

УДК 612.13:616.831

## ВЛИЯНИЕ КРАТКОВРЕМЕННОЙ ЗАДЕРЖКИ ДЫХАНИЯ НА СКОРОСТЬ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ПУЛЬСОВОЙ ВОЛНЫ И ЖЕСТКОСТЬ СОСУДОВ

© 2019 г. К.В. Соболев, А.И. Бурдыгин, В.П. Нестеров

*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,  
194223, Санкт-Петербург, просп. Тореза, 44*

*E-mail: peep9@yandex.ru*

Поступила в редакцию 22.07.2019 г.

После доработки 22.07.2019 г.

Принята к публикации 02.08.2019 г.

С помощью неинвазивного пьезопульсометрического метода изучали динамическую структуру пульсовой волны артериального давления крови при кратком гипоксическом воздействии на сердечно-сосудистую систему человека, которое создавалось натужной задержкой дыхания на глубоком вдохе. Скорость распространения пульсовой волны при натужной задержке дыхания уменьшалась на 8%. При этом мы наблюдали статистически значимое снижение параметров жесткости артерий при задержке дыхания.

*Ключевые слова:* сердечно-сосудистая система, жесткость артерий, скорость пульсовой волны, диагностика, кардиогемодинамика, гипоксия, задержка дыхания.

DOI: 10.1134/S0006302919060188

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной смертности в большинстве развитых стран. Важную роль в их патогенезе играет повышение жесткости стенок артерий, что признается фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [1–3]. Увеличение жесткости сосудов усиливает нагрузку на сердце, в результате чего начинаются процессы ремоделирования миокарда. Поэтому исследования, направленные на поиск путей снижения жесткости стенок сосудов, являются актуальными для профилактической медицины.

Жесткость стенок артериальных сосудов может быть условно определена неинвазивными пульсометрическими методами путем оценки скорости распространения пульсовой волны (СПВ) по стенкам сосудов [4–6]. Величина СПВ коррелирует с возрастом, артериальным давлением и артериосклерозом и является одним из лучших прогностических маркеров сердечно-сосудистых заболеваний [4,5,7,8].

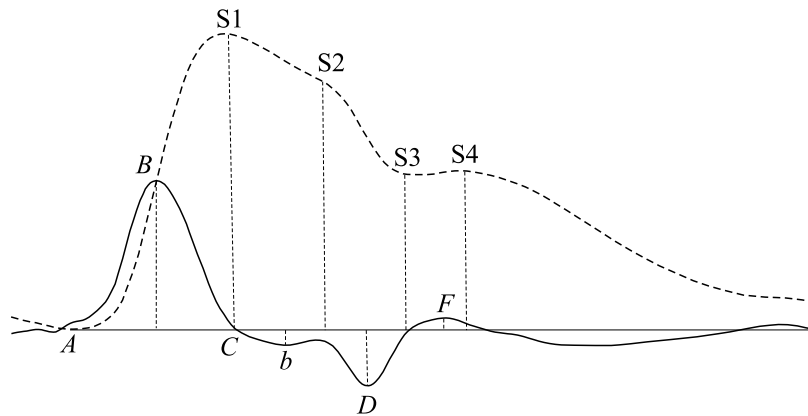
Известно, что при повышении парциального давления  $\text{CO}_2$  в крови происходит расширение сосудов. Однако комплексного исследования из-

менения жесткости артериальных стенок человека при гипоксии, вызванной задержкой дыхания, не проводилось. Поэтому целью настоящего исследования было изучение с помощью неинвазивного пьезопульсометрического метода влияния пробы с задержкой дыхания на вдохе на динамическую структуру пульсовой волны артериального давления крови и скорость ее распространения по артерии, а также на изменение параметров жесткости артерий.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование было проведено на одном из авторов работы (К.В.С., 56 лет, рост 200 см, вес 106 кг). На момент исследований (2016–2019 гг.) испытуемый не испытывал каких-либо проблем с сердечно-сосудистой системой. Регистрацию пульсограмм проводили в положении сидя в течение десяти-пятнадцати минут с 16.00 до 21.00 при температуре  $22 \pm 1^\circ\text{C}$  в условиях физического и эмоционального покоя с помощью экспериментального образца артериального пьезопульсометра АПП-2 (условное название – «Пьезопульсар»), изготовленного в ООО «ВАСА-ПУЛЬС» (Санкт-Петербург) в виде малогабаритной приставки к персональному компьютеру. Аппаратную базу составляли два аппланационных пьезокерамических датчика и адаптер-преобразователь, осуществляющий интерфейс между датчиками и

