

**МАТЕМАТИЧНІ МОДЕЛІ  
РОЗВИТКУ ТА КОМПЕНСАЦІЇ  
ГІПОКСИЧНИХ СТАНІВ  
ПРИ ІШЕМІЧНІЙ ХВОРОБІ СЕРЦЯ**

**Вступ.** Механізми саморегуляції у нормі впливають на тонус коронарних артерій таким чином, щоб доставка кисню до міокарду знаходилась у відповідності з потребою в ньому. При відсутності стенозу коронарних артерій механізми саморегуляції забезпечують достатню стабільність коронарного кровотоку, до того часу поки перфузійний тиск в аорті складає близько 60 мм рт. ст. і вище. Однак в умовах розповсюдженого коронарного атеросклерозу, падіння перфузійного тиску дистальніше стенозу артерії та дисфункція ендотелію залученого сегменту призводять до невідповідності між кровотоком та метаболічними потребами міокарду. При неможливості адекватного збільшення кровотоку в умовах підвищеної потреби міокарду в кисні розвивається ішемічна хвороба серця (ІХС) [1, 2]. Таким чином ішемічна хвороба серця – стан при якому дисбаланс між потребою міокарду в кисні та його доставкою призводить до ішемії міокарду та накопиченню продуктів метаболізму.

**Математична модель функціональної системи дихання.** З метою дослідження гіпоксичних станів цілісного організму, його окремих органів і тканин, зокрема, серцевого м'яза у разі ІХС, використано математичну модель функціональної системи дихання (ФСД), а також результати, представлені в [3 – 5].

Математична модель ФСД це керована динамічна система, фазовий стан якої характеризується парціальним тиском респіраторних

*Розроблені математичні моделі розвитку та компенсації кисневої недостатності при ішемічній хворобі серця. Обґрунтована математична модель розвитку гіпоксії при ішемічній хворобі серця, що викликана ураженням судинної системи міокарда.*

газів у кожній з ланок системи – у дихальних шляхах й альвеолярному просторі, крові легневих капілярів, різних тканинних резервуарах й органах, змішаній венозній крові. Основу керованої частини моделі становлять диференціальні рівняння, що описують зміни середніх парціальних тисків кисню, вуглекислого газу й азоту в кожній ланці дихального циклу – під час вдиху, видиху й паузи.

Керуюча частина системи представлена виконавчими механізмами регуляції основної функції дихання – дихальними м'язами, що забезпечують необхідний рівень вентиляції легенів ( $V$ ), серцевим м'язом, що забезпечує адекватний споживачам рівень хвилинного об'єму крові ( $Q$ ) і гладенькими м'язами судин, вазодилатація й вазоконстрикція яких забезпечує розподіл системного кровотоку по локальним руслам у тканинах й органах ( $Q_{t_k}$ ). Ці виконавчі органи регуляції відносяться до активних механізмів.

До пасивних механізмів регуляції відносять оксигемоглобінову реакцію, механізми зв'язування вуглекислоти буферними основами крові, механізми зниження інтенсивності обмінних функцій у тканинах, що складаються в екстремальних умовах життєдіяльності організму.

Діяльність активних і пасивних механізмів регуляції спрямована на стабілізацію кисневих і вуглекислотних портретів організму, виведення процесу масо-переносу газів у стійкий рівноважний стан.

Керуючими параметрами в динамічній системі є  $\dot{V}$ ,  $Q_{t_k}$ ,  $k = \overline{1, m}$ , які визначаються в результаті вирішення задачі оптимального виведення збуреної динамічної системи в стійкий рівноважний стан, що характеризується співвідношеннями:

$$G_{1_{t_k}} - q_{1_{t_k}} = 0, \quad k = \overline{1, m}, \quad (1)$$

$$G_{2_{t_k}} + q_{2_{t_k}} = 0, \quad k = \overline{1, m}. \quad (2)$$

де  $q_{1_{t_k}}$  – швидкість споживання кисню в тканинному резервуарі,  $q_{2_{t_k}}$  – швидкість виділення вуглекислоти в обмінному процесі.

