

УДК 531/534: [57+61]

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫХ ПРОЦЕССОВ

Н.С. Шабрыкина

Кафедра теоретической механики Пермского государственного технического университета, Россия, 614990, Пермь, Комсомольский проспект, 29а, e-mail: sns@theormech.pstu.ac.ru

Аннотация. Доставка питательных веществ к органам и тканям организма человека, а также удаление продуктов обмена осуществляется с помощью кровеносной и лимфатической систем. Обменные процессы происходят на микроциркуляционном уровне и включают в себя следующие взаимосвязанные процессы: течение крови в капиллярах, транскапиллярный обмен, движение жидкости в интерстиции, обмен веществ между интерстициальной жидкостью и клетками ткани, дренаж в лимфатические капилляры. В данной статье представлена математическая модель описанных выше процессов.

Ключевые слова: микроциркуляция, лимфатический дренаж, математическое моделирование.

Введение

Как известно, доставка питательных веществ и удаление отходов из тканей организма происходят с помощью циркуляции крови по крупным кровеносным сосудам и обмена веществ на микроуровне между кровеносными капиллярами и клетками окружающей ткани.

На микроциркуляционный транспорт оказывают сильное влияние структура капиллярной стенки и интерстициального матрикса. Изменения их свойств играют важную роль в возникновении и развитии ряда серьезных заболеваний. Так, повышенная проницаемость капилляра, развивающаяся при диабете и отеке сердца, ведет к развитию остеоартрита. Изменение проницаемости сосудов и свойств интерстициального матрикса играет ведущую роль в физиологическом отклике на ожоги и формирование отеков. Кроме того, изменение таких параметров микроциркуляции, как давление в кровеносных капиллярах, интерстиции и лимфатических капиллярах, влияет на доставку лекарств к пораженной области. Все это делает проблему изучения и моделирования микроциркуляции и транскапиллярного массопереноса актуальной научно-практической задачей, занимающей умы ученых различных областей в течение последнего века.

Теоретическое изучение процессов, происходящих в микроциркуляторном русле, началось в конце 19 века с работ Старлинга [12]. К настоящему времени разработано большое количество моделей, описывающих течение крови в капиллярах, и моделей ткани, без учета их взаимосвязи с сосудистой системой [16]. Однако суть обменных процессов в организме состоит в постоянном перераспределении веществ

между кровеносным капилляром, окружающей тканью и лимфатическими капиллярами. Значит, для их адекватного описания необходимо строить комплексные модели, учитывающие взаимосвязь процессов, происходящих во всех частях микроциркуляторного русла.

Большинство комплексных моделей обменных процессов относятся к так называемым «балансовым» моделям [3, 6, 9, 15]. В этих моделях рассматривается изменение во времени интегральных характеристик (потоков), описывающих перераспределение жидкости между различными частями микрососудистого русла или целого органа и даже организма. В качестве таких частей могут выступать кровеносная система, лимфатическая система, интерстициальное и клеточное пространства. Основой для построения таких моделей служит закон сохранения массы и различные предположения о зависимости потока жидкости из одного отдела системы в другой от разности давлений и концентраций веществ в этих отделах. Минусом таких моделей является недостаточное теоретическое обоснование выбираемых зависимостей и излишняя усредненность получаемых результатов.

Другой подход используется в работе [2]. Авторами ставится краевая задача для течения жидкости в капилляре и ткани. При этом кровь считается ньютоновской жидкостью, а течение жидкости в ткани происходит по закону Дарси. Эти предположения, а также отсутствие учета лимфатического дренажа являются основными недостатками данной модели.

Лимфатический дренаж жидкости из ткани учитывается в модели, представленной в работах [10, 11]. Здесь ткань моделируется как пороупругая среда, состоящая из твердого каркаса с порами, заполненными жидкостью. Пороупругая модель описывает поведение ткани гораздо лучше, чем закон Дарси. Кроме того, в работе [10] исследуется околососудистое течение жидкости. При этом рассматривается одиночный кровеносный капилляр, который моделируется как жесткая цилиндрическая трубка постоянного диаметра, окруженная пороупругой средой (интерстициальным матриксом). Также предполагается отсутствие взаимодействия соседних сосудов, отсутствие аксиальных градиентов давления и постоянство гидравлической проницаемости стенки сосуда и интерстициального матрикса. При этом считается, что давление в капилляре может зависеть только от времени.

Таким образом, в данной модели давление в капилляре не зависит от пространственных переменных, а давление в ткани изменяется только в радиальном направлении. Эти предположения накладывают существенные ограничения на эффекты, которые можно описать с помощью данной модели.

Давление внутри капилляра существенно изменяется в аксиальном направлении (разница давлений на артериальном и венозном концах капилляра составляет порядка 20 мм рт. ст. [7]). При этом разность гидростатического давления в капилляре и результирующего онкотического давления на артериальном конце сосуда обычно превышает давление в окружающей ткани, а на венозном – наоборот. Согласно гипотезе Старлинга это приводит к фильтрации жидкости и растворенных веществ из капилляра в ткань на артериальном конце и реабсорбции жидкости из ткани обратно в капилляр на венозном. При этом фильтрация и реабсорбция изменяют давление в ткани, т.е. в ткани появляется аксиальный градиент давления, а значит и аксиальное течение жидкости, которое наряду с радиальной составляющей течения вносит существенный вклад в обменные процессы в ткани. Кроме того, аксиальное течение жидкости в ткани влияет на изменение интерстициального давления, что, в свою очередь, оказывает воздействие на транкапиллярное течение жидкости. Из вышесказанного следует, что исследуемые величины (интерстициальное давление,

скорость жидкости в ткани и т.д.) существенно зависят как от времени, так и от двух пространственных переменных (радиальной и аксиальной).

Особенность представляемой здесь модели состоит в том, что предлагается формулировка краевой задачи, описывающей взаимосвязанные процессы, происходящие в кровеносном капилляре и окружающей ткани с учетом лимфатического дренажа жидкости из ткани. Новизна предлагаемой модели состоит в следующем:

1. Рассматривается течение неньютоновской жидкости по кровеносному капилляру и процессы, происходящие в окружающей капилляр ткани, которая моделируется как пороупругая среда. Эти две задачи связаны с помощью граничных условий, основанных на гипотезе трансвакулярного обмена Старлинга.
2. Давление и скорость течения жидкости в капилляре и ткани, смещение твердой фазы ткани и зависящие от них величины рассматриваются как функции времени и двух пространственных координат, что позволяет учитывать сложные взаимосвязанные обменные процессы в микроциркуляторном русле.

Используемые допущения и исследуемая область

В моделях микроциркуляции обычно предполагается, что все капилляры в органе одинаковы по размеру, характеристикам течения жидкости и т.д. Поэтому можно рассматривать один представительный капилляр. Модель одного капилляра, введенная Крохом [13], является простейшей моделью и включает в себя прямой капилляр (радиуса R_c и длиной L) и концентрически окружающую его тканевую мантию (рис. 1). Будем считать, что окружающая капилляр тканевая мантия достаточно велика, так что на ее внешней границе можно пренебречь деформацией материала и течением жидкости. При этом считается, что на границах между соседними тканевыми областями, принадлежащими различным капиллярам, обмена не происходит.

Кроме того, будем считать, что в ткани расположены лимфатические капилляры, которые служат дополнительными путями дренажа жидкости из ткани.

