

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ С УЧЕТОМ ЛИМФАТИЧЕСКОГО ДРЕНАЖА

И. В. Шваб^{1,2}, В. В. Нимаев^{2,3}

¹ *Институт вычислительных технологий СО РАН, 630090, Новосибирск*

² *Новосибирский государственный университет, 630090, Новосибирск*

³ *Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии — филиал ИЦиГ СО РАН, 630060, Новосибирск*

УДК 517.968

Обменные процессы в организме состоят в постоянном перераспределении веществ между кровеносными капиллярами, окружающей тканью и лимфатическими капиллярами. В этой связи важны комплексные модели, учитывающие взаимосвязь процессов, происходящих во всех частях микроциркуляторного русла. В работе представлен один из подходов к построению математической модели обменных процессов, происходящих на микроциркуляционном уровне и включающих в себя следующие взаимосвязанные процессы: течение крови в капиллярах, транкапиллярный обмен, движение жидкости в интерстиции, обмен веществ между интерстициальной жидкостью и клетками ткани, дренаж в лимфатические капилляры. Изучение микроциркуляции позволяет лучше понять сложные взаимосвязанные процессы, обеспечивающие обмен веществ в организме, выявить причины возникновения патологий и предложить пути их лечения.

Ключевые слова: математическое моделирование, лимфатический дренаж, микроциркуляция

Введение

Одним из ключевых звеньев в работе сердечно-сосудистой системы является микроциркуляция, обеспечивающая транспорт биологических жидкостей на тканевом уровне и включающая в себя капиллярное кровообращение (движение крови по микрососудам капиллярного типа), обращение интерстициальной жидкости и веществ по межклеточным пространствам, ток лимфы по лимфатическим микрососудам.

Экспериментальные исследования обменных процессов на микроуровне позволяют производить измерения влияющих на микроциркуляторные процессы характеристик (таких, как геометрия и размеры капилляра, скорость течения крови в отдельном капилляре, объемная скорость транкапиллярного обмена и др.). Тем не менее исследование обменных процессов с помощью математического моделирования актуально, так как помогает ответить на многие возникающие в практической хирургии вопросы и позволяет выявить параметры, изменение которых вызвало данное расстройство в организме, оценить величину их отклонения от нормы, спрогнозировать результаты лечения тем или иным методом.

При моделировании обменных процессов на микроуровне необходимо учитывать множество взаимосвязанных явлений: движение крови по кровеносному капилляру, транкапиллярный обмен, движение жидкости в ткани, обменные процессы между клетками ткани и интерстициальной жидкостью, реабсорбция жидкости в кровеносные и лимфатические сосуды. В совокупности все эти процессы представляют чрезвычайно сложную для математического моделирования систему (см., например, работы [1–4]).

Следует отметить, что моделированием течения крови в капиллярах занимаются не одно десятилетие (см., например, работы [5–7]). Однако настоящая статья посвящена не моделированию течения крови в капиллярах, а моделированию микроциркуляторных процессов с учетом лимфатического дренажа жидкости из ткани. При математическом моделировании соответствующих явлений для целей оперативной хирургии важно описать и изучить накопление жидкости в интерстиции и образование отеков. Это отдельная математическая проблема, решить которую с помощью уже известных моделей течения крови в капиллярах

не представляется возможным. Новизна изложенных в работе результатов состоит в предложенной здесь математической модели, объединяющей в себе несколько разработанных ранее подмоделей [1–4]. Приведены также графические результаты тестовых расчетов, позволяющие сделать выводы о пригодности предложенной модели для дальнейших совместных исследований медиков и математиков в заданном направлении.

