНХ для центробежного НВК HeartWare [81], разработанного фирмой HeartWare International Inc. и широко применяемого в настоящее время в клинической практике. Его характеристики в работе рассматриваются в качестве типовых в диапазоне изменения скорости оборотов ротора от 1800 до 4000 об./мин.

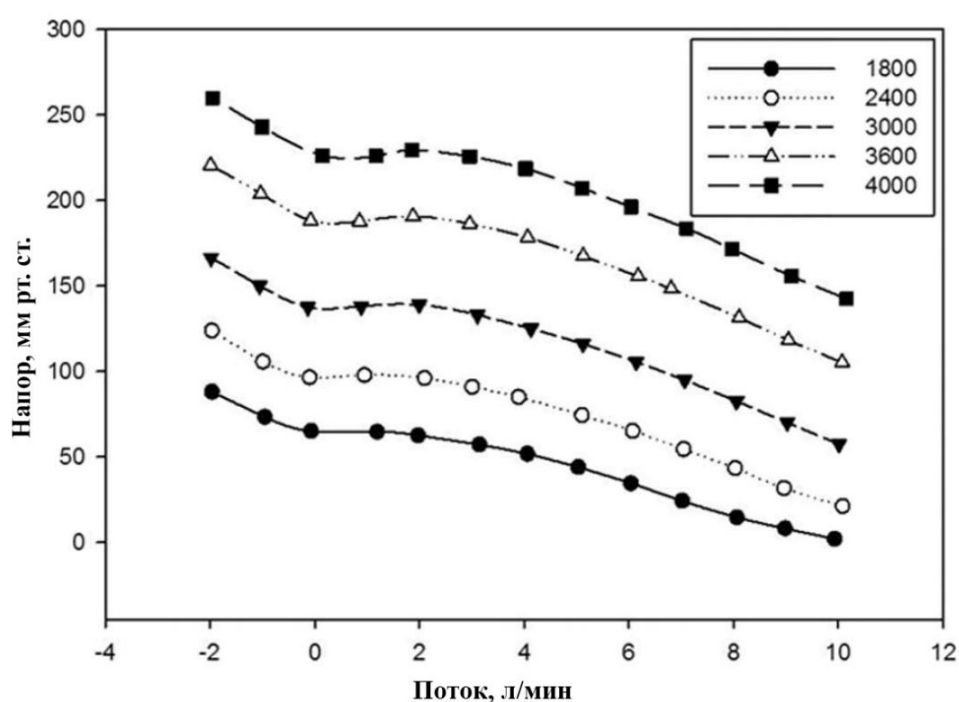


Рисунок 19 — Расходно-напорная характеристика насоса вспомогательного кровообращения HeartWare

Коэффициенты а, b, с в уравнении (38) определялись на основе приведенных на рисунке 19 зависимостей с применением метода наименьших квадратов. Их значения на участке изменения величины потока 2-10 л/мин составляют ($a = -0,337$ мм рт. ст. с / мл; $b = -0,00055$ мм рт. ст. с² / мл; $c = 14,55$ мм рт. ст. мин.² / об.²) и в дальнейшем используются при моделировании.

На рисунке 20 приведена зависимость скорости потока крови на выходе рассматриваемого НВК (Q_{vad}) от времени, получаемая в соответствии с (37) и (38). В моделируемом состоянии аортальный клапан остаётся в закрытом состоянии.

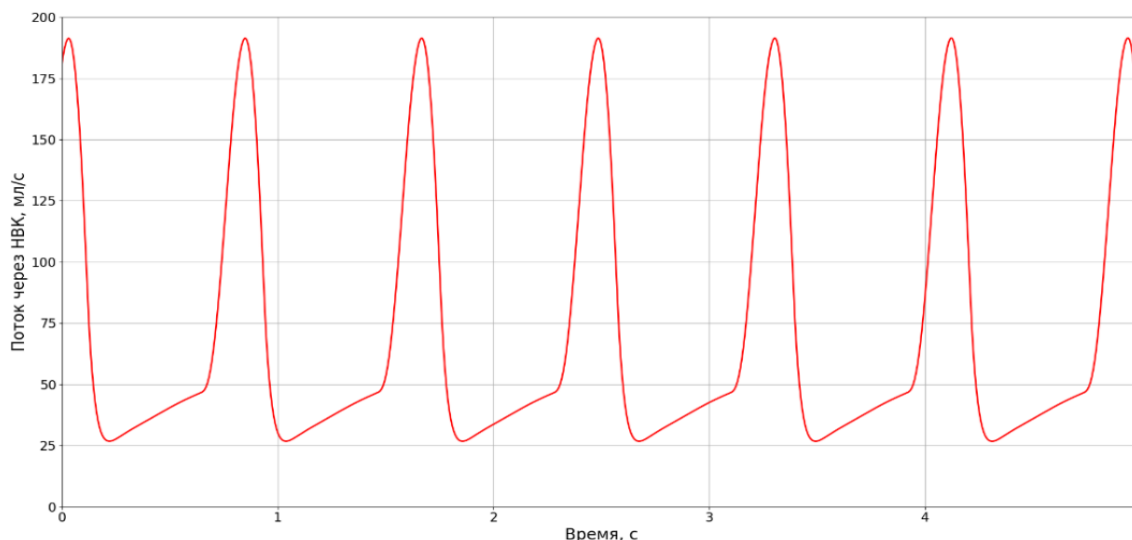


Рисунок 20 — Полученная на модели зависимость Q_{vad} от времени

Для более полного описания воздействия на ЛЖ со стороны УВК необходимо дополнительно учесть эффект возникновения разрежения в ЛЖ, который может приводить к повреждению стенки желудочка [63]. Указанный эффект возникает при высоких скоростях оборотов ротора НВК и связан с несоответствием притока и оттока крови через насос в диастолической фазе. Учет эффекта разрежения необходим при обосновании допустимых значений скорости оборота ротора.

Поскольку при работе НВК на высоких оборотах происходит засасывание стенки желудочка, то для описания этого эффекта использовался подход, связанный с введением дополнительного сопротивления на входе УВК [70]:

$$R_{inlet} = \begin{cases} 0; & P_{lv} \geq P_{th} \\ -3.5P_{lv} + 3.5P_{th}; & P_{lv} < P_{th} \end{cases} \quad (39),$$

где P_{th} - пороговое значение давления.

Предложенный подход к описанию УВК позволяет учесть различные характеристики устройств, а также моделировать различные виды НВК путём модификации функции расходно-напорной характеристики (изменения коэффициентов a , b , c в выражении (38)).

На рисунке 22 приведена зависимость давления в ЛЖ и сопротивления ГПП от времени.

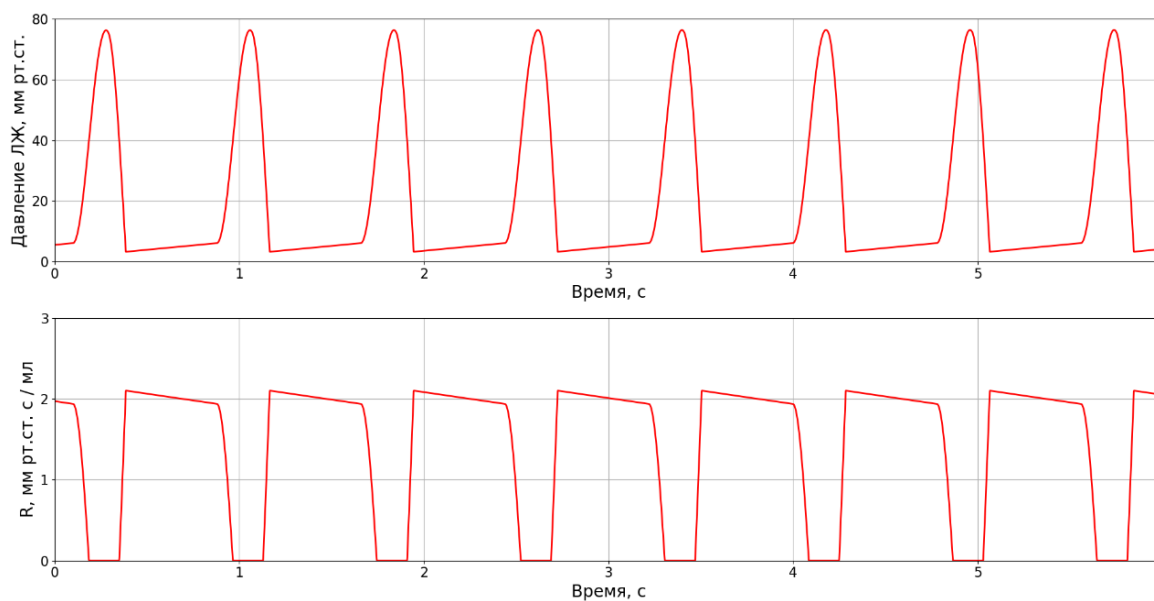


Рисунок 22 — Зависимость давления в леом желудочке и сопротивления пульсатора от времени

Структурная схема построенной ММ, включающей перечисленные элементы УВК, представлена на рисунке 23.

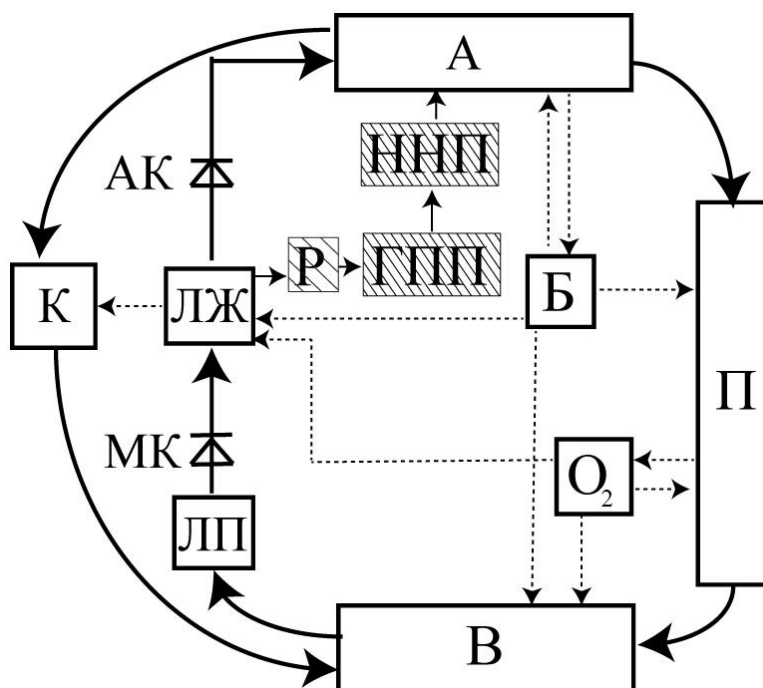


Рисунок 23 — Структурная схема математической модели сердечно-сосудистой системы с устройством вспомогательного кровообращения

На схеме штриховыми линиями выделены добавленные элементы: ННП, ГПП и элемент (Р), моделирующий возникновение разряжения в ЛЖ в соответствии с (39). Включение рассмотренных элементов, описывающих особенности устройств вспомогательного кровообращения, в разработанную выше ММ ССС, позволит учесть влияние их параметров на основные гемодинамические характеристики.

2.4 Верификация компьютерной математической модели сердечно-сосудистой системы при моделировании физиологической нормы по литературным данным

Для верификации ММ, структурная схема которой представлена на рисунке 23, моделировались различные состояния: в первую очередь физиологическая норма и физическая нагрузка. Затем проводилось качественное и количественное сравнение полученных значений основных гемодинамических характеристик со значениями, имеющимися в экспериментальных и клинических работах [84-91].

На рисунке 24 приведены, полученные на ММ, зависимости ЧСС от расхода кислорода, связанного с уровнем физической нагрузки. Там же представлены полученные в работах [84, 85] экспериментальные данные. Качественный анализ характера полученных зависимостей свидетельствует об их соответствии друг другу. При этом оценка наибольшей величины отклонение полученных на модели значений от экспериментальных результатов составляет 24%.

На рисунке 25 приведена рассчитанная зависимость АД от времени при физической нагрузке. Полученные на модели зависимости имеют хорошие качественное и количественное соответствие экспериментальным данным. В частности, на рисунке 25 пунктирными линиями обозначены огибающие (сверху и снизу) аналогичной зависимости, полученной на основе экспериментальных данных. Огибающие построены по точкам, соответствующим средним значениям систолического и диастолического АД. Разброс значений указан на рисунке 25 в виде вертикальных отрезков.

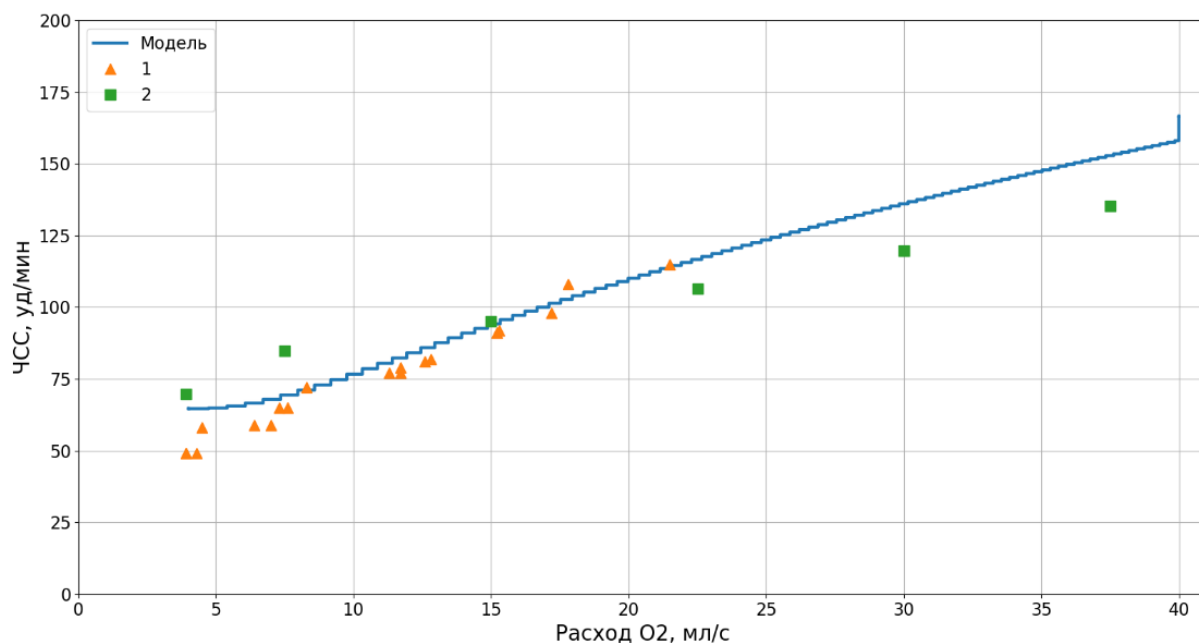


Рисунок 24 — Зависимость частоты сердечных сокращений от потребления кислорода при моделировании физической нагрузки (сплошная линия) и полученная в экспериментальных работах: 1 – [84], 2 – [85]

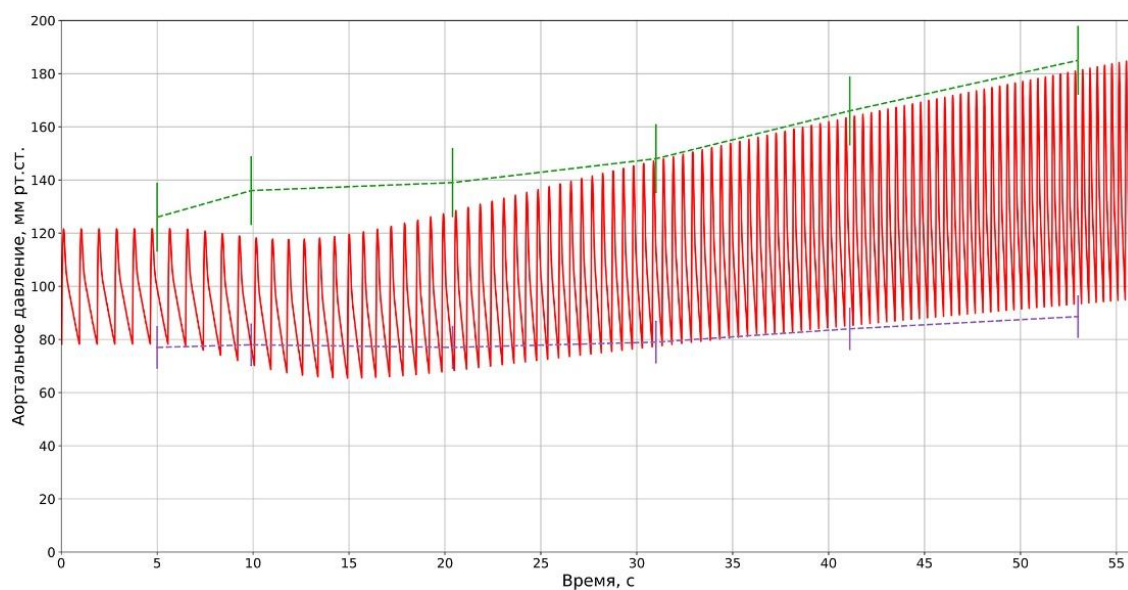


Рисунок 25 — Зависимость артериального давления от времени при физической нагрузке. Огибающие построены по данным из экспериментальных работ

Анализ результатов свидетельствует о том, что полученная на модели зависимость величины АД практически не выходит за рамки экспериментальных зависимостей, а наибольшее отклонение составляет 11% без учёта погрешностей экспериментальных данных.

С другой стороны, возможно провести сравнение результатов, получаемых на модели и на различных гидравлических стендах, которые, в свою очередь, также являются моделями ССС различной сложности.

Например, в работе [82] был разработан стенд, учитывающий механизмы Франка-Старлинга и барорецепторную регуляцию, который использовался для исследования взаимодействия ННП и ЛЖ.

На рисунке 26 приведены зависимости АД, давления в ЛЖ и ЛП от времени при увеличении частота вращения ротора (ЧВР), полученные с использованием стенда [83], а на рисунке 27 аналогичные зависимости, рассчитанные на разработанной ММ, в том же диапазоне изменения времени моделирования. Сравнение указанных зависимостей основных гемодинамических характеристик и динамики их изменения при увеличении ЧВР на стенде полностью соответствуют результатам, полученным на математической модели. Незначительное (менее 10%) расхождение численных значений обусловлено различием в выборе модели ННП, то есть различием РНХ используемых насосов.

2.5 Верификация математической модели сердечно-сосудистой системы, учитывающей особенности применения устройств вспомогательного кровообращения и генератора пульсирующего потока, на стендовых испытаниях

Кроме того, адекватность разработанной ММ и соответствие получаемых расчетных зависимостей экспериментальным данным подтверждаются результатами исследований, проведенных с применением гидродинамического стенда [83].

Принципиальная схема стенда представлена на рисунке 28 и состоит из левого (правого) имитатора желудочка сердца, имитаторов эластичности аорты и легочной артерии (1), системного гидравлического сопротивления (2), венозных резервуаров (4), НП НВК (5) и предсердий (6), легочного гидравлического

сопротивления (10). В качестве испытуемого насоса ВК исследовался детский осевой насос.