Таким образом, рассматривается система, состоящая из кровеносного капилляра, окружающей его ткани и начальной лимфатической системы, расположенной в этой ткани.

В данной системе происходят следующие процессы:

3. течение крови в кровеносном капилляре,
4. фильтрация и реабсорбция жидкости через капиллярную стенку в окружающую ткань и из неё,
5. движение жидкости в ткани,
6. дренаж жидкости из ткани в лимфатическую систему.

При описании фильтрации и реабсорбции жидкости через стенку кровеносного капилляра не учитывается изменение концентрации веществ, содержащихся в различных частях системы, т.е. онкотическое давление в капилляре и ткани считается постоянным. Такое предположение является достаточно сильным упрощением реально происходящих процессов, поскольку диффузия играет значительную роль при обмене веществ. Но учет диффузионных процессов значительно усложняет модель, поэтому на данном этапе влияние этих процессов не рассматривается.

Все процессы являются нестационарными. Моментом начала отсчета времени считается момент поступления новой порции крови в кровеносный капилляр.

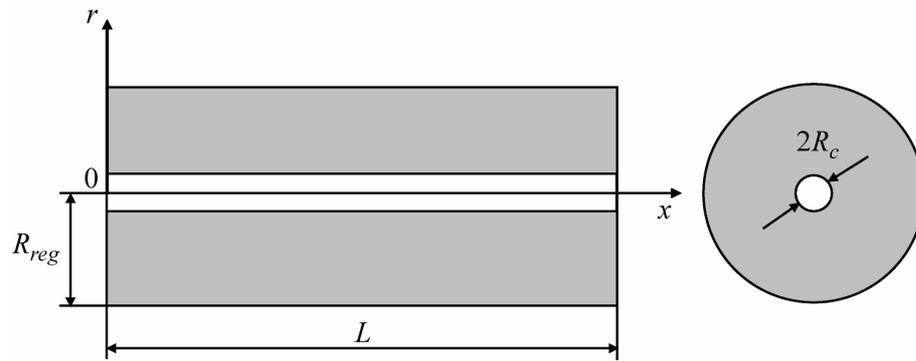


Рис. 1. Модель представительного капилляра: R_c – радиус капилляра, R_{reg} – радиус рассматриваемой области, L – длина капилляра

Для описания представленной области введем цилиндрические координаты (r, θ, x) (рис. 1): r – радиальная координата, x – аксиальная, в силу осевой симметрии задачи величины не будут зависеть от угла поворота θ . Начало координат располагается в центре капилляра на его артериальном конце.

Определяющие соотношения

Определяющие соотношения для кровеносного капилляра. Запишем определяющие соотношения для течения крови в капилляре. Известно, что кровь является неньютоновской жидкостью. Существует более десятка определяющих соотношений для крови, большая часть из которых является модификацией либо модели Кассона, либо степенного закона. Сравнения с экспериментальными данными показывают, что при низких скоростях сдвига (для течения крови в капиллярах 0–450 1/с) одной из лучших является модель, предложенная авторами работы [1]. Ее определяющее соотношение имеет вид:

$$\boldsymbol{\sigma} = f(\gamma_i)\boldsymbol{\gamma} - P\mathbf{I}, \quad (1)$$

где $\boldsymbol{\sigma}$ – тензор напряжений, γ_i – скорость сдвига, $P = P(t, r, x)$ – давление в капилляре, \mathbf{I} – единичный тензор. Тензор скоростей деформации $\boldsymbol{\gamma}$ определяется по формуле

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

где $\mathbf{V} = \mathbf{V}(t, r, x)$ – вектор скорости с аксиальной и радиальной компонентами v_x и v_r , соответственно,

Скалярная функция $f(\gamma_i)$ определяется следующим образом:

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

где H – гематокрит (в норме 35–50%), a – общее количество протеинов за исключением альбумина (в норме 1,5–4,0 г на 100 мл). Коэффициенты $C_i, i=1..4$ найдены эмпирически, сравнением с экспериментальными данными. Скорость сдвига γ_i представляет собой скалярную характеристику течения, которая определяется по формуле:

$$\gamma_i = \sqrt{2} \sqrt{I_1^2 - 2I_2} = \sqrt{2\gamma_{ij}\gamma_{ij}}, \quad (4)$$

где I_1 и I_2 – первый и второй инварианты тензора γ , а γ_{ij} – компоненты этого тензора.

Запишем уравнение движения для крови в капилляре и уравнение неразрывности:

$$\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + (\mathbf{V} \cdot \nabla) \mathbf{V} = \frac{1}{\rho} \nabla \cdot \boldsymbol{\sigma}, \quad (5)$$

$$\nabla \cdot \mathbf{V} = 0, \quad (6)$$

где ρ – плотность жидкости.

Определяющие соотношения для ткани. Медленное течение жидкости через твердую пористую среду адекватно описывается законом Дарси. Но при течении через деформируемую пористую среду силы, связанные с течением, деформируют среду, что, в свою очередь, влияет на течение. Таким образом, требуются более сложные модели для описания взаимодействия между пористым твердым матриксом и жидкостью.

Первые работы, связанные с течением в деформируемых пористых материалах, которые впоследствии вылились в теорию деформации пороупругого тела под действием нагрузки, принадлежат Био [14]. Впоследствии взаимосвязь течения жидкости и деформации твердого тела стала использоваться для моделирования биологических мягких тканей.

Рассматриваемая здесь биологическая ткань моделируется как пористый, упругий, изотропный матрикс или каркас, насыщенный интерстициальной жидкостью одного типа. Считается, что жидкость содержится в порах матрикса.

Модель Био включает линейные определяющие соотношения для упругого каркаса, закон Дарси для течения жидкости в пористой среде и закон сохранения количества движения в применении к каркасу и интерстициальной жидкости [5].

Считается, что ткань подчиняется линейному определяющему соотношению:

$$\bar{\boldsymbol{\sigma}} = 2\mu \boldsymbol{\varepsilon} + \lambda e \mathbf{I} - \bar{P} \mathbf{I}, \quad (7)$$

где $\bar{\boldsymbol{\sigma}}$ – тензор напряжений для ткани, λ и μ – константы Ляме для упругого каркаса, $\bar{P} = \bar{P}(t, r, x)$ – давление жидкости в порах.

Расширение твердой фазы e есть дивергенция смещения твердой фазы $\mathbf{U} = \mathbf{U}(t, r, x)$:

$$e = \nabla \cdot \mathbf{U}. \quad (8)$$

Тензор малых деформаций $\boldsymbol{\varepsilon}$ является симметричной частью градиента вектора смещения:

$$\boldsymbol{\varepsilon} = \frac{1}{2} (\nabla \mathbf{U} + \nabla \mathbf{U}^T). \quad (9)$$

Уравнение равновесия имеет вид:

$$\nabla \cdot \bar{\boldsymbol{\sigma}} = 0. \quad (10)$$

Преобразовав уравнения (7)-(10), можно связать давление в порах ткани и расширение твердой фазы:

$$(\lambda + 2\mu) \nabla^2 e = \nabla^2 \bar{P}. \quad (11)$$

В классической теории Био считается, что жидкость не может вводиться в ткань и удаляться из ткани. Чтобы учесть удаление жидкости из ткани за счет лимфатического дренажа, следует вместо уравнения сохранения массы, которое используется в теории Био, записать уравнение неразрывности [10]:

$$\nabla \cdot \left(\phi \mathbf{u} + (1 - \phi) \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} \right) = -J_v, \quad (12)$$

где ϕ – объемная доля жидкости в ткани (пористость), которая считается постоянной по времени и координате, $\mathbf{u} = \mathbf{u}(t, r, x)$ – скорость интерстициальной жидкости, $J_v = J_v(t, r, x)$ – лимфатический дренаж жидкости.