1 Модель

1.1 Основные уравнения

В дальнейшем будем рассматривать систему, состоящую из кровеносного капилляра, окружающей его ткани и расположенной в этой ткани начальной лимфатической системы [1]. В системе происходят следующие процессы: течение крови в кровеносном капилляре; фильтрация и реабсорбция жидкости через стенку кровеносного капилляра в окружающую ткань и из неё в капилляр; движение жидкости в ткани; дренаж жидкости из ткани в лимфатическую систему. При этом предполагаем, что все капилляры одинаковы по размеру, характеристикам течения жидкости и т. д. Нужно отметить, что существует три основных механизма трансапиллярного обмена: фильтрация, диффузия и активный (везикулярный) транспорт. На уровне микроциркуляторного русла, когда размер сосудов сравним с размером клеток крови, существенную роль начинает играть эффект уменьшения вязкости с увеличением скорости сдвига, и кровь начинает проявлять вязкоупругие свойства, которыми в крупных и средних сосудах можно пренебречь [2]. Указанные выше свойства отражены в выборе определяющих соотношений для описания крови. Плотность крови в микроциркуляционных процессах изменяется на десятки доли процента. Следовательно, можно сделать предположение, что кровь является практически несжимаемой жидкостью. В работе [4] показано, что при скоростях сдвига, характерных для течения крови в капиллярах, тензор напряжения ткани $\vec{\sigma} = \vec{\sigma}(t, r, x)$, давление в капиллярах $\vec{P}(t, r, x)$ и тензор скоростей деформации связаны соотношением

$$\sigma = f(\gamma)\gamma - PI. \quad (1)$$

Тензор скоростей деформации определяется по формуле:

$$\gamma = \frac{1}{2}(\nabla \mathbf{V} + \nabla \mathbf{V}^T), \quad (2)$$

где $\mathbf{V} = \mathbf{V}(t, r, x)$ — вектор скорости течения крови с аксиальной и радиальной компонентами. Скалярная функция $f(\gamma)$ определяется следующим равенством

$$f(\gamma) = C_1 e^{C_2 H + C_4 \frac{\chi}{H^2}} (\gamma)^{-C_3 H}, \quad (3)$$

где γ — скорость сдвига, H — показатель гематокрита, характеризующий содержание в крови форменных элементов (в норме 35–50%), χ — общее количество протеинов за исключением альбумина (в норме 1,5–4,0 г. на 100 мл.). Коэффициенты C_i , $i = 1, 2, 3, 4$, найдены эмпирически, сравнением с экспериментальными данными. Дополняют систему (1)–(2) уравнение движения крови в капилляре и уравнение неразрывности

$$\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + (\mathbf{V} \cdot \nabla) \mathbf{V} = \frac{1}{\rho} \nabla \sigma, \quad (4)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{V} = 0. \quad (5)$$

Кровь в микроциркуляторных процессах является жидкостью с высокой вязкостью. Поэтому отвечающими за инерционные силы членами можно пренебречь: они во много раз меньше сил трения. Биологическая ткань моделируется как пористый, упругий, изотропный матрикс или каркас, насыщенный жидкостью одного типа. Считается, что жидкость содержится в порах матрикса. Определяющее соотношение для ткани имеет следующий вид:

$$\vec{\sigma} = 2\mu\epsilon + \lambda eI + PI, \quad (6)$$

где λ , μ — константы Ламе для упругого каркаса, $\sigma = \sigma(t, r, x)$ — тензор напряжений ткани, $P = P(t, r, x)$ — давление жидкости в порах матрикса. Расширение твердой фазы $e = e(t, r, x)$ представляет собой дивергенцию смещения твердой фазы:

$$e = \nabla \cdot \mathbf{U}. \quad (7)$$

Тензор малых деформаций $e = e(t, r, x)$ является симметричной формой градиента вектора смещения:

$$\varepsilon = \frac{1}{2}(\nabla \cdot \mathbf{U} + \nabla \cdot \mathbf{U}^T). \quad (8)$$

Уравнение равновесия имеет следующий вид:

$$\nabla \cdot \vec{\sigma} = 0. \quad (9)$$

Получим уравнение для смещения твердой фазы, выведенное Био. Подставляя (6) и (8) в (9), имеем

$$\mu \nabla \cdot (\nabla \mathbf{U} + (\nabla \mathbf{U})^T) + \lambda \nabla \cdot (\nabla \cdot \mathbf{U} \mathbf{I} - \nabla \cdot (\vec{P} \mathbf{I})) = 0, \quad (10)$$

$$\nabla(2\mu\varepsilon + \lambda e \mathbf{I} - \vec{P} \mathbf{I}) = 0, \quad (11)$$

$$\mu \cdot (\nabla(\nabla \mathbf{U} + \nabla(\nabla \mathbf{U})^T)) + \lambda \nabla(\nabla \cdot \mathbf{U} \mathbf{I}) - \nabla \vec{P} = 0. \quad (12)$$

