

В.Б.Кошелев, С.И.Мухин, Н.В.Соснин, А.П.Фаворский

**Математические модели квази-одномерной
гемодинамики**

Методическое пособие

Москва - 2010

УДК 519.63

Кошелев Владимир Борисович

Мухин Сергей Иванович

Соснин Николай Васильевич

Фаворский Антон Павлович

Математические модели квази-одномерной гемодинамики: Методическое пособие.- М.МАКС Пресс, 2010. – 114 с.

В работе рассмотрены основные принципы построения математических моделей течения крови в замкнутой сердечно-сосудистой системе человека в квазиодномерном приближении. Приведено исследование системы уравнений гемодинамики на отдельном сосуде, формальное описание сердечно-сосудистой системы в целом. Рассмотрены математические модели некоторых органов, связанных с работой кровеносной системы. Построены численные методы решения уравнений гемодинамики на графе сердечно-сосудистой системы. Приведены примеры математического моделирования процессов гемодинамики.

e-mail : vmmus@cs.msu.su

© Авторы, 2010

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение (6).

Глава 1. Математические модели элементов системы кровообращения.

§ 1. Уравнения гемодинамики в квазиодномерном приближении (15).

1.1. Уравнение неразрывности и движения. 1.2. Уравнение состояния. 1.3. Свойства уравнений. 1.4. Вязкое трение и внешние силы. 1.5. Стационарные решения в сосуде с переменным сечением.

§ 2. Математическая модель участков ветвления сосудов (22).

§ 3. Математическая модель мышечной ткани (23).

§ 4. Эффективные сосуды (24).

4.1. Эффективные параллельные сосуды. 4.2. Двоичное дерево сосудов.

§ 5. Математические модели сердца (28).

5.1. Точечная модель сердца. 5.2. Самосогласованная модель 2-х и 4-х камерного сердца.

§ 6. Математическая модель почки (35).

§ 7. Формальное описание сердечно-сосудистой системы в целом (38).

7.1. Граф сосудов сердечно-сосудистой системы. 7.2. Граф большого круга кровообращения. 7.3. Граф замкнутой сердечно-сосудистой системы. 7.4. Граф сосудов головного мозга.

§ 8. Математическая модель переноса веществ по графу сосудов (47).

8.1. Бездиффузионная модель переноса веществ по графу сосудов. 8.2. Перенос вещества в системе эластичных сосудов при наличии диффузии.

§ 9. Численное решение уравнений гемодинамики на графе сердечно-сосудистой системы (51).

9.1. Разностная схема для уравнений гемодинамики в одном сосуде. 9.2. Дифференциальное приближение и свойства разностной схемы. 9.3. Осредненная нелинейная модель гемодинамики. 9.4. Разностная схема и ее решение на графе сосудов.

§ 10. Линеаризованные уравнения гемодинамики (56).

Глава 2. Примеры математического моделирования процессов гемодинамики.

§ 1. Математическое моделирование гемодинамики большого круга кровообращения (59).

1.1. Результаты расчетов стационарного течения. 1.2. Численное моделирование нестационарных течений в большом круге кровообращения. 1.3. Моделирование физической нагрузки.

§ 2. Математическое моделирование гемодинамики замкнутой сердечно-сосудистой системы (64).

2.1. Некоторые общие физиологические закономерности. 2.2. Результаты численных расчетов.

§ 3. Регуляторная функция почки (68).

§ 4. Математическая модель церебрального кровообращения (70).

4.1. Стационарное течение в сосудах головного мозга в норме и при некоторых патологиях. 4.2. Расчет течения в сосудах головного мозга при наличии окклюзий.

§ 5. Математическое моделирование гемодинамики сердечно-сосудистой системы с учетом влияния нейрорегуляции (78).

5.1. Базовое квазипериодическое течение. 5.2. Медико-физиологическое описание механизма нейрорегуляции. 5.3. Модель барорецепторного рефлекса. 5.4. Модель изменения степени заполненности тканей кровью под влиянием нейрорегуляции. 5.5. Модель изменения частоты сокращений сердца под влиянием нейрорегуляции. 5.6. Численное моделирование действия нейрогенной регуляции.

§ 6. Циркуляция ликвора (94).

§ 7. Волны Майера (97).

§ 8. Численное моделирование неспецифического аортоартериита (99).

§ 9. Численное моделирование гемодинамических факторов развития аневризм в артериальных сосудах (100).
Литература (105).

Введение.

Задача математического моделирования внутреннего движения жидкости по системе эластичных трубок имеет широкую область научного и практического применения, в том числе включает и моделирование течения крови по сердечно-сосудистой системе.

Основы современной физиологии кровотока и ее математического описания связывают с именем английского врача и ученого W. Harvey [6] и позднее Эйлера, Д.Бернулли, Пуазейля. Следует отметить, что задача построения общей математической модели сердечно-сосудистой системы и компьютерных методов ее исследования на данный момент не решена. Прежде всего, это связано с чрезвычайной сложностью рассматриваемой биологической системы, функционирование которой зависит от огромного количества факторов, практически от каждого элемента живого организма, и эти зависимости во многом остаются не формализованными даже на физиологически описательном уровне.

Надо отметить, что все существующие работы в области гемодинамики, помимо построения и разработки собственно моделей, требуют определенных усилий по созданию численных методов решения соответствующих задач, а также связаны с проблемой реализации разработанных методик на ЭВМ. Особое место занимает подготовка вычислительного эксперимента и обработка его результатов.

