

РАЗРАБОТКА МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ДЛЯ ОЦЕНКИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Эльшан Асиф оглы Рзаев¹, Сакит Рауф оглы Расулов^{2*}, Аббас Гейдар оглы Рзаев³

¹Анкарский университет, Анкара, Турция;

²Азербайджанская государственная нефтяная академия, г. Баку, Азербайджан;

³Институт систем управления национальной академии наук Азербайджана, г. Баку, Азербайджан

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-681

Цель. Разработка математических моделей гемодинамики (с учётом аномалии в гемореологии), позволяющих диагностировать функциональное состояние сосудов/сердечно-сосудистой системы.

Методы. При разработке математических моделей использованы методы эхокардиографии, математического моделирования, седиментации и законы реологии, механики и физиологии человека.

Результаты. Получены следующие математические модели: определения вязкости коллоидной дисперсной системы крови с учётом концентрации дисперсной фазы (клеток крови) и структурообразования крови; скорости стеснённого отстоя клеток крови в зависимости от стоксовой скорости отстоя и концентрации клеток; упруго-вязкостного свойства крови в виде зависимости скорости сдвига от вязкости крови, упругости (модуль Юнга) и напряжения сдвига; фильтрации крови в сосудах (модифицированная форма закона Дарси) с учётом напряжения и скорости сдвига разрушенной и неразрушенной структуры коллоидной системы крови. Показано, что при нарушении скорости кровотока происходят динамический отстой клеток крови и образование структур (тромба), движение которой не подчиняется закону Ньютона. Введены новые показатели для диагностики функционального состояния сосудов и оценки степени тяжести сосудистой недостаточности.

Вывод. Разработанные модели гемореологии позволяют адекватно оценить диагностический показатель кровотока в сердечно-сосудистой системе организма человека.

Ключевые слова: вязкость, напряжение сдвига, скорость сдвига, кровь, плазма, капилляр.

DEVELOPING MATHEMATICAL MODELS FOR CARDIOVASCULAR SYSTEM FUNCTIONAL ASSESSMENTS

E.A. Rzaev¹, S.R. Rasulov², A.G. Rzaev³

¹Ankara University, Ankara, Turkey;

²Azerbaijan State Oil Academy, Baku, Azerbaijan;

³Institute of Control System of the Azerbaijan National Academy of Sciences, Baku, Azerbaijan

Aim. Development of mathematical models of circulation (considering anomaly in hemorheology) allowing to diagnose functional condition of vessels/cardiovascular system.

Methods. Echocardiography, mathematical modeling, sedimentation and rheology laws, human mechanics and physiology methods were used for developing mathematical models.

Results. The following mathematical models were obtained: for determination of colloid dispersive blood system viscosity, considering concentration of dispersive phase (blood cells) and blood structure formation; velocity of inconvenient blood cells sedimentation depending on flow velocity of sediment and cell concentration; parameters of blood elasticity and viscosity as a connection between the velocity change and blood viscosity, Young's elasticity and change tension; blood filtration in vessels (modified form of Darcy's law) considering tension and changes of destroyed and undestroyed colloid blood system structure velocity. It was shown that impairments of blood flow velocity leads to blood cells sedimentation and thrombus structure formation, which is not moving according to Newton's law. New indicators for diagnosing functional condition of vessels and estimating the severity of vascular insufficiency are introduced.

Conclusion. Developed hemorheologic models allow to adequately estimate human cardiovascular bloodflow.

Keywords: viscosity, pressure change, blood, serum, microvasculature.

Успех лечения при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (ССС) зависит от правильной оценки функционального состояния последней, определяемой точностью измерения, учёта взаимосвязи и взаимного влияния важнейших показателей исследуемой системы и квалификации врача. К числу самых распространённых методов определения функционального состояния сердца и отдельных элементов ССС относятся электронная стетоскопия, электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ) [2, 4, 5] и метод измерения артериального давления. При электронной стетоскопии улавливаются сердечные тоны и шумы. При ЭКГ регистрируют электрические поля, образующиеся при работе сердца; конечным результатом становится графическое представление раз-

ности потенциалов, возникающих в результате работы сердца. ЭхоКГ представляет собой один из важнейших технических методов определения состояния ССС, при котором посредством ультразвука получают информацию о форме, работе сердца и сосудов. Однако эти методы носят локальный характер и не могут определить влияние гемореологии и гемодинамики на состояние ССС.