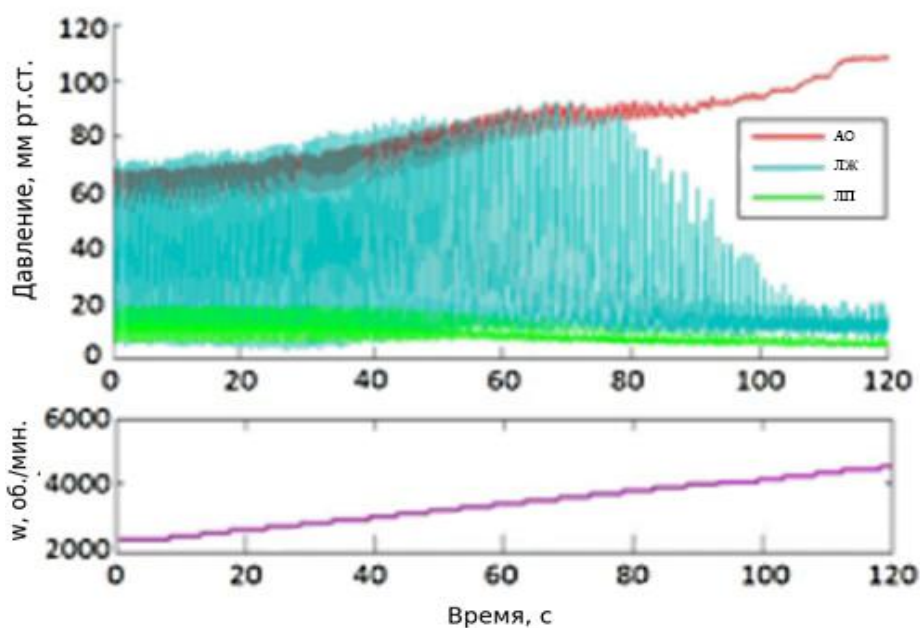


Рисунок 26 — Зависимости артериального давления, давления в левом желудочке и левом предсердии от времени при увеличении частоты вращения ротора на гидравлическом стенде [82]

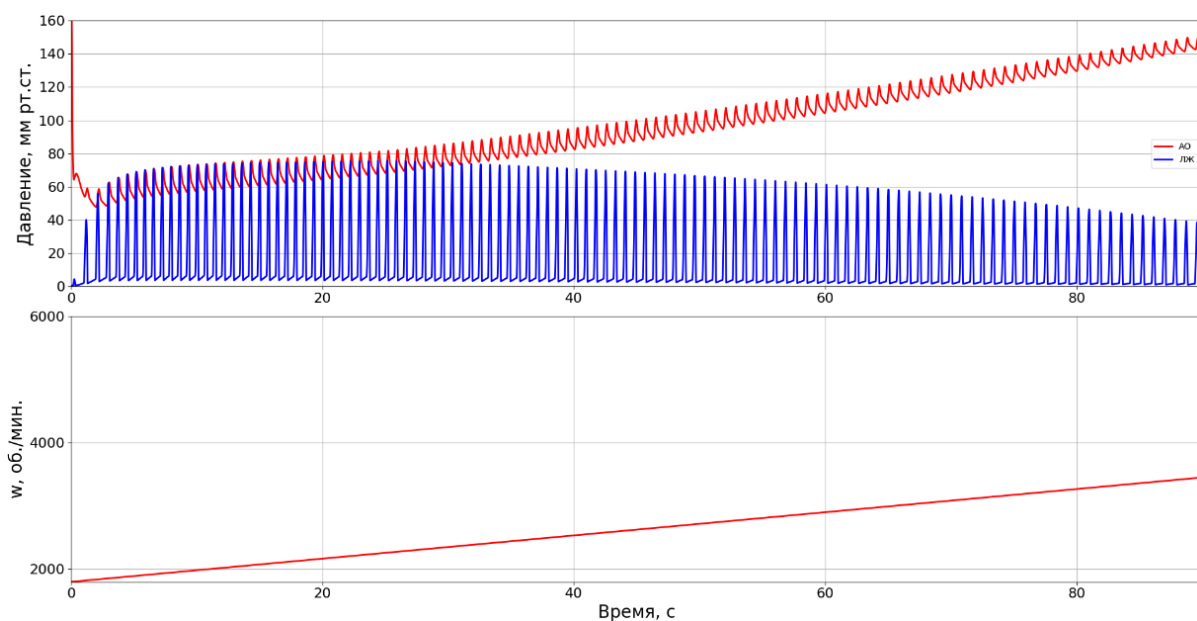


Рисунок 27 — Зависимости артериального давления и давления в левом желудочке от времени при увеличении частоты вращения ротора на модели

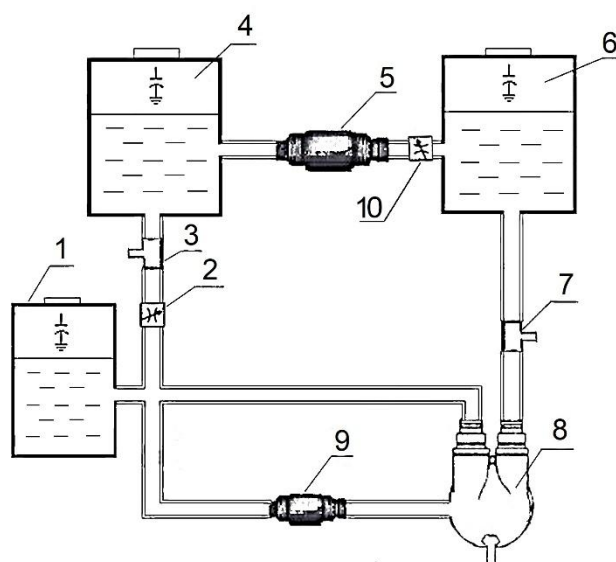


Рисунок 28 — Принципиальная схема гидродинамического стенда: 1 – артериальная емкость, 2 – системное гидравлическое сопротивление, 3 – датчик измерения артериального, 4 – венозный резервуар, 5 – насос непрерывного потока, имитирующий правый желудочек, 6 – резервуар, имитирующий систему «легочные вены – левое предсердие», 7 – датчик измерения давления в предсердии, 8 – имитатор левого желудочка, 9 – испытуемый насос, 10 – легочное гидравлическое сопротивление

При проведении исследований работы вспомогательного насоса в режиме обхода ЛЖ на стенде предварительно устанавливались параметры нормы ($P_{\text{АД}} = 119/73$ мм рт.ст., $P_{\text{ЛП}} = 9$ мм рт.ст., $Q_{\text{АО}} = 2,6$ л/мин) с последующим воспроизведением условий СН ($P_{\text{АД}} = 82/57$ мм рт.ст., $P_{\text{ЛП}} = 18$ мм рт.ст., $Q_{\text{АО}} = 1,1$ л/мин). На фоне СН включался ННП, при этом частота вращения насоса устанавливалась для достижения нормализации сердечного выброса [63, 83].

В таблице 4 приведены характеристики гемодинамических параметров для нормы, СН при подключении к имитатору ЛЖ ННП, сопоставленные с физиологическими параметрами. При моделировании СН воспроизводилось повышение давления наполнения ЛЖ ($P_{\text{ЛП}}$), снижение сердечного выброса ($Q_{\text{АО}}$), артериального давления ($P_{\text{АД}}$). При подключении ННП в условиях моделирования СН наблюдалась нормализация основных гемодинамических параметров ($P_{\text{ЛП}}$, $P_{\text{АД}}$, $Q_{\text{АО}}$). В отличие от параметров естественного кровообращения аортальная пульсация уменьшалась в 2,86 раза.

Таблица 4 — Сравнение гемодинамических параметров большого круга кровообращения у детей в физиологической норме, сердечной недостаточности и подключении насоса непрерывного потока со стендовыми

	Физиологическая норма		Сердечная недостаточность		Насос
	Физ.значения	Стендовые значения	Физ. значения	Стендовые значения	Стендовые значения
$P_{\text{АД}}$, мм рт.ст.	120/80	119/73	80/50	82/57	104/90
$P_{\text{ЛП}}$, мм рт.ст.	8-10	9	15-20	18	10
ЧСС, уд/мин	100-140	120	100-140	120	120

*ЧСС = частота сердечных сокращений

Сравнительные оценки гемодинамических параметров, полученных на стенде и в результате моделирования, приведены в таблице 5.

Таблица 5 — Сравнение гемодинамических параметров большого круга кровообращения у детей в физиологической норме и сердечной недостаточности при подключении насоса непрерывного потока с полученными на модели

	Физиологическая норма		Сердечная недостаточность		Насос	
	Стендовые значения	Модель	Стендовые значения	Модель	Стендовые значения	Модель
$P_{\text{АД}}$, мм рт.ст.	119/73	120/80	82/57	73/50	104/90	101/90
$P_{\text{ЛП}}$, мм рт.ст.	9	7	18	15	10	12
ЧСС, уд/мин	120	120	120	117	120	110

*ЧСС = частота сердечных сокращений

Анализ приведённых таблиц показывает, что наибольшая величина отклонения результатов, получаемых на модели и на гидравлическом стенде, не превышает 15%.

Обобщенные данные экспериментальных и клинических работ [83-92] и значения основных гемодинамических характеристик ССС, полученные на разработанной модели, приведены в таблице 6.

Таблица 6 — Значения основных гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы, полученные на модели, и в экспериментальных и клинических работах

Моделируемый режим	Артериальное давление, мм рт. ст.		Кровоток, л/мин.		Частота сердечных сокращений, уд./мин.	
	модель	физ. значения	модель	физ. значения	модель	физ. значения
Физиологическая норма	120/80	120/80	5.3	5-6	65	60-70
Физическая нагрузка	193/102	185/84	19.2	15-25	168	140-180
СН	73/50	80/60	2.6	2.5-3	88	90-120
СН с ННП	114/100	104/90	4.2	4-5	73	70-100
СН с ННП и ГПП	120/96	111/81	4,2	5,1	73	60

*ЧСС = частота сердечных сокращений; СН = сердечная недостаточность; ННП = насос непрерывного потока; ГПП = генератор пульсирующего потока

Анализ данных таблицы 6 показывает, что получаемые на модели значения отличаются от экспериментальных данных не более, чем на 24%. Это позволяют сделать вывод об адекватности разработанной ММ и возможности ее применения для решения поставленных задач.

2.6 Разработка технологической схемы поиска оптимальных значений параметров устройств вспомогательного кровообращения с применением математической модели сердечно-сосудистой системы

Основными характеристиками ССС, оцениваемыми с применением разработанной компьютерной модели, являются пульсовое давление $P_{\text{пульс}}$ и скорость кровотока Q . Указанные характеристики традиционно [22, 27, 28, 29, 64] используются при разработке и верификации ММ ССС и позволяют учесть все важнейшие особенности работы сердца в условиях нормы ($P_{\text{пульс}}^{\text{фн}}$, $Q^{\text{фн}}$) и СН. При этом рассматриваются значения этих величин для физиологической нормы и при сердечной недостаточности с учетом использования УВК ($P_{\text{пульс}}^{\text{вк}}$, $Q^{\text{вк}}$).

При постановке задачи оптимизации в качестве основных технических параметров УВК рассмотрены следующие: ω – частота оборотов ротора ННП; P_1, P_2 – нижнее и верхнее значения давления на входе устройства ГПП, при которых происходит изменения величины его сопротивления; R_1, R_2 – значения сопротивления устройства ГПП, соответствующие значениям давлений P_1, P_2 и характеризующие «закрытое» и «открытое» состояние устройства.

С учетом введенных обозначений задача оптимизации указанных выше технических параметров устройств ВК сформулирована в виде задачи определения значений параметров устройств, обеспечивающих минимальное (допустимое) отклонение значений гемодинамических характеристик ССС при СН при использовании устройств ВК от значений указанных характеристик ССС для физиологической нормы [94]:

$$\Delta P_{\text{пульс}} = P_{\text{пульс}}^{\text{фн}} - P_{\text{пульс}}^{\text{вк}} \leq \Delta P_{\text{пульс}}^{\text{доп}} \quad (42),$$

$$\Delta Q = Q^{\text{фн}} - Q^{\text{вк}} \leq \Delta Q^{\text{доп}} \quad (43),$$

где $\Delta P_{\text{пульс}}$, ΔQ , $\Delta P_{\text{пульс}}^{\text{доп}}$, $\Delta Q^{\text{доп}}$ – отклонения величины пульсового давления и кровотока при физиологической норме и при использовании устройств ВК и их допустимые значения соответственно.

Особенностью поставленной задачи оптимизации является необходимость определения значений технических параметров устройств, обеспечивающих одновременно выполнение условий (42) и (43), т.е. задача является многокритериальной.

Для решения поставленной задачи использовался подход, предполагающий выполнение ряда этапов в рамках следующей итерационной технологической процедуры.

На первом этапе проводится поиск технических параметров УВК ($\omega, P_1, P_2, R_1, R_2$) обеспечивающих выполнение условия (42), т.е. решается задача однокритериальной оптимизации. Математическая постановка задачи оптимизации соответствует приведенной в главе 1.

Важнейшей задачей, решаемой на этапе, являлось получение зависимости $\Delta P_{\text{пульс}}[\{T\}, \{S\}, \{U\}]$ в явном виде, допускающем использование аналитических или численных методов поиска минимума функции. Это обеспечивалось путем получения на ММ ССС множества точек, характеризующих зависимость для различных значений аргументов, и построения на основе полученного множества аппроксимирующей функции. С применением найденной таким образом функции определялось множество параметров $\{T\}^*$ согласно (10).

На втором этапе проводилась проверка выполнения условия (43) для значений параметров, определенных на первом этапе. Для этого проводились расчеты множества точек, характеризующих зависимость $\Delta Q[\{T\}, \{S\}, \{U\}]$, строилась соответствующая аппроксимирующая функция, в которую подставлялись значения параметров $\{T\}^*$, найденные ранее. В случае выполнения условия (43) задача считается решенной и множество параметров $\{T\}^*$ - оптимальным.

В альтернативном случае выполняется *третий этап* процедуры, в ходе которого уточняются области допустимых значений $\Delta P_{\text{пульс}}^{\text{доп}}$, $\Delta Q^{\text{доп}}$ или условия функционирования ССС и УВК и процедуры описанных выше первых двух этапов повторяются до получения множества параметров $\{T\}^*$, удовлетворяющего заданным условиям.

Технологическая схема решения задачи оптимизации представлена на рисунке 29.

Основной задачей, которую необходимо решить перед выполнением каждого из этих шагов, является получение в явном виде зависимостей $\Delta P_{\text{пульс}}[\{T\}, \{S\}, \{U\}]$ и $Q[\{T\}, \{S\}, \{U\}]$, что позволит использовать аналитические и/или численные методы поиска минимума функций.

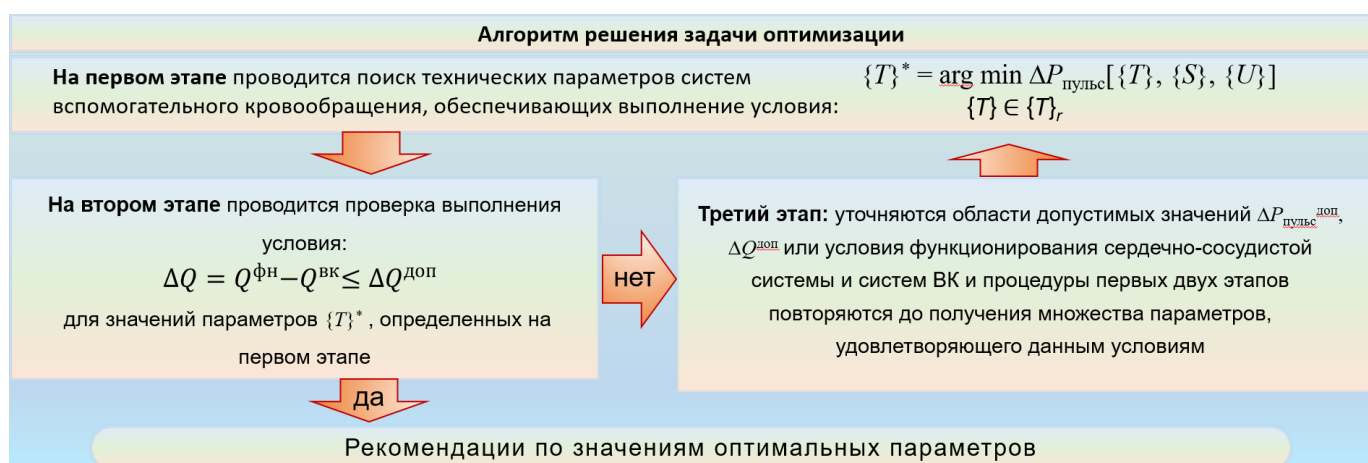


Рисунок 29 — Алгоритм поиска оптимальных значений

Задача решалась с помощью ММ ССС с УВК путём получения множества точек для различных моделируемых состояний при разных параметрах УВК. Затем на основе полученного множества строились аппроксимирующие функции, которые использовались для поиска параметров в соответствии с шагами, описанными выше. Для упрощения задачи были сделаны следующие упрощения: $R_1 = 0$ и $P_1 = 0$ в уравнении (30).

Итоговые зависимости $\Delta P_{\text{пульс}}$ и ΔQ ищались в виде уравнения регрессии третьего порядка для трёх факторов:

$$\begin{aligned} \Delta P_{\text{пульс}}(\omega, P_2, R_2) = & C_{p0} + C_{p1}\omega + C_{p2}P_2 + C_{p3}R_2 + C_{p4}\omega^2 + C_{p5}P_2^2 + \\ & C_{p6}R_2^2 + C_{p7}\omega P_2 + C_{p8}P_2 R_2 + C_{p9}\omega R_2 + C_{p10}\omega^3 + C_{p11}P_2^3 + C_{p12}R_2^3 + C_{p13}\omega^2 P_2 + \\ & C_{p14}\omega P_2^2 + C_{p15}\omega P_2 R_2 + C_{p16}\omega R_2^2 + C_{p17}R_2 P_2^2 + C_{p18}P_2 R_2^2 + C_{p19}\omega^2 R_2, \end{aligned} \quad (44)$$

$$\begin{aligned} Q(\omega, P_2, R_2) = & C_{Q0} + C_{Q1}\omega + C_{Q2}P_2 + C_{Q3}R_2 + C_{Q4}\omega^2 + C_{Q5}P_2^2 + C_{Q6}R_2^2 + \\ & C_{Q7}\omega P_2 + C_{Q8}P_2 R_2 + C_{Q9}\omega R_2 + C_{Q10}\omega^3 + C_{Q11}P_2^3 + C_{Q12}R_2^3 + C_{Q13}\omega^2 P_2 + \\ & C_{Q14}\omega P_2^2 + C_{Q15}\omega P_2 R_2 + C_{Q16}\omega R_2^2 + C_{Q17}R_2 P_2^2 + C_{Q18}P_2 R_2^2 + C_{Q19}\omega^2 R_2 \end{aligned} \quad (45),$$

где $C_{p1} - C_{p19}$ и $C_{Q1} - C_{Q19}$ — размерные коэффициенты.

Поиск коэффициентов уравнений осуществлялся с помощью нелинейного метода наименьших квадратов средствами Matlab. Для этого на исходной модели были получены значения пульсового давления и кровотока при изменении факторов в широком диапазоне: ω от 1800 до 4000 об./мин., P_2 от 10 до 70 мм рт. ст. и R_{max} от 1 до 10 мм рт.ст. с / мл, что позволило получить более 500 значений, по которым выполнялась аппроксимация.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ВЛИЯНИЯ ОСОБЕННОСТЕЙ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ УСТРОЙСТВ ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ НА ОСНОВНЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ В УСЛОВИЯХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

3.1 Результаты моделирования взаимодействия сердечно-сосудистой системы в условиях сердечной недостаточности с неп пульсирующими насосами вспомогательного кровообращения при включении генератора пульсирующего потока

На ММ, представленной в главе 2, получены зависимости основных переменных, описывающих гемодинамические характеристики системы кровообращения в различных состояниях.

На рисунке 30 представлены зависимости АД, системного кровотока (СК) и ЧСС от времени, при моделировании четырёх состояний ССС:

- а) СН,
- б) подключения ННП,
- в) подключение ГПП при исходной ЧВР,
- г) подключение ГПП при увеличении ЧВР для поддержания среднего АД.

Численные значения описанной серии экспериментов приведены в таблице 7. Отдельными столбцами приведены физиологические значения.

Анализируя полученные зависимости можно отметить, что подключение ННП уменьшает пульсовое давление на 30%, а последующее подключение ГПП с увеличением ЧВР (состояния б и г) увеличивает пульсацию на 76%. Повышение ЧВР с целью нормализации кровотока при этом составляет 12,5%.