*Сокращения:* СПВ – скорость распространения пульсовой волны, ЛЖ – левый желудочек, EI – индекс эластичности, AI – индекс аугментации, EEI – индекс эластичности артерий и мощности выброса левого желудочка, DI – дикротический индекс, DEI – дикротический индекс эластичности, НЗД – натужная задержка дыхания.



**Рис. 1.** График кардиоцикла с расчетными точками. Сплошная линия – артериальная пьезопульсограмма; пунктирная линия – сфигмограмма, полученная интегрированием экспериментальной пьезопульсограммы.

компьютером [4,5]. Два датчика закрепляли на пульсирующих участках тела над сонной (*a. carotis*, канал 1) и лучевой (*a. radialis*, канал 2) артериями (эластического и мышечно-эластического типа соответственно). Затем осуществляли непрерывную синхронную запись сигналов в виде двух артериальных пьезопульсограмм. Для большей наглядности получали также график сфигмограмм интегрированием экспериментальных пьезопульсограмм. Частотно- и амплитудно-временные параметры таких сигналов обрабатывали и вычисляли с помощью компьютерных алгоритмов выделения расчетных («кодирующих») точек (рис. 1). Калибровку амплитудных характеристик сигнала проводили с помощью измерения величин систолического и диастолического артериального давления крови сфигмоманометром, а затем единицы компьютерной «оцифровки» автоматически пересчитывали в общепринятые единицы – мм рт. ст.

С помощью специально разработанного программного обеспечения («WinPulse») осуществляли непрерывную запись, преобразование, математическую обработку и отображение получаемых результатов на мониторе персонального компьютера с последующим их сохранением на жестком диске.

Первая фаза систолы желудочков (см. рис. 1) характеризуется быстрым нарастанием давления пульсовой волны (стадия S1), растяжением эластичной стенки аорты и дальнейшим распространением по стенкам кровеносных сосудов. Далее стенка аорты начинает сокращаться и возникает отраженная волна (стадия S2). Основным местом отражения считают бифуркацию аорты. Когда давление в аорте начинает превышать давление в левом желудочке (ЛЖ), полулунные клапаны закрываются (стадия D), что вызывает отражение пульсовой волны от клапанов и образование вторичного (дикротического) подъема (стадия S4).

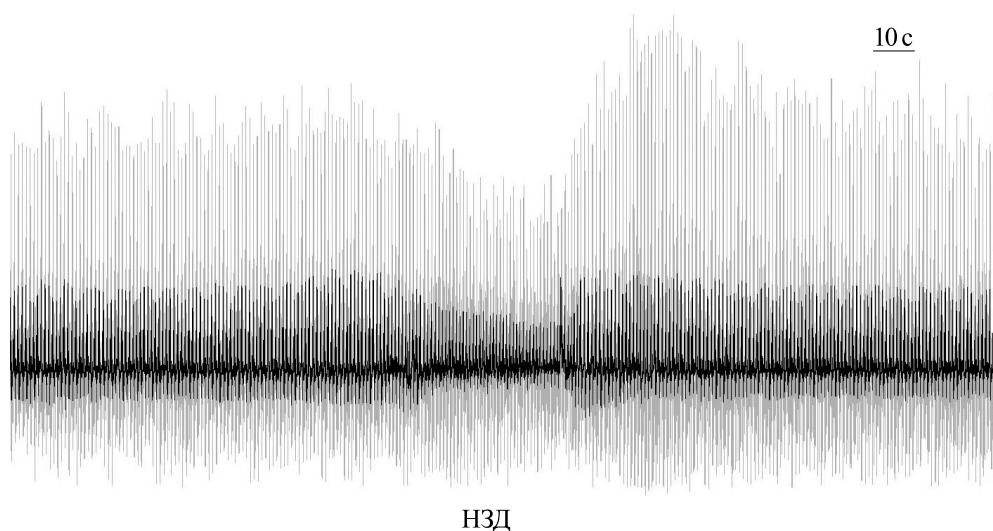
**Длительность периода изгнания крови (ED)** равна периоду от начала систолического подъема (стадия A – открытие аортального клапана) до времени закрытия аортального клапана (стадия D) (рис. 1), выраженному в миллисекундах. Поскольку мы непосредственно измеряем дифференциальную сфигмограмму (пьезопульсограмму) [4,5], можно с высокой точностью измерить время закрытия аортального клапана, что не всегда удается с помощью других измерительных методов, использующих регистрацию сфигмограмм.