Из вышеизложенного следует, что для повышения качества диагностики функционального состояния ССС необходимо разрабатывать математические модели, отражающие влияние изменения гемореологии, аномальной вязкости на гемодинамику и позволяющие качественно оценить сосудистую недостаточность.

Существует классическая гидродинамическая математическая модель Навье–Стокса [1], отражающая взаимосвязь между градиентом

давления, скоростью потока, плотностью и вязкостью жидкости:

$$\rho \frac{du}{dt} = \Delta P + \mu \Delta^2 u + \left(\frac{1}{3} \mu + \mu_v \right) \Delta \operatorname{div} v \quad (1)$$

где ρ , u — соответственно плотность, кг/м³ и линейная скорость потока крови (м/с); μ, μ_v — коэффициенты динамической и объёмной вязкости крови (Па·с); ΔP — градиент давлений (Па/м), v — скорость отстоя клеточных элементов.

Если к системе уравнений Навье-Стокса добавить уравнение неразрывности потока

$$f_1 v_1 = f_2 v_2 = \dots = f_n v_n$$

то математически движение вязкой жидкости будет полностью описано, так как уравнение будет включать значения всех факторов, влияющих на движение вязкой жидкости, где $f_i (i=1, n)$ — площадь поперечного сечения сосудов (артерий, артериол, капилляров, венул и вен, артериовенозных анастомозов).

Однако ввиду сложности уравнения (1) его решение возможно только для некоторых частных случаев.

Существует также математическая модель Пуазейля-Гагена в виде зависимости объёмной скорости движения крови (Q) по сосудам от разности давлений в начале и конце сосуда (ΔP), радиуса (r) и длины сосуда (l) и вязкости жидкости (μ):

$$Q = \frac{\pi r^4}{8 \mu l} \Delta P$$

Это уравнение также не может быть использовано для оценки функционального состояния ССС, так как оно выведено для труб постоянного диаметра, а сосуды имеют разные диаметры (аорта — 25 мм, артерия — 4 мм, капилляр — 8 мкм, вена — 20 мкм, вена — 5 мм, полая вена — 30 мм). Причём, несмотря на минимальный диаметр отдельного капилляра (8 мкм), их общий просвет аорты. Следовательно, расчётная скорость кровотока в капиллярах составляет около 0,06 см/с, поэтому основная проблема структурирования крови и образования тромба возникает именно в системе капилляров. Для устранения данного недостатка и достижения поставленной цели с успехом можно применить классический закон Дарси:

$$u = \frac{K}{\mu} \operatorname{grad} P \quad (2),$$

где K — проницаемость системы капилляров (м²).

В последнее время появилась работа по модульному моделированию ССС человека [3], где используется модель артериального дерева, созданная на основе модели, описывающей течение крови в артериальном сосудистом русле человека. При этом с целью учёта эластичности стенок артерий применяют закон Гука:

$$P = \frac{h_0 E}{R_0^2} (R - R_0) \quad (3),$$

где E — модуль упругости Юнга; h_0 — толщина стенки артерии; R, R_0 — соответственно радиусы артерий при текущем и нулевом давлениях; P — текущее давление (напряжение) в артериях.

Постановка задачи.

Анализ вышеприведённых математических моделей, используемых для оценки функционального состояния сосудов, показывает, что существующие математические модели не учитывают влияния главного фактора — аномальной вязкости крови — на объёмную скорость последней. Следовательно, разработка математических моделей кровотока с учётом вязкости крови с целью диагностики функционального состояния сосудов является актуальной задачей.

Решение задачи.