Ключевой проблемой математического моделирования гемодинамических задач является получение достоверных числовых значений физиологических параметров элементов сердечно-сосудистой системы, что представляет собой отдельную и достаточно сложную и трудоемкую работу.

Систематическое изложение актуальных на свой момент времени аспектов, проблем и методов математического моделирования гемодинамики содержится, в частности в работах [1-4,7,75,98,99].

Первые классические результаты были получены при исследовании распространения волн (аналог пульсовой волны) для невязкой среды в тонкостенной трубке и в дальнейшем развиты для вязких течений и толстых стенок. Количество таких работ весьма значительно и их подробный обзор можно найти в [8]. В работе [9], на основе анализа уже не осесимметрического течения, обосновывается одна из теорий для объяснения феномена возникновения тонов Короткова.

Математические методы описания течения крови с точки зрения классической гидродинамики и теории упругости, аналитические методы их исследования и основные направления математических исследований в гемодинамике можно найти в сборнике [1]. Там же содержится обширная библиография по рассматриваемым вопросам.

Хотя кровь во многих работах рассматривается как ньютоновская жидкость, это верно лишь в определенных случаях. Кровь содержит большое по объему количество переносимых частиц – эритроцитов, тромбоцитов, лимфоцитов и т.д. Этот факт является весьма существенным, например, при исследовании течения крови в капиллярах, поскольку размер эритроцитов превышает характерный диаметр капилляра, что приводит к необходимости рассматривать течение с учетом изменения формы эритроцита и т.п. эффектов. Подобные исследования проведены, например, в [10-13] и последующих работах этих авторов.

Увеличение производительности вычислительной техники сделало возможными попытки численного исследования гидродинамики крови в сосуде в трехмерной геометрии, близкой к реальной [14-19].

Существует много практически важных медицинских и физиологических проблем, требующих аккуратных и точных расчетов многомерных течений в сосуде. Достаточно упомянуть исследование течения крови в стенозированных и тромбированных сосудах, моделирование кровотока при наличии стентов, шунтов и фильтров, течений в бифуркациях сосудов и при аневризмах.

Работы [17-18] могут служить примером исследования течения при стенозах с помощью вычислительных экспериментов на основе численного решения многомерных уравнений Навье-Стокса.

Цикл исследований процесса образования и эволюции тромбов в многомерной постановке осуществлен, например, в [19-22] и других работах этих авторов. В этих работах предлагается модель тромбообразования, и течение в тромбированном крупном сосуде моделируется при помощи специально разработанного численного метода.

Многомерному вычислительному моделированию течения крови в сосудах, содержащих стенты, посвящены, например, работы [23-24]. Особенностью таких работ является практическая медицинская направленность, что требует при построении моделей использования достоверной физиологической информации и достаточно точных численных методов.

Многообразие гидродинамических, физических, физиологических факторов, влияющих на течение крови в сосуде с деформируемой стенкой, вызывает необходимость принимать во внимание и учитывать в математических моделях процессы, происходящие в стенках сосудов, на границе стенка сосуда - кровь и реологические особенности крови, как это сделано, например в [2,3,10-12,19-22, 25, 27-53].

Не меньший практический медицинский интерес представляет собой и исследование течений в зонах бифуркации сосудов [27, 30-31, 43, 51-53], а также моделированию реальных операционных вмешательств, например [50].

Необходимо отметить, что в связи с требованием приемлемой точности расчетов и сложности расчетной области, многие авторы используют метод конечных элементов на весьма подробных сетках, например, в [25-27, 38, 43-47, 51-53].

В целом, общую современную постановку, модели и обсуждение подобных задач можно найти, например, в [37-43], с подробной библиографией в [43].

Большое место в математических моделях гемодинамики занимает математическое описание работы сердца, как важнейшего элемента сердечно-сосудистой системы. В этой области построено и используется большое количество моделей – от имитационных и простейших одномерных (представляющих сердце как обычный поршень) до сложнейших трехмерных. Проблема построения таких полноразмерных моделей состоит как в трудности расчета трехмерных гидродинамических процессов в сложной, изменяющейся области (соответствующей желудочкам или предсердиям сердца), так и в необходимости учитывать и воспроизводить свойства мышц сердца, особенности их строения, функции, системы регуляции и т.п. (см.[1, 2, 3, 54-60]).

При построении многомерных моделей сердца большую роль играет моделирование сократительной деятельности мышцы сердца. Во многих работах в основу моделей сердца положен закон Старлинга [3, 61-63]. Разумеется, данный закон описывает только одну из многочисленных регуляторных особенностей работы сердечной мышцы.

Примером другой проблемы, для исследования которой используются методы математического моделирования объемного сердца с учетом сокращения мышц, является аритмия сердечной деятельности (см., например, [58,59]). Отметим, что объем вычислительной работы в таких моделях весьма велик и возникает необходимость использования высокопроизводительных вычислительных систем [58].

Существует ряд физиологических и медицинских проблем, исследование которых требует рассмотрения сердечно-сосудистой системы в целом – методы регуляции артериального давления, гипертензия, кровоснабжение органов (в первую очередь – тканей головного мозга) и многие другие. В связи с этим, математическое моделирование сердечно-сосудистой системы в совокупности привлекает исследователей достаточно давно. Особенностью такого моделирования является необходимость учета многочисленных физиологических факторов, влияющих на течение крови, их математической интерпретации, и, как следствие, развитие иерархической последовательности

систем моделей. Отдельной проблемой является выбор математического аппарата для построения моделей и адекватных методов их численного решения. Некоторые общие подходы к математическому описанию гемодинамики в совокупности можно найти в [3,66-70] и более поздних работах [41-43, 71,72].