**Индекс эластичности (EI).**  $EI = S1/S2$ . EI определяет сократительную способность левого желудочка и жесткость/эластичность крупных артерий. Низкие значения EI указывают на вазоконстрикцию, атеросклероз или недостаточную мощность выброса крови из ЛЖ; высокие его значения – на расширение артерий или увеличение мощности выброса ЛЖ [9].

**Индекс аугментации (AI)** определяет прирост давления за счет отраженной волны. Мы предлагаем рассчитывать AI по универсальной формуле:  $AI (\%) = (1/EI) \times 100 - 100$ .

**Индекс эластичности артерий и мощности выброса левого желудочка (EEI).**  $EEI = EI \times (-b/B)$ . EEI является индексом, который также определяет сократительную способность левого желудочка и эластичность крупных артерий. Низкие значения EEI указывают на вазоконстрикцию, артериосклероз или недостаточность выброса ЛЖ, высокие его значения – на расширение сосудов крупных артерий, анемию, повышенную силу выброса, гипертиреоз или сердечную недостаточность [9].

**Дикротический индекс (DI).**  $DI = S3/S1$  при  $S1 > S2$ ;  $DI = S3/S2$  при  $S2 > S1$ . DI является показателем периферического сопротивления мелких артерий. Увеличение показателя говорит о росте



**Рис. 2.** Пример полной экспериментальной пьезопульсограммы. Период времени задержки дыхания (НЗД) показан чертой под записью пульса. Черные линии – канал 1 (сонная артерия), серые – канал 2 (лучевая артерия).

этого сопротивления, уменьшение о вазодилатации.

**Дикротический индекс эластичности (DEI).**  $DEI = (S4 - S3) / S3$ . DEI является показателем эластичности мелких артерий/артериол или венозного кровотока. Низкие значения DEI указывают на сужение артериол, атеросклероз или события, связанные с повышением активности симпатической нервной системы, высокие его значения – на расширение артериол, понижение активности симпатической нервной системы, применение сосудорасширяющих лекарств или венозную недостаточность [9].

**Отношение  $b/V$**  определяет сократительную способность левого желудочка и жесткость/эластичность крупных артерий. Молодые люди имеют длинный отрицательный пик  $b$ , приводящий к отрицательному абсолютному значению  $b/V$ . Отрицательный пик  $b$  с возрастом укорачивается [8,9] и может принимать положительные значения при значительных величинах отраженных волн. Значительное отрицательное соотношение указывает на высокую эластичность сосудистого русла. Увеличение соотношения указывает на низкую эластичность, вазоконстрикцию и атеросклероз [8–10].

**Отношение  $F/V$**  представляет собой раннюю диастолическую фазу. Соотношение  $F/V$  уменьшается с возрастом [8,9].

$V_{\max PP}$  (мм рт. ст./с) – максимальная скорость прироста пульсового артериального давления во время систолы. Отражает сократительную способность миокарда ЛЖ сердца. Определяется в точке  $V$  (рис. 1), на которую никогда не накладывается пульсовая волна. Данный метод регистра-

ции точно фиксирует момент достижения  $V_{\max PP}$  [4,5].