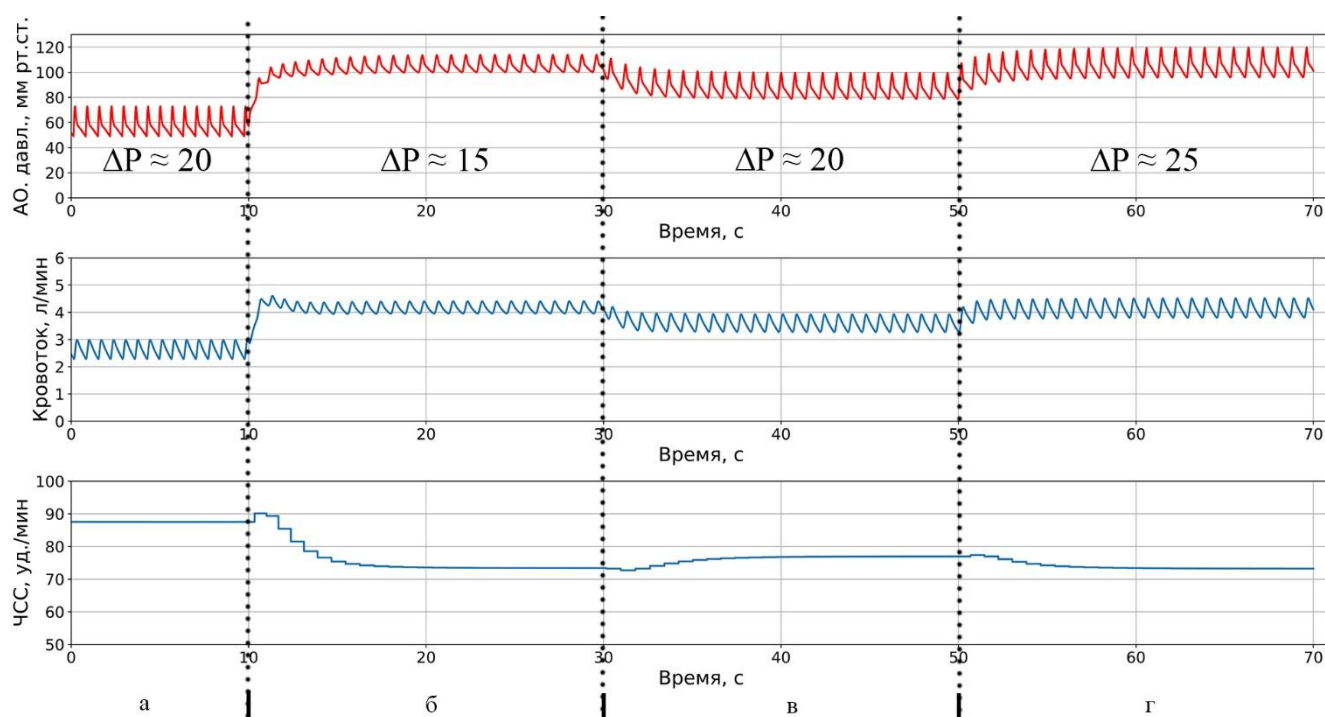


Рисунок 30 – Зависимости артериального давления, кровотока и частоты сердечных сокращений от времени для моделируемых состояний: сердечная недостаточность (а), подключение насоса непрерывного потока (б), насос непрерывного потока с генератором пульсирующего потока с сохранением частоты вращения ротора (в) и с увеличением частоты вращения ротора (г)

Таблица 7 — Значения гемодинамических параметров в различных режимах при моделировании сердечной недостаточности в состоянии покоя на модели

Наименование характеристик и, единица измерения	Сердечная недостаточность	Насос	Насос + пульсатор	Насос + пульсатор (повышены обороты)
P_{ao} , мм рт.ст.	73/50	114/100	100/79	120/96
Q_{cp} , л/мин.	2,6	4,2	3,6	4,2
ЧСС, уд./мин.	87	73	76	73
ω , об./мин.	—	2400	2400	2700

В другой серии экспериментов сравнивались АД, СК, ЧСС и кислородный долг (DO) от времени при моделировании физиологической нормы (рисунок 31 а), СН (рисунок 31 б), физической нагрузки в условиях СН (рисунок 31 в), а также с

учетом последующего подключения ННП (рисунок 31 г) и подключения ГПП (рисунок 31 д) [67].

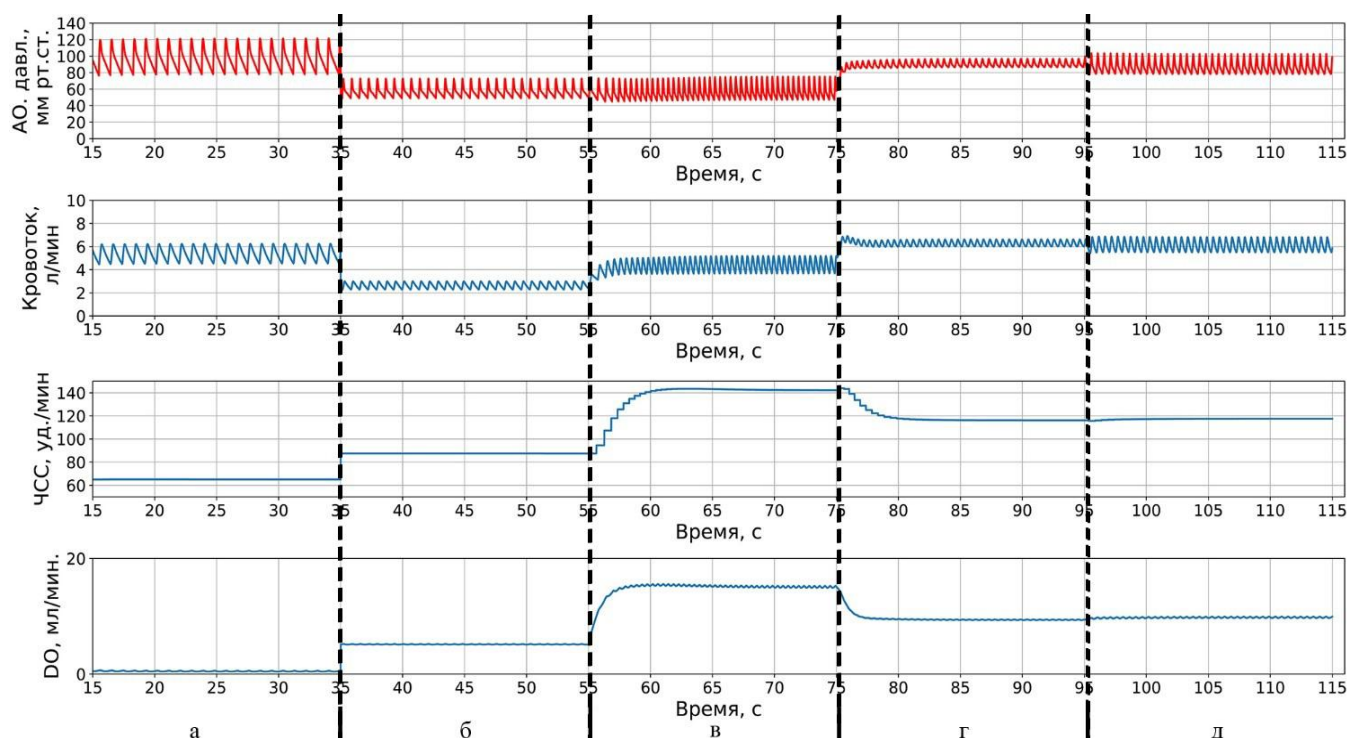


Рисунок 31 – Зависимости артериального давления, кровотока и частоты сердечных сокращений и кислородного долга от времени при моделировании физиологической нормы (а), сердечной недостаточности (б), физической нагрузки в условиях сердечной недостаточности (в), при подключении насоса непрерывного потока (г) и с последующим подключением генератором пульсирующего потока (д)

Численные значения гемодинамических параметров для этой серии экспериментов приведены в таблице 8.

Анализ приведённых зависимостей показывает, что подключение ГПП в условиях физической нагрузки позволяет значительно увеличить величину пульсового давления (на 140%). Полученные результаты при моделировании СН при физической нагрузке в целом согласуются с клиническими данными [89], различие обусловлено тем фактом, что в клиническом исследовании рассматривается СН существенно более ранней стадии (NYHA 1 и 2 класс).

Таблица 8 — Значения гемодинамических параметров в различных режимах при моделировании нормы, сердечной недостаточности, сердечной недостаточности с физической нагрузкой и последующим подключением насоса непрерывного потока и генератора пульсирующего потока

Наименование характеристики, единица измерения	Норма	Недоста- точность	Недостаточ- ность (при физической нагрузке)	Недоста- точность (при подклю- чении насоса)	Недоста- точность (при подключении насоса и пульсатора)
P_{ao} , мм рт.ст.	120/80	73/50	75/47	95/85	100/76
Q_{cp} , л/мин.	5,2	2,6	4,6	6,5	6,3
ЧСС, уд./мин.	65	87	151	123	123
DO, мл/мин.	0	5	16	10	11

Как указывалось, выше, работа ННП на повышенных ЧВР может приводить к возникновению разрежения в ЛЖ в области входной канюли во время диастолической фазы [90]. На модели исследовался этот эффект и показана возможность устранения разрежения в ЛЖ при работе ННП за счет подключения ГПП. Полученные результаты в виде зависимостей давления на входе ННП при высоких ЧВР без ГПП и при подключении ГПП представлены на рисунке 32.

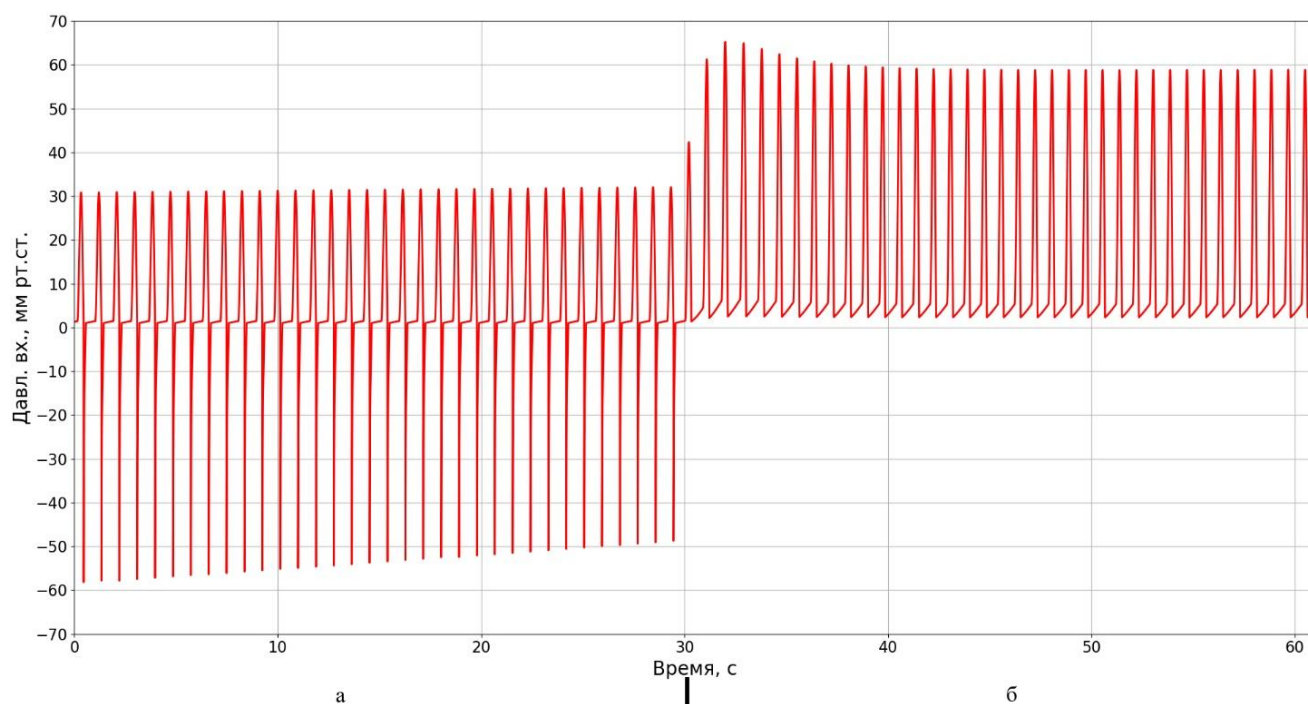


Рисунок 32 – Зависимость давления на входе насоса непрерывного потока при высокой частоте вращения ротора без генератора пульсирующего потока (а) и при подключении генератора пульсирующего потока (б)

Результаты моделирования показывают, что в стандартном режиме работы ННП разрежение достигало -58 мм рт. ст., а при подключении ГПП опасный эффект разрежения на входе ЛЖ практически полностью исчезал, что позволяет сделать вывод об исключении области разряжения в ЛЖ при работе ННП, и обеспечения защищенности ЛЖ от повреждения [67].

3.2 Аппроксимация зависимостей гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы от параметров систем вспомогательного кровообращения

Для вычисления коэффициентов аппроксимации в уравнениях (33) и (34) использовался нелинейный метод наименьших квадратов Matlab. Для этого предварительно на модели проводились серии экспериментов: величина ЧВР ω изменялась в диапазоне от 1800 до 4000 об./мин. с шагом 200 об./мин., сопротивление R_{max} изменялось в диапазоне $1 - 10 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$ с шагом $1 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$, давление P_2 изменялось в диапазоне $10 - 70$ мм рт. ст. с шагом 10 мм рт. ст.

Результаты моделирования артериального давления и кровотока для одной из таких серий для $R_{max} = 5 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$ и $P_2 = 40$ мм рт. ст. приведены на рисунке 33.

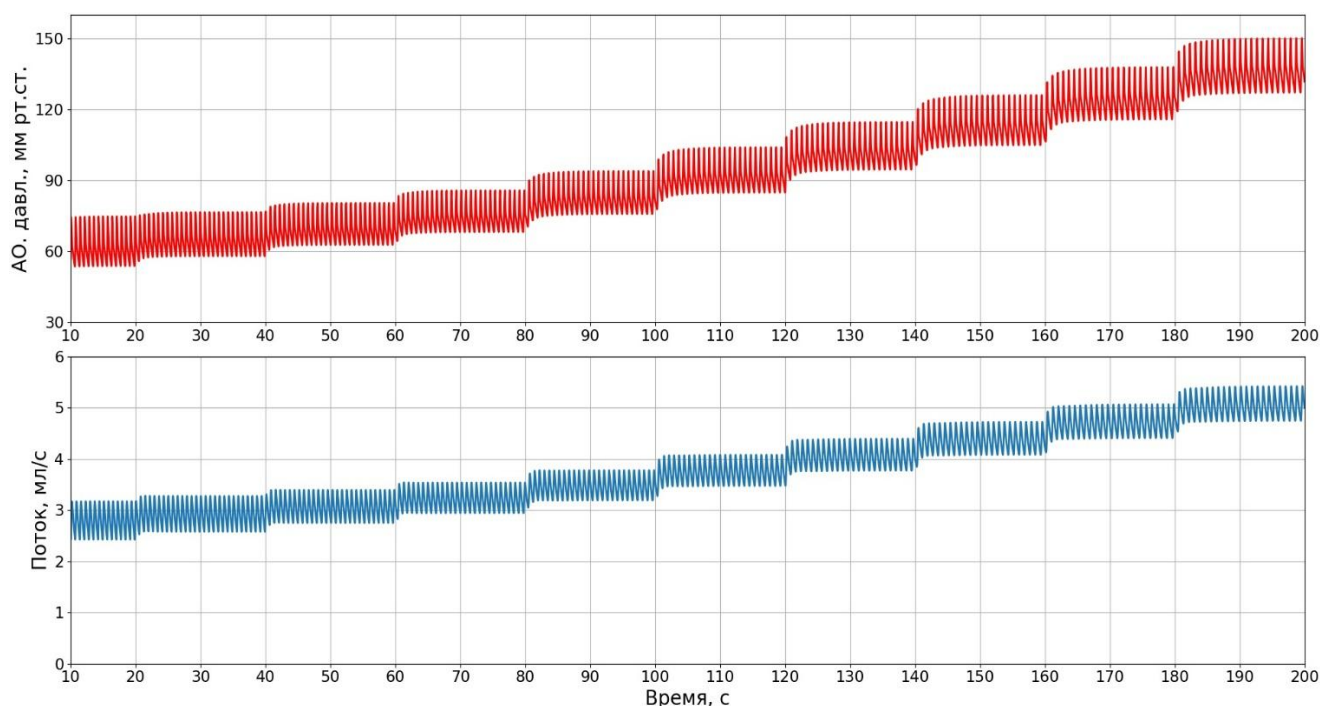


Рисунок 33 — Зависимости артериального давления, кровотока от времени при постоянных $R_{max} = 5 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$ и $P_2 = 40$ мм рт. ст. при увеличении частоты вращения ротора

В таблицах 9 и 10 приведены полученные значения коэффициентов аппроксимирующих функций для АО и кровотока (выражения (33) и (34), соответственно).

Таблица 9 — Коэффициенты аппроксимации функции давления

C_{P0}	C_{P1}	C_{P2}	C_{P3}	C_{P4}	C_{P5}	C_{P6}
мм рт. ст.	$\frac{\text{мм рт. ст.}}{\text{об./мин.}}$	—	мл/с	$\frac{\text{мм рт. ст.}}{(\text{об./мин.})^2}$	$\frac{1}{\text{мм рт. ст.}}$	$\frac{(\text{мл/с})^2}{\text{мм рт. ст.}}$
98,75	-81,31	-0,53	-1,02	25,59	0,01	-0,09
C_{P7}	C_{P8}	C_{P9}	C_{P10}	C_{P11}	C_{P12}	C_{P13}
$\frac{1}{\text{об./мин.}}$	$\frac{\text{мл/с}}{\text{мм рт. ст.}}$	$\frac{\text{мл/с}}{\text{об./мин.}}$	$\frac{1}{\text{об./мин.}^3}$	мм рт. ст. ⁻²	$\frac{(\text{мл/с})^3}{\text{мм рт. ст.}^2}$	$\frac{1}{\text{об./мин.}^2}$
0,25	0,01	0,82	-2,47	-0,03	-0,0019	0,0006
C_{P14}	C_{P15}	C_{P16}	C_{P17}	C_{P18}	C_{P19}	
$\frac{\text{мм рт. ст.}}{\text{об./мин.}}$	$\frac{\text{мл/с}}{\frac{\text{об.}}{\text{мин.}} \text{ мм рт. ст.}}$	$\frac{(\text{мл/с})^2}{\text{мм рт. ст.}}$	$(\text{мл/с})^{-2}$	$\frac{(\text{мл/с})^{-2}}{\text{мм рт. ст.}^2}$	$\frac{\text{мл/с}}{\text{об./мин.}^2}$	
-0,0990	-0,0003	0,1392	-0,0001	0,0176	-0,000032	

Таблица 10 — Коэффициенты аппроксимации функции кровотока

C_{Q0}	C_{Q1}	C_{Q2}	C_{Q3}	C_{Q4}	C_{Q5}
мл/с	$\frac{\text{мл/с}}{\frac{\text{об.}}{\text{мин.}}}$	$\frac{\text{мл/с}}{\text{мм рт. ст.}}$	$\frac{(\text{мл/с})^2}{\text{мм рт. ст.}}$	$\frac{\text{мл/с}}{(\text{об./мин.})^2}$	$\frac{\text{мл/с}}{\text{мм рт. ст.}^2}$
4,47	-2,59	-0,018	0,168	1,105	0,00032
C_{Q6}	C_{Q7}	C_{Q8}	C_{Q9}	C_{Q10}	C_{Q11}
$\frac{(\text{мл/с})^3}{\text{мм рт. ст.}^2}$	$\frac{\text{мл/с}}{\frac{\text{об.}}{\text{мин.}} \text{ мм рт. ст.}}$	$\left(\frac{\text{мл/с}}{\text{мм рт. ст.}}\right)^2$	$\frac{(\text{мл/с})^2}{\frac{\text{об.}}{\text{мин.}} \text{ мм рт. ст.}}$	$\frac{\text{мл/с}}{(\text{об./мин.})^3}$	$\frac{\text{мл/с}}{\text{мм рт. ст.}^3}$
-0,0067	0,0079	0,001	-0,093	-0,088	-0,0008
C_{Q12}	C_{Q13}	C_{Q14}	C_{Q15}	C_{Q16}	C_{Q17}
$\frac{(\text{мл/с})^4}{\text{мм рт. ст.}^3}$	$\frac{\text{мл/с}}{(\frac{\text{об.}}{\text{мин.}})^2 \text{ мм рт. ст.}}$	$\frac{\text{мл/с}}{\frac{\text{об.}}{\text{мин.}} \text{ мм рт. ст.}^2}$	$\frac{(\text{мл/с})^2}{\frac{\text{об.}}{\text{мин.}} \text{ мм рт. ст.}^2}$	$\frac{(\text{мл/с})^3}{\text{об./мин.}}$	$\frac{(\text{мл/с})^2}{\text{мм рт. ст.}^3}$
-0,00008	-0,0009	0,009	0,00014	-0,004	-0,000009
C_{Q18}	C_{Q19}				
$\frac{(\text{мл/с})^3}{\text{мм рт. ст.}^2}$	$\frac{(\text{мл/с})^2}{(\frac{\text{об.}}{\text{мин.}})^2 \text{ мм рт. ст.}}$				
-0,001	-0,000001				

На рисунках 34–36 представлены зависимости пульсового давления $\Delta P_{\text{пульс}}$ от сопротивления ГПП (R_{max}) и ЧВР (ω) при постоянном давлении $P_2 = 10$ мм рт. ст., 40 мм рт. ст. и 70 мм рт. ст. соответственно.