1 вариант. Любое описание циркуляции жидкостей внутри сосудов отличается по сравнению с технологическими жидкостями тем, что сосуды не являются ригидными (твёрдыми) трубками с постоянным поперечным сечением. Кроме того, при протекании крови в капиллярах происходит набухание эритроцитов, при котором они приобретают приблизительно сферическую форму. При этом математическую модель, описывающую гемореологию, можно представить комбинацией пружин и поршней.

Натяжение пружины (эритроцита) пропорционально её деформации, а сила, действующая на поршень, пропорциональна скорости деформации. Следовательно, пружины и поршни в модели представляют соответственно упругие и вязкие свойства крови.

Соединение основных элементов механической модели — пружины и поршня в параллельную цепь называется элементом Кельвина-Фойгта (рис. 1), который описывается следующей формулой:

$$\tau = E\gamma + \mu \frac{d\gamma}{dt} \quad \text{или} \quad \frac{d\gamma}{dt} + \frac{E}{\mu} \gamma - \frac{\tau}{\mu} = 0 \quad (4),$$

где τ — напряжение сдвига или сокращение оболочки эритроцита (Па); γ — деформация; $d\gamma/dt$ — скорость деформации (1/с); E — модуль упругости Юнга (Па); μ — модуль вязкости (Па·с).

Деформация γ в таком теле (крови) под действием постоянной нагрузки τ_0 развивается во времени. Скорость её снижается, так как на упругий элемент Гука (пружины) приходится всё большее усилие. Когда скорость деформации уменьшается до нуля, деформация достигает максимального значения (см. рис. 1). При условии постоянного напряжения математическая модель Кельвина-Фойгта (1) принимает следующий вид:

$$\frac{d\gamma}{dt} + \frac{E}{\mu} \gamma - \frac{\tau_0}{\mu} = 0$$

Для решения этого дифференциального уравнения разделим переменные

$$\frac{d\gamma}{dt} = \frac{\tau_0}{\mu} - \frac{E}{\mu} \gamma; \quad \frac{d\gamma}{(\tau_0/\mu) - (E/\mu)\gamma} = dt$$

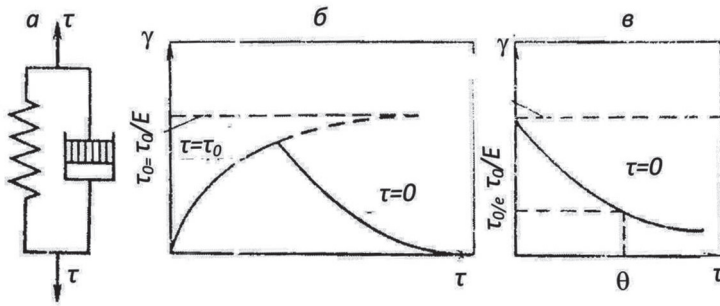


Рис. 1. Модель вязкоупругого элемента Кельвина-Фойгта (а) и зависимость деформации при $\tau = \tau_0$ (б) и при $\tau = 0$ (в) от времени

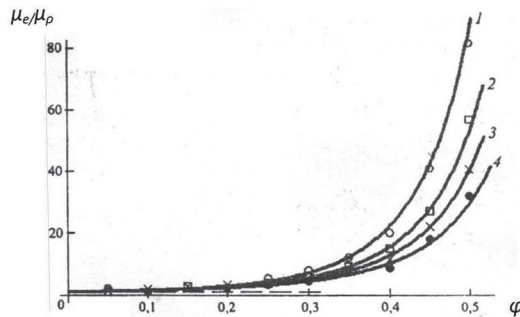


Рис. 2. Зависимость вязкости дисперсной системы от объёмной доли твёрдых сферических частиц размером: 1 – 0,1 мкм; 2 – 0,5 мкм; 3 – 1 мкм; 4 – 1,5 мкм

$$\int_0^\gamma \ln[(\tau_0/\mu) - (E/\mu)\gamma] = -(E/\mu) \int_0^t dt$$

Окончательное решение приводит к следующему уравнению:

$$\gamma = \frac{\tau_0}{E} \left[1 - \exp\left(-\frac{E}{\mu} t\right) \right] = \frac{\tau_0}{E} \left[1 - \exp(-t/\theta) \right] \quad (5)$$