Учитывая, что

$$\nabla(\nabla \mathbf{U})^T = \nabla(\nabla \cdot \mathbf{U}), \quad (13)$$

а также соотношение

$$\nabla \cdot (\nabla \cdot \mathbf{U} \mathbf{I}) = \nabla(\nabla \cdot \mathbf{U}), \quad (14)$$

получаем

$$\mu \nabla^2 \mathbf{U} + (\lambda + \mu) \nabla(\nabla \cdot \mathbf{U}) - \nabla \vec{P} = 0. \quad (15)$$

Взяв дивергенцию от левой и правой частей последнего уравнения, имеем

$$\mu \nabla^2 e + (\lambda + \mu) \nabla^2 e - \nabla^2 \vec{P} = 0, \quad (16)$$

$$(\lambda + 2\mu) \nabla^2 e = \nabla^2 \vec{P}. \quad (17)$$

Пусть Φ — объемная доля жидкости в недеформированной ткани, называемая пористостью; $u = u(t, r, x)$ — скорость течения интерстициальной жидкости. Запишем закон сохранения массы для ткани

$$\nabla \cdot ((1 - \Phi) \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} + \Phi u) = 0, \quad (18)$$

$$\nabla \cdot (\frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} + \Phi(u - \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t})) = 0. \quad (19)$$

Будем считать, что $\Phi = \text{const}$ и $\frac{d\mathbf{U}}{dt} = \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t}$. Так как $\nabla \cdot \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} = \frac{\partial e}{\partial t}$, из (19) получим

$$\frac{\partial e}{\partial t} + \Phi(\nabla \cdot u - \frac{\partial e}{\partial t}) = 0. \quad (20)$$

Закон Дарси связывает относительную скорость течения интерстициальной жидкости в твердой фазе и градиент давления с помощью соотношения

$$\Phi(\mathbf{u} - \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t}) = -K \nabla \vec{P}, \quad (21)$$

где K — коэффициент проницаемости ткани. Из уравнения (21) следует, что в порах матрикса градиент давления жидкости пропорционален скорости течения интерстициальной жидкости. Взяв градиент от (21), получим

$$\Phi(\nabla \cdot \mathbf{u} - \frac{\partial e}{\partial t}) = -K \nabla^2 \vec{P}. \quad (22)$$

Подставляя (17) в (22), имеем

$$\Phi(\nabla \cdot \mathbf{u} - \frac{\partial e}{\partial t}) = -K(\lambda + 2\mu) \nabla^2 e, \quad (23)$$

или

$$\frac{\partial e}{\partial t} = K(\lambda + 2\mu) \nabla^2 e. \quad (24)$$

Для того чтобы учесть отток жидкости из ткани за счет лимфатического дренажа, следует в правую часть уравнения (24) добавить отвечающее за дренаж жидкости слагаемое

$$\nabla \cdot (\Phi \mathbf{u} + (1 - \Phi) \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t}) = -J_L. \quad (25)$$

Здесь $J_L = J_L(t, r, x)$ — объемный поток лимфы, дренируемой из ткани в лимфатическую систему. Окончательно получаем следующую систему дифференциальных уравнений:

$$(\lambda + 2\mu) \nabla^2 e = \nabla^2 \vec{P}, \quad (26)$$

$$\frac{\partial e}{\partial t} = K(\lambda + 2\mu) \nabla^2 e + J_L. \quad (27)$$

Функция, отвечающая за лимфатический дренаж, может быть выбрана различными способами [3], [4]. На основе экспериментальных данных о лимфатической системе в данной работе объемный поток J_L поступающей в лимфатическую систему жидкости задается в виде функции от координат и времени. Функционирование артериол и лимфатических капилляров тесно связано. Поэтому зависимость лимфатического дренажа от времени можно согласовать с изменением давления в артериоле (на артериальном конце капилляра). В кровеносный капилляр кровь поступает из артериолы. По мере наполнения капилляра кровью происходит увеличение давления на артериальном конце капилляра. При этом артериола сжимается, а соседний с ней лимфатический капилляр расширяется, действуя как насос и забирая в себя тканевую жидкость. Через некоторое время после открытия прекапиллярного сфинктера давление на артериальном конце капилляра и в артериоле выравнивается и перестает изменяться. При этом артериола перестанет сужаться и расширение лимфатического капилляра прекратится, что приводит к затуханию лимфатического дренажа. На основе этих наблюдений зависимость лимфатического дренажа от времени и координат можно задавать, согласуя ее с законом изменения давления на артериальном конце капилляра. Пусть давление на артериальном конце кровеносного капилляра изменяется со временем как гармоническая функция, т. е. имеет вид