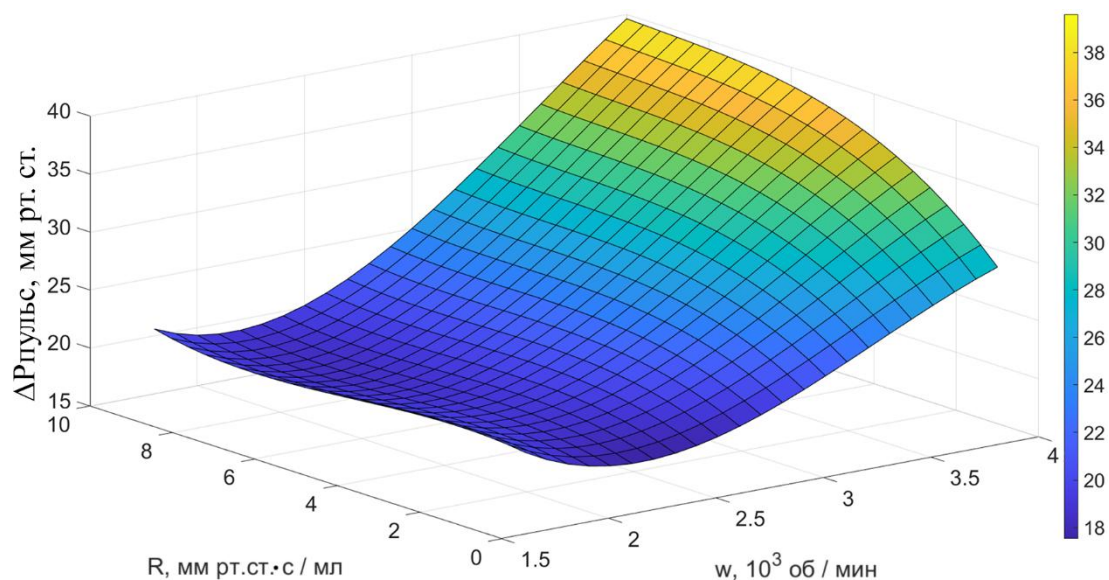


Рисунок 34 – Зависимость пульсового давления $\Delta P_{\text{пульс}}$ от сопротивления генератора пульсирующего потока (R_{max}) и частоты вращения ротора (ω) при $P_2 = 10$ мм рт. ст.

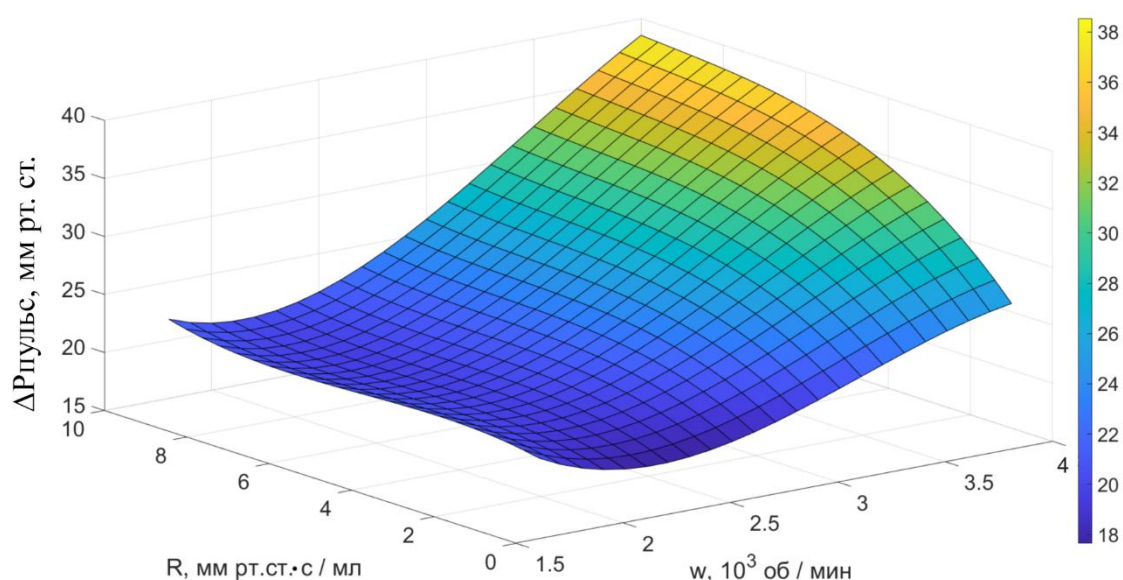


Рисунок 35 – Зависимость пульсового давления $\Delta P_{\text{пульс}}$ от сопротивления генератора пульсирующего потока (R_{max}) и частоты вращения ротора (ω) при $P_2 = 40$ мм рт. ст.

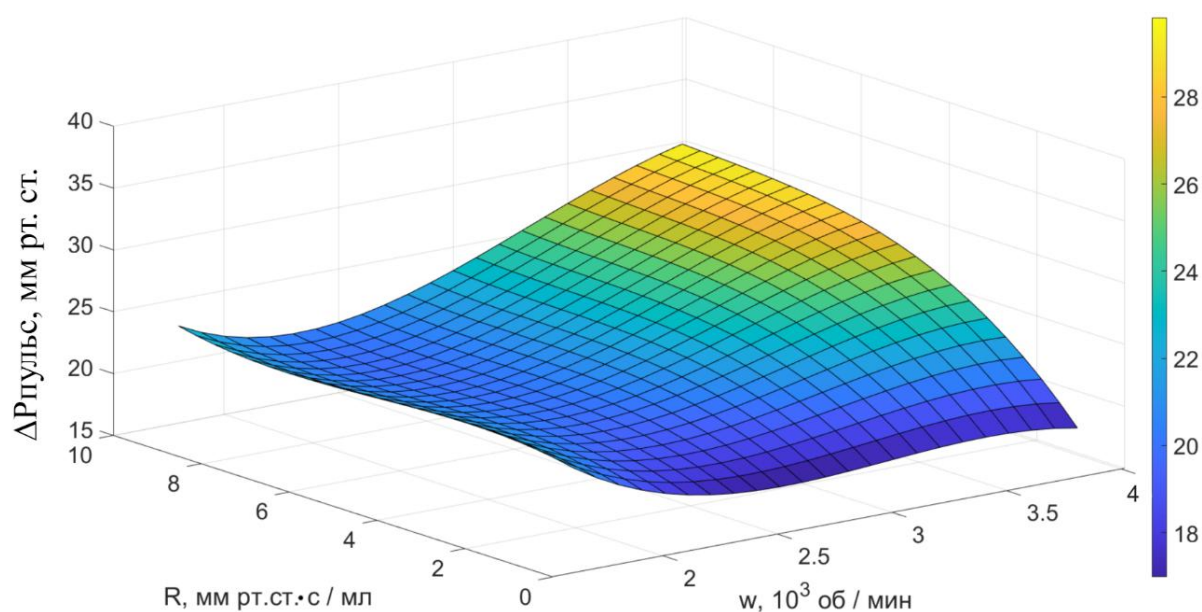


Рисунок 36 – Зависимость пульсового давления $\Delta P_{\text{пульс}}$ от сопротивления генератора пульсирующего потока (R_{max}) и частоты вращения ротора (ω) при $P_2 = 70$ мм рт. ст.

Анализ полученных графиков показывает, что зависимость пульсового давления $\Delta P_{\text{пульс}}$ от сопротивления ГПП (R_{max}) и ЧВР (ω) носит сложный, немонотонный характер, особенно ярко выраженный при сравнительно низких значениях ЧВР (менее 2500 об/мин) и малой величине сопротивления ГПП. Указанный характер зависимости показывает на возможность возникновения в рассматриваемой системе колебаний и требует соответствующего выбора параметров УВК для исключения таких неустойчивостей. Возможность реализации последнего требования подтверждается плавным, монотонным характером зависимости $\Delta P_{\text{пульс}}$ в области высоких значений ЧВР. На основании проведенных расчетов также может быть сделан вывод об относительно незначительном влиянии величины давления P_2 на пульсовое давление: при увеличении P_2 в семь раз (с 10 до 70 мм рт. ст.) максимальное значение $\Delta P_{\text{пульс}}$ снижается всего на 25 %.

На рисунках 37 – 39 представлены зависимости пульсового давления $\Delta P_{\text{пульс}}$ от давления P_2 и ЧВР (ω) при $R_{\text{max}} = 1 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$, $5 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$ и $10 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$ соответственно.

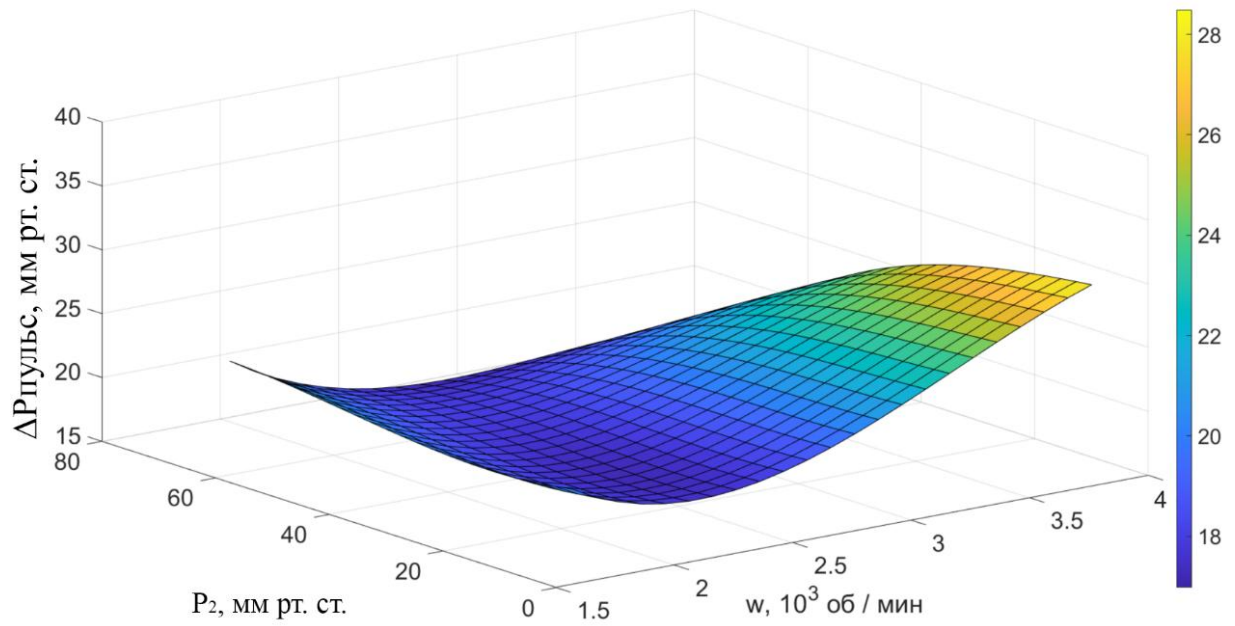


Рисунок 37 – Зависимость пульсового давления $\Delta P_{\text{пульс}}$ от давления P_2 и частоты вращения ротора (ω) при $R_{\text{max}} = 1 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$

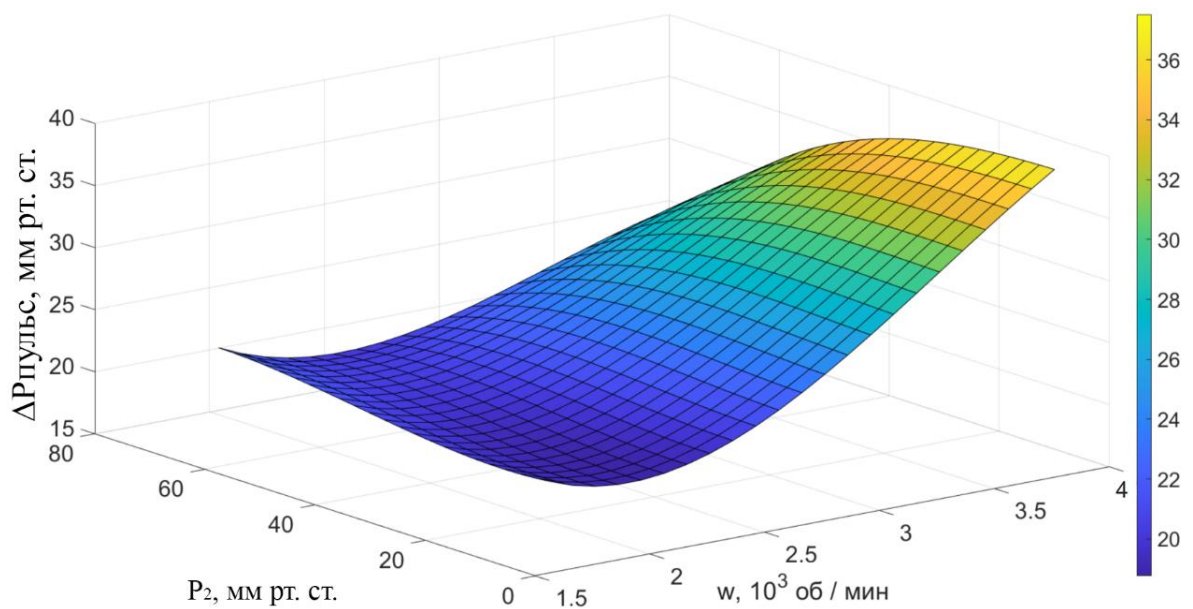


Рисунок 38 – Зависимость пульсового давления $\Delta P_{\text{пульс}}$ от давления P_2 и частоты вращения ротора (ω) при $R_{\text{max}} = 5 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$

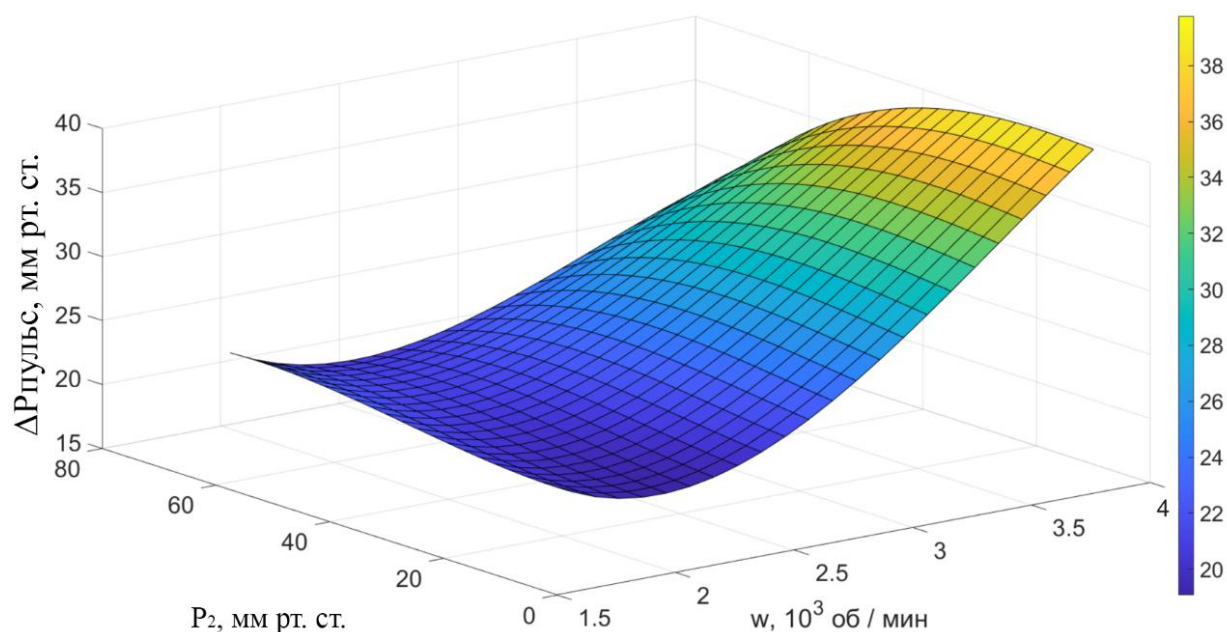


Рисунок 39 – Зависимость пульсового давления $\Delta P_{\text{пульс}}$ от давления P_2 и частоты вращения ротора (ω) при $R_{\text{max}} = 10 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$

Анализ приведенных зависимостей позволяет сделать вывод о существенном влиянии величины сопротивления R_{max} на пульсовое давление: при увеличении R_{max} в десять раз (с 1 до $10 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$) максимальное значение $\Delta P_{\text{пульс}}$ увеличивается на 43 %. При этом характерно, что при увеличении сопротивления R_{max} скорость изменения величины пульсового давления с увеличением ЧВР ННП также возрастает, например, при $R_{\text{max}} = 1 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$ изменение ЧВР с 2 до 4 тыс. об./мин привело увеличению $\Delta P_{\text{пульс}}$ с 20 до 28 мм рт. ст. (на 29 %), а при $R_{\text{max}} = 10 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$ – с 20 до 40 мм рт. ст. (на 50 %).

На рисунках 40 – 42 представлены зависимости кровотока Q от сопротивления ГПП (R_{max}) и ЧВР (ω) при постоянном давлении $P_2 = 10$ мм рт. ст., 40 мм рт. ст. и 70 мм рт. ст. соответственно.

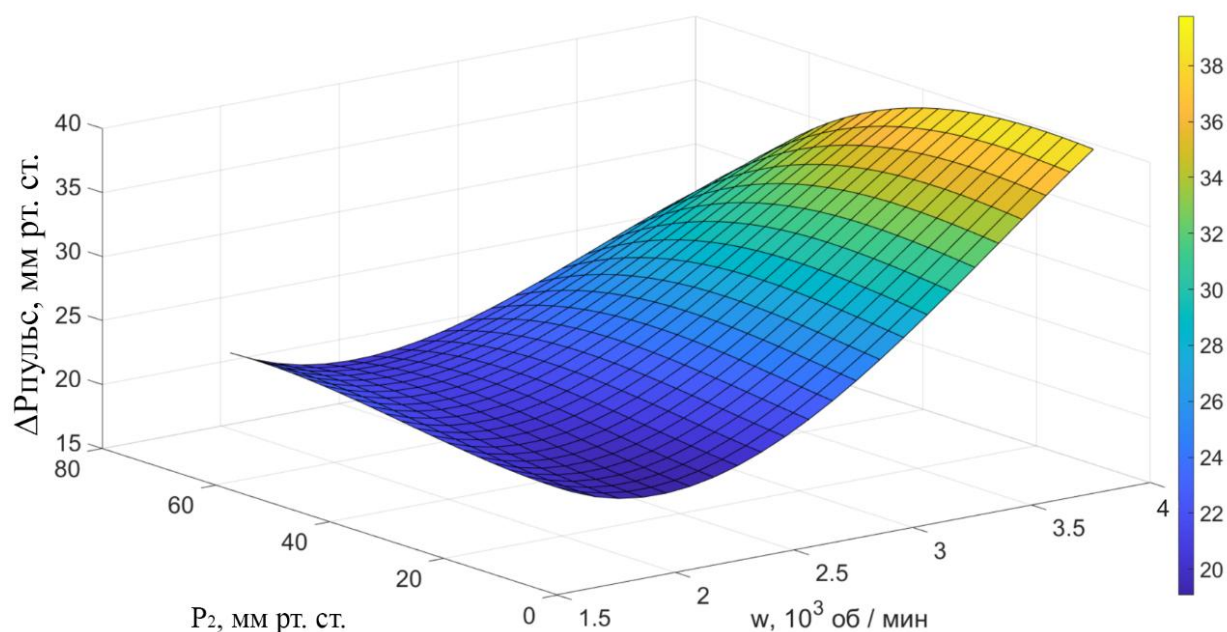


Рисунок 40 – Зависимость кровотока Q от сопротивления генератора пульсирующего потока (R_{max}) и частоты вращения ротора (ω) при $P_2 = 10$ мм рт. ст.