Относительная скорость интерстициальной жидкости в твердой фазе связана с градиентом давления законом Дарси:

$$\phi \left(\mathbf{u} - \frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} \right) = -K \nabla \bar{P}, \quad (13)$$

где $K = \text{const}$ – влажпроводимость ткани. Уравнение (13) означает, что градиент давления в поре связан с относительной скоростью интерстициальной жидкости по отношению к твердому каркасу.

Преобразовав уравнения (12), (13), можно получить закон изменения расширения твердой фазы:

$$\frac{\partial e}{\partial t} = K(\lambda + 2\mu) \nabla^2 e + J_v. \quad (14)$$

Таким образом, модифицированная модель Био описывается уравнениями (7)–(10), (12), (13), которые сводятся к следующим уравнениям относительно давления и деформации твердой фазы:

$$\begin{cases} (\lambda + 2\mu) \nabla^2 e = \nabla^2 \bar{P}, \\ \frac{\partial e}{\partial t} = K(\lambda + 2\mu) \nabla^2 e + J_v. \end{cases} \quad (15)$$

Условие транскапиллярного обмена. Важной особенностью микроциркуляторных процессов является наличие обмена жидкости и растворенных в ней веществ между кровеносным капилляром и окружающей его тканью. Этот транскапиллярный обмен описывается законом Старлинга [12], согласно которому скорость течения жидкости через капиллярную стенку пропорциональна разнице гидростатического и онкотического давления в кровеносном капилляре и в ткани. Таким образом, краевые условия на границе между областью кровеносного капилляра и тканевой областью имеют вид:

$$v_x = 0, \quad (16)$$

$$v_r = \phi L_p \left((P - \bar{P}) - P_o \right), \quad (17)$$

где L_p – гидравлическая проницаемость капиллярной стенки, P_o – результирующее онкотическое давление – разница между онкотическим давлением в капилляре и ткани (считается постоянным). Последнее условие представляет собой закон Старлинга [12] в предположении, что на обменные процессы между капилляром и тканью влияет только давление жидкости, наполняющей тканевый матрикс.

Методы решения и результаты

Представленные выше определяющие соотношения для течения крови в кровеносном капилляре, течения жидкости в ткани и деформации тканевого матрикса совместно с условиями транкапиллярного обмена позволяют найти характеристики течения в капилляре и ткани. Но решить такую задачу без каких-либо упрощающих предположений затруднительно. Поэтому далее будут представлены несколько упрощенных вариантов предложенной выше модели.

Радиальное нестационарное течение в ткани с учетом различных моделей лимфатического дренажа. Найдем решение для одномерного нестационарного случая, т.е. когда все неизвестные величины являются функциями от радиальной координаты r и времени t . При этом аксиальной координате x придается некоторое фиксированное значение, т.е. рассматривается поперечный срез представительного капилляра.

Если считать, что при отсутствии давления отсутствует и деформация ткани $e|_{\bar{P}=0} = 0$, а также, что $\left. \frac{de}{dr} \right|_{\frac{d\bar{P}}{dr}=0} = 0$, то из (11) следует, что $(\lambda + 2\mu)e = \bar{P}$ или $e = \frac{\bar{P}}{\lambda + 2\mu}$.

Подставляя это выражение в уравнение (14), получаем:

$$\frac{1}{\lambda + 2\mu} \frac{\partial \bar{P}}{\partial t} = K \nabla^2 \bar{P} + J_v. \quad (18)$$

Для решения этого уравнения необходимы начальные и граничные условия. Первое условие представляет собой условие отсутствия взаимодействия соседних тканевых цилиндров (нет изменения давления на границе рассматриваемой области).

$$\left. \frac{d\bar{P}}{dr} \right|_{r=R_{reg}} = 0. \quad (19)$$

Следующее условие получается из закона транкапиллярного течения Старлинга и задает поток на границе с кровеносным капилляром. При этом давление в кровеносном капилляре $P(t)$ является функцией от времени и описывает возрастание давления в кровеносном капилляре после открытия прекапиллярного сфинктера и поступления в капилляр свежей порции крови. Возможный вид этой функции для артериального конца капилляра приведен на рис. 3.

$$-\left. \frac{d\bar{P}}{dr} \right|_{r=R_c} = \frac{\phi L_p}{K} \left((P(t) - \bar{P}|_{r=R_c}) - P_o \right). \quad (20)$$

Последнее условие задает давление в ткани в начальный момент времени (момент начала поступления новой порции крови в кровеносный капилляр).

$$\bar{P}|_{t=0} = \bar{P}_{init}. \quad (21)$$

Уравнение (18) содержит член J_v , который представляет собой лимфатический дренаж жидкости из ткани. Лимфатический дренаж может быть учтен различными способами. Первый способ был предложен авторами работы [11] и описывает распределенный дренаж жидкости из ткани, пропорциональный разности давления в ткани и начальном лимфатическом русле:

$$J_v = \beta(\bar{P} - P_l), \quad (22)$$

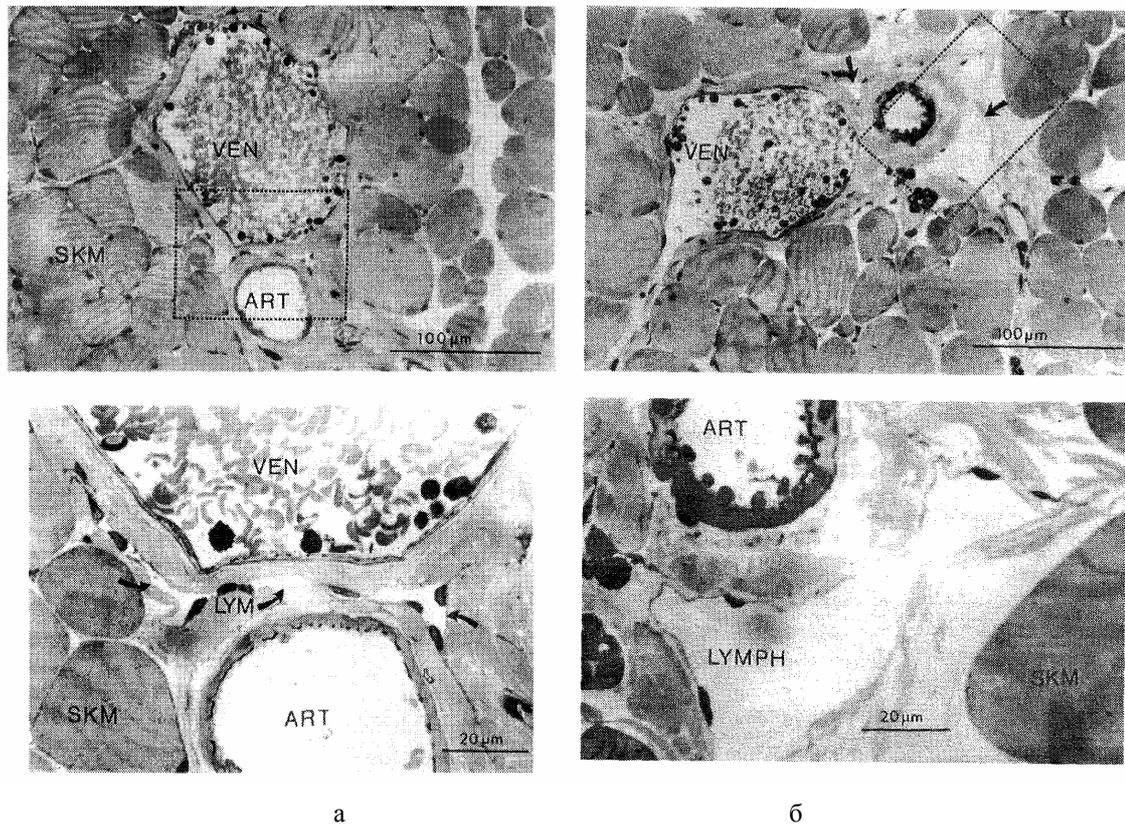


Рис. 2. Гистологический срез лимфатического капилляра в скелетной мышце крысы до (а) и после (б) сжатия соседней артериолы [8]

где P_l – давление в начальном лимфатическом русле, β – эффективная проводимость стенок лимфатических капилляров.

Описанный выше способ учета лимфатического дренажа имеет ряд недостатков:

1. не учитывается реальное расположение лимфатических капилляров (считается, что они распределены так, что обеспечивают равномерный дренаж по всей рассматриваемой области);
2. давление в начальном лимфатическом русле P_l не постоянно [7, 8] и его измерение затруднено, поэтому данные о величине P_l в литературе крайне разнородны;
3. может возникнуть ситуация течения жидкости из лимфатического капилляра в ткань (в случае, когда давление в ткани меньше, чем в капилляре), которая не реализуется в действительности.

В данной работе предлагается другой способ описания лимфатического дренажа, основанный на морфологических и экспериментальных данных, описанных в работе [8]. Этот способ состоит в непосредственном задании объемного потока жидкости, поступающего в лимфатическую систему, в виде функции от координат и времени.

Начальные лимфатические капилляры расположены рядом с артериолами и окружены коллагеновыми волокнами (рис. 2). При этом они находятся в непосредственной близости от гладких мышц артериол и соединены с нервными волокнами, которые сопровождают артериолу. Начальные лимфокапилляры часто зажаты между гладкими мышцами артериол и их парных венул, а они, в свою очередь, расположены между мышечными волокнами. Такое расположение приводит к тесной взаимосвязи между расширением и сжатием артериолы и соседнего лимфатического капилляра.

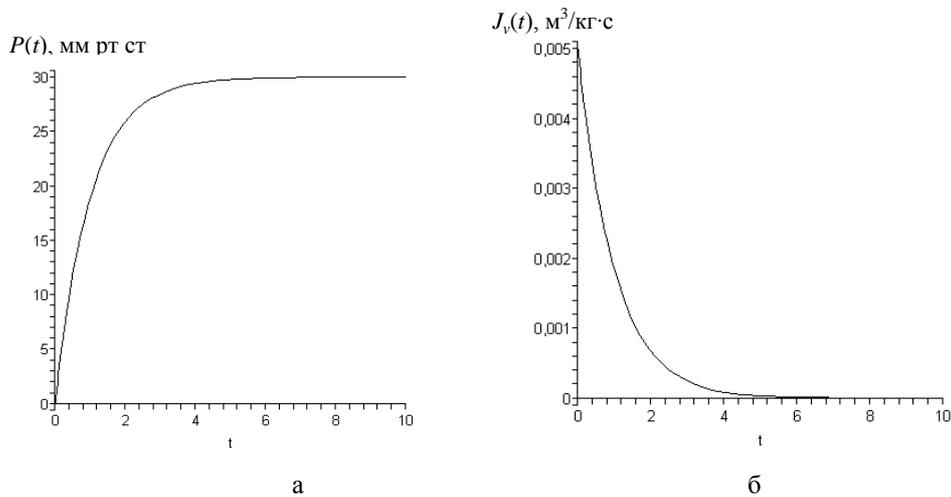


Рис. 3. Зависимость давления на артериальном конце кровеносного капилляра от времени (а) и зависимость лимфатического дренажа от времени (б)

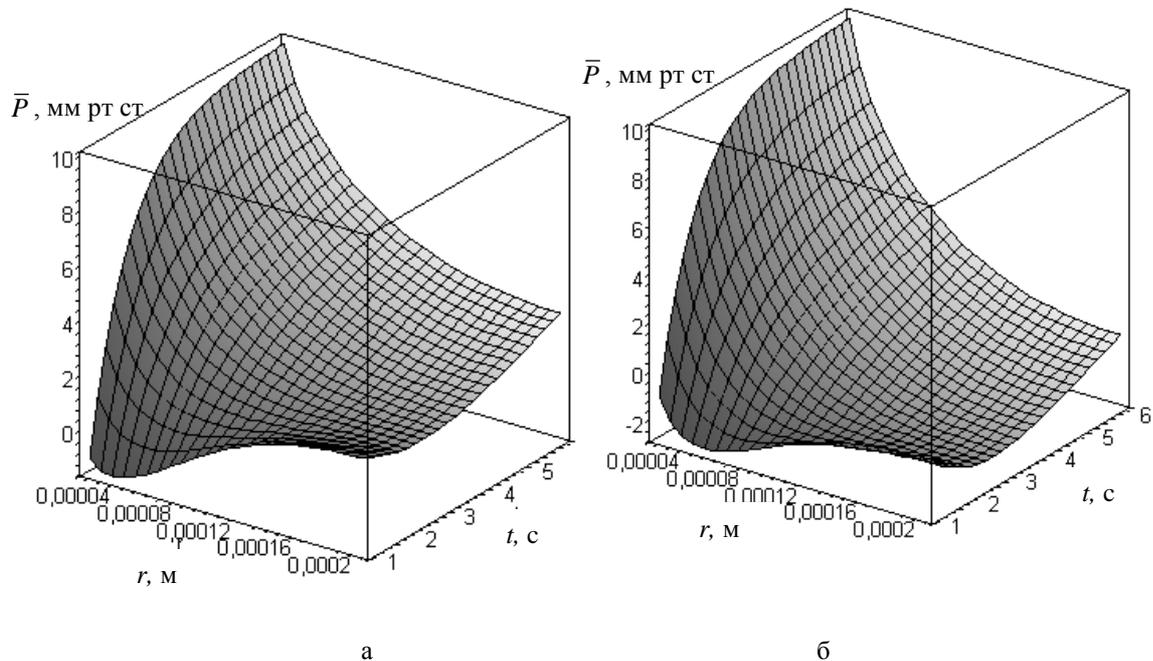


Рис. 4. Зависимость давления в ткани от координаты и времени для распределенного (а) и локализованного (б) лимфатического дренажа

Интересным свойством лимфатического дренажа является зависимость скорости течения лимфы от движения ткани. В покоей ткани скорость движения лимфы достаточно мала, но различные формы движения приводят к увеличению течения лимфы. Поскольку артериолы и лимфокапилляры располагаются попарно и связаны друг с другом, периодическое расширение артериол ведет к сжатию соседнего лимфокапилляра и наоборот: уменьшение диаметра артериолы в ходе фазы уменьшения давления ведет к расширению соседнего лимфокапилляра (рис. 2).

