

Пульсовые колебания просвета капилляров и моделирование микрогемоциркуляции

В.Н.ЗАХАРОВ¹, В.А.ОРЛОВ¹, С.В.ПАНОВ¹, Т.А.ХМЕЛЬ², А.В.ФЕДОРОВ²
lss@laser.nsc.ru, *Институт лазерной физики СО РАН*
630090, Новосибирск, Пр. Лаврентьева 13/3
Институт теоретической и прикладной механики СО РАН
khmel@itam.nsc.ru, 630090, Новосибирск, Институтская, 4/1

Введение

Важнейшей функцией системы микрогемоциркуляции является транспорт кислорода и других веществ, необходимых для нормального метаболизма тканей, который обеспечивается и регулируется током крови, протекающим через капилляры. Изменение скорости кровотока в мельчайших сосудах в ответ на увеличение или уменьшение метаболических потребностей тканей происходит за счет изменений частоты сердечных сокращений и минутного объема кровообращения, управляемых нейрогуморальными механизмами. Многие патологические состояния сопровождаются нарушениями микрогемоциркуляции и выражаются в несоответствии изменений динамики кровотока с метаболическими потребностями органов, что приводит к нарушению их функции. Несмотря на то, что в отдельных исследованиях отмечалось изменение скорости кровотока в микрососудах, до настоящего времени не была выявлена связь этих изменений с сердечным ритмом. В связи с этим изучение колебаний кровотока и вызывающих их причин является актуальной задачей, решение которой необходимо для более глубокого понимания транспортных процессов в звене микрогемоциркуляции как в нормальных условиях, так и при различных патологиях.

Для бесконтактного неинвазивного изучения микроциркуляции крови и физические процессы, сопровождающие транкапиллярный обмен на живых объектах использовалась специально разработанная прецизионная лазерная установка [1]. Установка позволяет измерять малые перемещения и скорости микрообъектов на основе применения оригинального фазочувствительного лазерного метода спектроскопии светового рассеяния. В предыдущих исследованиях звена микрогемоциркуляции с помощью данного метода авторами обнаружены медленные и высокочастотные колебания стенок микрососудов системы кровообращения [2, 3]. Это позволило обосновать активную роль гладкомышечных элементов в генерации перемещений стенок артериол и венул и установить прямую зависимость частоты локальных колебаний стенок микрососудов от скорости кровотока в них.

В настоящей работе приводятся данные измерений, позволяющие установить наличие пульсаций скорости кровотока в капиллярной сети. В рамках математической модели гидродинамики вязкой жидкости получены нестационарные периодические решения, адекватно описывающие наблюдаемые в экспериментах пульсации скорости кровотока и движения стенок капилляров.

* Работа выполнена в рамках Интеграционного проекта СО РАН № 87-2009.

Схема экспериментальной установки

С целью изучения вариаций скорости кровотока в микрососудах была усовершенствована указанная выше прецизионная лазерная установка. Схема усовершенствованной лазерной установки представлена на рис.1. В нее дополнительно включен второй оптический канал, позволяющий регистрировать рассеяние лазерного излучения вперед. Это обеспечило возможность с более высокой чувствительностью регистрировать фотосигналы, связанные с рассеянием двух зондирующих излучений на эритроцитах, движущихся в микрососудах. В оптическую схему фазочувствительного спектрометра введен второй фотоприемник и дополнительный электронный канал преобразования сигнала, состоящий из электронного усилителя и дополнительного фазового детектора. Такое усовершенствование установки позволило исследовать сигнал рассеяния вперед и назад, а также регистрировать не только перемещения стенок микрососудов, но и локально измерять скорость движения форменных элементов крови. В связи с тем, что уровень рассеяния зондирующего излучения вперед гораздо выше, чем назад, схема с рассеянием вперед значительно эффективнее при изучении вариаций скорости кровотока.