Необходимость учета роли почки как важнейшего регулятора артериального давления в математическом моделировании замкнутой кровеносной системы показывается в известных работах Гайтона [66-68]. Одним из существенных и важнейших выводов из теории Гайтона является необходимость соблюдения постоянства баланса крови в сети сосудов. Это требование накладывает очень жесткие требования к нелокальным моделям сердечно-сосудистой системы и соответствующим вычислительным алгоритмам, т.к., в случае существенного нарушения баланса крови в системе, воспроизведение в математическом моделировании более тонких факторов регуляции теряет смысл.

Авторы математических моделей интегральной сердечно-сосудистой системы используют различные математические подходы и типы моделей. Исторически первой попыткой воспроизвести работу сердечно-сосудистой системы в целом, по-видимому, были работы О.Франка [73], который предложил сопоставлять сердечно-сосудистой системе ее аналог в терминах электрической цепи. В дальнейшем такой подход получил свое развитие (см., например, [74-85]) и применяется для исследования самых разнообразных явлений.

Отдельно нужно отметить работу [79], в которой строится модель кровоснабжения миокарда. В ней рассматривается разветвленная сеть артериальных сосудов сердечной мышцы, и течение крови по этим сосудам полагается течением вязкой несжимаемой жидкости (по существу, квазиодномерное течение Пуазеля) по системе гидравлических сопротивлений, причем топология системы, длины и диаметры сосудов отражают особенности реальной сети сосудов.

Модели, построенные на аналогиях с электрическими цепями, также как и балансные и сосредоточенные модели, сравнительно просты для построения и реализации, позволяют воспроизводить ряд качественных особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы. Однако они не обеспечивают достаточной точности воспроизведения гидродинамических параметров течения крови вдоль сети сосудов с учетом свойств сосудов, тех или иных локальных особенностей. В связи с этим, для описания работы замкнутой сердечно-сосудистой системы в целом в настоящий момент наиболее привлекательными являются квазиодномерные модели течения крови в сосудах. Примерами таких работ могут служить [86-118].

Применение квазиодномерного приближения позволяет рассматривать и численно решать гемодинамические задачи на достаточно разветвленной сети сосудов системы кровообращения (графе сосудов), как незамкнутой, так и замкнутой (см. [88-100, 102, 104-115, 117, 118]).

Описание системы сосудов на базе квазиодномерных моделей позволяет, в случае необходимости, совмещать его с двух и трехмерными моделями. Это особенно существенно, если требуется детально исследовать локальную гемодинамическую пространственную картину течения (например, в выделенном сосуде) [39, 42, 106, 112, 117, 118] «встроенную» в интегральную структуру кровообращения.

Современный подход к решению гемодинамических задач кровообращения в целом с учетом дополнительных процессов изложен в [98, 99, 102]. В этих работах предложена постановка задачи моделирования течения крови по разветвленной системе сосудов, представляющей оба круга кровообращения, предложен и реализован численный алгоритм решения квазиодномерных уравнений гемодинамики в совокупности с расчетом транспорта кислорода по системе кровообращения на графе сосудов. Похожие исследования по совместному моделированию легочного кровообращения и кровообращения большого круга, только в качественном плане и без рассмотрения сети сосудов, проводятся в [119]. В [109, 112] на базе

квазиодномерного описания замкнутой системы кровообращения проверяется одна из гипотез возникновения тонов Короткова.

Правильное воспроизведение скорости кровотока по сосудистой сети предоставляет возможность моделировать распространение различных веществ в полной сердечно-сосудистой системе или ее разветвленной части и влияние этих веществ на гемодинамику в целом [48, 98, 104, 106, 107], воспроизводить в вычислительном эксперименте перераспределение содержания кислорода в крови, ферментов, лекарственных препаратов и пр. Другим регуляторным фактором гемодинамики является нейрорегуляция, барорецепторный рефлекс и т.д. [3, 61-63, 69, 71, 77-78, 120-125]. Возможные пути учета этих факторов применительно к распределенной квазиодномерной модели сердечно-сосудистой сети рассматриваются, например в [110, 113, 115].

Симптомами ряда заболеваний кровеносной системы служат нарушения в распространении волны давления (в биомеханике ее называют пульсовой волной). Эти нарушения могут носить разнообразный характер – от ослабления амплитуды пульсовой волны и ее запаздывания в ряде периферийных артерий до возрастания амплитуды пульсового давления и увеличения скорости распространения пульсовой волны [135]. Изучению распространения волн давления и скорости по системе эластичных сосудов уделялось внимание исследователей уже со времен открытия системы кровообращения. Начало теоретического анализа распространения волн давления по эластичным сосудам связывается с Т.Young. Он первым вычислил скорость пульсовой волны в артерии человека. Одними из первых работ по математическому моделированию распространения пульсовой волны являются работы Н.Grashey [64] и J.Von Kries, в которых была предложена концепция отражения пульсовой волны, развитая далее в работе Hamilton W.P. и Dow P. [138].