На основе приведенных выше данных можно задать зависимость лимфатического дренажа J_v от времени, не связывая его с разницей давления между интерстицием и лимфатическим капилляром.

Таблица

Используемые значения физиологических параметров [9–11]

Параметр	Обозначение	Значение	Единицы измерения
Влагопроводимость ткани	K	$1,5 \cdot 10^2$	мкм ² /с·мм рт.ст.
Гидравлическая проницаемость стенки кровеносного капилляра	L_p	$3,6 \cdot 10^{-3}$	мкм/с·мм рт.ст.
Проводимость стенок лимфатических капилляров	β	$4,13 \cdot 10^{-5}$	м ² /с·мм рт.ст.
Пористость ткани	ϕ	0,2	
Радиус капилляра	R_c	10	мкм
Длина капилляра	L	600	мкм
Радиус рассматриваемой тканевой области	R_{reg}	200	мкм
Давление на артериальном конце капилляра	P_a	32,5	мм рт.ст.
Давление на венозном конце капилляра	P_v	14	мм рт.ст.
Онкотическое давление	P_o	23	мм рт.ст.
Давление в начальном лимфатическом русле	P_l	1	мм рт.ст.

Поскольку функционирование лимфатических капилляров и артериол связано, зависимость лимфатического дренажа от времени можно связать с изменением давления в артериоле (а значит, и на артериальном конце капилляра). Кровь в кровеносный капилляр поступает из артериолы, поэтому 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 перестает сужаться и расширение лимфатического капилляра прекращается, что приводит к затуханию лимфатического дренажа. На основе этих соображений можно задавать зависимость $J_v(t)$, связывая ее с законом изменения давления на артериальном конце капилляра $P(t)$.

Уравнение (18) с краевыми условиями (19)–(21) было решено численно с помощью математического пакета *Maple 9.5* [4]. Рассматривался артериальный конец кровеносного капилляра ($x = 0$). Используемые при решении константы приведены в таблице.

На рис. 4 показано распределение давления в ткани на артериальном конце капилляра при двух способах учета лимфатического дренажа. С учетом приведенных выше рассуждений были выбраны следующие законы: для распределения давления на

артериальном конце кровеносного капилляра $P(t) = 30(1 - e^{-t})$ мм. рт. ст (рис. 3а) и для объемного потока жидкости, дренирующегося в лимфосистему, $J_v(t) = 5 \cdot 10^{-3} e^{-t}$ м³/кг·с (рис. 3б). Коэффициент пропорциональности в последнем выражении выбран с учетом данных об объеме потока лимфы, приведенных в [8].

Видно, что при втором способе описания (рис. 4б) лимфатический дренаж на артериальном конце капилляра происходит более интенсивно, чем в первом случае, особенно в начале рассматриваемого временного промежутка. С физиологической точки зрения такая ситуация более благоприятна, т.к. более интенсивный лимфатический дренаж тканевой жидкости на артериальном конце (где нет других способов удалить излишнюю жидкость из ткани) способствует предотвращению образования отеков.

Таким образом, предлагаемый здесь способ описания лимфатического дренажа имеет следующие преимущества:

1. задавая лимфатический дренаж как функцию координаты, можно учесть реальное расположение лимфатических капилляров в микроциркуляторном русле (около артериолы, т.е. вблизи артериального конца кровеносного капилляра);
2. объемный поток лимфы в начальном лимфатическом русле экспериментально определить проще, чем давление в лимфатическом капилляре.

Двумерная стационарная модель течения в ткани. Рассмотрим стационарное течение жидкости в ткани, окружающей кровеносный капилляр, без учета лимфатического дренажа. В отличие от предыдущих постановок, будем рассматривать не отдельный тканевый цилиндр, а бесконечную тканевую область, окружающую одиночный кровеносный капилляр.

Так как задача стационарная, то из уравнения (14) получим:

$$\nabla^2 e = 0. \quad (23)$$

Подставляя (23) в уравнение (11), получаем уравнение для давления:

$$\nabla^2 \bar{P} = 0. \quad (24)$$

Сформулируем краевые условия для этой задачи. Поскольку стенки артериолы и венулы считаются непроницаемыми, значит, в ткани нет аксиального течения при $x = 0$ и $x = L$. Согласно закону Дарси (13), из отсутствия течения следует отсутствие градиента давления в этом направлении. Таким образом, имеем условия на боковых

границах рассматриваемой области $\left. \frac{\partial \bar{P}}{\partial x} \right|_{x=0} = 0$ и $\left. \frac{\partial \bar{P}}{\partial x} \right|_{x=L} = 0$.

Кроме того, при стремлении радиальной координаты к бесконечности давление должно оставаться ограниченным, значит $\left. \bar{P} \right|_{r \rightarrow \infty} < \infty$.

Наконец, последнее условие есть описанное выше граничное условие (17), переписанное с учетом связи между скоростью течения жидкости и давлением, задаваемой законом Дарси (13):

$$-\left. \frac{\partial \bar{P}}{\partial r} \right|_{r=R_c} = \frac{\phi L_p}{K} \left(\left(P(x) - \bar{P} \right)_{r=R_c} - P_o \right). \quad (25)$$

Перенесем слагаемые, содержащие давление в ткани, в левую часть соотношения (25):

$$\left(-\frac{\partial \bar{P}}{\partial r} + c\bar{P} \right) \Big|_{r=R_c} = c(P(x) - P_o), \quad (26)$$

где $c = \frac{\phi L_P}{K}$ – постоянная величина.

Таким образом, постановка задачи имеет вид:

$$\begin{cases} \Delta \bar{P} = 0, & r > R_c, \quad 0 < x < L, \\ \frac{\partial \bar{P}}{\partial x} \Big|_{x=0} = 0, \\ \frac{\partial \bar{P}}{\partial x} \Big|_{x=L} = 0, \\ \left(-\frac{\partial \bar{P}}{\partial r} + c\bar{P} \right) \Big|_{r=R_c} = c(P(x) - P_o), \\ \left| \bar{P} \right|_{r \rightarrow \infty} < \infty. \end{cases} \quad (27)$$

Это смешанная задача для области вне цилиндра с граничными условиями второго и третьего рода. Решим ее с помощью методов математической физики [17].

Ищем решение задачи для $\bar{P}(r, x)$ в виде разложения по собственным функциям задачи Штурма-Лиувилля на отрезке $0 < x < L$ с краевыми условиями второго рода. Для данных условий разложение известно [17] и имеет вид:

$$\bar{P}(r, x) = \sum_{n=0}^{\infty} R_n(r) \cos\left(\frac{\pi n}{L} x\right). \quad (28)$$

Подставляя разложение в уравнение (24), получим обыкновенное дифференциальное уравнение относительно функции $R_n(r)$:

$$r^2 \frac{d^2 R_n}{dr^2} + r \frac{dR_n}{dr} - \left(\frac{\pi n}{L}\right)^2 r^2 R_n = 0. \quad (29)$$

При $n = 0$ имеем

$$r^2 R_0'' + r R_0' = 0. \quad (30)$$

Общее решение этого уравнения, очевидно, имеет вид:

$$R_0(r) = A_0 \ln r + B_0. \quad (31)$$

Так как при $r \rightarrow \infty$ $\ln r \rightarrow \infty$, то для того, чтобы удовлетворялось условие ограниченности давления на бесконечности, коэффициенты имеют вид $A_0 = 0$ и $R_0(r) = B_0$.