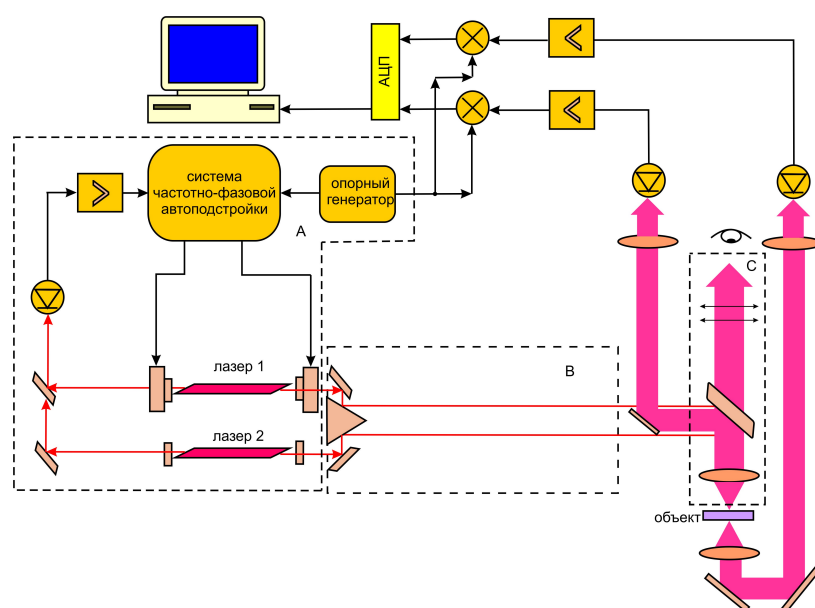


Рис. 1. Лазерная установка для измерения скорости кровотока в микрососудах.

Наблюдения пульсаций стенок микрососудов и скорости кровотока

На рис. 2. демонстрируется спектр сигнала рассеяния на артериоле, полученный методом Фурье-преобразования. На рис. 2а он представляет собой колоколообразный, сильно уширенный, спектральный контур рассеянного назад сигнала. Его спектральный пьедестал уширен симметрично с полушириной $\Gamma \sim 750$ Гц относительно опорной частоты $\nu = 1500$ Гц. Ранее этот пьедестал интерпретирован авторами как результат быстрых локальных перемещений стенок микрососудов, связанных с сокращением гладкомышечных клеток. Рис.2б соответствует случаю рассеяния вперед. На нем, наряду с уширенным пьедесталом, присутствует доплеровский компонент, соответствующий рассеянию зондирующего излучения на движущихся эритроцитах.

Оптическая схема зондирования с рассеянием вперед позволила наблюдать как движение стенки микрососуда, так и регистрировать доплеровский сдвиг, связанный с движением эритроцитов. В данном примере частотный доплеровский сдвиг составлял ~ 500 Гц, что соответствовало средней скорости кровотока 1000 мкм/с. На рис.3 представлен пример спектра сигнала рассеяния на капилляре. Его особенностью по сравнению с артериолой является то, что ширина пьедестала и частотный доплеровский сдвиг существенно меньше. Спектр сигнала рассеяния на венуле отличается от артериолы тем, что

его частотный пьедестал в 1,5 раза шире. При этом средний доплеровский сдвиг составил величину ~ 850 Гц, соответствующий скорости движения крови 1700 мкм/с