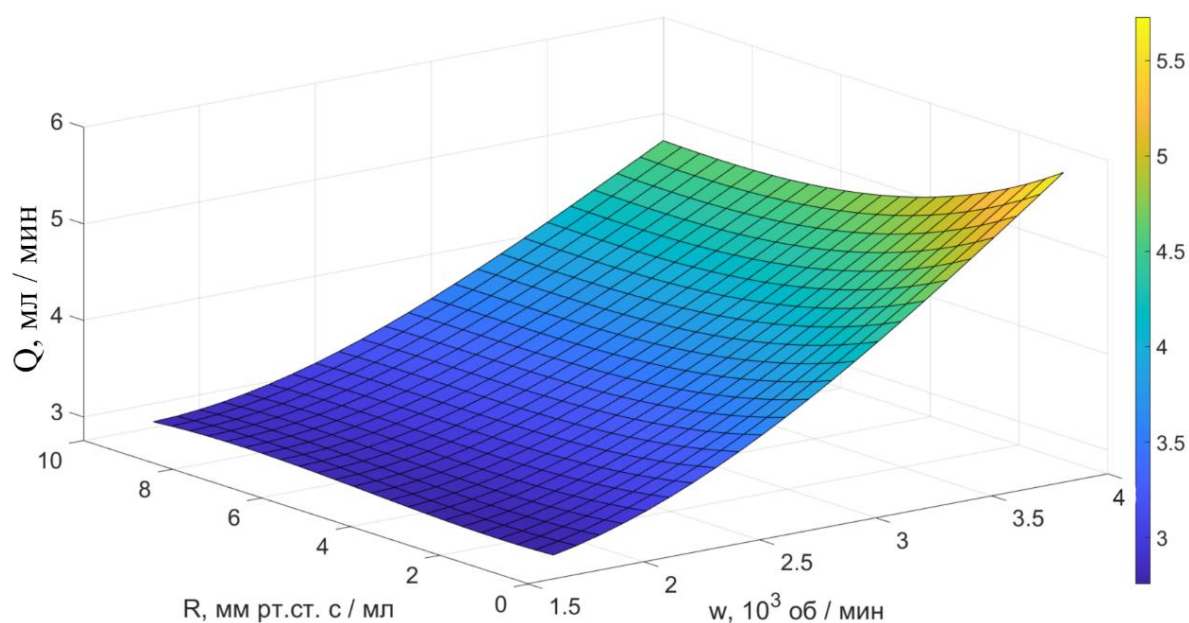


Рисунок 41 – Зависимость кровотока Q от сопротивления генератора пульсирующего потока (R_{max}) и частоты вращения ротора (ω) при $P_2 = 40$ мм рт. ст.

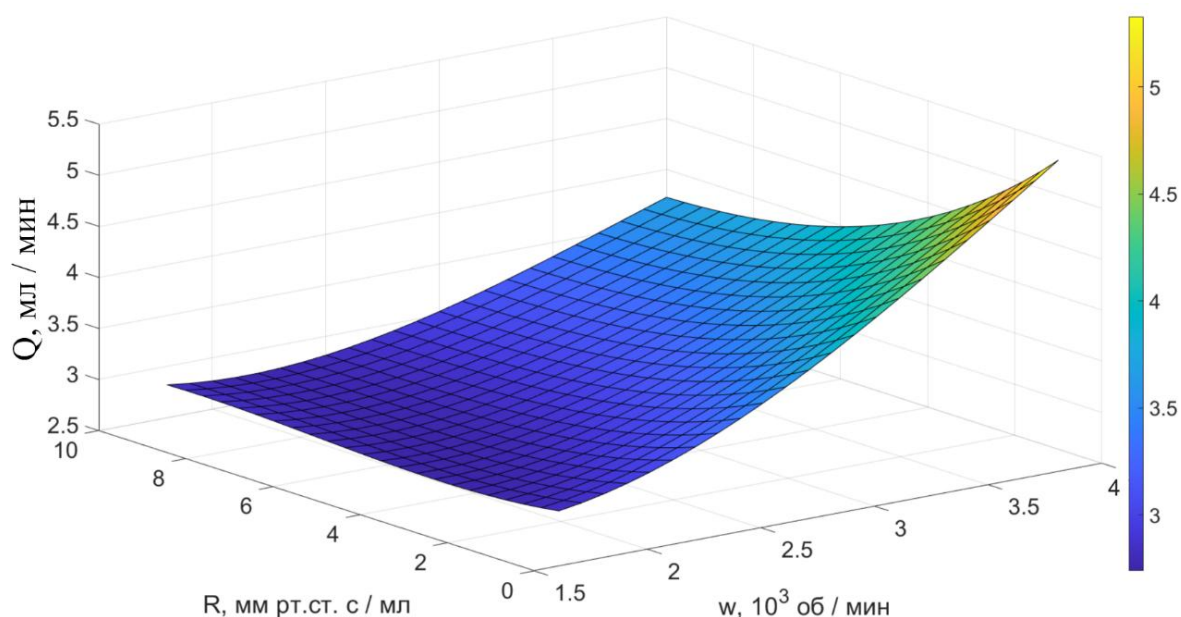


Рисунок 42 – Зависимость кровотока Q от сопротивления генератора пульсирующего потока (R_{max}) и частоты вращения ротора (ω) при $P_2 = 70$ мм рт. ст.

Анализ полученных графиков показывает, что зависимость кровотока Q от сопротивления R_{max} и ЧВР (ω) имеет монотонный характер. Проведенные расчеты показывают на существенное влияние величины давления P_2 на кровотоки в области больших ЧВР: увеличение P_2 в семь раз (с 10 до 70 мм рт. ст.) при наибольшем R_{max} приводит к уменьшению на треть максимального значения Q . Необходимо отметить, что при низком значении $P_2 = 10$ мм рт. ст. изменение величины сопротивления R_{max} в рассмотренных пределах оказывает незначительное влияние на кровоток Q (около 10%). В то время как при высоком значении $P_2 = 70$ мм рт. ст. указанная зависимость становится существенной – изменение кровотока составляет более 40%.

На рисунках 43 – 45 представлены зависимости Q от сопротивления ГПП (R_{max}) и ЧВР (ω) от давления P_2 и ЧВР при постоянном $R_{max} = 1 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$, $5 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$ и $10 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$ соответственно.

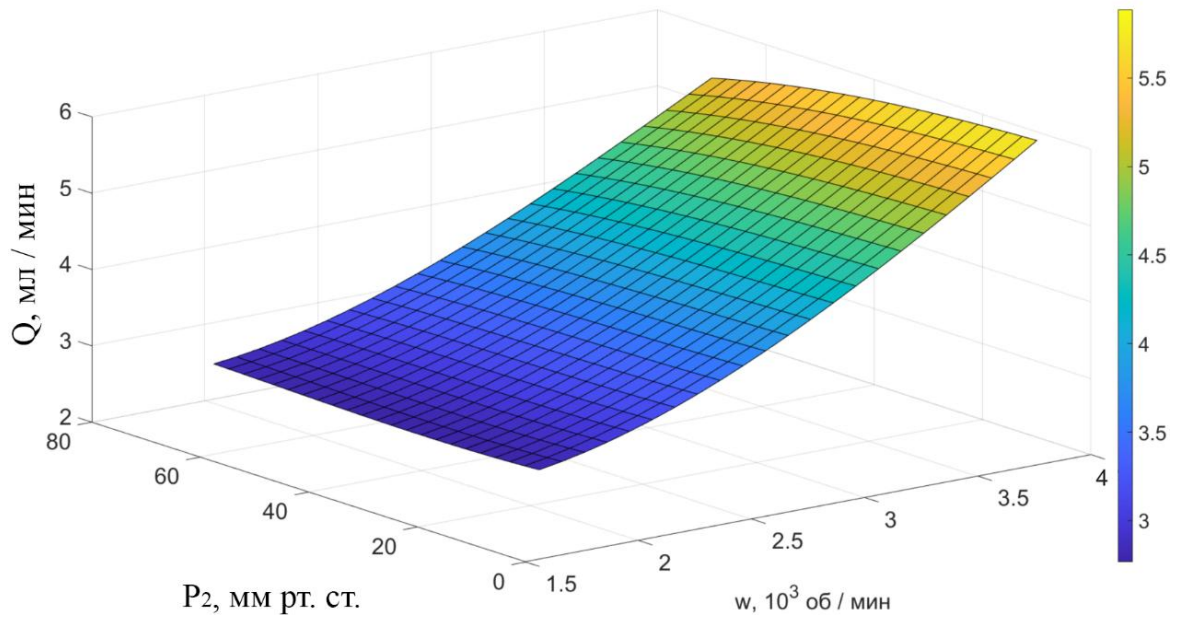


Рисунок 43 – Зависимость кровотока Q от давления P_2 и частоты вращения ротора (ω) при $R_{max} = 1 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$

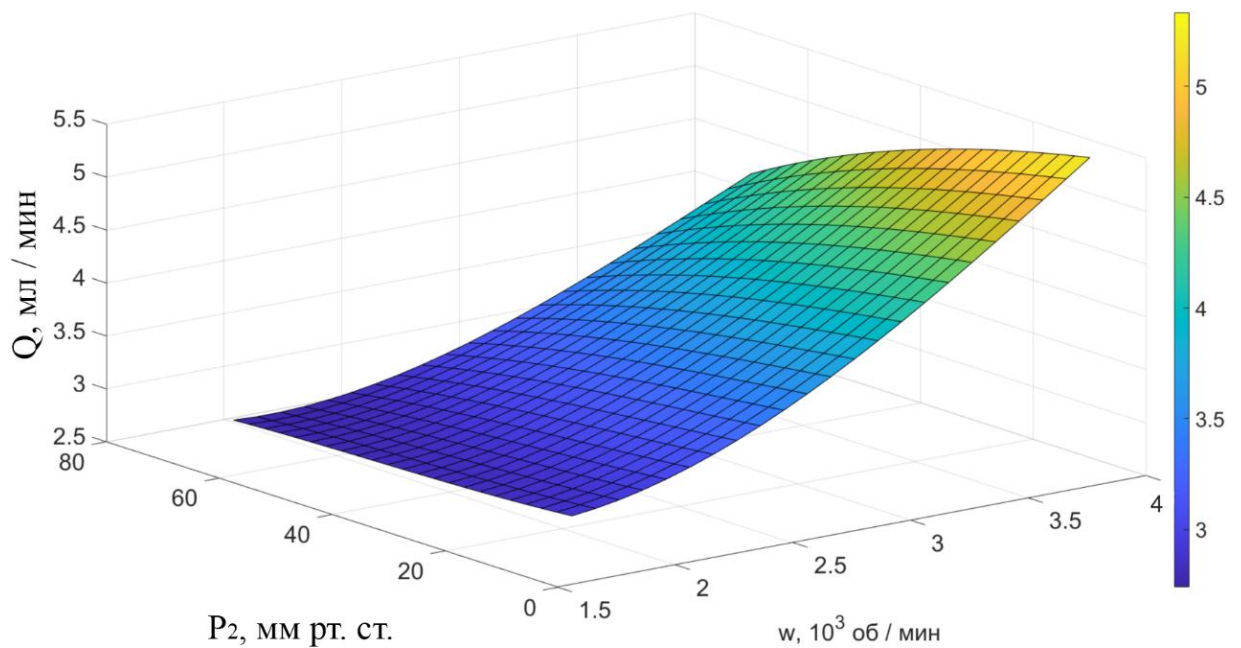


Рисунок 44 – Зависимость кровотока Q от давления P_2 и частоты вращения ротора (ω) при $R_{max} = 5 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$

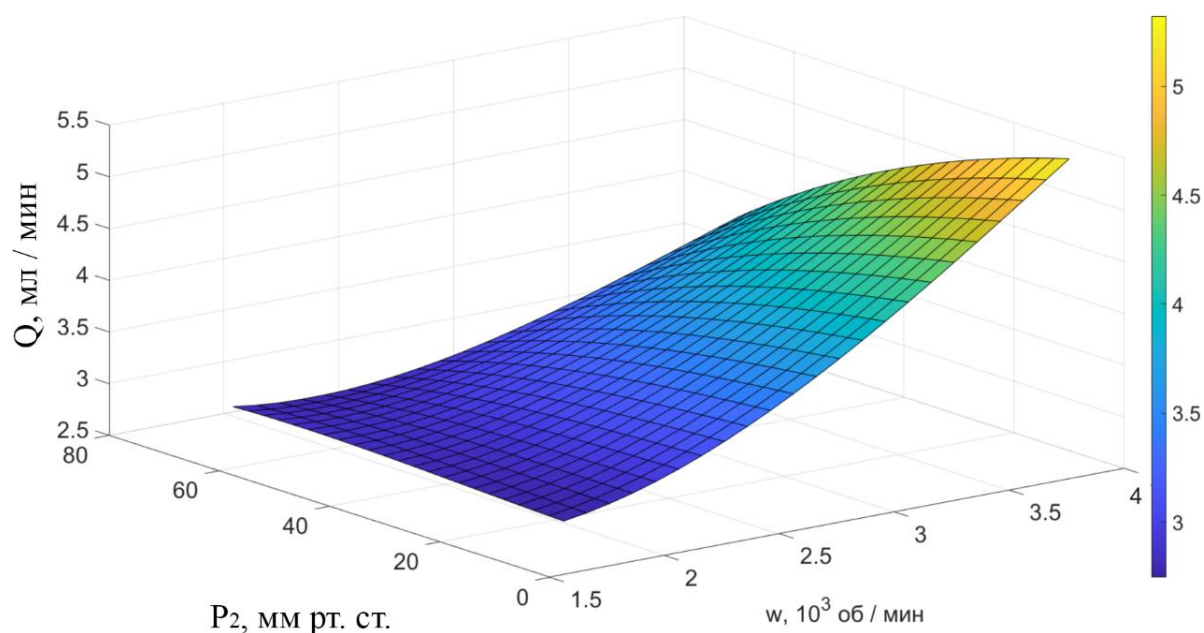


Рисунок 45 – Зависимость кровотока Q от давления P_2 и частоты вращения ротора (ω) при $R_{max} = 10 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$

Результаты расчетов показывают на существенное влияние величины сопротивления R_{max} на пульсовое давление: при увеличении R_{max} в десять раз (с 1 до $10 \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$) максимальное значение Q при высоких значениях давления P_2 уменьшается на треть. Кроме того, при высоких значениях ЧВР скорость изменения кровотока Q при уменьшении величины давления P_2 существенно зависит от сопротивления R_{max} , увеличиваясь почти в четыре раза при изменении в указанных выше пределах.

Сравнительный анализ зависимостей, приведенных на рисунках 34 – 39 и 40 – 45, позволяет оценить степень влияния различных показателей на изменение величин пульсового давления и кровотока. На рисунках 46 – 48 приведены гистограммы, иллюстрирующие наибольшее относительное изменение величин пульсового давления и кровотока при изменении величины давления ГПП P_2 , сопротивления ГПП R_{max} , а также ЧВР ННП.

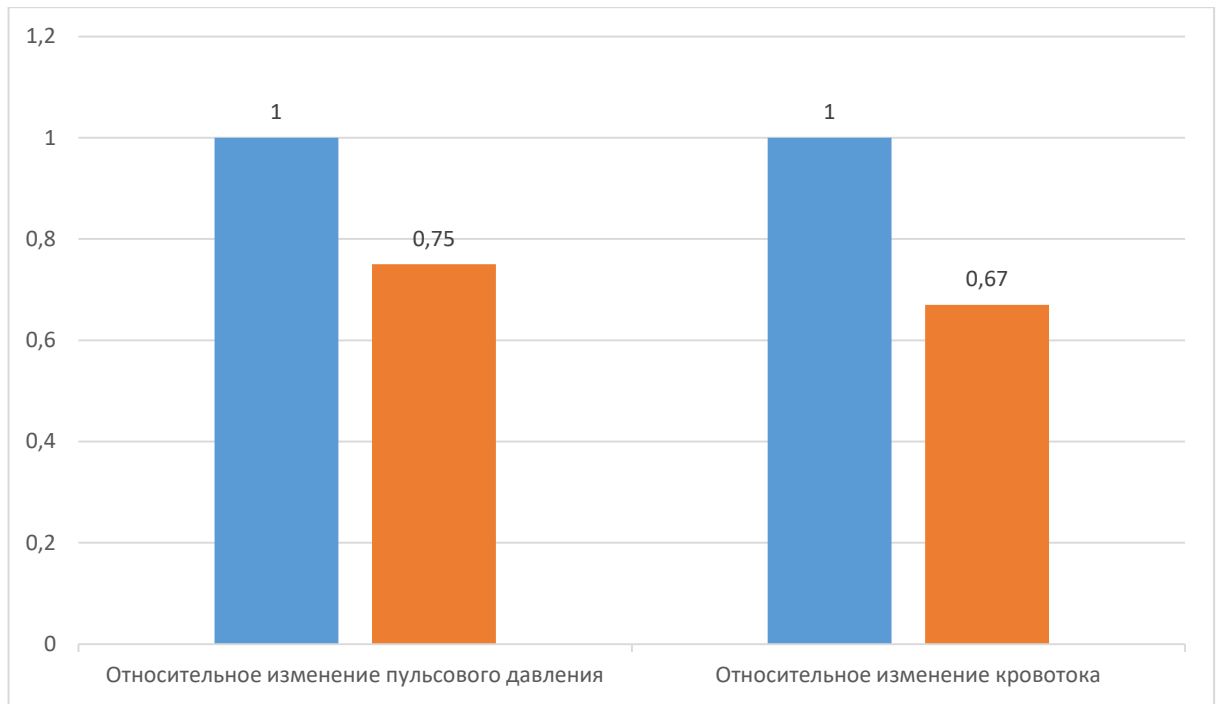


Рисунок 46 – Наибольшее относительное изменение величин пульсового давления и кровотока при изменении величины давления пульсатора P_2 от 10 до 70 мм рт. ст.

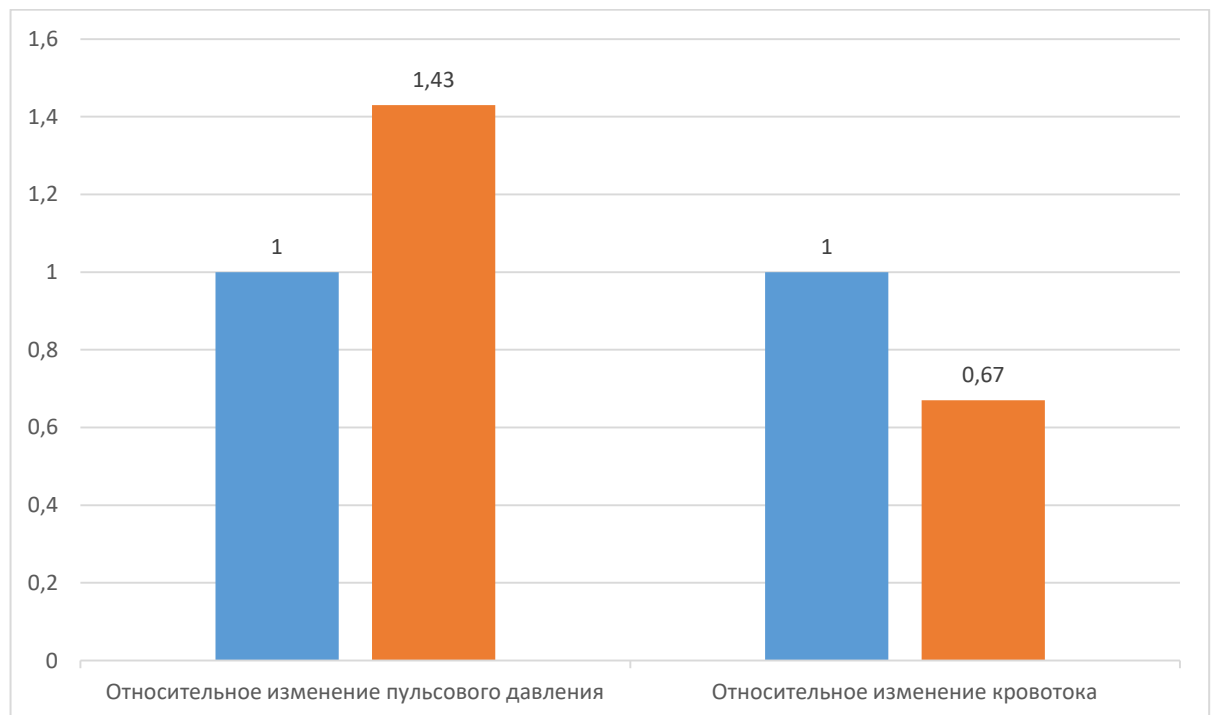


Рисунок 47 – Наибольшее относительное изменение величин пульсового давления и кровотока при изменении величины сопротивления пульсатора R_{max} от 10 до 70 $\frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$

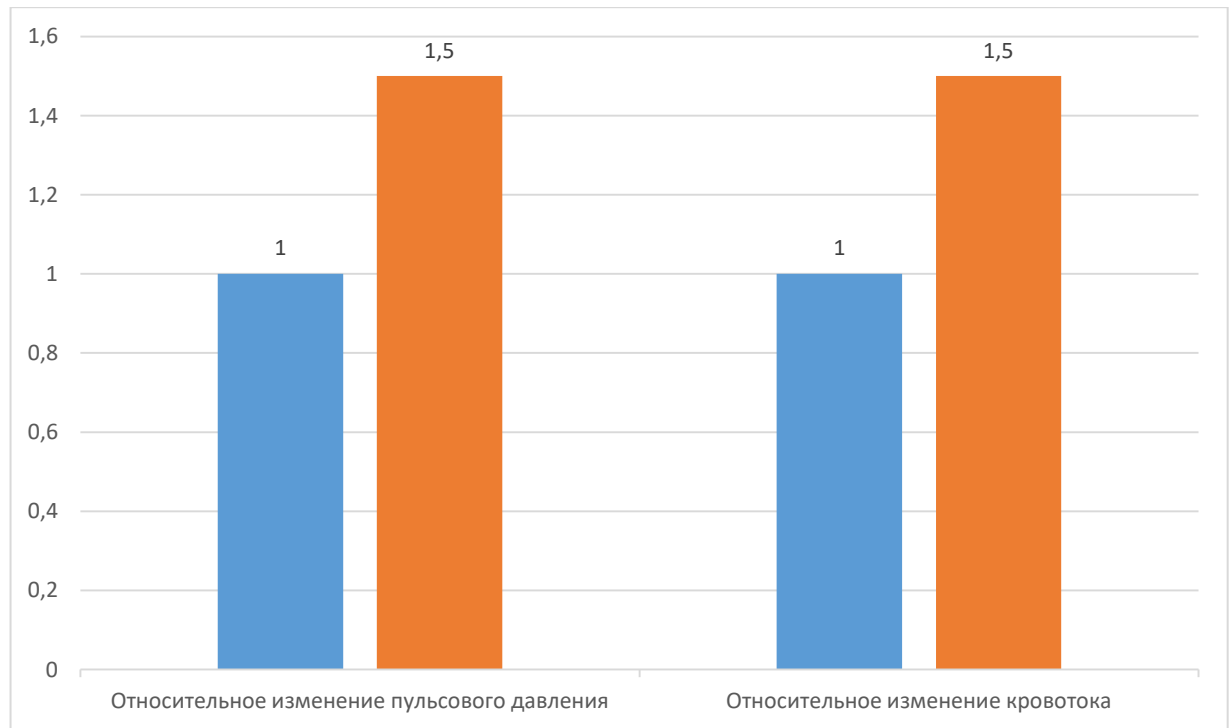


Рисунок 48 – Наибольшее относительное изменение величин пульсового давления и кровотока при изменении величины частоты вращения ротора насоса от 1,8 до 4 тыс. об./мин.