В работе [3] приведено множество эмпирических и полуэмпирических моделей, определяющих зависимость эффективной вязкости дисперсной системы (то есть крови) от напряжения сдвига и концентрации частиц. Следует отметить, что описанные в литературе реологические модели, в том числе и модели для вычисления вязкости, не являются приближениями физических законов, а представляют собой эмпирические или полуэмпирические приближения, описывающие кривые течения крови в определённом интервале скоростей сдвига. Исходя из этого, эффективную вязкость крови с объёмным содержанием твёрдых частиц клеток крови ϕ предлагают определить по эмпирической формуле, являющейся модифицированной формой уравнения Эйнштейна:

$$\mu_e = \mu_p \left[1 + 2,54 + \frac{3}{4} \phi \exp\left(\frac{\mu \phi}{(\phi - \phi_m)^2}\right) \right] \quad (6),$$

где m – коэффициент, который определяется экспериментально; в нашем случае $m=2,2$; μ_p – динамическая вязкость плазмы крови (Па·с); ϕ – объёмная

доля частиц (эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов); ϕ_m – концентрация частиц при их максимальной упаковке; μ_e – эффективная вязкость крови (Па·с).

Как видно из формулы (6) и рис. 2, эффективная вязкость (μ_e) существенно зависит от концентрации клеток в крови. При определённой температуре (~36,6 °С) повышение концентрации клеток от 33 до 53% обуславливает утроенное значение эффективной вязкости.

Застой и ацидоз в области микроциркуляции придают крови вязко-эластические качества геля. Кровь как неньютоновская жидкость обладает вязкостью с многочисленными аномалиями, зависящей одновременно от концентрации клеток в крови, протеинов и жиров в плазме, эластичности эритроцитов, скопления всех клеточных элементов и образования структуры, водородного показателя (рН) крови, температуры и др.

Реологический характер плазменных макромолекул и клеток крови определяется состоянием равновесия между силой диффузии и тенденцией их стеснённого осаждения по закону [7]:

$$v = 1,5v_s(1-\phi) \frac{\mu_4 - (3\mu_\phi + 2\mu_c)(1+k)^2 + 2(\mu_\phi + \mu_c)(1+k)^3}{(3\mu_\phi + 2\mu_c)(1+k)^3} \quad (7),$$

где v_s – стоксовая скорость отстоя, определяемая по формуле:

$$v_s = \frac{2g(\rho - \rho_p)r^2}{9\mu},$$

где $k = \left(\frac{6,2}{8w}\right)^{1/3}$; ρ, ρ_p – соответственно плотность клеток и плазмы (кг/м³); μ_c, μ_ϕ – вязкость дисперсной

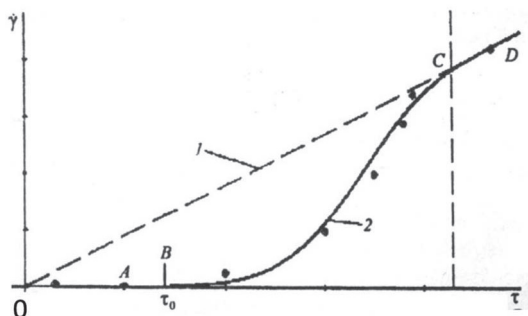


Рис. 3. Характерная кривая течения структурированной крови

среды плазмы и фазы клеток и макромолекул крови (Па·с); r — радиус частицы (м).

Таким образом, формулы (5), (6) и (7) могут быть использованы для оценки состояния процесса кровотока в капиллярах.

II вариант. Как отмечено выше, кровь с аномальной вязкостью по своим свойствам отличается от обычной, и её описание не подчиняется законам течения ньютоновских жидкостей.

Характерная кривая течения структурированной крови приведена на рис. 3. Кривая течения имеет два асимптотических состояния: ньютоновскую прямолинейную зависимость и зависимость, описываемую уравнением Бингама.