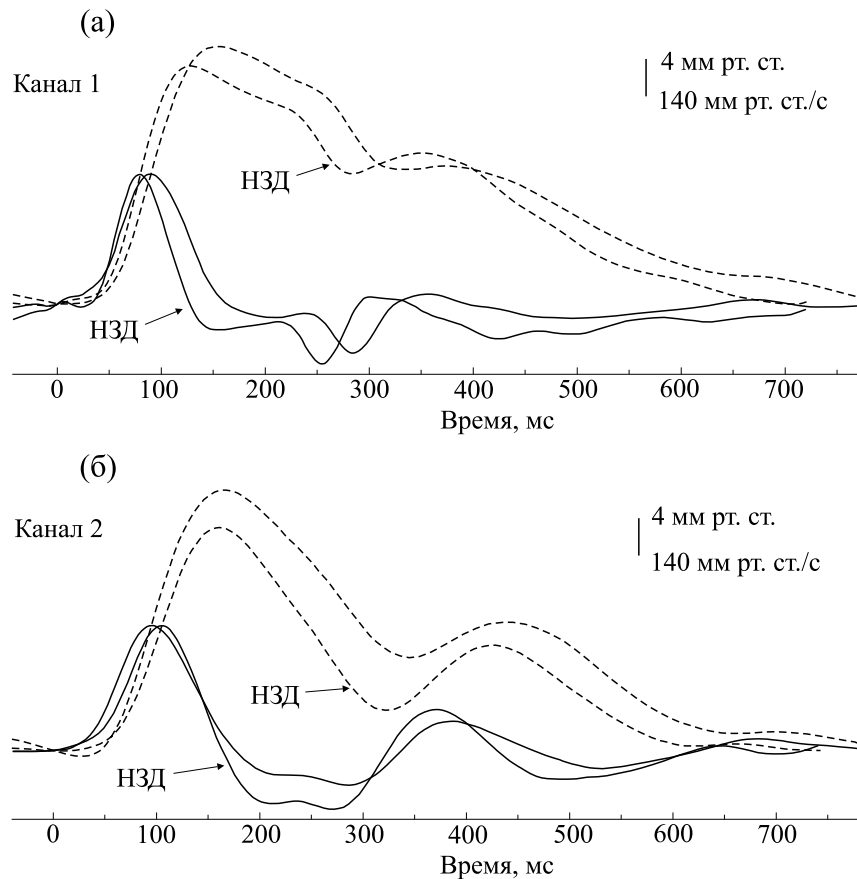
Скорость распространения пульсовой волны,  $V_{\max PP}$  и другие параметры сердечного цикла определяли согласно методике, описанной в предыдущих работах [4,5].

**Натужную задержку дыхания (НЗД)** осуществляли на вдохе с напряжением мышц живота. Вначале измеряли сердечные сокращения в течение двух-трех минут при нормальном дыхании, затем – при НЗД в течение 30 с и при последующем восстановлении нормального дыхания в течение трех минут (рис. 2). Все измерения проводили согласно рекомендациям экспертов Европейского общества кардиологов [3].

**Статистический анализ.** Результаты статистического анализа представлены в виде средних значений  $\pm$  стандартная ошибка. Критический уровень значимости  $p$  при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Для проверки статистической гипотезы разности средних значений зависимых выборок использовали парный критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

С помощью неинвазивного пьезопульсометрического метода определена скорость распространения пульсовой волны и рассчитаны параметры жесткости артерий при натужной задержке дыхания на вдохе в семи независимых экспериментах. На рис. 2 показан пример экспериментальных записей артериальных пьезопульсограмм в одном из опытов. На рис. 3 представлены примеры регистрации записей артериальных пьезопульсограмм.



**Рис. 3.** Усредненные кардиоциклы, зарегистрированные от двух разных артерий: (а) – канал 1 (сонная артерия), (б) – канал 2 (лучевая артерия). Кардиоциклы выбраны из полной пьезопульсограммы, показанной на рис 2; сплошная линия – пьезопульсограмма, пунктирная линия – сфигмограмма. Верхнее значение калибровки относится к сфигмограмме, нижнее – к пьезопульсограмме.

зопульсограмм и сфигмограмм для одиночных сердечных сокращений из опыта, показанного на рис. 2.