При $n \neq 0$ введем новую переменную $z = \frac{\pi n}{L} r$, тогда функция $R_n(r) = y(z)$. А уравнение (29) относительно функции $y(z)$ имеет вид:

$$z^2 y'' + z y' - z^2 y = 0. \quad (32)$$

Это модифицированное уравнение Бесселя, решение которого известно и имеет вид:

$$y(z) = C_1 I_0(z) + C_2 K_0(z), \quad (33)$$

где $I_0(z)$ и $K_0(z)$ – функции Инфельда и Макдональда нулевого порядка, соответственно.

Таким образом, функция $R_n(r)$ имеет вид:

$$R_n(r) = A_n I_0\left(\frac{\pi n r}{L}\right) + B_n K_0\left(\frac{\pi n r}{L}\right). \quad (34)$$

Так как при $r \rightarrow \infty$ $I_0\left(\frac{\pi n r}{L}\right) \rightarrow \infty$, то все коэффициенты $A_n = 0$, следовательно

$$R_n(r) = B_n K_0\left(\frac{\pi n r}{L}\right). \quad (35)$$

Подставляя выражения (31) и (35) в разложение (28), получаем выражение для давления в ткани в виде:

$$\bar{P}(r, x) = B_0 + \sum_{n=1}^{\infty} B_n K_0\left(\frac{\pi n r}{L}\right) \cos\left(\frac{\pi n x}{L}\right). \quad (36)$$

Остается найти коэффициенты $B_i, i = \overline{0, n}$. Для этого будем использовать краевое условие (26). Подставим в него полученное выражение для давления. Для этого найдем производную от давления по радиальной координате:

$$\frac{\partial \bar{P}}{\partial r} = \sum_{n=1}^{\infty} \left(B_n \frac{\pi n}{L} K_0'\left(\frac{\pi n r}{L}\right) \right) \cos\left(\frac{\pi n x}{L}\right). \quad (37)$$

По свойствам функции Макдональда $K_0'(z) = -K_1(z)$, тогда

$$\frac{\partial \bar{P}}{\partial r} = \sum_{n=1}^{\infty} \left(-B_n \frac{\pi n}{L} K_1\left(\frac{\pi n r}{L}\right) \right) \cos\left(\frac{\pi n x}{L}\right). \quad (38)$$

Подставляя полученное выражение в краевое условие (25), получаем:

$$\left[-\sum_{n=1}^{\infty} \left(-B_n \frac{\pi n}{L} K_1\left(\frac{\pi n r}{L}\right) \right) \cos\left(\frac{\pi n x}{L}\right) + c \left(B_0 + \sum_{n=1}^{\infty} B_n K_0\left(\frac{\pi n r}{L}\right) \cos\left(\frac{\pi n x}{L}\right) \right) \right]_{r=R_c} = f(x),$$

$$c B_0 + \sum_{n=1}^{\infty} B_n \left[\frac{\pi n}{L} K_1\left(\frac{\pi n R_c}{L}\right) + c K_0\left(\frac{\pi n R_c}{L}\right) \right] \cos\left(\frac{\pi n x}{L}\right) = f(x). \quad (39)$$

На основании теоремы Стеклова [17] функцию $f(x) = c(P(x) - P_0)$ можно разложить по собственным функциям задачи Штурма-Лиувилля на отрезке $0 < x < L$ с крайними условиями второго рода. Приравнивая коэффициенты этого разложения и коэффициенты в соотношении (39), найдем значения коэффициентов $B_i, i = \overline{0, n}$.

Разложение функции $f(x) = c(P(x) - P_o)$ по собственным функциям задачи Штурма-Лиувилля имеет вид:

$$f(x) = \sum_{n=0}^{\infty} f_n y_n(x), \quad (40)$$

f_n – искомые коэффициенты разложения:

$$f_n = \frac{1}{\|y_n\|^2} \int_0^L f(x) y_n(x) dx, \quad (41)$$

где $y_n(x)$ – собственные функции задачи Штурма-Лиувилля. В данном случае $y_n(x) = \cos\left(\frac{\pi n}{L} x\right)$.

При $n = 0$: $y_0(x) = 1$, $\|y_0\|^2 = L$ и тогда

$$f_0 = \frac{1}{L} \int_0^L f(x) dx = \frac{c}{L} \int_0^L (P(x) - P_o) dx = \frac{c}{L} \int_0^L P(x) dx - cP_o.$$

При $n \neq 0$: $\|y_n\|^2 = \frac{L}{2}$ и

$$f_n = \frac{2}{L} \int_0^L f(x) \cos\left(\frac{\pi n}{L} x\right) dx = \frac{2c}{L} \left[\int_0^L P(x) \cos\left(\frac{\pi n}{L} x\right) dx + \frac{(1 - (-1)^n) P_o L}{\pi n} \right].$$

Приравнивая коэффициенты разложения функции и коэффициенты в выражении (39), получаем выражения для коэффициентов B_i , $i = \overline{0, n}$ разложения (36):

$$cB_0 = \frac{c}{L} \int_0^L P(x) dx - cP_o \Rightarrow B_0 = \frac{1}{L} \int_0^L P(x) dx - P_o, \quad (42)$$

$$\begin{aligned} B_n \left[\frac{\pi n}{L} K_1\left(\frac{\pi n R_c}{L}\right) + cK_0\left(\frac{\pi n R_c}{L}\right) \right] &= \\ = \frac{2c}{L} \left[\int_0^L P(x) \cos\left(\frac{\pi n}{L} x\right) dx + \frac{(1 - (-1)^n) P_o L}{\pi n} \right] &\Rightarrow \\ B_n = \frac{\frac{2c}{L} \left[\int_0^L P(x) \cos\left(\frac{\pi n}{L} x\right) dx + \frac{(1 - (-1)^n) P_o L}{\pi n} \right]}{\frac{\pi n}{L} K_1\left(\frac{\pi n R_c}{L}\right) + cK_0\left(\frac{\pi n R_c}{L}\right)}. \end{aligned} \quad (43)$$

Окончательно выражение для давления имеет вид:

$$\bar{P}(r, x) = \frac{1}{L} \int_0^L P(x) dx - P_o + \frac{2c}{L} \sum_{n=1}^{\infty} \frac{\left[\int_0^L P(x) \cos\left(\frac{\pi n}{L} x\right) dx + \frac{(1 - (-1)^n) P_o L}{\pi n} \right]}{\frac{\pi n}{L} K_1\left(\frac{\pi n R_c}{L}\right) + c K_0\left(\frac{\pi n R_c}{L}\right)} K_0\left(\frac{\pi n r}{L}\right) \cos\left(\frac{\pi n x}{L}\right). \quad (44)$$

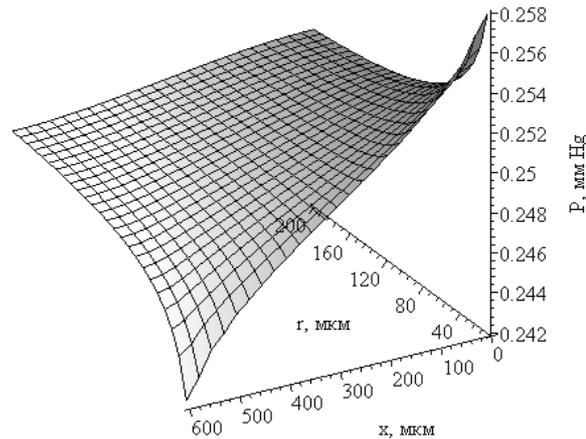


Рис. 5. Распределение давления в ткани при нормальных значениях параметров

Перейдем к результатам решения. На рис. 5 приведено распределение давления $P(r, x)$ при значениях физиологических параметров, данных в таблице. Все результаты приводятся для линейного распределения давления в кровеносном капилляре. Используется 20 первых членов ряда в разложении $P(r, x)$.