Таким образом, важным представляется комплексное моделирование системы кровообращения в целом, а также ее детализированных фрагментов, таких, например, как церебральная система сосудов, кровоснабжение легких и др. Наиболее перспективным в области комплексного моделирования сердечно-сосудистой системы является, по-видимому, гибридное разномасштабное

моделирование на основе квазиодномерного описания сосудистой системы посредством уравнений в частных производных. При таком подходе допускается в принципе рассмотрение отдельных элементов или группы элементов комплекса в двух- или трехмерной геометрии, что повышает адекватность моделей.

Разработка иерархических нелокальных математических моделей течения крови в сети сосудов, образующих замкнутую сердечно-сосудистую систему или ее часть на основе квазиодномерного приближения систематически проводится авторами данной работы и ее результаты изложены в [91,92,94-97,100,107,108,115].

Квазиодномерная модель, описывающая движения крови в сосуде, обычно включает в себя три уравнения. Два уравнения выражают законы сохранения (закон сохранения массы крови и закон сохранения количества движения). Эти уравнения не зависят от физиологических свойств сосуда и справедливы для сосудов с любыми характеристиками. В качестве третьего уравнения обычно используют соотношение, связывающее площадь поперечного сечения сосуда и трансмуральное давление (разница давлений внутри и снаружи сосуда) в сосуде. Именно в этом уравнении, которое называют уравнением состояния, учитываются все присущие данному типу сосуда свойства [2, 55, 75].

При построении математической модели бифуркации сосуда предполагают, что в области сопряжения сосудов выполняется закон сохранения массы крови и закон сохранения энергии [76, 93]. Однако, ряд исследований [65, 91, 92, 98] показывает, что в местах бифуркации сосуда нередки образования вихревых течений, которые приводят к диссипации кинетической энергии. Поэтому, часто вместо закона сохранения энергии используются полуэмпирические соотношения, такие, например, как непрерывность давления в сосудах в местах их соединения, или непрерывность интеграла Бернулли [2, 59, 84, 91].

Основными целями данной работы являлись:

- разработка однородного алгоритма расчета течения вязкой несжимаемой жидкости по системе эластичных трубок произвольной топологии в квазиодномерном приближении;

- практическая реализация этого алгоритма в расширяемом (за счет возможности включения новых моделей и процессов) программном комплексе, позволяющем проводить вычислительные эксперименты в диалоговом режиме и получать в любой момент времени в любой точке графа величины скорости течения крови, давления и площади поперечного сечения сосуда;

- сопоставление сердечнососудистой системе графа сосудов кровеносной системы, задание физиологических параметров сосудов (используя уравнения состояния различных сосудов, близкие к реальным);

- разработка моделей органов, влияющих на работу системы кровообращения (сердце, ткани, почка, кишечник и т.д.);

- воспроизведение в вычислительном эксперименте физиологически верной картины течения крови в кровеносной системе и использование ее в дальнейшем как базовую;

- разработка модели системы регуляции кровотока, модели переноса веществ течением крови и соответствующих методов их численного расчета;

- проведение в линейном приближении в аналитическом виде формульного описание процесса распространения пульсовых волн давления и скорости на всем графе сердечнососудистой системы;

- проведение вычислительных экспериментов в интересах практической и фундаментальной медицины.

Работа выполнялась при поддержке РФФИ, грант 07-0100453.

Глава 1. Математические модели элементов системы кровообращения.

§ 1. Уравнения гемодинамики в квазиодномерном приближении.

Уравнения гемодинамики в квазиодномерном приближении представляют собой систему двух дифференциальных уравнений в частных производных, которая замыкается одним алгебраическим соотношением.

1.1. Уравнения неразрывности и движения. Дифференциальное уравнение (уравнение неразрывности) выражающее закон сохранения массы имеет вид:

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial u S}{\partial x} = 0 \quad (1.1.1)$$

Закон изменения количества движения приводит к дифференциальному уравнению

$$\rho \frac{\partial u S}{\partial t} + \rho \frac{\partial u^2 S}{\partial x} + \frac{\partial p S}{\partial x} - p \frac{\partial S}{\partial x} = q_f S,$$

которое преобразуется к виду

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = \frac{q_f}{\rho}. \quad (1.1.2)$$

Здесь q_f - объемная плотность внешних сил. Одна переменная t - время.

В качестве пространственной переменной x выбрана длина дуги, проходящей через центры круговых поперечных сечений сосуда. $S(x, t)$ - площадь поперечного сечения сосуда, зависящая от координаты x и времени t . Скорость движения крови считаем направленной вдоль оси сосуда, одинаковой во всем круговом сечении сосуда и обозначим $u(x, t)$. Давление внутри жидкости (крови) будем обозначать $p(x, t)$. Плотность крови ρ считаем постоянной (несжимаемая жидкость).

1.2. Уравнение состояния. Для замыкания уравнений (1.1.1) и (1.1.2) воспользуемся дополнительным соотношением

$$S = S(p). \quad (1.1.3)$$

Уравнение (1.1.3) можно считать экспериментально устанавливаемой зависимостью между площадью поперечного сечения сосуда и давлением внутри сосуда. В гемодинамических задачах уравнение $S = S(p)$ играет роль аналогичную уравнению состояния для баротропного газа в газовой динамике, и по аналогии, далее так и будем его называть.

В данной работе мы ограничимся для замыкания системы уравнений положением, что площадь сечения сосуда зависит от давления крови внутри сосуда и будем учитывать упруго-механические свойства сосуда по предельным значениям площади его сечения, достигаемого при малых и больших значениях давления.