Оптимальними вважаються такі, які доставляють мінімум функціоналу

$$I = \int_{t_0}^T \left( \rho_1 \sum_{t_k} \lambda_{t_k} (G_{1_{t_k}} - q_{1_{t_k}})^2 + \rho_2 \sum_{t_k} \lambda_{t_k} (G_{2_{t_k}} + q_{2_{t_k}})^2 \right) dt \quad (3)$$

при

$$\dot{V}_{\min} \leq \dot{V} \leq \dot{V}_{\max}, \quad Q_{t_k}^{\min} \leq Q_{t_k} \leq Q_{t_k}^{\max}. \quad (4)$$

У функціоналі (3)  $\rho_1, \rho_2$  – коефіцієнти чутливості організму до недостачі кисню й надлишку вуглекислоти,  $\lambda_{t_k}$  – характеризують функціонально-морфологічні особливості тканинного регіону (наприклад, щільність у ньому капілярної сітки).

**Особливості функціонування серцевого м'яза в системі ФСД та вибір структурної схеми серця для моделювання.** Серцевий м'яз – найбільш уразливий серед складових частин моделі ФСД, бо його власні регуляторні ресурси дуже обмежені. У екстремальних ситуаціях до роботи дихальних м'язів (міжреберні та діафрагмальні) для посилення регуляторних функцій можуть залучатися грудні та спинні м'язи, а також м'язи передпліч. У деяких тканинах, зокрема, в скелетних м'язах, легенях, судинна система за умов постійно виникаючих гіпоксичних станів спроможна посилювати своє функціонування внаслідок розвитку колатеральної сітки. Проте міокард належить до групи органів з абсолютно недостатніми колатераліями (сюди також можна віднести головний мозок, нирки, селезінку). В цих органах сумарний просвіт колатеральних артерій значно менший ніж діаметр магістральної артеріальної гілки, тому оклюзія її може призвести до вираженої ішемії і навіть інфаркту тканини. Але не можна недооцінювати значення колатерального кровообігу, в системі коронарних артерій його можна вважати важливим компенсаторним фактором при ІХС.

Перш ніж говорити про розвиток патологічних процесів у міокарді при ІХС та імітацію цих явищ на математичній моделі ФСД, необхідно торкнутися деяких загальних характеристик будови серця та його функцій. Серце має чотири камери: дві верхні – праве і ліве передсердя, дві товстостінні нижні камери – правий та лівий шлуночки. Перегородка, що є міцною м'язовою стінкою, поділяє серце на дві частини: праву і ліву. Серце має два клапани: двостулковий (митральний) між лівим шлуночком і лівим передсердям та тристулковий між правим шлуночком та правим передсердям. Використана кров з тканин організму потрапляє до правої частини серця і виштовхується у легені. Проходження крові через легені дає змогу малому колу кровообігу збагачуватись киснем. Артеріальна кров повертається до лівої половини серця і згодом виштовхується знову до тканин тіла через системний кровообіг. Серцевий м'яз потребує багато кисню, а отже інтенсивного кровопостачання. Кров, що проходить через камери серця, не досягає м'язових клітин, тому серцевий м'яз має окрему мережу кровоносних судин – коронарну систему. Таким чином кисень та поживні речовини до серця постачають коронарні артерії: переважно це права та ліва коронарні артерії.

Розглянемо лише декілька можливих причин, що призводять до ІХС – ушкодження (стеноз) коронарних артерій та гіпертрофію лівого шлуночка. Ступінь ушкодження коронарних артерій можна імітувати на моделі часткової оклюзії судин серцевого м'яза, або їх окремих гілок. При частковій оклюзії коронарної артерії рівняння, що описують зміни напруження кисню, будуть мати такий вигляд:

$$\frac{dp_{1_{ct_k}}}{d\tau} = \frac{1}{(V_{ct_k} - \int_{\tau_0}^{\tau} (Q_{t_k} - \tilde{Q}_{t_k}) d\tau)(\alpha + \gamma_{Hb} Hb \frac{\partial \eta_{ct_k}}{\partial p_{1_{ct_k}}})} (\alpha_1 \tilde{Q}_{t_k} p_{1_a} + \gamma_{Hb} Hb \tilde{Q}_{t_k} \eta_a - G_{1_{t_k}} - \alpha_1 \tilde{Q}_{t_k} p_{1_{ct_k}} + \gamma_{Hb} Hb \tilde{Q}_{t_k} \eta_{ct_k}), \quad (5)$$

$$\frac{dp_{1_{t_k}}}{d\tau} = \frac{1}{V_{t_k} (\alpha_1 + \gamma_{Mb} Mb_k \frac{\partial \eta_{t_k}}{\partial p_{1_{t_k}}})} (G_{1_{t_k}} - q_{1_{t_k}}), \quad (6)$$