Анализ данных на гистограммах показывает, что изменение любого из параметров в рассмотренных пределах не приводит изменению оцениваемых гемодинамических характеристик более чем на 50 %. При этом отмечаются случаи, когда увеличение численных значений параметров (например, величины давления ГПП P_2 и ЧВР ННП) приводит к одновременному снижению или росту обеих рассмотренных гемодинамической характеристики. Исключение составляет ситуация, когда увеличение сопротивления ГПП приводит к увеличению пульсового давления и снижению кровотока (Рисунок 47), т.е. зависимости двух характеристик от одного и того же параметра разнонаправлены. Это важное обстоятельство необходимо учитывать при решении задачи параметрической оптимизации.

3.3 Оптимизация параметров устройств вспомогательного кровообращения на основе результатов математического моделирования

Зависимости, полученные в разделе 3.2 на основе результатов математического моделирования ССС, использованы для поиска оптимальных параметров УВК в рамках предложенной ранее двухэтапной процедуры.

На первом этапе были определены значения параметров устройств, обеспечивающих допустимое отклонение величины пульсового давления при СН при использовании УВК, от значений указанных характеристик ССС для физиологической нормы $\Delta P_{\text{пульс}} \leq \Delta P_{\text{пульс}}^{\text{доп}}$ (уравнение (32)) [94].

Поиск экстремума уравнения (33) выполнялся при ограничениях:

$$\omega \in [2600, 3600] \text{ об./мин.}, R_{\text{max}} \in [1, 10] \frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}, P_2 \in [10, 70] \text{ мм рт. ст.}$$

Величина допустимого интервала отклонения $\Delta P_{\text{пульс}}^{\text{доп}}$ была принята равной 20 мм рт. ст., поскольку необходимо добиться хотя бы компенсации падения пульсового давления, возникающего вследствие подключения УВК.

В результате численного поиска экстремума методом случайного поиска была найдена точка с координатами:

$$\omega^* = 3600 \text{ об./мин.}, P_2^* = 27,2 \text{ мм рт.ст.}, R_{\text{max}}^* = 10 \text{ мм рт. ст.}$$

В указанной точке величина отклонения пульсового давления $\Delta P_{\text{пульс}}$ составила 32,5%.

На втором этапе проводилась проверка выполнения условия (32) для значений параметров, определенных на первом этапе. Для решения поставленной задачи использовалась зависимость величины кровотока от параметров УВК, полученная в разделе 3.2. Оценки показывают, что величина кровотока в точке с определенными на первом этапе параметрами составляет $Q = 4,45$ л/мин., при этом интервал отклонения ΔQ не превысил принятого допустимого значения $\Delta Q^{\text{доп}} = 0,6$ л/мин.

Таким образом, в рассмотренном случае для принятых ограничений и допущений поиск оптимальных значений параметров УВК проведен в два этапа и не потребовал сужения областей определения функций и итерационного уточнения параметров. Задача поиска оптимальных значений решена и множество параметров УВК является оптимальным.

Кроме того, полученные в разделе 3.2 аппроксимирующие зависимости для пульсового давления и кровотока позволяют в ряде случаев использовать современные численные методы поиска совместного оптимума нескольких функций множества аргументов. Так, например, для осуществления поиска области совместного оптимума функций использовалась встроенная функция Matlab `gamultiobj`, которая производит поиск Парето-оптимума, используя генетический алгоритм.

На рисунке 49 показан результат выполнения поиска оптимального множества для двух функций $\Delta P_{\text{пульс}}$ и Q в виде, так называемого, Парето-фронта или эффективной области [93].

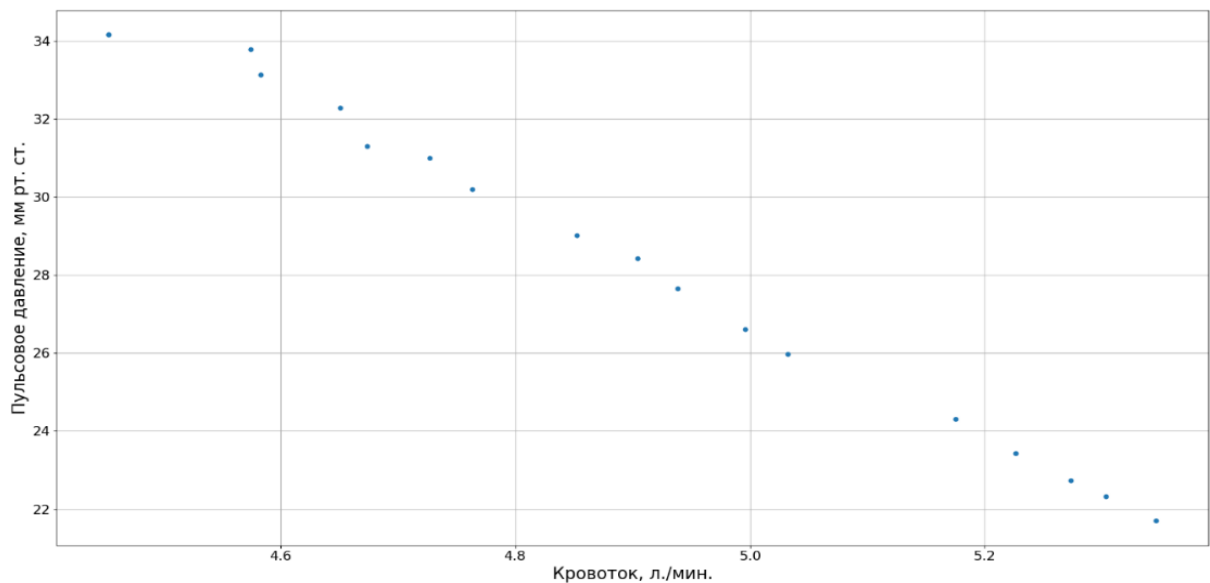


Рисунок 49 – Парето-фронт для функций пульсового давления и системного кровотока

Парето-фронт характеризует множество точек, равно оптимальных для этих функций (критериев). В полученных точках градиенты целевых функций параллельны.

В таблице 11 приведены все полученные точки множества. Для всех точек множества $\omega^* = 3600$ об./мин.

В таблице 11 выделены значения параметров, соответствующие найденным в результате решения оптимизационной задачи, следовательно, точка с координатами $(\omega^*, P_2^*, R_{max}^*)$ является одной из Парето-оптимальных точек.

Таблица 11 — Парето-оптимальные значения гемодинамических характеристик

Q, л/мин.	ΔP , мм рт. ст.	R_2 , мм рт. ст. с / мл	P_2 , мм рт. ст.	Q, л/мин.	ΔP , мм рт. ст.	R_2 , мм рт. ст. с / мл	P_2 , мм рт. ст.
4,45	34,16	10,00	27,21	5,18	24,31	0,73	16,24
5,35	21,70	0,01	16,09	5,03	25,98	1,32	19,59
5,00	26,62	1,53	19,15	4,65	32,29	4,85	16,37
4,94	27,65	1,92	18,47	4,76	30,20	3,16	19,16
4,90	28,43	2,22	16,38	4,58	33,14	6,18	17,99
5,30	22,32	0,17	16,71	4,57	33,78	8,94	18,11
4,67	31,31	3,95	20,31	4,85	29,02	2,52	18,05
5,27	22,73	0,29	17,45	5,23	23,44	0,48	16,97
4,73	31,00	3,68	17,12	—	—	—	—

Анализ всех точек позволяет утверждать, что при фиксированной ЧВР существует относительно широкий диапазон для кровотока и пульсового давления, где можно выбирать параметры ННП и ГПП, которые также удовлетворяют допустимому интервалу отклонения $\Delta P_{\text{пульс}}^{\text{доп}} = 20$ мм рт. ст. и $\Delta Q^{\text{доп}} = 0,6$ л/мин.

3.4 Разработка рекомендаций по модернизации гидродинамического стенда

Результаты проведенных исследований позволяют сформулировать ряд предложений совершенствования гидродинамического стенда, разработанного в лаборатории биотехнических систем ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова», а также путям повышения эффективности применения рассмотренных УВК.

Целью совершенствования гидродинамического стенда является создание симуляционной стендовой системы, обеспечивающей возможность моделирования состояний ССС с учетом сердечной недостаточности, других патологий, уровня физической нагрузки, наличия УВК, их характеристик и режимов функционирования. При этом, как показывают результаты математического моделирования обязательным является учет механизмов нейрогуморальной и барорецепторной регуляции.

В этой связи целесообразно прежде всего провести замену аналогового модуля, управляющего имитатором сердца, на цифровой перепрограммируемый с возможностью управления в реальном масштабе времени. При этом множество целесообразных алгоритмов управления имитатором сердца может быть предварительно сформировано и апробировано на разработанной в настоящей работе ММ ССС.

Дополнительно в состав стенда необходимо включить управляемые гидродинамические сопротивления и датчики давления, что позволит сформировать цепи обратной связи для учета механизмов нейрогуморальной и барорецепторной регуляции, аналогично тому, как это было реализовано в разработанной ММ ССС.

Кроме того, целесообразна разработка и создание макета ГПП с переменным управляемым давлением внутри камеры. Это позволит осуществлять оперативную настройку параметров ГПП для формирования потока крови с физиологическими характеристиками, соответствующими состоянию пациента. При этом параметры управляющих сигналов предварительно определяются на ММ устройства.

В целом при отработке на стенде вопросов применения УВК, их параметров и режимов функционирования целесообразно учитывать полученные в настоящей работе оптимальные параметры и их последующим уточнением по результатам экспериментов возникновения дополнительных особенностей.

Разработанная математическая модель может явиться основой при создании перспективного стенда гибридного (полунатурного) моделирования. В стенде часть, описывающая ССС, реализуется в виде гидродинамического стенда, а моделирование регуляторных механизмов будет осуществляться с применением компьютерной модели, на вход которой будут подаваться текущие значения давления, потока и др. Обработка этих значений в режиме реального времени позволит формировать управляющие сигналы с последующей корректировкой параметров (сопротивлений, давлений) элементов стенда.

Общее описание предлагаемого подхода представлено на рисунке 50, где сплошными линиями изображены потоки жидкости, а пунктирными – управляющие сигналы от компьютерной части и обратно. Схожий подход был рассмотрен в работе [81].

Разработан алгоритм работы на таком стенде:

- 1) Параметры модели и стенда приводятся в режим воспроизведения СН.
- 2) РНХ исследуемого УВК вводится в модель.
- 3) Параметры стенда подстраиваются таким образом, чтобы давления и потоки соответствовали клиническим данным.
- 4) Подключается ГПП.

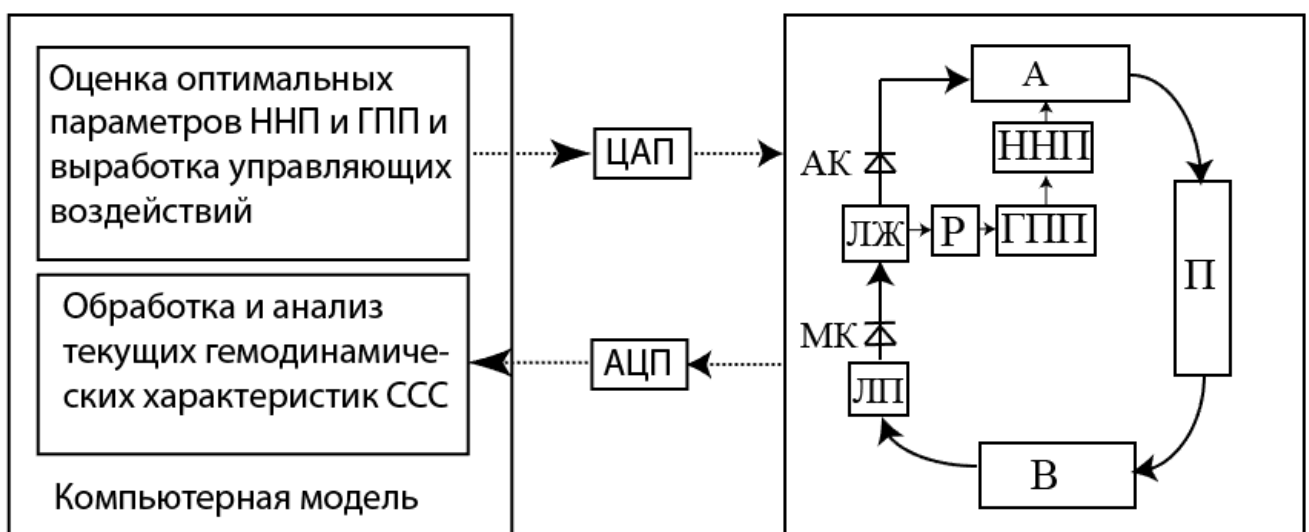


Рисунок 50 – Структурная схема перспективного стенда гибридного (полунатурного) моделирования

5) Проводятся серии экспериментов, при которых изменяются параметры ГПП – давление открытия/закрытия и сопротивление (величины P_2 и $R_{\max}$, соответственно).

6) Полученные результаты аппроксимируются и проводится поиск оптимальных значений параметров P_2 , $R_{\max}$ и др.

7) Параметры стенда приводятся в соответствие с полученными оптимальными значениями.

8) Выполняется серия проверок полученных значений.

Важнейшим элементом перспективной компьютерной модели, входящей в состав стенда гибридного (полунатурного) моделирования, должна стать модель автоматического анализа гемодинамических характеристик, распознавания на этой основе состояний ССС и адаптивного управления параметрами УВК в режиме реального времени. Построение такой компьютерной модели возможно на основе, например, многослойных нейросетей и реализации алгоритмов машинного обучения.

В качестве первоочередных исследовательских задач, для решения которых может быть использован предложенный стенд гибридного моделирования, целесообразно рассмотреть следующие:

1. Исследование алгоритмов модуляции ЧВР для повышения пульсового давления.

2. Исследование алгоритмов модуляции ЧВР для адаптации к физической нагрузке и другим состояниям.

3. Исследование параметров устройств формирования пульсирующего потока типа ГПП и их оптимизация.

Таким образом, математическое моделирование ССС с учетом особенностей применяемых УВК позволяет проводить исследования различных существующих и перспективных моделей ННП и ГПП, а также изучать влияние различных режимов работы таких устройств на ССС в различных состояниях. Это дает возможность создания и анализа алгоритмов управления УВК, адаптивных к нагрузке, что будет способствовать повышению качества устройств.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания во всех развитых странах мира в настоящее время продолжают оставаться основной причиной смерти населения. Важнейшим методом лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями является применение устройств вспомогательного кровообращения [94, 95, 96]. Значительное улучшение характеристик устройств вспомогательного кровообращения позволяет проводить их имплантацию на период до нескольких лет и существенно повысить качество жизни пациентов. Следствием этого стал рост числа имплантаций устройств вспомогательного кровообращения до нескольких тысяч операций в год за последние семь лет.

Анализ результатов применения устройств вспомогательного кровообращения показывает наличие ряда осложнений, связанных с особенностями их функционирования. К числу указанных осложнений, в первую очередь, относятся повышенное тромбообразование, желудочно-кишечные кровотечения, спаечное сращение створок аортального клапана и развитию его недостаточности. Основными факторами, вызывающими осложнения, являются высокая частота вращения ротора насоса и продолжительное время его работы, необходимость использования антикоагулянтов, низкое пульсовое давление крови. Наличие осложнений делает актуальной задачу уточнения структуры и параметров устройств вспомогательного кровообращения, обеспечивающих минимизацию негативных последствий их применения.

Анализ современных устройств вспомогательного кровообращения показал превалирующее значение имплантируемых насосов непрерывного потока. Кроме того, они характеризуются большей технической надёжностью. Однако применение неппульсирующих насосов может приводить к ряду нежелательных эффектов из-за недостаточной величины пульсации кровотока. Перспективное направление повышения их эффективности связано с применением дополнительного устройства – пульсатора, который представляет собой пассивное устройство с переменным гидродинамическим сопротивлением.

Указанное устройство предложено размещать между левым желудочком сердца и насосом. При этом гидравлическое сопротивление, обеспечивает полное открытие просвета входной канюли в систолическую фазу сердечного цикла и уменьшение или закрытие просвета входной канюли в диастолическую фазу.

Рассмотрение особенностей функционирования устройств вспомогательного кровообращения в интересах решения задачи оптимизации их параметров показало необходимость их моделирования с привязкой к структуре и с учетом особенностей математического описания ССС в целом. Анализ существующих математических моделей ССС показал целесообразность разработки модели ССС как замкнутой модели регуляции сердечного выброса и описания сердца как переменной ёмкости, величина которой изменяется в соответствии с законом Франка-Старлинга, что позволило получать физиологические значения величин ударного выброса и давления.

Для исследования взаимодействия устройств вспомогательного кровообращения и ССС разработана математическая модель ССС [98], позволяющая оценивать влияние параметров устройств вспомогательного кровообращения на степень разгрузки левого желудочка сердца для различных физиологических состояний организма, в том числе в случае включения дополнительных устройств генерации пульсирующего потока.

Разработаны математические модели имплантируемых устройств вспомогательного кровообращения, подключаемых по схеме «левый желудочек – аорта» и включающих насос непрерывного потока. При разработке математической модели насоса непрерывного потока с применением метода наименьших квадратов проведена аппроксимация расходно-напорной характеристики одного из наиболее широко применяемых в клинической практике насосов, разработанного фирмой HeartWare.

Для верификации разработанной математической модели были смоделированы состояния физиологической нормы и физической нагрузки, на основе анализа которых проведено количественное сравнение полученных

значений основных гемодинамических характеристик со значениями, имеющимися в экспериментальных и клинических работах.

Разработана технологическая схема поиска оптимальных значений технических параметров устройств вспомогательного кровообращения (частота оборотов ротора насоса; нижнее и верхнее значения давления на входе устройства генерации пульсирующего потока, при которых происходит изменения величины его сопротивления; значения сопротивления устройства генерации пульсирующего потока, характеризующие «закрытое» и «открытое» состояние устройства). Предложена двухэтапная итерационная процедура. Основной задачей, которую необходимо решить перед выполнением каждого из этапов, является получение в явном виде зависимостей пульсового давления и кровотока от параметров устройств вспомогательного кровообращения. Это позволяет использовать численные методы поиска минимума соответствующих функций на первом и втором этапах итерационной процедуры.