$$P(t) = P_v + (P_a - P_v) \frac{1 - \cos \frac{2\pi}{T} t}{2}. \quad (28)$$

Тогда объемный поток жидкости, дренирующий в лимфосистему, задается следующим соотношением

$$J_L(r, t) = C_1(r - R_c)^{C_2} e^{C_3(r - R_c)} \frac{1 - \cos \frac{2\pi}{T} t}{2}. \quad (29)$$

Здесь T — продолжительность одного обменного цикла, R_c — радиус капилляра, P_a и P_v — давление на артериальном и венозном концах капилляра соответственно. Из формулы (29) следует, что непосредственно у кровеносного капилляра лимфатический дренаж равен нулю, затем достигает максимума и затухает по мере дальнейшего удаления от кровеносного капилляра. Коэффициенты C_i , $i = 1, 2, 3$, задают вид графика J_L и расположение на нем точек максимума и перегиба.

2 Численный метод

Для численных расчетов используется модель представительного капилляра в цилиндрической системе координат (r, θ, x) (рис. 1): r — радиальная координата, x — аксиальная. В силу осевой симметрии капилляра величины не зависят от угла поворота θ . При этом предполагается, что с левой стороны от капилляра располагается питающая его артериола, а с правой — венола. Начало координат располагается в центре капилляра на его артериальном конце. Давление и скорость течения жидкости в капилляре и ткани, а также зависящие от них величины, рассматриваются как функции времени и двух пространственных координат.

3 Результаты

На рис. 2 представлена зависимость от давления интерстициальной жидкости относительного лимфооттока (отношение полученного лимфооттока к осредненному значению, равному 0,2 мм/сек). Можно увидеть, что при более отрицательном давлении (по сравнению с нормой — 6 мм. рт. ст.) интерстициальной жидкости наблюдается низкий уровень лимфотока. Затем по мере увеличения давления до 0 мм рт. ст. (атмосферное

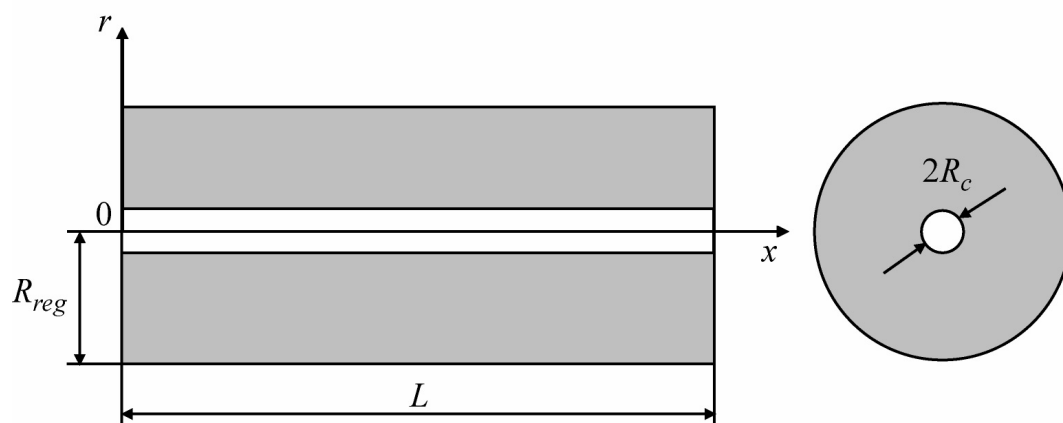


Рис. 1: Модель представительного капилляра: R_c — радиус капилляра, L — длина капилляра