де індекс  $k = r, l$  відповідає правій, або лівій частині серця.  $Q_{t_k}$  – об’ємна швидкість коронарного кровотоку, визначена моделлю ФСД,  $\tilde{Q}_{t_k}$  – його фактична швидкість при патологічних змінах у серці. Очевидно, що  $\tilde{Q}_{t_k} < Q_{t_k}$ .

Якщо припустити, що коронарні судини правої та лівої частин серця не ушкоджені, то при частковій оклюзії артерії градієнти напружень кисню будуть за абсолютною величиною більшими, ніж відповідні градієнти при ушкодженій судині; і залежно від ступеня оклюзії гіпоксія в серцевому м’язі буде менш значною. Інша картина спостерігається, коли ушкоджена артеріальна судина правої або лівої частини серця або ступінь цього ушкодження різний. У першому випадку виникає гіпоксія, викликана частковою оклюзією однієї з частин м’яза серця, в іншій – об’ємна швидкість кровотоку буде більшою за необхідну та призведе до підвищення напруження кисню й асиметрії у розподілі напруження кисню в м’язі серця. В іншому випадку, коли ступінь ушкоджень артеріальних судин, що підводять кров до правої та лівої частини, відрізняється, у м’язах обох частин розвивається гіпоксія, викликана частковою оклюзією судин різного ступеня прояву і, таким чином, розподіл напружень кисню теж буде асиметричним. За допомогою цієї моделі можна проаналізувати ситуації, коли в елементарній ділянці серцевого м’яза відбувається повна оклюзія капілярного русла. У початковий період буде спостерігатися різке вичерпання запасів кисню з крові, невідповідність його постачання потребам тканини, що оточує капіляр, і, як наслідок, у цій тканинній ділянці  $pO_2$  входить у зону критичних значень, а частина м’яза серця не зможе взяти участь у забезпеченні його нагнітальної функції. Таким чином, при ушкодженні коронарних судин розподіл кисню у серцевому м’язі залежить від ступеня ушкодження капілярного русла та його локалізації.

Проаналізуємо можливість розвитку ІХС у результаті гіпертрофії лівого шлуночка. Припустимо, що маса м’яза лівого шлуночка серця збільшилася на величину  $\Delta V$ . Тоді рівняння, яке буде характеризувати зміну напруження кисню матиме вигляд:

$$\frac{dp_{1_l}}{d\tau} = \frac{1}{(V + \Delta V)(\alpha_{1_l} + \gamma_{Mb} Mb \frac{\partial \eta_{1_l}}{\partial p_{1_l}})} (G_{1_l} - q_{1_l}). \quad (7)$$

Оскільки  $q_{1l}$  в основному визначається інтенсивністю роботи, а не масою, то в гіпертрофованому лівому шлуночку середнє напруження кисню при  $G_{1l} - q_{1l} < 0$  буде змінюватися менше, ніж в інших частинах серцевого м'яза. Аналогічно градієнт змін  $p_{1l}$  при  $G_{1l} - q_{1l} < 0$  буде меншим, ніж у не гіпертрофованому серці. Таким чином, гіпертрофія лівого шлуночка є чинником стабілізації напруження кисню при різноманітних збуреннях, але виникає виражена асиметрія в розподілі  $pO_2$  у структурах серця.