С применением разработанной математической модели проведено моделирование процессов функционирования ССС с неппульсирующими насосами вспомогательного кровообращения при включении генератора пульсирующего потока. Получены зависимости основных гемодинамических характеристик системы кровообращения в различных состояниях: сердечная недостаточность, подключение насоса непрерывного потока, подключение генератора пульсирующего потока при различных скоростях оборота ротора насоса для поддержания среднего артериального давления. Анализ полученных зависимостей показал, что подключение насоса непрерывного потока уменьшает пульсовое давление на 30%, а последующее подключение генератора пульсирующего потока с увеличением скорости оборота ротора увеличивает пульсацию на 76%. Повышение скорости оборота ротора с целью нормализации кровотока при этом составляет 12,5%.

Проведено исследование влияния работы насоса непрерывного потока на возникновение негативного эффекта разрежения в левом желудочке в области входной канюли во время диастолической фазы. Результаты моделирования

показывают, что в стандартном режиме работы насоса непрерывного потока разрежение достигало -58 мм рт. ст., а при подключении скорости оборота ротора опасный эффект разрежения на входе левого желудочка практически полностью исчезал [67]. Это позволяет сделать вывод об исключении эффекта разрежения при работе насоса непрерывного потока и повышении защищенности левого желудочка от повреждения.

Проведена многомерная аппроксимация зависимостей гемодинамических характеристик ССС от параметров устройств вспомогательного кровообращения, полученных в ходе серии экспериментов в типовых диапазонах изменения параметров устройств вспомогательного кровообращения. Для вычисления коэффициентов аппроксимирующих функций использовался нелинейный метод наименьших квадратов.

Проведена оптимизация параметров устройств вспомогательного кровообращения в рамках предложенной двухэтапной процедуры на основе результатов математического моделирования ССС. Были определены значения параметров устройств, обеспечивающих допустимое отклонение величины пульсового давления при сердечной недостаточности при использовании устройств вспомогательного кровообращения от значений указанных характеристик ССС для физиологической нормы. Кроме того, полученные аппроксимирующие зависимости для пульсового давления и кровотока позволили использовать генетический алгоритм численного поиска области совместного оптимума функций – Парето-оптимума [97]. Показано, что определенное выше множество оптимальных значений параметров устройств вспомогательного кровообращения принадлежит к множеству из Парето-оптимальных точек для рассматриваемых функций при заданных ограничениях.

Разработаны рекомендации по возможным направлениям повышения эффективности применения устройств вспомогательного кровообращения. Разработанная компьютерная модель позволяет проводить исследования различных существующих и перспективных насосов непрерывного потока и генератора пульсирующего потока, а также изучать влияние различных режимов

работы таких устройств на ССС в различных состояниях. С другой стороны, разработанная компьютерная модель может явиться основой при создании перспективного стенда гибридного (полунатурного) моделирования. В этом стенде часть, описывающая ССС, реализуется в виде гидродинамического стенда, а моделирование регуляторных механизмов будет осуществляться с применением компьютерной модели, на вход которой будут подаваться текущие значения давления, потока и др. Обработка этих значений будет приводить к выработке управляющих сигналов с последующей корректировкой параметров (сопротивлений, давлений) элементов стенда. Это дает возможность создания и анализа алгоритмов управления устройств вспомогательного кровообращения, адаптивных к нагрузке, что будет способствовать повышению качества устройств.

ВЫВОДЫ

1. На основе метода электрогидравлических аналогий разработана математическая модель сердечно-сосудистой системы, позволяющая моделировать физиологические состояния, включая физическую нагрузку; патологические состояния – сердечную недостаточность, кровопотерю, переливание крови и другие.

2. Разработана математическая модель устройства генерации пульсирующего потока, а также его подключения к насосу непрерывного потока, с использованием линейной аппроксимации зависимости сопротивления пульсатора от давления в левом желудочке. Пульсовое давление при моделировании подключения пульсатора увеличивается на 75%, что доказывает эффективность применения устройства для обеспечения физиологичности потока крови и предотвращения возникновения нежелательных изменений в левом желудочке.

3. Достоверность математической модели сердечно-сосудистой системы, включающей насос непрерывного потока и пульсатор подтверждена стендовыми испытаниями; при моделировании физиологической нормы в покое получено значение для артериального давления 120/80 мм рт. ст. при кровотоке 5.3 л/мин.; при моделировании сердечной недостаточности – 73/50 мм рт. ст. и 2.6 л/мин.; при подключении устройства вспомогательного кровообращения артериальное давление увеличивалось до 114/100 мм рт. ст. при кровотоке 4.2 л/мин.; при последующем подключении пульсатора артериальное давление составило 120/96 мм рт. ст. при кровотоке 4.2 л/мин.; наибольшее отклонение артериального давления не превышает 24% при моделировании нормы и 11% при моделировании сердечной недостаточности.

4. В результате моделирования работы сердечно-сосудистой системы с подключенным устройством вспомогательного кровообращения и пульсатором получен массив данных по зависимостям основных гемодинамических

характеристик от параметров насоса в характерных диапазонах изменения частоты вращения ротора насоса от 1800 до 4000 оборотов в минуту, сопротивления пульсатора – от 1 до 10 $\frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$ с шагом 1 $\frac{\text{мм рт.ст.}}{\text{мл/с}}$, давления в пульсаторе – 10 – 70 мм рт. ст. с шагом 10 мм рт. ст.; построены аппроксимирующие функции в виде полиномов третьей степени зависимостей артериального давления и кровотока от частоты вращения ротора и параметров пульсатора.

5. Разработан алгоритм оптимизации параметров насоса вспомогательного кровообращения и пульсатора, позволяющий проводить поиск частоты вращения ротора насоса, гидравлического сопротивления, величин давления раскрытия и спада в пульсаторе, что обеспечивает уменьшение осложнений, возникающих при длительном использовании насосов непрерывного потока.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для прогноза возможных состояний и оценки уровней допустимых нагрузок пациентов с сердечной недостаточностью, в том числе в условиях физической активности, целесообразны получение и анализ зависимостей гемодинамических характеристик сердечно-сосудистой системы пациентов до и после имплантации устройства вспомогательного кровообращения с применением разработанной математической модели сердечно-сосудистой системы.

2. Для оценки степени соответствия характеристик пульсирующего потока крови, формируемого устройством вспомогательного кровообращения, физиологической норме и возможности их корректировки с учетом состояния пациента с сердечной недостаточностью целесообразно получение с применением разработанной математической модели устройства вспомогательного кровообращения, зависимостей скорости потока крови на выходе устройства вспомогательного кровообращения и давления в левом желудочке сердца от времени.

3. Для повышения качества жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями после имплантации устройства вспомогательного кровообращения рекомендуется осуществлять уточнение алгоритмов управления устройством вспомогательного кровообращения и их адаптацию к нагрузке для обеспечения оптимального режима работы в различных состояниях.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ГПП – генератор пульсирующего потока

ММ – математическая модель

МПК – механическая поддержка кровообращения

ННП – насос неппульсирующего потока

НПП – насос пульсирующего потока

СК – скорость кровотока

ССС – сердечно-сосудистая система

СН – сердечная недостаточность

ТС – трансплантация сердца

УВК – устройство вспомогательного кровообращения

ЧВР – частота вращения ротора

ЧСС – частота сердечных сокращений

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фомин, И. В. 25 лет реальной клинической практики в лечении хронической сердечной недостаточности в РФ — все ли мы правильно делаем в 2022 году? / И. В. Фомин, Д. С. Поляков, А. Р. Вайсберг // Медицинский альманах. — 2022. — Т. 4, № 73. — С. 27–37.
2. Бойцов, С. А. Резервы снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / С. А. Бойцов // Терапевтический архив. — 2023. — Т. 95, № 12. — С. 1052–1055.
3. Шляхто, Е. В. Результаты промежуточного анализа проспективного наблюдательного многоцентрового регистрового исследования пациентов с хронической сердечной недостаточностью в Российской Федерации «ПРИОРИТЕТ-ХСН»: исходные характеристики и лечение первых включённых пациентов / Е. В. Шляхто, Ю. Н. Беленков, С. А. Бойцов [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2023. — Т. 28, № 10. — С. 93–103.
4. Готье, С. В. Донорство и трансплантация органов в Российской Федерации в 2023 году. XVI сообщение регистра Российского трансплантологического общества / С. В. Готье, С. М. Хомяков // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2024. — Т. 26, № 3. — С. 8–31.
5. Kyriakopoulos, C. P. LVAD as a bridge to remission from advanced heart failure: current data and opportunities for improvement / C. P. Kyriakopoulos, C. J. Kapelios, E. L. Stauder [et al.] // Journal of Clinical Medicine. — 2022. — Vol. 11, № 12. — P. 3542.
6. Barić, D. Why pulsatility still matters: a review of current knowledge / D. Barić // Croatian Medical Journal. — 2014. — Vol. 55, № 6. — P. 609–620.
7. Starling, R. C. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results / R. C. Starling, J. D. Estep, D. A. Horstmanshof [et al.] // JACC: Heart Failure. — 2017. — Vol. 5, № 7. — P. 518–527.

8. Demirozu, Z. T. Arteriovenous malformation and gastrointestinal bleeding in patients with the HeartMate II left ventricular assist device / Z. T. Demirozu, R. Radovancevic, L. F. Hochman [et al.] // *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2011. — Vol. 30, № 8. — P. 849–853.
9. Wang, S. Effects of the pulsatile flow settings on pulsatile waveforms and hemodynamic energy in a PediVAS™ centrifugal pump / S. Wang, A. R. Rider, A. R. Kunselman [et al.] // *ASAIO Journal*. — 2009. — Vol. 55, № 3. — P. 271–276.
10. Bourque, K. In vivo assessment of a rotary left ventricular speed modulation for generating pulsatile flow and phasic left ventricular volume unloading in a bovine model of chronic ischemic heart failure / K. Bourque, C. Dague, D. Farrar [et al.] // *Journal of Heart and Lung Transplantation*. — 2015. — Vol. 34. — P. 122–131.
11. Itkin, G. P. Haemodynamic evaluation of the new pulsatile-flow generation method in vitro / G. P. Itkin, A. S. Bychnev, A. P. Kuleshov, A. A. Drobyshev // *The International Journal of Artificial Organs*. — 2020. — Vol. 43, № 3. — P. 157–164.
12. Симаков, С. С. Методы расчёта глобального кровотока в организме человека с использованием гетерогенных вычислительных моделей / С. С. Симаков, А. С. Холодов, А. В. Евдокимов // *Медицина в зеркале информатики*. — М. : Наука, 2008. — С. 124–144.
13. Quarteroni, A. L. The cardiovascular system: mathematical modelling, numerical algorithms and clinical applications / A. L. Quarteroni, A. Manzoni, C. Vergara // *Acta Numerica*. — 2017. — Vol. 26. — P. 365–590.
14. Vandenberghe, S. Unloading effect of a rotary blood pump assessed by mathematical modeling / S. Vandenberghe, P. Segers, B. Meyns, P. Verdonck // *Artificial Organs*. — 2003. — Vol. 27, № 12. — P. 1094–1101.
15. Cordeiro, T. D. A physiological control system for ECG-synchronized pulsatile pediatric ventricular assist devices / T. D. Cordeiro, D. L. Sousa, I. A. Cestari, A. M. Lima // *Biomedical Signal Processing and Control*. — 2020. — Vol. 57. — P. 101752.

16. Zhu, S. Improving hemodynamics of cardiovascular system under a novel intraventricular assist device support via modeling and simulations / S. Zhu, L. Luo, B. Yang [et al.] // *Computer Assisted Surgery*. — 2017. — Vol. 22. — P. 221–231.
17. Capoccia, M. Development and characterization of the arterial windkessel and its role during left ventricular assist device assistance / M. Capoccia // *Artificial Organs*. — 2015. — Vol. 39, № 8. — P. 138–153.
18. Formaggia, L. Multiscale modelling of the circulatory system: a preliminary analysis / L. Formaggia, F. Nobile, A. Quarteroni, A. Veneziani // *Computing and Visualization in Science*. — 1999. — Vol. 2, № 2. — P. 75–83.
19. Stergiopoulos, N. Simple and accurate way for estimating total and segmental arterial compliance: the pulse pressure method / N. Stergiopoulos, J. J. Meister, N. Westerhof // *Annals of Biomedical Engineering*. — 1994. — Vol. 22, № 4. — P. 392–397.
20. Topham, W. S. An analog model of the control of cardiac output / W. S. Topham // *Simulation*. — 1967. — Vol. 8, № 1. — P. 49–53.
21. Warner, H. R. A mathematical model of heart rate control by sympathetic and vagus efferent information / H. R. Warner, A. Cox // *Journal of Applied Physiology*. — 1962. — Vol. 17, № 2. — P. 349–355.
22. Иткин, Г. П. Разработка и исследование систем управления протезами сердца с помощью математического моделирования : автореф. дис. ... канд. техн. наук / Г. П. Иткин. — М., 1974. — 24 с.
23. Petrovskii, B. V. Securing vital organic functions as a basis of automatic control of artificial hearts / B. V. Petrovskii, V. I. Shumakov, V. N. Novosel'tsev [et al.] // *IFAC Proceedings Volumes*. — 1968. — Vol. 2, № 4. — P. 564–568.
24. Кошелев, В. Б. Математическое моделирование гемодинамики сердечно-сосудистой системы с учётом влияния нейрорегуляции / В. Б. Кошелев, С. И. Мухин, Т. В. Соколова [и др.] // *Математическое моделирование*. — 2007. — Т. 19, № 3. — С. 15–28.

25. Ottesen, J. T. Functionality of the baroreceptor nerves in heart rate regulation / J. T. Ottesen, M. S. Olufsen // *Computer Methods and Programs in Biomedicine*. — 2011. — Vol. 101, № 2. — P. 208–219.
26. Штенгольд, Е. Ш. Математическая модель анаэробного энергетического обмена для оценки механизмов образования кислородного долга / Е. Ш. Штенгольд, Г. П. Иткин, Е. А. Ширковец [и др.] // *Сообщения Академии наук Грузинской ССР*. — 1977. — Т. 88, № 2. — С. 115–122.
27. Прошин, А. П. Математическое моделирование системы кровообращения и его практические применения / А. П. Прошин, Ю. В. Солодянников // *Автоматика и телемеханика*. — 2006. — № 2. — С. 174–188.
28. Солодянников, Ю. В. Элементы математического моделирования и идентификация кровообращения / Ю. В. Солодянников. — Самара : Самарский университет, 1994. — 315 с.
29. Искусственное сердце / В. И. Шумаков, Н. К. Зимин, Г. П. Иткин, Л. И. Осадчий. — Л. : Наука, 1988. — 202 с.
30. Virani, S. S. Heart disease and stroke statistics — 2020 update: a report from the American Heart Association / S. S. Virani, A. Alonso, E. J. Benjamin [et al.] // *Circulation*. — 2020. — Vol. 141, № 9. — P. 139–596.
31. Conrad, N. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals / N. Conrad, A. Judge, J. Tran [et al.] // *The Lancet*. — 2018. — Vol. 391. — P. 572–580.
32. Lippi, G. Global epidemiology and future trends of heart failure / G. Lippi, F. Sanchis-Gomar // *AME Medical Journal*. — 2020. — Vol. 5, № 15. — P. 1–6.
33. Cook, C. The annual global economic burden of heart failure / C. Cook, G. Cole, P. Asaria, R. Jabbour, D. P. Francis // *International Journal of Cardiology*. — 2014. — Vol. 171, № 3. — P. 368–376.
34. Kumar, S. Doxorubicin-induced cardiomyopathy 17 years after chemotherapy / S. Kumar, R. Marfatia, S. Tannenbaum, C. Yang, E. Avelar // *Texas Heart Institute Journal*. — 2012. — Vol. 39, № 3. — P. 424.

35. Jones, D. N. Frequency of transition from stage A to stage B heart failure after initiating potentially cardiotoxic chemotherapy / D. N. Jones, J. H. Jordan, G. C. Meléndez [et al.] // JACC: Heart Failure. — 2018. — Vol. 6, № 12. — P. 1023–1032.
36. Ponikowski, P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / P. Ponikowski, A. A. Voors, S. D. Anker [et al.] // European Heart Journal. — 2016. — Vol. 37, № 27. — P. 2129–2200.
37. Мареев, В. Ю. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) / В. Ю. Мареев, И. В. Фомин, Ф. Т. Агеев [и др.] // Журнал «Сердечная недостаточность». — 2017. — Т. 18, № 1. — С. 3–40.
38. Khush, K. K. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report—2019; focus theme: Donor and recipient size match / K. K. Khush, W. S. Cherikh, D. C. Chambers [et al.] // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2019. — Vol. 38, № 10. — P. 1056–1066.
39. Stevenson, L. W. Crisis awaiting heart transplantation: sinking the lifeboat / L. W. Stevenson // JAMA Internal Medicine. — 2015. — Vol. 175, № 8. — P. 1406–1409.
40. Starling, R. C. Risk assessment and comparative effectiveness of left ventricular assist device and medical management in ambulatory heart failure patients: the ROADMAP study 2-year results / R. C. Starling, J. D. Estep, D. A. Horstmanshof [et al.] // JACC: Heart Failure. — 2017. — Vol. 5, № 7. — P. 518–527.
41. Jakovljevic, D. G. Left ventricular assist device as a bridge to recovery for patients with advanced heart failure / D. G. Jakovljevic, M. H. Yacoub, S. Schueler [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. — 2017. — Vol. 69, № 15. — P. 1924–1933.

42. Иткин, Г. П. Механическая поддержка кровообращения: проблемы, решения и новые технологии / Г. П. Иткин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. — 2014. — Т. 16, № 3. — С. 76–84.
43. Teuteberg, J. J. The society of thoracic surgeons intermacs 2019 annual report: the changing landscape of devices and indications / J. J. Teuteberg, J. C. Cleveland Jr., J. Cowger [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. — 2020. — Vol. 109, № 3. — P. 649–660.
44. Gustafsson, F. Left ventricular assist device therapy in advanced heart failure: patient selection and outcomes / F. Gustafsson, J. G. Rogers // European Journal of Heart Failure. — 2017. — Vol. 19, № 5. — P. 595–602.
45. O'Horo, J. C. Left ventricular assist device infections: a systematic review / J. C. O'Horo, O. M. Saleh, J. M. Stulak [et al.] // ASAIO Journal. — 2018. — Vol. 64, № 3. — P. 287–294.
46. Slaughter, M. S. Post-operative heparin may not be required for transitioning patients with a HeartMate II left ventricular assist system to long-term warfarin therapy / M. S. Slaughter, Y. Naka, R. John [et al.] // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2010. — Vol. 29, № 6. — P. 616–624.
47. Aggarwal, A. Incidence and management of gastrointestinal bleeding with continuous flow assist devices / A. Aggarwal, R. Pant, S. Kumar [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. — 2012. — Vol. 93, № 5. — P. 1534–1540.
48. Shah, P. Bleeding and thrombosis associated with ventricular assist device therapy / P. Shah, U. S. Tantry, K. P. Bliden, P. A. Gurbel // The Journal of Heart and Lung Transplantation. — 2017. — Vol. 36, № 11. — P. 1164–1173.
49. Nascimbene, A. Acquired von Willebrand syndrome associated with left ventricular assist device / A. Nascimbene, S. Neelamegham, O. H. Frazier, J. L. Moake, J. F. Dong // Blood. — 2016. — Vol. 127, № 25. — P. 3133–3141.
50. Frazier, O. H. Unforeseen consequences of therapy with continuous-flow pumps / O. H. Frazier // Circulation: Heart Failure. — 2010. — Vol. 3, № 6. — P. 647–649.

51. Ising, M. S. Feasibility of pump speed modulation for restoring vascular pulsatility with rotary blood pumps / M. S. Ising, M. A. Sobieski, M. S. Slaughter, S. C. Koenig, G. A. Giridharan // *ASAIO Journal*. — 2015. — Vol. 61, № 5. — P. 526–532.
52. Иткин, Г. П. Математическое моделирование работы роторного насоса крови в пульсирующем и неппульсирующем режимах / Г. П. Иткин, А. И. Сырбу // *Медицинская техника*. — 2018. — № 3. — С. 30–32.
53. Liao, S. The influence of rotary blood pump speed modulation on the risk of intraventricular thrombosis / S. Liao, E. L. Wu, M. Neidlin [et al.] // *Artificial Organs*. — 2018. — Vol. 42, № 10. — P. 943–953.
54. Chen, Z. Shear stress and blood trauma under constant and pulse-modulated speed CF-VAD operations: CFD analysis of the HVAD / Z. Chen, S. K. Jena, G. A. Giridharan [et al.] // *Medical & Biological Engineering & Computing*. — 2019. — Vol. 57, № 4. — P. 807–818.
55. Pirbodaghi, T. Physiologic and hematologic concerns of rotary blood pumps: what needs to be improved? / T. Pirbodaghi, S. Asgari, C. Cotter, K. Bourque // *Heart Failure Reviews*. — 2014. — Vol. 19, № 2. — P. 259–266.
56. Soucy, K. G. Rotary pumps and diminished pulsatility: do we need a pulse? / K. G. Soucy, S. C. Koenig, G. A. Giridharan, M. A. Sobieski, M. S. Slaughter // *ASAIO Journal*. — 2013. — Vol. 59, № 4. — P. 355–366.
57. Tayama, E. The hemolysis test of the Gyro C1E3 pump in pulsatile mode / E. Tayama, T. Nakazawa, Y. Takami [et al.] // *Artificial Organs*. — 1997. — Vol. 21, № 7. — P. 675–679.
58. Bozkurt, S. Enhancement of arterial pressure pulsatility by controlling continuous-flow left ventricular assist device flow rate in mock circulatory system / S. Bozkurt, F. N. van de Vosse, M. Rutten // *Journal of Medical and Biological Engineering*. — 2016. — Vol. 36, № 3. — P. 308–315.
59. Бучнев, А. С. Гемодинамическая оценка нового метода генерации пульсирующего потока в системах сердечно-легочного обхода / А. С. Бучнев, А. П. Кулешов, А. А. Дробышев, Г. П. Иткин // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2019. — Т. 21, № 3. — С. 69–75.