Характерный для магистральных сосудов артериальной части сосудистой системы человека вид зависимости (1.1.3) изображен на Рис.1.1.1.

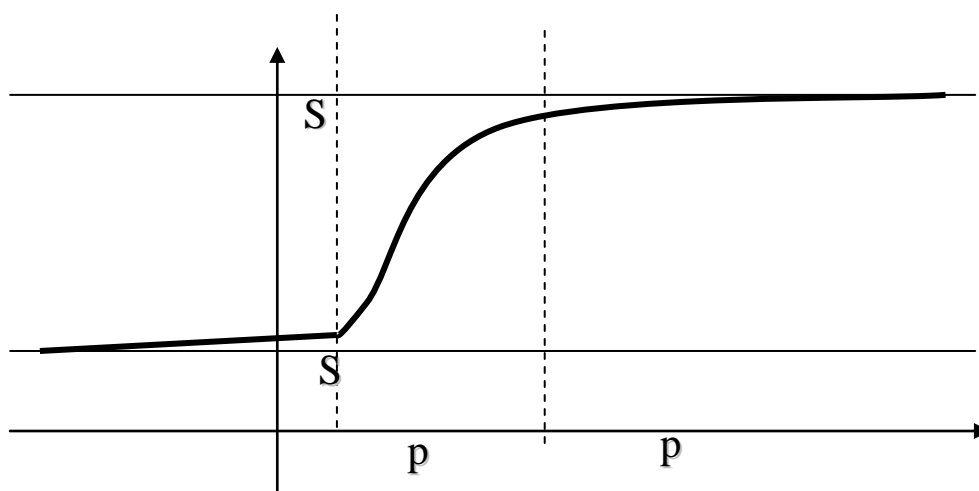


Рис.1.1.1

Важной характерной особенностью зависимости сечения от давления является возрастание сечения с ростом давления, то есть выполнения

условия $\frac{dS}{dp} \geq 0$.

Простейший вид модельного уравнения состояния представлен на Рис.1.1.2 и определяется формулой

$$S(p) = \begin{cases} S_{\min} + \frac{S_{\max} - S_{\min}}{p_{\max} - p_{\min}}(p - p_{\min}), & p_{\min} < p < p_{\max} \\ S_{\min}, & p \leq p_{\min} \\ S_{\max}, & p_{\max} \geq p \end{cases},$$

где S_{\min} , S_{\max} , p_{\min} , p_{\max} являются характеристиками конкретного сосуда.

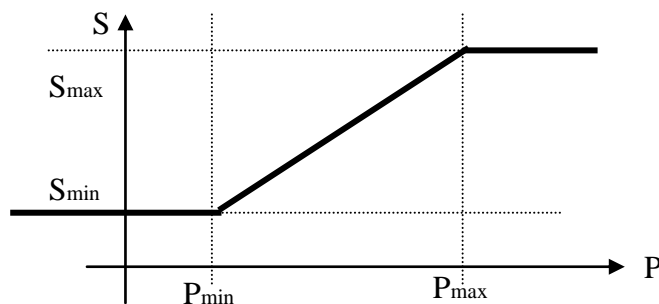


Рис.1.1.2

В дальнейшем будем использовать и более общие уравнения состояния.

Уравнения (1.1.1), (1.1.2) и (1.1.3) в совокупности представляют собой систему уравнений гемодинамики в квазиодномерном приближении.

1.3. Свойства уравнений гемодинамики. Полученные уравнения гемодинамики (1.1.1), (1.1.2), (1.1.3) обладают рядом характерных свойств. В частности, представляет интерес тип уравнений и различные формы их записи.

Гиперболический тип уравнений гемодинамики.

Всюду в дальнейшем будем предполагать, что

$$S'_p = \frac{dS(p)}{dp} > 0. \quad (1.1.4)$$

Обозначим $c^2 = \frac{S(p)}{\rho S'_p(p)}$.

Введем в рассмотрение вектора $\vec{Y} = (p, u)^T$, $\vec{F} = (0, q_f/\rho)^T$ и матрицу

$$A = \begin{pmatrix} u & \rho c^2 \\ 1/\rho & u \end{pmatrix}.$$

Тогда уравнения (1.1.1), (1.1.2) могут быть записаны в виде

$$\frac{\partial \vec{Y}}{\partial t} + A \frac{\partial \vec{Y}}{\partial x} = \vec{F}. \quad (1.1.5)$$

Решая характеристическое уравнение $\det(A - \lambda E) = 0$, находим собственные значения матрицы A , которые равны

$$\lambda^+ = u + c \quad \text{и} \quad \lambda^- = u - c.$$

При выполнении условия (1.1.4) эти числа вещественны и различны. Следовательно, система уравнений (1.1.5) является системой гиперболического типа [127].

Заметим, что величина $c = \sqrt{\frac{S(p)}{\rho S'_p(p)}}$ имеет содержательный смысл,

аналогичный скорости звука в газовой динамике [127, 133]. Существенно, что для течения в крупных артериальных сосудах кровеносной системы характерным является подавляющее преобладание скорости звука над скоростью движения потока жидкости, то есть $\frac{|u|}{c} \ll 1$.