На кривой 2 участок OA соответствует малым скоростям течения (явление ползучести), при которых системе наносится незначительный сдвиг, так как разрушения, связанные с течением, успевают тиксотропно восстанавливаться, то есть течение системы происходит без разрушения её структуры. Это так называемое явление ползучести течения крови протекает при максимальной вязкости кровяной системы.

Далее с ростом напряжения τ или перепада давлений по длине сосудов (ΔP) начинается постепенное разрушение временных контактов, в том числе водородных связей, между элементами структуры (эритроцитами и плазмой) и образование других. В результате возникает динамическое равновесие, скорость деформации (течение) резко возрастает, и реологическая кривая выходит за участок BC кривой 2, соответствующий пластической вязкости (μ^*) кровяной системы. Экстраполяция кривой BC по оси $0-\tau$ даёт значение τ_p , которое количественно характеризует сдвиговую прочность структуры и является предельным динамическим напряжением сдвига, соответствующим предельному напряжению разрушения структуры. Участок пластического течения BC описывается уравнением Шведова-Бингама:

$$\tau = \tau_0 + \mu^* \dot{\gamma} \quad (8),$$

где τ_0 — напряжение сдвига, соответствующее началу разрушения структуры; μ^* — пластическая вязкость системы; $\dot{\gamma}$ — скорость сдвига структурированной крови.

Для крови аномальной вязкости закон фильтрации (протекания) Дарси отклоняется от клас-

сической формы и может быть записан в нелинейной форме:

$$u = \frac{k}{\mu(T, gradP)} \frac{\partial P}{\partial x} \quad (9)$$

Из уравнения Ньютона $\left(\mu = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \right)$ с учётом (8) получим:

$$\mu = \mu^* + \frac{\tau}{\dot{\gamma}} = \mu^* \left(\frac{\tau_0}{\mu^* \dot{\gamma}} + 1 \right)$$

Определив из выражения (8) $\mu^* \dot{\gamma} = \tau - \tau_0$ окончательно получим выражение для эффективной вязкости крови в виде:

$$\mu = \mu^* + \frac{\tau}{\dot{\gamma}} = \mu^* \frac{\tau}{\tau - \tau_0} \quad (10),$$

из которого следует, что с ростом τ значение μ уменьшается и в пределе при $\tau \gg \tau_0$ величина $\mu \rightarrow \mu^*$ соответствует кровяной системе с полностью разрушенной структурой (участок CD) $\tau = \tau_p$. Таким образом, вязкость структурированной системы в процессе течения под действием возрастающего напряжения сдвига или перепада давлений по длине сосудов изменяется от μ_0 отвечающего неразрушенной структуре, до μ_∞ характерного для полностью разрушенной структуры. Подставляя (10) в формулу (9), получим уравнение Дарси для структурированной кровяной системы:

$$u = \frac{k}{\mu^*} \left(1 - \frac{\tau_0}{\tau} \right) \frac{\partial P}{\partial x} \quad (11),$$

где x — координата поперечного сечения капилляра.

При $\tau \gg \tau_0$ это выражение переходит в обычное уравнение Дарси [формулу (10)].

В случае аномальной кровяной системы для описания зависимости напряжения сдвига от градиента давлений может быть использована следующая формула:

$$\ln \frac{\tau}{\tau_0} = \alpha \left(\frac{gradP}{(gradP)_0} \right)^n$$

$$gradP = 4 \mathbf{v}_n^2,$$

где \mathbf{v}_n — пиковая скорость кровотока, определяе-

мая с помощью ЭхоКГ [6].

Очевидно, что показатель n в зависимости от температуры и свойств капилляров характеризует кривизну участка ВС (см. рис. 3).

Таким образом, скорость кровотока (u) и отстоя клеточных элементов (ν), эффективная вязкость (μ_e), напряжение (τ) и скорость сдвига ($\dot{\gamma}$) структурированной крови служат диагностическими параметрами состояния процесса кровообращения. Математические модели (5), (6), (7) и (11) позволяют более реально, чем существующие формулы, количественно определить значения этих параметров.