В результате исследований выявлено, что НЗД статистически достоверно влияет как на СПВ, так и на жесткость сосудов (табл. 1 и 2). Величины СПВ и жесткости сосудов достоверно уменьшились, при этом  $V_{\max PP}$  увеличивалась достоверно только для артерий эластического типа. Для артерий мышечно-эластического типа  $V_{\max PP}$  также увеличивалась, но не достоверно (табл. 1). По-видимому, эффект увеличения максимальной скорости сокращения при НЗД нивелируется по мере распространения пульсовой волны на периферию. Индекс аугментации при НЗД был достоверно ниже для артерий мышечно-эластического типа, а для артерий эластического типа  $AI$  был ниже, но недостоверно (табл. 1). Индекс эластичности также указывает на повышение эластичности крупных артерий при НЗД, однако для эластического типа артерий этот эффект был недостоверным (табл. 1).

Для оценки функции ЛЖ подходят параметры  $ET$ ,  $EEI$  и  $b/B$ , а для оценки жесткости крупных артерий – параметр  $EEI$ . Жесткость малых артерий можно оценивать по изменению параметров  $DI$  и  $DEI$  [2,10].

В наших экспериментах высокое значение параметра  $EEI$  при НЗД указывает на расширение сосудов крупных артерий, причем достоверно как для эластического, так и мышечно-эластического типа (табл. 1). Высокое значение параметра  $DEI$  указывает на расширение артериол, причем чем ближе место регистрации пьезопульсограммы к аорте, тем эффект расширения артериол при НЗД проявляется больше.

Отношение  $b/B$  достоверно уменьшалось для обоих типов артерий, однако для эластического типа больше, чем для мышечно-эластического типа артерий. Это означает увеличение как сократительной способности ЛЖ, так и эластичности крупных артерий. Из табл. 1 видно, что  $V_{\max PP}$ , параметр, характеризующий сократительную способность ЛЖ, увеличивался при НЗД, причем данный эффект проявлялся в

**Таблица 1.** Параметры, характеризующие локальную жесткость артерий в контроле и при натужной задержке дыхания в семи независимых экспериментах

Показатель	Канал 1 ( <i>a. carotis</i> )			Канал 2 ( <i>a. radialis</i> )		
	Контроль	НЗД	<i>p</i>	Контроль	НЗД	<i>p</i>
$V_{\max PP}$ , мм рт. ст./с	545 ± 54	591 ± 58	0,001*	494 ± 39	499 ± 38	0,650
<i>EI</i>	1,02 ± 0,04	1,06 ± 0,05	0,183	1,38 ± 0,16	1,54 ± 0,08	0,007*
<i>AI</i> , %	-1 ± 4	-6 ± 5	0,193	-27 ± 3	-34 ± 3	0,007*
<i>E EI</i>	0,02 ± 0,05	0,08 ± 0,05	0,007*	0,14 ± 0,07	0,31 ± 0,12	0,007*
<i>DI</i>	0,61 ± 0,03	0,62 ± 0,04	0,682	0,43 ± 0,32	0,32 ± 0,03	0,005*
<i>DEI</i>	0,03 ± 0,03	0,12 ± 0,04	0,001*	0,23 ± 0,05	0,62 ± 0,19	0,048*
<i>b/B</i>	-0,01 ± 0,05	-0,07 ± 0,05	0,007*	-0,14 ± 0,02	-0,24 ± 0,04	0,049*
<i>F/B</i>	0,11 ± 0,03	0,13 ± 0,02	0,043	0,22 ± 0,01	0,27 ± 0,07	0,062

Примечания. НЗД – натужная задержка дыхания. \* – Различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

наибольшей степени при регистрации сердечных сокращений в области артерий эластического типа.

В наших исследованиях достоверное уменьшение длительности кардиоцикла (кардиоинтервалов) при НЗД на 4,4% происходило в основном за счет достоверного уменьшения продолжительности периода изгнания крови на 8% (табл. 2). При этом снижение продолжительности периода изгнания крови при НЗД частично, а возможно и полностью компенсируется увеличением как скорости нарастания напряжения одиночного сокращения  $V_{\max PP}$  на 8% (табл. 1, канал 1), так и частоты сердечных сокращений на 5,2% (табл. 2), что, возможно, приводит к неизменности сердечного выброса при НЗД. Снижение длительности диастолы кардиоцикла на 2,7% было недостоверным (табл. 2).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В нашем исследовании мы продемонстрировали, что при НЗД достоверно уменьшается жесткость больших и малых артерий, что может приводить к увеличению демпфирующих свойств сосудистой стенки и к снижению нагрузки на ЛЖ во время систолы. Мы наблюдали соответствующие изменения всех параметров, характеризующих снижение жесткости, как периферических, так и центральных артерий (табл. 1). Увеличение эластичности крупных сосудов при НЗД приводит к повышению эффективности преобразования систолической энергии сердца в движение крови во время диастолы. Скорость распространения пульсовой волны при НЗД также уменьшалась (табл. 2).