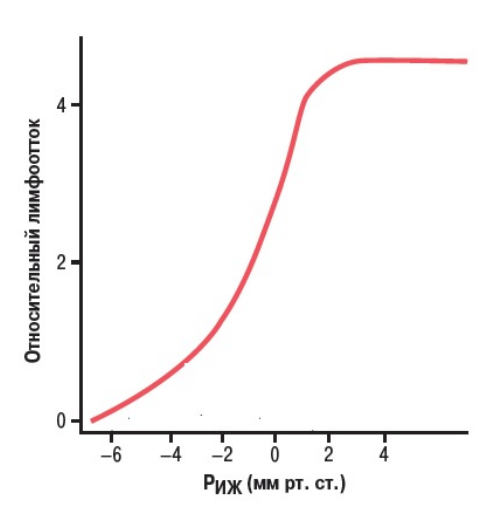


Рис. 2: Зависимость лимфооттока от давления интерстициальной жидкости

давление) отток лимфы увеличивается в 20 раз. При увеличении давления интерстициальной жидкости до 1–2 мм рт. ст. дальнейшее увеличение лимфооттока прекращается. Это объясняется тем, что увеличение давления интерстициальной жидкости вызывает не только поступление жидкости в лимфатические капилляры, но также и сдавливание лимфатических сосудов, затрудняя отток лимфы. При высоком давлении эти два фактора почти полностью уравнивают друг друга. Лимфатический ток при этом достигает максимальной величины, что отражено в виде плато в верхней части кривой на рис. 2.

На рис. 3 представлены изменения объема и давления интерстициальной жидкости при ступенчатом изменении давления в капилляре. Отношение величин V/P_i влияют на скорость, с которой система переходит в устойчивое состояние. Расчеты показали, что увеличение объемной скорости фильтрации жидкости из капилляра достигается за счет увеличения артериального или уменьшения венозного давления, увеличения радиуса капилляра (а соответственно, и площади обмена между капилляром и тканью) и проницаемости стенки капилляра. Причем наибольшее влияние оказывают последние два параметра. Так, изменение на порядок гидравлической проницаемости стенки приводит к изменению на порядок объемной скорости фильтрации жидкости. Кроме того, изменение онкотического давления, пористости и проницаемости ткани практически не влияет на объемную скорость фильтрации жидкости.

Из проведенных расчетов можно сделать вывод, что лимфатический дренаж происходит более интенсивно на артериальном конце капилляра. Таким образом, задавая лимфатический дренаж как функцию координаты, можно учесть реальное расположение лимфатических капилляров в микроциркуляторном русле (вблизи артериального конца кровеносного капилляра). Изменение характеристик ткани и кровеносного

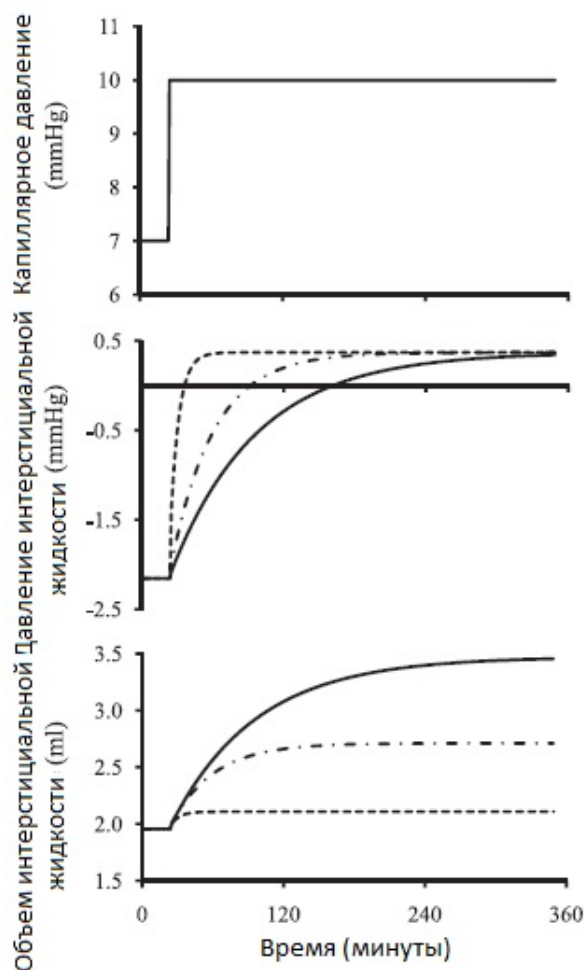


Рис. 3: Изменение объема и давления интерстициальной жидкости при изменении давления в капилляре