В первую очередь следует отметить, что хотя при решении задачи в данном случае не использовалось условие отсутствия изменения давления на границе рассматриваемой тканевой области ($r = R_{reg}$), в результате решения получилось, что давление на данной границе меняется крайне незначительно.

Из графика (рис. 5) видно, что в продольном направлении давление на границе капилляра и ткани снижается от значения на артериальном конце до значения на венозном конце, что соответствует изменению давления в капилляре. Но в отличие от капилляра перепад давления в ткани не такой значительный, так как через поры в стенке капилляра проникает только часть жидкости. По мере продвижения жидкости в радиальном направлении от стенки капилляра до границы тканевого цилиндра давление на артериальном конце капилляра постепенно уменьшается, а на венозном – увеличивается. Полученные значения давления в ткани находятся в физиологических пределах.

Изменение давления на артериальном и венозном концах капилляра приводят к соответствующим изменениям давления в ткани на тех же концах, при этом характер распределения давления существенно не меняется. Увеличение онкотического давления ведет к значительному снижению давления в ткани, а уменьшение – к значительному повышению, при этом характер распределения также остается практически неизменным. Увеличение проницаемости стенки капилляра и пористости ткани ведет к увеличению давления в ткани. Изменение других параметров в физиологических пределах существенно не влияет на величину и распределение давления.

Учет взаимного влияния давления в кровеносном капилляре и ткани. Выше были приведены результаты решения задачи в предположении, что давление в капилляре линейно изменяется по длине капилляра и не зависит от изменения давления в окружающей капилляр ткани. Тем не менее, обменные процессы оказывают влияние на изменение давления как в ткани, так и в самом капилляре.

Далее предлагается алгоритм решения, позволяющий учесть эту зависимость. Данный алгоритм состоит из следующих этапов:

1. Предполагается, что давление в ткани постоянно.
2. Решается задача течения жидкости в кровеносном капилляре с краевым условием (26) на стенке кровеносного капилляра. Находится распределение давления в кровеносном капилляре по длине капилляра вблизи его стенки $P(R_c, x)$.
3. Найденная зависимость подставляется в краевое условие (26) в качестве функции $P(x)$. Решается задача течения жидкости в ткани и находится новое распределение давления в ткани $\bar{P}(r, x)$.
4. Определяется разность между распределением давления в кровеносном капилляре на шагах 2 и 3. Если максимальное значение этой разности больше некоторой выбранной погрешности, полученное распределение давления в ткани выступает в качестве следующего приближения при решении задачи течения жидкости в кровеносном капилляре (шаг 2).
5. Шаги 2–4 повторяются, пока не будет достигнута заданная точность решения.

Рассмотрим пример решения взаимосвязанных задач для течения жидкости в капилляре и окружающей ткани. Для простоты будем считать, что в капилляре течет ньютоновская жидкость. Тогда течение жидкости в капилляре описывается следующими уравнениями [2]:

$$\eta \left(\frac{\partial^2 v_x}{\partial r^2} + \frac{1}{r} \frac{\partial v_x}{\partial r} \right) = \frac{dP}{dx},$$

$$\frac{dP}{dr} = 0 \Rightarrow P = P(x), \quad 0 < x < L, 0 < r < R_c \quad (45)$$

$$\frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_r}{\partial r} + \frac{v_r}{r} = 0,$$

где η – вязкость жидкости.

Граничные условия имеют вид:

$$\begin{aligned} P(0, r) &= P_a, \\ P(L, r) &= P_v, \\ v_x(x, R_c) &= 0, \\ v_r(x, R_c) &= \phi L_p \left(\left(P(x) - \bar{P} \Big|_{r=R_c} \right) - P_o \right). \end{aligned} \quad (46)$$

Решением этой задачи является следующее распределение давления [2]:

$$P(x) = \bar{P} \Big|_{r=R_c} + P_o + \frac{\left(P_v - \bar{P} \Big|_{r=R_c} - P_o \right) \text{sh}(\alpha x) - \left(P_a - \bar{P} \Big|_{r=R_c} - P_o \right) \text{sh}(\alpha(x-L))}{\text{sh}(\alpha L)}, \quad (47)$$

где коэффициент $\alpha = 4 \sqrt{\frac{\eta \phi L_p}{R_c^3}}$.

С использованием описанного выше алгоритма и формул (44) и (47) для давления в ткани и капилляре были получены следующие результаты. При нормальных значениях параметров (см. таблицу) коэффициент α очень мал и распределение давления, задаваемое формулой (47), отличается от линейного закона крайне незначительно вне зависимости от значения давления в окружающей капилляр ткани. Поэтому распределение давления в ткани практически не отличается от распределения,