Параметры Римана в уравнениях гемодинамики и характеристическая форма записи уравнений. Характеристические соотношения для уравнений гемодинамики имеют вид

$$\pm \frac{1}{\rho c(p)} \frac{\partial p}{\partial t} + \frac{\partial u}{\partial t} + \lambda^\pm \left(\pm \frac{1}{\rho c(p)} \frac{\partial p}{\partial x} + \frac{\partial u}{\partial x} \right) = \frac{q_f}{\rho}. \quad (1.1.6)$$

Используя функцию

$$\varphi(p) = \int_a^p \frac{d\xi}{\rho c(\xi)},$$

где a - произвольное фиксированное число, можно записать последние уравнения в виде

$$\frac{\partial}{\partial t} (\pm \varphi + u) + \lambda^\pm \frac{\partial}{\partial x} (\pm \varphi + u) = \frac{q_f}{\rho}.$$

Введём две новые функции (параметры Римана [127])

$$R^\pm(u, p) = u \pm \varphi(p).$$

В результате уравнения (1.1.6) сводятся к двум уравнениям переноса для параметров R^+ и R^- :

$$\frac{\partial R^\pm}{\partial t} + \lambda^\pm \frac{\partial R^\pm}{\partial x} = \frac{q_f}{\rho}. \quad (1.1.7)$$

Уравнения (1.1.7) являются уравнениями гемодинамики, записанными для параметров Римана.

Рассмотрим уравнения (1.1.7) на двух семействах характеристик в плоскости независимых переменных (x, t) , задаваемых уравнениями

$$\frac{d x^+(t)}{d t} = \lambda^+, \quad \frac{d x^-(t)}{d t} = \lambda^-.$$

Уравнения (1.1.7) для функций $R^\pm(t, x^\pm(t))$ вдоль, соответственно, χ^+ и χ^- характеристик, можно представить в виде:

$$\frac{d R^+}{d t} = \frac{q_f}{\rho}, \quad \frac{d R^-}{d t} = \frac{q_f}{\rho}. \quad (1.1.8)$$

Из (1.1.8), в частности, следует, что если внешние силы отсутствуют, то есть $q_f(x, t) \equiv 0$, то параметры Римана R^+ и R^- являются постоянными на характеристиках χ^+ и χ^- , соответственно.

В случае $q_f(x, t) \neq 0$, учитывая выражения для функций $R^\pm(u, p)$, $\varphi(p)$ и зависимость $S = S(p)$ после преобразований, получим, что на характеристиках χ^+ и χ^- , соответственно, выполнены следующие характеристические соотношения, записанные для дифференциалов

$$d u \pm 2 \frac{d(\sqrt{S})}{\sqrt{\rho S'_p}} = \frac{q_f}{\rho} d t.$$

1.4. Вязкое трение и внешние силы. Одной из основных сил, воздействующих на поток крови, является трение. Будем рассматривать кровь как несжимаемую жидкость с коэффициентом кинематической вязкости ν . Согласно экспериментальным исследованиям [1,2,3], распределение скорости течения крови в большей части сосудов как артериальной, так и венозной части, близко к течению Пуазейля [126]. В связи с этим, в большом количестве работ в

квазиодномерном приближении гидродинамическое сопротивление рассматривается как осредненное для течения Пуазейля.

В итоге такого рассмотрения сила трения представима в виде

$$F_{TR} = \frac{1}{\rho} \frac{F_P}{S} = -8\pi\nu \frac{u}{S}, \quad (1.1.9)$$

где $\nu = \frac{\mu}{\rho}$ - коэффициент кинематической вязкости.

Разумеется, возможны и другие формы записи силы трения, которые могут использовать различные экспериментальные данные, например [126].

Нужно отметить, что выражение для силы трения, получаемое на основе течения Пуазейля, заведомо не подходит для описания сопротивления в капиллярах.

В данной работе в сосудах, отличных от капилляров, в основном будет использоваться соотношение (1.1.9).

Примером другой внешней силы может служить сила тяжести. Объемная плотность гравитационной силы F_T в простейшем случае равна

$$F_T = g\rho \cos\phi, \quad (1.1.10)$$

где ϕ - угол между осью сосуда и направлением вектора ускорения свободного падения, величина которого равна g .

1.5. Стационарные решения в сосуде с переменным сечением. Система уравнений гемодинамики в этом случае превращается в систему обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\frac{d}{dx}(Su) = 0, \quad \frac{d}{dx}\left(\frac{u^2}{2} + \frac{p}{\rho}\right) = -8\pi\nu \frac{u}{S}, \quad S = S(p), \quad 0 < x < l, \quad (1.1.11)$$

которую следует дополнить определенными краевыми условиями.

Из первого уравнения системы (1.1.11) следует, что поток крови в сосуде постоянен $Su = Q_0 = const$.

С учетом этого, второе уравнение преобразуется к виду

$$(1 - M^2)du = -8\pi\nu M \frac{u^2}{\rho Q_0} dx, \quad (1.1.12)$$

где $M = \left| \frac{u}{c} \right|$ - число Маха, $c = \sqrt{\frac{S}{S'_p \rho}}$, как и ранее, скорость

распространения малых возмущений.

Линейное уравнение состояния. Рассмотрим случай простейшего уравнения состояния:

$$S(p) = S_0 + \theta(p - p_0), \theta = const.$$

Такая зависимость соответствует случаю, когда для уравнения состояния общего вида $S = S(P)$ выделяется участок (p_{\min}, p_{\max}) , на котором профиль этой функции близок к линейному.