капилляра в случае учета лимфатического дренажа приводит к изменению среднего давления в ткани. К увеличению давления приводит увеличение пористости и уменьшение влажностепроводимости ткани, а также увеличение радиуса и гидравлической проницаемости стенки кровеносного капилляра. Расширение зоны активного лимфатического дренажа и увеличение максимального значения приводят к уменьшению среднего давления и увеличению объемной скорости фильтрации жидкости. Таким образом, более интенсивный лимфатический дренаж способствует ускорению обменных процессов. При дальнейшем увеличении лимфатического дренажа характер распределения давления в ткани меняется и преобладающим процессом становится фильтрация жидкости в ткань.

Заключение

В работе построена математическая модель микроциркуляторных процессов, описывающая взаимосвязанные процессы, происходящие в кровеносном капилляре и окружающей ткани с учетом лимфатического дренажа жидкости из ткани. С помощью предложенной модели получены зависимость лимфооттока от давления интерстициальной жидкости и изменение объема и давления интерстициальной жидкости от скачка давления в капилляре. Показано, что наличие лимфатического дренажа снижает давление в ткани и приводит к интенсификации обменных процессов. Следовательно, лимфатическая система оказывает существенное влияние на такие параметры микроциркуляции, как регуляция белков в интерстициальной жидкости, ее объем и давление.

Список литературы

- [1] Krogh, A. E. The movement of fluid through the human capillary wall in relation to venous pressure and to the colloid osmotic pressure of the blood / A.E. Krogh, E.M. Landis, A.H. Turner // J. Clin. Invest. — 1932. — V. 11. — P. 63–95.
- [2] Kucaba-Pietal, A. Blood as Complex Fluid, Flow of Suspensions / A. Kucaba-Pietal // Blood Flow Modelling and Diagnostics: Advanced Course and Workshop. Warsaw, June 20-23, 2005. Lecture notes. — Warsaw, 2005. P. 9–30.
- [3] Swartz, M. A. Mechanics of interstitial-lymphatic fluid transport: theoretical foundation and experimental validation / M.A. Swartz, A. Kaipainen, P.A. Netti // Journal of Biomechanics. — 1999. — P. 1297–1307.
- [4] Shabrykina, N. S. Biomechanical Models of Microcirculation and Extravascular Fluid Exchange / N.S. Shabrykina, Y.I. Nyashin, M.Y. Nyashin // Proceedings of the Euro Summer School on Biorheology. Sofia: Demetra Ltd, 2004. — P. 62–68.
- [5] Воропаева О. Ф., Шокин Ю. И. Численное моделирование в медицине: некоторые постановки задач и результаты расчетов // Вычислительные технологии. — 2012. — Т.17. — № 4. — С. 29–55.
- [6] Киселев И. Н., Семисалов Б. В., Бибердорф Э. А., Шарипов Р. Н., Блохин А. М., Колпаков Ф. А. Модульное моделирование сердечно-сосудистой системы человека // Матем. биология и биоинформ., 7:2 (2012), С. 703–736.
- [7] Михайлова А. В., Черевко А. А., Чупахин А. П., Кривошапкин А. Л., Орлов К. Ю. Построение гемодинамической модели по экспериментальным клиническим данным // Доклад на Международной конференции по дифференциальным уравнениям и динамическим системам, 8 июля 2014 г.

*Ирина Васильевна Шваб — к.т.н., науч.сотр. Института
вычислительных технологий СО РАН; Новосибирский государственный университет;
e-mail: Schwab_Irina@mail.ru;*

*Вадим Валерьевич Нимаев — д.м.н., зав. лаб. Научно-исследовательского института клинической и
экспериментальной лимфологии — филиала ИЦиГ СО РАН; Новосибирский государственный университет;
e-mail: nimaev@gmail.com.*

Дата поступления — 31 мая 2017 г.