Передбачається, що існує три періоди адаптації організму до гіпоксії – короткостроковий, середньостроковий і тривалий. При зміні зовнішніх і внутрішніх факторів, пов'язаних із нестачею кисню у вдихуваному повітрі, або при інтенсивній м'язовій діяльності, система саморегуляції ФСД сформує такі режими функціонування систем зовнішнього дихання, кровообігу, показники яких ( $\dot{V}, Q, Q_{tk}, k = \overline{1, m}$ ), зможуть забезпечити компенсацію гіпоксичних станів. Але при цьому в окремих органах і тканинах може розвиватися локальна гіпоксія в результаті того, що центр регуляції змушений компромісно розв'язувати конфліктні ситуації, що виникають в організмі між тканинами виконавчих органів і всіх інших споживачів кисню. Зрозуміло, що гіпоксія на рівні тканин за умов включення механізмів короткострокової адаптації буде менш вираженою. Реакція цих механізмів практично миттєва. Повторні чи постійно діючі збурення систем дихання на досить тривалому інтервалі часу потребують більш ефективної організації саморегуляції. Інакше її виконавчі механізми, особливо серцевий м'яз, ресурси якого дуже обмежені, будуть знаходитися в постійній напрузі, що може призвести до зриву роботи регуляторних систем, значного погіршення якості їх функціонування і, як наслідок, до зменшення функціональної спроможності систем, органів і тканин організму.

Якщо при тривалій дії збурюючих чинників на систему коефіцієнти чутливості зменшуються, то результати розв'язку задачі вибору оптимальних параметрів  $\dot{V}, Q, Q_{tk}, k = \overline{1, m}$  будуть значно меншими за величиною. Тим самим збільшується ресурс керування динамічною системою. Природно, що при цьому напруження кисню в крові та тканинах зменшується, а напруження вуглекислого газу – збільшується. Дуже важливо, щоб за умов гіпоксії коефіцієнт чутливості до кисню не зменшувався до значень, при яких  $pO_2$  у тканинах досягне критичного рівня. При такому граничному його значенні фактично відбувається дисрегуляція ФСД.

**Висновки.** Аналіз математичної моделі ФСД при ІХС вказує на такі шляхи компенсації ішемії серця: активація еритропоезу; збільшення концентрації буферних основ крові. Ці механізми не можуть ефективно запобігти гіпоксії, тому що ведуть погіршення реологічних показників. Більшою мірою компенсація кисневої недостатності в організмі можлива внаслідок активізації функції системи зовнішнього дихання. Вибір оптимальних для сформованої ситуації режимів системи зовнішнього дихання може підвищити вміст кисню в артеріальній крові і тим самим дещо збільшити її кисневу ємність і поліпшити постачання кисню до тканин.

*Т.А. Семчик*

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ РАЗВИТИЯ И КОМПЕНСАЦИИ  
ГИПОКСИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Разработаны математические модели развития и компенсации кислородной недостаточности при ишемической болезни сердца. Обоснована математическая модель развития гипоксии при ишемической болезни сердца, вызванная поражением сосудистой системы миокарда.

*Т.А. Semchuk*

MODELS OF DEVELOPMENT AND COMPENSATION OF HYPOXIC  
CONDITIONS UNDER ISCHEMIC HEART DISEASE

The mathematical models of development and compensation of oxygen deprivation under heart disease were developed. The mathematical model of development of hypoxia under the ischemic heart disease caused by lesions of the vascular system of the myocardium was grounded.

1. Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Костенко Л.Н. и др. Инвазивная кардиология и коронарная болезнь. Киев: Морион, 2002. 359 с.
2. Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: в 7 т. М.: Медицинская литература. 2003. Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов. С. 86 – 88.
3. Колчинская А.З. Вторичная тканевая гипоксия. Киев: Наукова думка, 1983. 255 с.
4. Онопчук Ю.Н., Белошицкий Т.В., Марченко Д.И. и др. Математическое моделирование в исследовании процесса адаптации организма и гипоксии. Автоматизированный анализ гипоксических состояний. Нальчик, 2003. С. 193 – 196.
5. Онопчук Ю.Н., Курданов Х.А., Семчик Т.А., Аралова Н.И. Математическое исследование кислородной недостаточности организма при ишемической болезни сердца. Компьютерная математика. Киев: Ин-т кибернетики имени В.М. Глушкова НАН Украины, 2003. № 2. С. 152 – 159.

Одержано 20.03.2017