В силу предположения $\theta = const$ уравнение (1.1.12) сводится к безразмерному уравнению для числа Маха. Это уравнение имеет вид:

$$\frac{d\xi}{dM} = \frac{1 - M^2}{M^3}, \quad (1.1.13)$$

где $\xi = \frac{12\pi\nu}{Q_0} x$ - безразмерная переменная, нормированная на величину объемного расхода жидкости Q_0 и кинематической вязкости ν . Интегральные кривые уравнения (1.1.13) представлены на Рис.1.1.3.

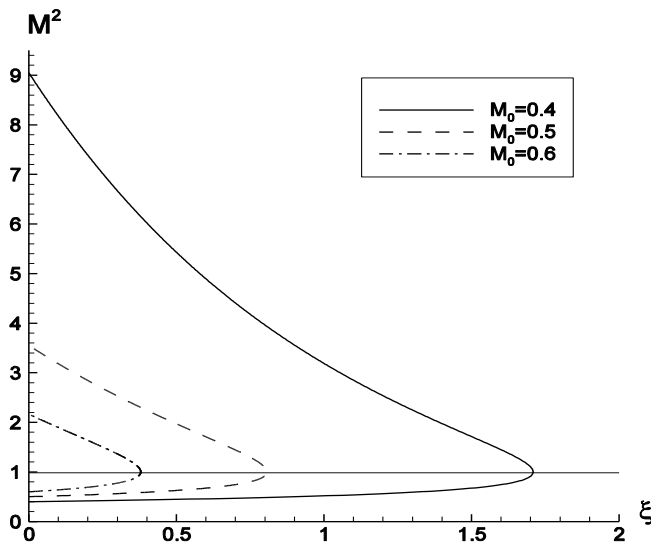


Рис.1.1.3

Кривые данного семейства отличаются друг от друга сдвигом вдоль оси ξ , определяемым параметром начального значения числа Маха M_0 при $\xi = 0$.

Для полноты картины здесь включены также «сверхзвуковые» течения ($M > 1$), хотя, как было отмечено выше, для гемодинамики сосудов характерны только дозвуковые режимы течения.

Из Рис.1.1.3 очевидным образом следует, что характерной особенностью любого дозвукового течения является ограниченность длины сосуда, в котором оно существует:

$$\xi < \xi_{kp} = \ln M_0 + \frac{1}{2} \left(\frac{1}{M_0} - 1 \right), \quad M_0 < 1.$$

То есть непрерывный переход к сверхзвуковому течению в кровеносных сосудах невозможен в данном случае.

Следует заметить, что рассмотрение более сложных уравнений состояния принципиально не меняет ситуации. В то же время для некоторых уравнений состояния невозможно (в определенном диапазоне изменения параметра расхода) превысить скорость звука. Расчеты нестационарных течений показали, что возникновение сверхзвуковых зон, как правило, приводит к потере устойчивости течения.

Подобные аналитические решения [116] использовались как для качественного анализа гемодинамических течений, так и для тестирования вычислительных алгоритмов.

§ 2. Математическая модель участков ветвления сосудов.

Сформулируем дополнительные соотношения, которым удовлетворяют значения функций $S(x, t)$, $p(x, t)$, $u(x, t)$ в граничных точках сосудов.

Одним из типичных элементов сосудистой системы является участок, в котором сходятся несколько сосудов. По некоторым из этих сосудов кровь прибывает, а по остальным происходит ее отток из зоны ветвления. Будем считать, что ветвление сосудов локализовано в малой пространственной области, в которой не происходит застоя крови. Данное условие, выражающее закон сохранения массы, можно записать, например, следующим образом

$$\sum_{i=1}^{I^+} S_i u_i = \sum_{i=1}^I S_i u_i. \quad \text{Здесь через } I^+ \text{ обозначено число сосудов, по которым кровь}$$

притекает в зону ветвления, а I^- есть число сосудов, по которым кровь вытекает из этой зоны.

Однородное уравнение движения (1.1.2) можно записать в форме $\frac{dSu}{dt} + S \frac{\partial}{\partial x} \left(\frac{u^2}{2} + \frac{p}{\rho} \right) = 0$, использующей субстанциональную производную от импульса частицы жидкости. Если считать, что импульс движущейся частицы жидкости не меняется по времени при прохождении области ветвления сосудов, то получаем условие непрерывности комбинации $\frac{u^2}{2} + \frac{p}{\rho}$ в области ветвления сосудов.

Таким образом, физически содержательными являются условия непрерывности на общей границе сосудов, входящих в область ветвления, интеграла Бернулли [126], то есть комбинации $\frac{u^2}{2} + \frac{p}{\rho}$.

Как было отмечено выше, в норме течение крови является дозвуковым и $u_i^2 \ll p_i / \rho$, поэтому условия непрерывности интеграла Бернулли или давления во многих случаях равнозначны.

§ 3. Математическая модель мышечной ткани.

По артериальной части сосудистой системы кровь поступает к мышечной ткани или отдельным органам. Если рассматривается мышечная ткань, то ее капиллярную сеть можно представить в виде собственно графа сосудов с соответствующими свойствами. Однако, если по каким либо причинам, подробное представление данного органа или ткани не требуется, то можно ограничиться эффективными условиями сопряжения. Можно считать, что процесс прохождения крови через ткани подобен процессу фильтрации жидкости через пористую среду, подчиняющемуся закону фильтрации Дарси. Возможно, что суммарное количество крови поступившей в ткань за фиксированное время может отличаться от количества крови, вышедшей из ткани в вены за то же самое время. Данные закономерности могут быть описаны следующими соотношениями.