Для диагностики функционального состояния сосудов и ССС вводится новый показатель — подвижность крови в сосудах:

$$D = \frac{kl}{\mu} \left(1 - \frac{\tau_n}{\tau}\right) = \frac{Q}{\Delta P}$$

и по нему определяют степень тяжести сосудистой недостаточности:

$$C_T = \frac{D_H - D_T}{D_H} 100\%,$$

где Q — объёмная скорость кровотока; l — общая длина сосудов; ΔP — перепад давления по длине сосудов; D_H и D_T — соответственно подвижность крови в нормальных (здоровых) и оцениваемых сосудах. При $C_T > 70\%$ состояние сосудов считают тяжёлым.

ВЫВОД

Разработанные модели гемореологии позволяют адекватно оценить диагностический показатель кровотока в сердечно-сосудистой системе организма человека. Показано, что при нарушении скорости кровотока происходят динамический отстой клеток крови и образование структуры (тромба), в этом случае движение крови не подчиняется закону Ньютона. Введены новые показатели для диагностики функционального состояния кровеносных сосудов и оценки степени тяжести их недостаточности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алёхин М.Н., Сидоренко Б.А. Современные подходы к эхокардиографической оценке систолической функции сердца // Кардиология. — 2007. — Т. 47, №7. — С. 4–12. [Alekhin M.N., Sidorenko B.A. Contemporary approaches to echocardiographical assessment of systolic function of the heart. *Kardiologiya*. 2007; 47 (7): 4–12. (In Russ.)]
2. Вилкеншоф У., Крук И. Справочник по эхокардиографии, пер. с нем. — М.: Медицинская литература, 2008. — 229 с. [Wilkenshoff U., Kruck I. *Handbuch der Echokardiografie*. Georg Thieme Verlag KG. 2008: 308 p. Russ Ed.: Wilkenshoff U., Kruck I. *Spravochnik po ekhokardiografii*. Moscow: Meditsinskaya literatura. 2008: 229 p. (In Russ.)]
3. Киселёв И.Н., Семисалов Б.В., Бибердорф Э.А. и др. Модульное моделирование сердечно-сосудистой системы человека // Матем. биол. и биоинформ. — 2012. — Т. 7, №2. — С. 703–736. [Kiselev I.N., Semisalov B.V., Biberdorf E.A. *Modular modeling of the human cardiovascular system. Matematicheskaya biologiya i bioinformatika*. 2012; 7 (2): 703–736. (In Russ.)]
4. Матвеев В.Е., Кирсанов Е.А. Вязкость и структура дисперсных систем // Вестн. Моск. унта. Сер. 2: Химия. — 2011. — Т. 52, №4. — С. 243–276. [Matveenko V.N., Kirsanov E.A. The viscosity and structure of dispersed systems. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2: Khimiya*. 2011; 52 (4): 243–276. (In Russ.)]
5. Млюк В.Г., Млюк С.Э. Основные принципы гемодинамики и ультразвукового исследования сосудов. Руководство по ультразвуковой диагностике / Под ред. В.В. Митькова. — М.: Видар, 1997. — Т. 4. — С. 158–220. [Mlyuk V.G., Mlyuk S.E. *Osnovnye printsiipy gemodinamiki i ul'trazvukovogo issledovaniya sudov. Rukovodstvo po ul'trazvukovoy diagnostike*. (Main principles of hemocirculation and vessel ultrasonography. Guidelines on ultrasonography.) Ed. by V.V. Mit'kov. Moscow: Vidar. 1997: 158–220. (In Russ.)]
6. Райдинг Э. Эхокардиография. Практическое руководство. 3-е изд. Перевод с англ. — М.: МЕД-пресс-информ, 2013. — 280 с. [Ryding A. *Essential Echocardiography*. Elsevier Ltd. 2013: 272 p. Russ Ed.: Ryding A. *Ekhokardiografiya. Prakticheskoe rukovodstvo*. 3rd ed. Moscow: MEDpress-inform. 2013: 280 p. (In Russ.)]
7. Kelbaliyev G.I., Rzaev A.G., Guseinov A.F., Kasumov A.A. Sedimentation of particles from a concentrated dispersed flow. — Plenum Publishing Corporation, 1992. — P. 1064–1067.