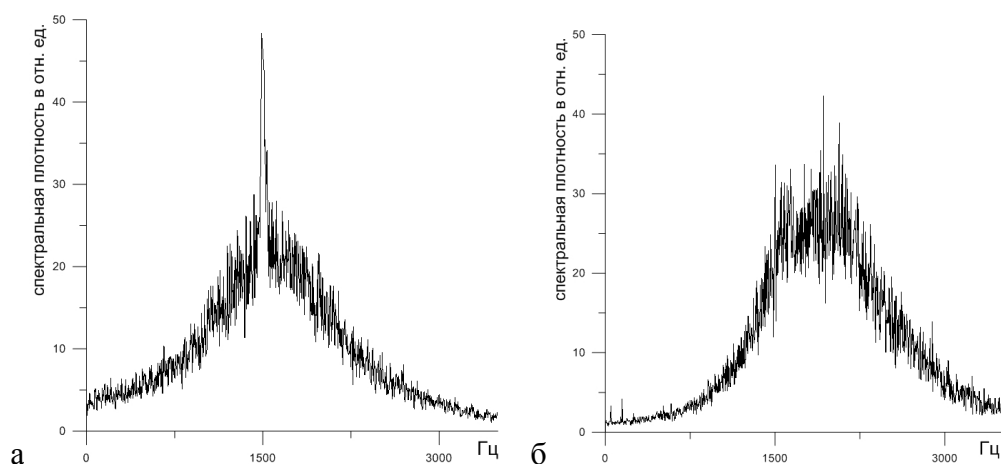


Рис.2. Спектр сигнала рассеяния на артериоле:
а – в схеме с обратным рассеянием, б - в схеме на прямом рассеянии

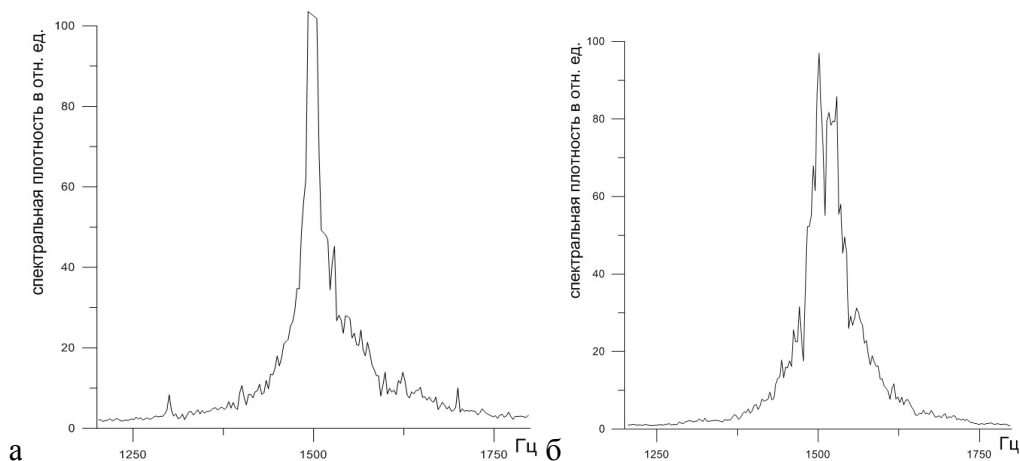


Рис.3. Спектр сигнала рассеяния на капилляре:
а – в схеме с обратным рассеянием, б - в схеме на прямом рассеянии.

Это подтверждает высказанное ранее положение о том, что скорость движения крови в микрососудах прямо пропорционально связана с частотой сокращения гладкомышечных элементов артериол и венул. Выявлено, что доплеровский спектр сигналов рассеяния в артериолах, капиллярах и венулах имеет ярко выраженный уширенный характер. Частотная величина уширения оказалась соизмерима с самим доплеровским сдвигом в пропорции 1 к 3. Это указывает на неравномерность скорости кровотока в микрососудах за период одного сердечного цикла.

С целью подтверждения данного вывода проведен независимый эксперимент с применением метода оптической микроскопии. Этим методом проводилось прямое измерение скорости движения эритроцитов в микрососудах путем регистрации расстояния, пройденного эритроцитом в потоке крови за определенный промежуток времени. Измерения проводились с использованием конфокального флуоресцентного микроскопа, с помощью которого осуществлялась киносъемка микрососуда и потока крови в нем с частотой 10 кадров в секунду. Результат обработки записей фильма изображен в виде графика на рис.4.