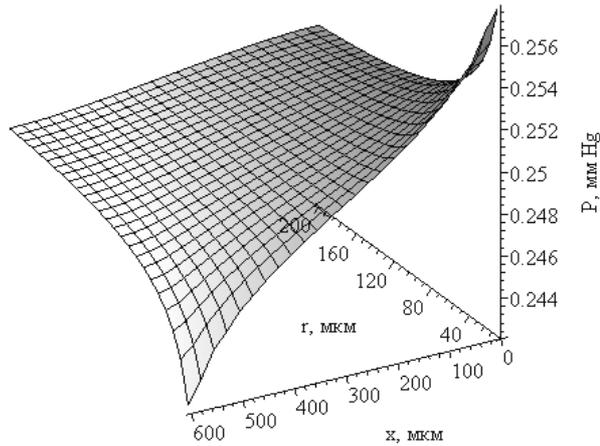


Рис. 6. Распределение давления в ткани при увеличенном коэффициенте α

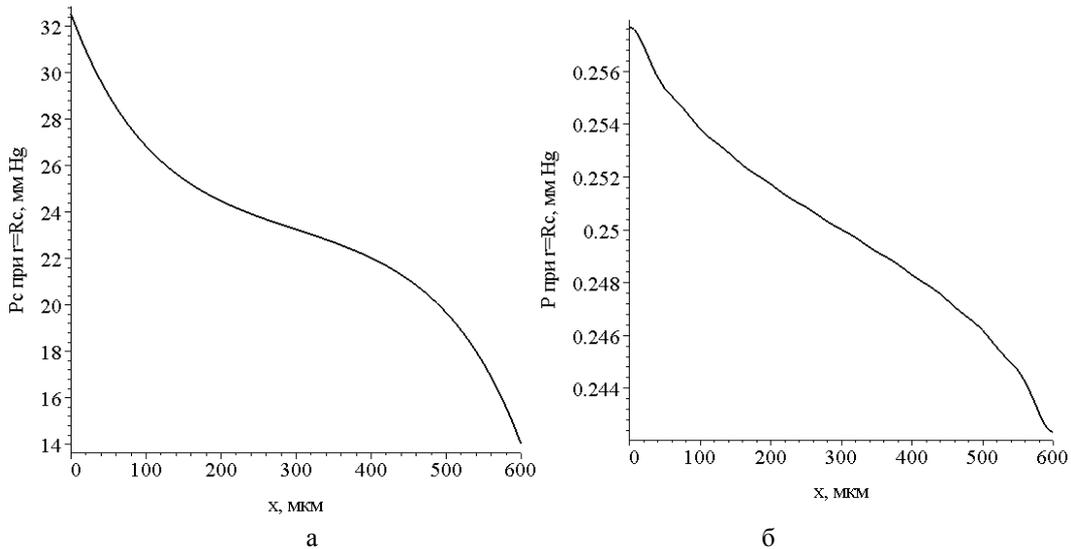


Рис. 7. Давление в капилляре (а) и ткани (б) при $r = R_c$

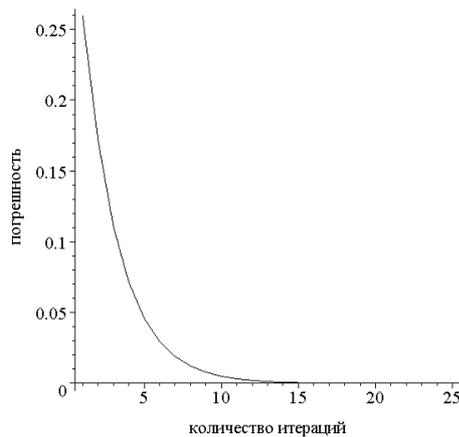


Рис. 8. Зависимость погрешности решения от числа итераций

представленного на рис. 5. Распределение давления в ткани при значительном увеличении коэффициента α (за счет увеличения проницаемости стенки капилляра L_p или вязкости жидкости η) представлено на рис. 6.

Видно, что в целом характер изменения давления в ткани похож на распределение для линейного давления в кровеносном капилляре. Отличается лишь распределение давления вблизи стенки капилляра, которое нелинейно, как и давление в самом капилляре (рис. 7). Видно, что давление в ткани вблизи границы капилляра повторяет характер давления в капилляре (рис. 7), но имеет более сглаженный вид, это связано с тем, что стенка капилляра играет роль барьера. При повышенной проводимости стенки кровеносного капилляра зоны фильтрации и реабсорбции смещаются к концам капилляра. В тканевой области, соответствующей середине капилляра ($x \in [200, 400]$ мкм), перепад давления, а значит, и течение жидкости будет незначительным (рис. 6).

График сходимости для погрешности $\varepsilon = 10^{-5}$ представлен на рис. 8. Проведенные исследования также показывают, что сходимость и окончательное распределение давления не зависят от выбора начального значения давления в ткани. На основании полученных результатов можно сделать вывод, что предлагаемый алгоритм можно применять для решения задачи обмена веществ между кровеносным капилляром и тканью.

Заключение

1. В данной работе построена математическая модель, описывающая взаимосвязанные процессы, происходящие в кровеносном капилляре и окружающей ткани с учетом лимфатического дренажа жидкости из ткани.
2. С помощью предложенной модели получены распределения давления в кровеносном капилляре и ткани для ряда частных случаев (одномерное нестационарное течение, двумерное стационарное течение).
3. Представлен новый способ описания лимфатического дренажа жидкости из ткани, позволяющий учитывать положение лимфатических капилляров в микроциркуляторном русле и зависимость лимфатического дренажа от времени.
4. Предложен и протестирован алгоритм взаимосвязанного решения задач течения жидкости в капилляре и ткани.

Список литературы

1. A constitutive equation for whole human blood / F.J. Walburn, D.J. Schneck // *Biorheology*. – 1976. – V. 13. – P. 201-210.
2. A mathematical analysis of capillary-tissue fluid exchange / A. Apelblat, A. Katzir-Katchalsky, A. Silberberg // *Biorheology*. – 1974. – № 11. – P. 1-49.
3. A Model of Human Microvascular Exchange / S.L. Xie, R.K. Reed, B.D. Bowen, J.L. Bert // *Microvascular Research*. – 1995. – V. 49, №2. – P. 141-162.
4. *Adams, P. Introduction To Mathematics With Maple / P. Adams, K. Smith, R. Vyborny. – New York: World Scientific Publishing Company, 2004.*
5. *Coussy, O. Poromechanics / O. Coussy. – John Wiley & Sons, 2004.*
6. Dynamics of fluid movement between intravascular and interstitial spaces / Y. Isogai, H. Nose, K. Miki, T. Morimoto // *J. Theor. Biol.* – 1983. – V. 100. – P. 305-317.

7. *Fung, Y.C.* Biomechanics: mechanical properties of living tissues / Y.C. Fung. – New York, Berlin: Springer-Verlag, 1993.
8. *Hargens, A.* Mechanics of tissue and lymph transport / A. Hargens, G. Schmid-Schonbein. // Biomechanics: principles and applications / Edited by D.J. Schneck, J.F. Bronzino. – London, New York, Washington: CRT Press, 2002.
9. Interstitial pressure, volume, and flow during infusion into brain tissue / P.J. Basser // Microvascular Research. – 1992. – V. 44. – P. 143-165.
10. Macro- and microscopic fluid transport in living tissues: application to solid tumors / P.A. Netti, L.T. Baxter, Y. Boucher, R. Skalak, R.K. Jain // AIChE Journal. – 1997. – V.43. – P. 818-834.
11. 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.
12. On the adsorbtion of fluid from interstitial spaces / E.H. Starling // J Physiol. – 1896. – V. 19. – P. 312-326.
13. 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.
14. General Theory of Three-Dimensional Consolidation / M.A. Biot // Journal of Applied Physics. – 1941. – V. 12. – P. 155-164.
15. Whole organ estimates of solute flux depend on flux partitioning among transcapillary exchange pathways / M.R. Kellen, J.B. Bassingthwaight // Ann. Biomed. Eng. – 2001. – V. 29. – P. 15-73.
16. Models of microcirculation and extravascular fluid exchange / Y.I. Nyashin, M.Y. Nyashin, N.S. Shabrykina // Russian Journal of Biomechanics. – 2002. – V. 6, № 2. – P. 62-77.
17. *Тихонов, А.Н.* Уравнения математической физики / А.Н. Тихонов, А.А. Самарский. – М.: Наука, 1977.

MATHEMATICAL MODELING OF MICROCIRCULATION

N.S. Shabrykina (Perm, Russia)

Blood and lymphatic systems of human and animal body deliver nutrients to, and remove metabolic products from the cells of the body. Fluid and nutrients exchange takes place on microcilculatory level and includes the following interconnected processes: blood flow in capillaries, transcapillary exchange, interstitial fluid flow in tissue, exchange between interstitium and cells and lymphatic fluid drainage. In this paper a mathematical model of these processes is presented.

Key words: microcirculation, lymphatic drenage, mathematical modeling.

Получено 17 августа 2005