Следует отметить, что по данным работы [8] параметр  $b/a$ , который соответствует  $b/B$  в нашем исследовании, никак не изменялся при медика-

ментозной терапии с использованием вазоактивных препаратов. Однако этот параметр положительно коррелирует с Фрамингемским исследованием сердечных заболеваний [10]. В наших экспериментах соотношение  $b/B$  менялось достоверно для обоих типов артерий (табл. 1), что свидетельствует о значительном влиянии НЗД на

**Таблица 2.** СПВ и параметры сердечных сокращений в контроле и при натужной задержке дыхания в семи независимых экспериментах

Показатель*	Канал 1 ( <i>a. carotis</i> )		
	Контроль	НЗД	<i>p</i>
СПВ, м/с	8,28 ± 0,20	7,98 ± 0,08	0,036**
TNN, мс	877 ± 57	838 ± 30	0,039**
ED, мс	306 ± 14	282 ± 19	0,021**
Длительность диастолы, мс	571 ± 16	556 ± 20	0,160
Пульс, уд/мин	69 ± 5	72 ± 3	0,032**
PP		35 ± 3	
САД		119 ± 2	
ДАД		84 ± 2	

Примечания. \* СПВ – скорость пульсовой волны каротидно-радиального сегмента, TNN – длительность кардиоинтервалов, ED – длительность периода изгнания крови, PP – пульсовое давление, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление. Представлен первый канал, поскольку он с наибольшей точностью отражает параметры сердечных сокращений. \*\* – Различия статистически значимы,  $p < 0,05$ .

эластичность как центральных, так и периферических артерий.

Уменьшение периода изгнания крови и снижение жесткости сосудов в нашем случае приводит к тому, что отраженная волна S2 в меньшей степени накладывается на начальную пульсовую волну S1, тем самым уменьшается постнагрузка на миокард и снижается его потребность в кислороде, что крайне важно в условиях дефицита кислорода.

При задержке дыхания включаются комплексные механизмы регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Гипоксия и повышенное содержание CO<sub>2</sub> в крови оказывают разноплановое влияние на сердечно-сосудистую систему через хеморецепторы и активацию сосудодвигательного центра. Падение парциального давления кислорода и накопление углекислого газа в крови и тканях вызывает перераспределение кровотока от органов, устойчивых к недостатку кислорода, к жизненно важным органам, неустойчивым к гипоксии, а именно к сердцу и мозгу. Активация сосудодвигательного центра углекислотой проявляется повышением симпатического тонуса, вызывающего увеличение частоты и силы сокращений сердца, а также сужением сосудов на периферии и расширением сосудов жизненно важных органов, мозга, сердца и почек. При этом непосредственное действие CO<sub>2</sub> на сосуды приводит к их расширению. При снижении кислорода в крови происходит рефлекторное снижение частоты сердечных сокращений и уменьшение ударного объема сердца [11]. Таким образом, наблюдаются взаимоисключающие эффекты

В наших экспериментах мы наблюдали снижение тонуса и расширение периферических сосудов при задержке дыхания. При этом эластичность на периферии увеличивалась больше, чем в центральных артериях, поскольку индексы эластичности EI и AI для *a. carotis* при НЗД различались недостоверно, в то время как для *a. radialis* наблюдалось достоверное изменение данных параметров (табл. 1).