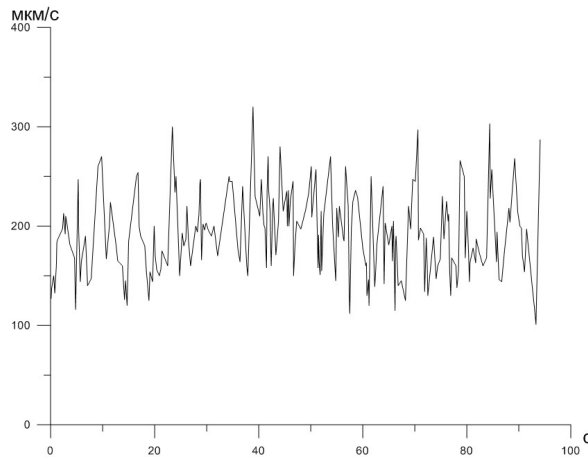


Рис. 4. Вариации скорости кровотока в микрососуде.

На графике представлены вариации скорости кровотока в капилляре за промежуток времени более 90 сек. Графические данные показывают, что средняя скорость имеет величину ~ 200 мкм/с, а ее средне-квадратичное отклонение, соответственно, 45 мкм/с. При этом среди регистрируемых пульсаций скорости наиболее ярко выраженными являются колебания, соответствующие сердечному ритму.

Таким образом, контрольный эксперимент с применением метода оптической микроскопии хорошо подтвердил результаты, полученные лазерным доплеровским методом. Отклонение скорости кровотока в микрососудах от среднего значения за период между сердечными сокращениями имеют большую относительную величину ~ 20 -25%.

Математическое моделирование течения крови в микрососудах

Скорость потока внутри капилляра обусловлена ниспадающим градиентом давления, который уравнивает силы вязкого трения. Наличие пульсовых колебаний давления в капиллярах оказывает влияние как на изменение градиента давления (в силу затухания амплитуды пульсаций вдоль капилляра за счет демпфирования стенками [4, 5]), так и на изменение радиуса капилляра. Со своей стороны, изменение проходного сечения и градиента давления влияет на скорость кровотока в капилляре. Стенки капилляра являются проницаемыми, одной из форм транскапиллярного обмена является фильтрационное течение через стенки в соответствии со схемой Старлинга. Оценка максимальной скорости фильтрации по приведенным в [4] данным по градиенту давления и коэффициентам фильтрации стенок составляет $10^{-1} - 10^{-2}$ мкм/сек, что на несколько порядков меньше средней скорости движения крови внутри капилляра (порядка 1 мм/сек), поэтому в локальном масштабе оттоком массы через стенки можно пренебрегать. Кровь как двухфазная среда (плазма и эритроциты) предполагается несжимаемой.

Рассматривается цилиндрический капилляр протяженностью Z и радиусом $R(z)$, $0 \leq z \leq Z$. Для площади поперечного сечения капилляра и средней по сечению скорости капилляра справедливы уравнения, которые получаются из законов сохранения массы и импульса (фильтрацией через стенки пренебрегается)

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial SU}{\partial z} = 0, \quad \frac{\partial U}{\partial t} + U \frac{\partial U}{\partial z} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial z} - f_v. \quad (1)$$

Здесь $S = \pi R^2$ - площадь поперечного сечения, f_v - сила вязкого трения, Для медленных течений в капилляре сила трения представляется в виде $f_v = \frac{4\pi\nu^*}{S}U$, ν^* - эффективная вязкость, определяющая сопротивление при цепочном движении эритроцитов и плазмы внутри капилляра.

На первом этапе будем исследовать решения системы (1) при заданном распределении давления по пространству и времени в соответствии с известными опытными данными. Это

позволит получить информацию о скорости и изменении проходного сечения капилляра. Примем, что стационарная часть давления уменьшается линейно, а амплитуда пульсаций затухает экспоненциально к венульному концу капилляра

Здесь p_A и Δp_c - среднее по времени давление и амплитуда пульсаций давления на артериальном конце капилляра, Δp_0 - перепад давления вдоль капилляра. Согласно [4] Δp_c и Δp_0 одного порядка. Экспоненциальное убывание амплитуды колебаний обусловлено демпфирующими свойствами стенок капилляра [4].