60. Иткин, Г. П. Устройство управления потоком крови в экстракорпоральных системах вспомогательного кровообращения : пат. № 201911 / Г. П. Иткин, А. А. Дробышев, А. С. Бучнев [и др.] ; ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России. — 2020.

61. Иткин, Г. П. Устройство управления потоком крови в имплантируемых системах вспомогательного кровообращения : пат. № 202952 / Г. П. Иткин, М. С. Носов, А. П. Кулешов [и др.] ; ФГБУ «НМИЦ ТИО им. ак. В. И. Шумакова» Минздрава России. — 2020.

62. Yuhki, A. Detection of suction and regurgitation of the implantable centrifugal pump based on the motor current waveform analysis and its application to optimization of pump flow / A. Yuhki, E. Hatoh, M. Nogawa [et al.] // *Artificial Organs*. — 1999. — Vol. 23. — P. 532–537.

63. Бучнев, А. С. Генерация пульсирующего потока в роторных насосах крови (разработка метода и исследование *in vitro*) : автореф. дис. ... канд. биол. наук / А. С. Бучнев. — М., 2019.

64. Шумаков, В. И. Моделирование физиологических систем организма / В. И. Шумаков, В. Н. Новосельцев, М. П. Сахаров, Е. Ш. Штенгольд. — М. : Медицина, 1971. — 32 с.

65. Defares, J. G. Theoretical synthesis of the cardiovascular system. Study I: the controlled system / J. G. Defares, J. J. Osborn, H. H. Hara // *Acta Physiologica et Pharmacologica Neerlandica*. — 1963. — Vol. 12. — P. 189–265.

66. Сахаров, М. П. О выходных характеристиках сердца / М. П. Сахаров // Труды семинара «Некоторые проблемы биокибернетики, применение электроники в медицине». — Киев, 1968.

67. Иткин, Г. П. Оценка эффективности новой системы генерации пульсирующего потока в роторных насосах вспомогательного кровообращения. Исследование на математической модели / Г. П. Иткин, А. А. Дробышев, А. С. Бучнев [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2021. — Т. 23, № 4. — С. 73–78.

68. Suga, H. Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle / H. Suga, K. Sagawa // *Circulation Research*. — 1974. — Vol. 35, № 1. — P. 117–126.
69. Horvath, D. J. A simulation tool for mechanical circulatory support device interaction with diseased states / D. J. Horvath, D. W. Horvath, J. H. Karimov [et al.] // *Artificial Organs*. — 2020. — № 14. — P. 1–9.
70. Ferreira, A. A nonlinear state-space model of a combined cardiovascular system and a rotary pump / A. Ferreira, S. Chen, M. A. Simaan, J. R. Boston, J. F. Antaki // *Proceedings of the 44th IEEE Conference on Decision and Control*. — 2005. — № 15. — P. 897–902.
71. Ottesen, J. T. Modeling ventricular contraction with heart rate changes / J. T. Ottesen, M. Danielsen // *Journal of Theoretical Biology*. — 2003. — Vol. 222, № 3. — P. 337–346.
72. Gohean, J. R. Verification of a computational cardiovascular system model comparing the hemodynamics of a continuous flow to a synchronous valveless pulsatile flow left ventricular assist device / J. R. Gohean, M. J. George, T. D. Pate [et al.] // *ASAIO Journal*. — 2013. — Vol. 59. — P. 107.
73. Cordeiro, T. D. A physiological control system for ECG-synchronized pulsatile pediatric ventricular assist devices / T. D. Cordeiro, D. L. Sousa, I. A. Cestari, A. M. Lima // *Biomedical Signal Processing and Control*. — 2020. — Vol. 57. — P. 101752.
74. Быков, И. В. Вспомогательное кровообращение на базе осевых насосов (математическое моделирование процессов управления) : дис. ... канд. биол. наук : 14.01.24 / И. В. Быков. — М., 2014. — 124 с.
75. Ferrari, G. A modular numerical model of the cardiovascular system for studying and training in the field of cardiovascular physiopathology / G. Ferrari, C. De Lazzari, R. Mimmo, G. Tosti, D. Ambrosi // *Journal of Biomedical Engineering*. — 1992. — Vol. 14, № 2. — P. 91–107.

76. Сеа, Ж. Оптимизация. Теория и алгоритмы / Ж. Сеа. — М. : Мир, 1973.
77. Гуткин, Л. С. Оптимизация радиоэлектронных устройств по совокупности показателей качества / Л. С. Гуткин. — М. : Сов. Радио, 1975.
78. Моисеев, Н. Н. Методы оптимизации / Н. Н. Моисеев, Ю. П. Иванилов, Е. М. Столяров. — М. : Наука, 1978.
79. Сырбу, А. И. Математическая модель нейрогуморальной регуляции системы кровообращения / А. И. Сырбу, Г. П. Иткин, А. П. Кулешов, Н. А. Гайдай // Медицинская техника. — 2021. — № 4. — С. 41–44.
80. Лекции по вычислительной математике : учебное пособие / И. Б. Петров, А. И. Лобанов. — М. : Интернет-Университет Информационных Технологий ; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2006. — 523 с.
81. LaRose, J. A. Design concepts and principle of operation of the HeartWare ventricular assist system / J. A. LaRose, D. Tamez, M. Ashenuga, C. Reyes // ASAIO Journal. — 2010. — Vol. 56, № 4. — P. 285–289.
82. Jansen-Park, S. H. Effects of interaction between ventricular assist device assistance and autoregulated mock circulation including Frank–Starling mechanism and baroreflex / S. H. Jansen-Park, M. N. Mahmood, I. Müller [et al.] // Artificial Organs. — 2016. — Vol. 40, № 10. — P. 981–991.
83. Иткин, Г. П. Гидродинамический стенд для исследования педиатрических систем вспомогательного кровообращения / Г. П. Иткин, А. С. Бучнев, А. П. Кулешов, А. А. Дробышев, А. И. Сырбу // Медицинская техника. — 2022. — № 1. — С. 5–9.
84. Karvonen, J. Heart rate and exercise intensity during sports activities / J. Karvonen, T. Vuorimaa // Sports Medicine. — 1988. — Vol. 5, № 5. — P. 303–311.
85. Miyai, N. Blood pressure response to heart rate during exercise test and risk of future hypertension / N. Miyai, M. Arita, K. Miyashita [et al.] // Hypertension. — 2002. — Vol. 39, № 3. — P. 761–766.

86. Donald, D. E. Initial cardiovascular adjustment to exercise in dogs with chronic cardiac denervation / D. E. Donald, J. T. Shepherd // *American Journal of Physiology-Legacy Content*. — 1964. — Vol. 207, № 6. — P. 1325–1329.
87. Гайтон, А. К. Медицинская физиология / А. К. Гайтон, Д. Э. Холл. — М. : Logobook.ru, 2008.
88. Kormos, R. L. Mechanical circulatory support: a companion to Braunwald's heart disease ebook / R. L. Kormos, L. W. Miller. — Elsevier Health Sciences, 2011.
89. Hambrecht, R. Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: a randomized trial / R. Hambrecht, S. Gielen, A. Linke [et al.] // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283, № 23. — P. 3095–3101.
90. Tchanchaleishvili, V. Clinical implications of physiologic flow adjustment in continuous-flow left ventricular assist devices / V. Tchanchaleishvili, J. G. Luc, C. M. Cohan [et al.] // *ASAIO Journal*. — 2017. — Vol. 63, № 3. — P. 241–250.
91. Бучнев, А. С. Гемодинамическая оценка устройства генерации пульсирующего потока в системах обхода левого желудочка сердца / А. С. Бучнев, А. П. Кулешов, О. Ю. Есипова [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2023. — Т. 25, № 1. — С. 106–112.
92. Burkhoff, D. Hemodynamics of mechanical circulatory support / D. Burkhoff, G. Sayer, D. Doshi, N. Uriel // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2015. — Vol. 66, № 23. — P. 2663–2674.
93. Штойер, Р. Многокритериальная оптимизация. Теория, вычисления и приложения / Р. Штойер. — М. : Радио и связь, 1992.
94. Готье, С. В. Длительная механическая поддержка кровообращения как альтернатива трансплантации сердца / С. В. Готье, Г. П. Иткин, А. О. Шевченко, Т. А. Халилулин, В. А. Козлов // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2016. — Т. 18. — № 3. — С. 128–136.
95. Халилулин, Т. А. Особенности имплантации системы поддержки насосной функции сердца АВК-Н в качестве «моста» к трансплантации сердца / Т.

А. Халилулин, В. М. Захаревич, В. Н. Попцов [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. — 2018. — Т. 20. — № 1. — С. 13–22.

96. Gautier, S. V. Artificial heart in Russia: past, present, and future / S. V. Gautier, A. O. Shevchenko, G. P. Itkin, V. M. Zakharevich, V. N. Poptsov, A. A. Drobyshev, D. V. Telyshev // *Artificial Organs*. — 2021.— Vol. 45 — № 2— P. 111–114.

97. Сырбу, А. И. Оптимизация параметров устройств вспомогательного кровообращения с применением компьютерной математической модели сердечно-сосудистой системы / А. И. Сырбу, Г. П. Иткин // *Медицинская техника*. — 2022. — № 2. — С. 23–26.

98. Готье, С. В. Разработка и оптимизация систем вспомогательного кровообращения. Памяти профессора Г. П. Иткина / С. В. Готье, А. О. Шевченко, А. И. Сырбу [и др.] // *Вестник трансплантологии и искусственных органов : материалы VII Российского национального конгресса «Трансплантация и донорство органов» с международным участием*. — 2025. — Т. 27 — № S. — С. 31.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

(справочное)

Система уравнений модели сердечно сосудистой системы, включающей насос непрерывного потока и пульсатор

В приложении А приведена система уравнений ММ ССС, используемая для моделирования физиологических состояний в норме и СН, а также для учёта подключения ННП и ГПП (приложение составлено по статьям ([67, 94])).

Для расчета величины давления в ЛЖ используется выражение:

$$P_{vent}(V) = n \left((V - V_{u\,lv}) E_m - A e^{B(V - V_{u\,lv})} \right) e(t) + C e^{kV} + D e^{-mV} + E \quad (A.1),$$

В этом уравнении V – объём ЛЖ, $V_{u\,lv}$ – ненапряженный объём ЛЖ, E_m – максимальное значение эластичности, $e(t)$ – функция эластичности, A, B, C, D, E, k, m – коэффициенты, рассчитываемые на основе анализа экспериментальных данных, n – коэффициент, характеризующий нервную регуляцию.

Оценка величины объема ЛЖ проводится на основе выражения:

$$V = \int_0^T (Q_{at} - Q_{lv}) dt + V_{0lv} \quad (A.2),$$

где V_0 – начальный объём ЛЖ;

Q_{at} – кровоток из предсердия в ЛЖ;

Q_{lv} – кровоток из ЛЖ в аорту, определяемый выражением:

$$Q_{lv} = \begin{cases} Y_{aok}(P_{lv} - P_{ao}); & P_{lv} > P_{ao} \\ 0; & P_{lv} \leq P_{ao} \end{cases} \quad (A.3),$$

где Y_{aok} – проводимость аортального клапана;

P_{lv} – давление в ЛЖ;

P_{ao} – давление в аорте.

Функция эластичности имеет следующий вид:

$$e(t) = \begin{cases} 0.5 \left(1 - \cos \frac{2\pi t}{2t_s} \right); t \in \left[0, \frac{2t_s}{3} \right) \\ \cos \left(\frac{3\pi t}{2t_s} + \pi \right); t \in \left[\frac{2t_s}{3}, t_s \right) \\ 0; t \in [t_s, T] \end{cases} \quad (\text{A.4}),$$

где T – время сердечного цикла;

t_s – продолжительность систолы;

t – текущее время, изменяющееся от нуля до T .

Продолжительность сердечного цикла определяется следующим выражением:

$$T = f^{-1}|_{t=0} \quad (\text{A.5}),$$

$$t_s = 0.324\sqrt{T} \quad (\text{A.6}),$$

Коэффициент нервной регуляции силы сердечного выброса n вычисляется по формуле:

$$n = n_0 + k_n \gamma \quad (\text{A.7}),$$

где n_0 – базовая величина регуляции;

k_n – коэффициент;

γ – барорецепторная регуляция.

Кровоток через левое предсердие описывается в виде:

$$Q_{at} = \begin{cases} (P_{at} - P_{lv})Y_{at}, & P_{at} > P_{lv} \\ 0, & P_{at} \leq P_{lv} \end{cases} \quad (\text{A.8}),$$

где Q_{at} – кровоток из предсердия в ЛЖ;

P_{at} – давление в предсердии;

P_{lv} – давление в ЛЖ;

Y_{at} – проводимость, которая описывается следующим уравнением:

$$Y_{at} = Y_{at0} + k_{at}P_{at} \quad (\text{A.9}),$$

где k_{at} – коэффициент пропорциональности;

Y_{at0} – базовое значение проводимости.

Кровоток через сосуды описывается следующей системой уравнений:

$$\dot{Q}_{ao} = \frac{P_{ao} - P_p - \frac{Q_{ao}}{Y_{ao}}}{L_{ao}} \quad (\text{A.10}),$$

$$Q_p = (P_p - P_v)Y_p \quad (\text{A.11}),$$

$$Q_v = (P_v - P_{at})Y_v \quad (\text{A.12}),$$

где $\dot{Q}_{ao}$ – производная от кровотока из аорты в периферию по времени;

P_{ao}, P_p, P_v – давления в аорте, периферических сосудах и венах;

Y_{ao}, Y_p, Y_v – проводимости в аорте, периферических сосудах и венах;

Q_{ao}, Q_p, Q_v – кровоток в аорте, периферических сосудах и венах.

Давление на каждом сосудистом участке и в предсердии определяется в виде:

$$P_{at} = G_{at}(\int_0^T (Q_v - Q_{at})dt + V_{0at} - V_{uat}) \quad (\text{A.13}),$$

$$P_{ao} = G_{ao}(\int_0^T (Q_{lv} - Q_{ao})dt + V_{0ao} - V_{uao}) \quad (\text{A.14}),$$

$$P_p = G_p(\int_0^T (Q_{ao} - Q_p)dt + V_{0p} - V_{up}) \quad (\text{A.15}),$$

$$P_v = G_v(\int_0^T (Q_p - Q_v + Q_{cor})dt + V_{0v} - V_{uv}) \quad (\text{A.16}),$$

где G_{at}, G_{ao}, G_p, G_v – упругости предсердия, аортального, периферического и венозного участков;

$V_{0at}, V_{0ao}, V_{0p}, V_{0v}$ – начальные объёмы;

$V_{uat}, V_{uao}, V_{up}, V_{uv}$ – ненапряженные объёмы.

Упругости сосудов зависят от величины нервной регуляции и вычисляются по следующим формулам:

$$G_{at} = G_{at0} = \text{const} \quad (\text{A.17}),$$

$$G_{ao} = G_{ao0} + k_{ao}\gamma \quad (\text{A.18}),$$

$$G_p = G_{p0} + k_p\gamma_p \quad (\text{A.19}),$$

$$G_v = G_{v0} + k_v\gamma_v \quad (\text{A.20}),$$

где G_{ao0} , G_{p0} , G_{v0} – базовые значения упругостей аорты, периферических сосудов и вен; γ , γ_p , γ_v – коэффициенты барорецепторной регуляции:

$$\gamma_v = \gamma_p = T_\gamma \gamma = \frac{1}{\tau_\gamma p + 1} \gamma \quad (\text{A.21}),$$

где T_γ – передаточная функция, характеризующая задержку распространения нервного импульса.

Контур, моделирующий влияние кислородного долга на проводимость периферических сосудов и ЧСС, описывается следующими уравнениями:

$$q_{O_2} = Q_p(A_{O_2} - B_{O_2}) \quad (\text{A.22}),$$

$$B_{O_2} = k_B \int_0^t (q_{O_2} - r_{O_2}) dt \quad (\text{A.23}),$$

$$D_{O_2} = k_D \int_0^t (r_{O_2} - q_{O_2}) dt \quad (\text{A.24}),$$

где q_{O_2} – поступление кислорода в ткани;

Q_p – величина периферического кровотока;

A_{O_2} – насыщение крови кислородом, значение которого принято постоянным.

Уравнение, с помощью которого определяется значение ЧСС, записывается в виде:

$$f = f_0 + k_{F\gamma} T_{F\gamma} (\gamma - \gamma_0) + k_{FD} T_D D_{O_2} \quad (\text{A.25}),$$

где f_0 – базовая ЧСС;

$T_{F\gamma}$, T_D – передаточные функции с соответствующими значениями времён $\tau_{F\gamma}$ и τ_D ; γ – нервная регуляция;

D_{O_2} – кислородный долг;

γ_0 – пороговое значение.

Частота импульсации барорецепторов определяется выражением:

$$f_{\text{имп}} = k_{pb}(P_{ao} - P_{base}) + k_1 l \frac{Q}{V_{ao}} \quad (\text{A.26}),$$

Выражение для определения величины нервной регуляции записывается в виде:

$$\dot{\gamma} = f_{\text{имп}} - \gamma \quad (\text{A.27}),$$

Поток крови через коронарные сосуды:

$$Q_{cor} = Y_{cor}(P_{ao} - P_v - k_{trans}P_{lv}) \quad (\text{A.28}),$$

где Y_{cor} – проводимость коронарных сосудов, k_{trans} – коэффициент, характеризующий влияние давления в ЛЖ на давление в сосудах.

Для описания потока через ННП используется следующее уравнение:

$$\frac{dQ_{vad}}{dt} = \frac{P(Q_{vad}) - (P_{ao} - P_{lv}) - R_c Q_{vad}}{L_c} \quad (\text{A.29}),$$

где $P(Q_{vad})$ – давление, создаваемое насосом и определяемое из расходно-напорной характеристики ННП, Q_{vad} – скорость потока крови через ННП, R_c и L_c – сопротивление канюли и инерция, зависящие от длины и радиуса канюли, плотности и вязкости крови.

Величина давления $P(Q_{vad})$ ННП записывается в виде:

$$P(Q_{vad}) = aQ_{vad} + b \frac{dQ_{vad}}{dt} + c\omega^2 \quad (\text{A.30}),$$

где ω – частота вращения ротора ННП, a , b , c – коэффициенты, которые вычисляются по имеющимся расходно-напорным характеристикам (РНХ) для конкретной модели насоса.

Дополнительного сопротивление на входе ННП:

$$R_{inlet} = \begin{cases} 0; & P_{lv} \geq P_{th} \\ -3.5P_{lv} + 3.5P_{th}; & P_{lv} < P_{th} \end{cases} \quad (\text{A.31}),$$

где P_{th} – пороговое значение давления.

Линейная аппроксимация зависимости сопротивления ГПП от давления в ЛЖ записывается в виде:

$$R_{\text{ГПП}} = \frac{(P_2 - P_{lv})R_{\text{max}}}{P_1 - P_2} \geq 0 \quad (\text{A.32}),$$

Итоговое выражение (A.29) с учётом (A.30, A.31):

$$\frac{dQ_{vad}}{dt} = \frac{P(Q_{vad}) - (P_{ao} - P_{lv}) - (R_c + R_{\text{ГПП}} + R_{\text{inlet}})Q_{vad}}{L_c} \quad (\text{A.33})$$

Таким образом, реализованная в компьютерной ММ система уравнений для оценки основных характеристик ССС, состоит из 33 уравнений, из которых 5 – дифференциальные, 7 – интегральные, 21 – алгебраическое. Система содержит 52 параметра.