Жесткость сосудов определяется как пассивными свойствами самих сосудов (эластином, коллагеном и другими белками), так и активной компонентой, включающей в себя также базальный тонус сосудов. Активная компонента тонуса сосудов зависит от вазоактивных свойств гладкомышечных клеток и подвержена как гуморальному, так и нервно-рефлекторному контролю через сосудодвигательный центр. Важно понимать, что пассивная составляющая, хотя и меняется с возрастом, но не подвержена быстрому контролю со стороны гуморальных и нервных механизмов, в отличие от активной составляющей тонуса сосудов. Поэтому в наших экспериментах с НЗД все изменения жесткости сосудов, возможно, обу-

словлены изменением активной составляющей тонуса сосудов. При этом активная составляющая тонуса периферических артерий больше, чем центральных [8]. Возможно, именно поэтому при НЗД мы наблюдали снижение жесткости артерий мышечно-эластического типа (*a. radialis*) в большей степени, чем эластического типа, поскольку параметры EI, AI и DI для *a. radialis* изменялись в большей степени, чем для *a. carotis* (табл. 1). По степени уменьшения жесткости периферических сосудов при НЗД мы можем оценить величину активной составляющей тонуса периферических сосудов.

Не исключено, что дозированная задержка дыхания может облегчать работу сердца, уменьшая нагрузку на левый желудочек сердца, посредством снижения жесткости сосудов, что, в свою очередь, может привести к снижению сердечно-сосудистого риска. Однако надо иметь в виду, что повышение CO<sub>2</sub> в крови может спровоцировать тахикардию и/или аритмию, поэтому данные техники следует применять с осторожностью, чтобы не спровоцировать приступы тахикардии или аритмии.

Таким образом, выявлено статистически значимое уменьшение жесткости сосудов и скорости распространения пульсовой волны при кратковременной задержке дыхания. При этом уменьшение жесткости наблюдалось для сосудов мышечно-эластического типа в большей степени, чем для эластического типа.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России (тема № АААА-А18-118012290142-9).

## КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием человека, соответствовали этическим стандартам Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям. От участника исследования было получено информированное добровольное согласие.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. R. R. Townsend, I. B. Wilkinson, E. L. Schiffrin, et al., *Hypertension* **66** (3), 698 (2015).
2. T. Willum-Hansen, J. A. Staessen, C. Torp-Pedersen, et al., *Circulation* **113** (5), 664 (2006).

3. S. Laurent, J. Cockcroft, L. Van Bortel, et al., *Eur. Heart J.* **27**, 2588 (2006).
4. В. П. Нестеров, М. Ф. Баллюзек, А. О. Конради и др., *Успехи геронтол.* **29** (1), 107 (2016).
5. В. П. Нестеров, А. И. Бурдыгин и С. В. Нестеров, *Физиология человека* **43** (6), 54
6. M. W. Rajzer, W. Wojciechowska, M. Klocek, et al., *J. Hypertens.* **26** (10), 2001 (2008).
7. W. W. Nichols, *Am. J. Hypertens.* **18** (1, Pt 2), 3S (2005).
8. K. Takazawa, N. Tanaka, M. Fujita, et al., *Hypertension* **32** (2), 365 (1998)
9. E. von Wörm, G. Östling, P. M. Nilsson, and P. Olofsson, *PLoS One* **10** (8), e0135659 (2015).
10. T. Otsuka, T. Kawada, M. Katsumata, and C. Ibuki, *Circ. J.* **70**, 304 (2006).
11. S. W. Ely, D. C. Sawyer, and J. B. Scott, *J. Physiol.* **332**, 427 (1982).

## The Effect of Short-Term Breath Holding on the Pulse Wave Velocity and Vascular Stiffness

K.V. Sobol, A.I. Burdygin, and V.P. Nesterov

*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences,  
prosp. Toreza 44, St. Petersburg, 194223 Russia*

Using a non-invasive piezopulsometric method, we studied a dynamic structure of the arterial pressure waveform under the influence of short-term hypoxia on the human cardiovascular system. The effect of short-term hypoxia was caused by a strained breath-hold during deep breath. The pulse wave velocity was reduced by 8% at the strained breath-hold. In our experiments, we observed a statistically significant decrease in arterial stiffness during breath holding.

*Keywords: cardiovascular system, arterial stiffness, pulse wave velocity, diagnostics, cardiohemodynamics, hypoxia, breath holding*