Предполагается, что зависимости пульсационной части давления от времени отвечают наблюдаемым в экспериментах. На протяжении $1/5$ периода происходит резкий рост давления, на оставшейся части – постепенный спад. В [5] принималось $\beta = 1$ и следующий вид функции $\theta(t)$

$$\theta(t) = \begin{cases} -0.5 + 5\tau, & 0 \leq \tau < 0.2 \\ 0.75 - 1.25\tau, & 0.2 \leq \tau < 1 \end{cases}, \quad \tau = (t - nT) / T. \quad (3)$$

Представим параметры течения в виде суммы постоянной составляющей и пульсирующей добавки $S = S_0(z) + s(z, t)$, $U = U_0(z) + u(z, t)$. Если средний радиус капилляра считать постоянным, то

$$S_0 = \text{const}, \quad U_0 = \frac{\Delta p_0}{\rho Z} \frac{S_0}{4\pi v^*} = \text{const}. \quad (4)$$

Уравнения для пульсационной составляющей имеют вид

$$\frac{\partial s}{\partial t} + U_0 \frac{\partial s}{\partial z} + S_0 \frac{\partial u}{\partial z} = 0, \quad \frac{\partial u}{\partial t} + U_0 \frac{\partial u}{\partial z} = -\frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial z} - \frac{4\pi v^*}{S_0^2} (S_0 u - s U_0). \quad (5)$$

Решение уравнений (5) ищем в классе экспоненциально затухающих по z (подобных зависимости амплитуды пульсаций давления) функций вида

$$u(z, t) = U_0 \exp(-\beta z / Z) v(t), \quad s(z, t) = S_0 \exp(-\beta z / Z) \sigma(t) \quad (6)$$

Анализ характерных параметров показывает, что можно пренебречь членами в левой части второго из уравнений (5). При приведении переменной времени к характерному масштабу (периоду пульсаций), а также учитывая (4), имеем

$$\frac{d\sigma}{dt} - \alpha\beta(\sigma + v) = 0, \quad \beta\phi\theta = v - \sigma. \quad (7)$$

Здесь $\alpha = \frac{U_0}{ZT}$, $\phi = \frac{\Delta p_c}{\Delta p_0}$. Исключая v , получим обыкновенное дифференциальное уравнение

для σ

$$\frac{d\sigma}{dt} - 2\alpha\beta\sigma - \alpha\beta^2\phi\theta = 0. \quad (8)$$

Общее решение уравнения (8) имеет вид

$$\sigma(t) = \exp(2\alpha\beta t) \alpha\beta^2 \phi \left[\int_0^t \exp(-2\alpha\beta\tau) \theta(\tau) d\tau + C_1 \right]. \quad (9)$$

Незатухающие колебательные режимы соответствуют периодическому решению, при котором $\sigma(0) = \sigma(1)$. Эти решения определяются при

$$C_1 = -\int_0^1 \exp(-2\alpha\beta\tau) \theta(\tau) d\tau / [1 - \exp(-2\alpha\beta)]. \quad (10)$$

На рис. 5 представлены решения для функции $\theta(t)$ вида (3) и параметров $\alpha = 1$ (период пульсаций соответствует времени прохождения крови вдоль капилляра), $\phi = 0.5$ (нормальный режим пульсаций по классификации [5]). При $\beta = 1$ (демпфирование пульсаций до 30% к венульному концу капилляра) амплитуда пульсаций скорости составляет около 20%, как это и наблюдается в экспериментах, а при $\beta = 0.5$ - около 10%. В обоих

случаях амплитуды пульсаций σ (проходного сечения), соответственно, радиуса капилляра незначительны.

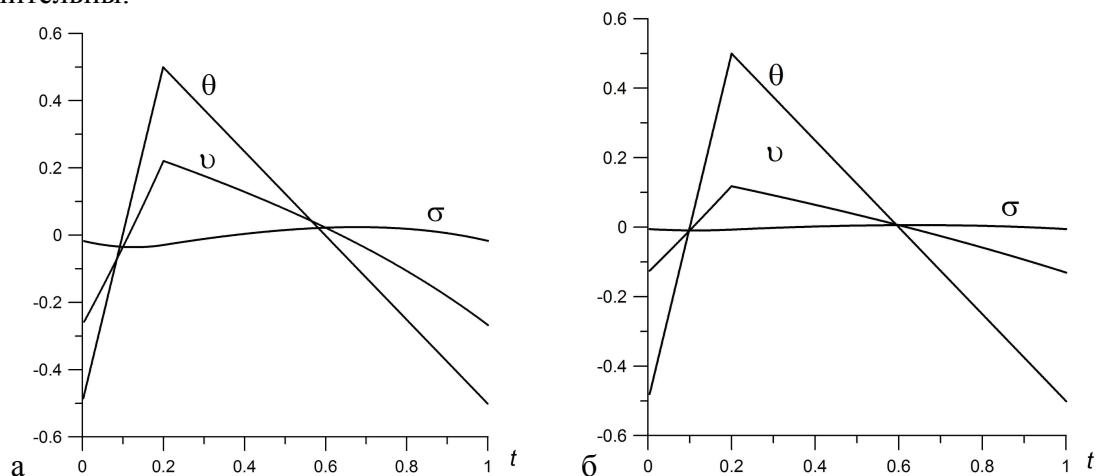


Рис. 5. Изменение параметров течения в капилляре за период при $\beta = 1$ (а) и $\beta = 0.5$ (б).

Заключение.

Периодические пульсации давления, присутствующие в капиллярной сети кровеносных сосудов, не только существенно влияют на процессы транскапиллярного обмена, но и обуславливают нестационарный характер внутреннего кровотока в капиллярах и движение стенок микрососудов. В настоящей работе представлены как результаты экспериментальных наблюдений пульсирующих процессов в микрососудах, так и решения задачи в рамках математической модели. Полученные для демпфирующихся колебаний значения амплитуд при соответствующих опытным данным значениях параметров согласуются с данными экспериментов. При этом 20% изменения скорости кровотока в капилляре сопровождаются слабыми колебаниями проходного сечения и, соответственно, радиуса капилляра. Регистрируемые в [2,3] колебания стенок соответствуют, по-видимому, наблюдениям более крупных микрососудов (артериол), течение в которых характеризуется меньшим сопротивлением, меньшим градиентом давления, но более высокими значениями амплитуд пульсаций давления относительно характерного продольного перепада давления.

Список литературы

1. Bagayev S.N., Fomin Yu.N., Orlov V.A., Panov S.V., Zakharov V.N., and Metyolkin M.G. Investigation of Transcapillary Exchange by the Laser Method // Laser Physics. 2005. Vol. 15, No. 9. P. 1292–1298.
2. Bagayev S.N., Zakharov V.N., Orlov V.A., Panov S.V., Fomin Yu.N. Investigation of Physical Mechanisms of Blood Microcirculation and Transcapillary Exchange by Using the Phase Sensitive Laser Method // Rus. J. Biomechanics. 2006. V. 10, N 3. P. 21-38.
3. Bagayev S.N., Zakharov V.N., Orlov V.A., Panov S.V., Ratushnyak A. S., Zapara T.A. Regulation of the Transcapillary Exchange by Pulse Pressure Blood // Rus. J. Biomechanics. 2008. V. 12, N3. P.7-14.
4. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. М.: «Мир». 1981.
5. Т.А. Хмель, А.В. Федоров, В.М. Фомин, В.А. Орлов. Моделирование процессов микрогемодиализации с учетом пульсовых колебаний давления // ПМТФ. 2011. Т. 52, № 2. С. 92-102.