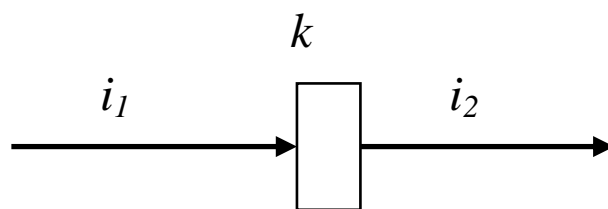


Рис.1.3.1

Пусть в области k , соответствующей ткани, сопрягаются два ребра (Рис. 1.3.1)

Набор сосудов (как в артериальной, так и в венозной части), непосредственно примыкающих к капиллярам ткани, заменим одним эффективным сосудом. На Рис.1.3.1 артериальной части соответствует ребро i_1 , венозной – ребро i_2 .

В самой вершине положим выполненным закон сохранения потоков

$$z_{k,i_1} Q_{k,i_1} = z_{k,i_2} Q_{k,i_2} + \Delta Q_k. \quad (1.3.1)$$

Кроме того, можно считать, что процесс прохождения крови через ткань подобен фильтрации жидкости через пористую среду, т.е. падение давления на тканях удовлетворяет закону фильтрации Дарси

$$z_{k,i_2} u_{i_2} S_{i_2} = K_{D,k} (p_{i_1} - p_{i_2}). \quad (1.3.2)$$

Здесь коэффициент $K_{D,k}$ - параметр модели, и, вообще говоря, может зависеть, в свою очередь, от различных величин, а параметр $z_{k,i}$ принимает значение +1 на ребре входящем в вершину и значение -1 на ребре, выходящем из вершины.

Для всех мышечных тканей или отдельных органов необходимо задать коэффициенты диффузии, которые используются в законе Дарси.

§ 4. Эффективные сосуды.

На некотором уровне ветвления артериального или венозного русла, примыкающего к тканям, количество мелких сосудов становится достаточно большим. В принципе, они могут быть включены в общий вид сердечно-

сосудистой системы, однако необходимость в подобной детализации может отсутствовать. В этом случае вместо жгутов мелких сосудов можно рассматривать их как составную часть тканей и описывать законом Дарси (1.3.2). Однако, по ряду причин (необходимость учитывать свойства этих сосудов, например, при моделировании регуляторных механизмов) может потребоваться рассмотрение этих жгутов сосудов именно как сосудов. В этом случае можно заменить жгуты мелких сосудов эффективным (в некотором смысле эквивалентным) сосудом. Рассмотрим некоторые варианты такой замены.

4.1. Эффективные параллельные сосуды. Пусть имеется n мелких сосудов (Рис.1.4.1), исходящих из более крупного сосуда, имеющего характерное сечение S_0 и через который проходит средний поток крови Q_0 .

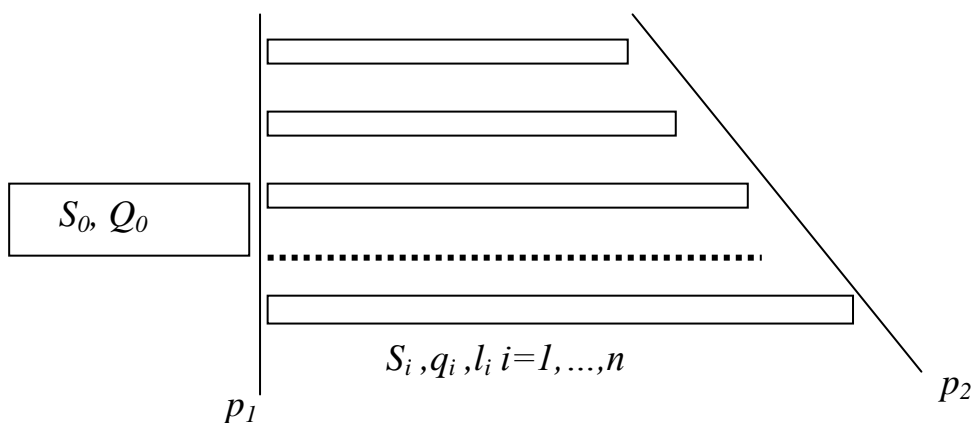


Рис.1.4.1

Здесь l_i - длина, S_i -сечение, u_i -скорость для i -го сосуда, $i = 1, \dots, n$. Построим сосуд сечения \bar{S} и длины \bar{l} , заменяющий жгут мелких сосудов так, чтобы сохранить характерные для жгута в целом поток, перепад давления и объем крови. Сделаем это в предположении стационарности течения и постоянства площади поперечного сечения сосуда.

Если дополнительно предположить, что все сосуды в жгуте одинаковые, т.е. $S_i = S_A$, $l_i = l_A$, $u_i = u_A = \frac{Q_0}{nS_A}$, $i = 1, \dots, n$, то придем к соотношениям

$$\frac{\bar{l}}{\bar{S}^2} = \frac{1}{n} \frac{l_A}{S_A^2}, \quad \bar{l} = \sqrt[3]{n} l_A, \quad \bar{S} = \sqrt[3]{n^2} S_A.$$

Обозначим $\bar{u} = \frac{Q_0}{\bar{S}}$ - скорость течения крови по эффективному сосуду.

Тогда, если все сосуды в жгутае одинаковые, то $\bar{u} = \sqrt[3]{u_A}$ и время прохождения частицы крови через сосуды жгута и время прохождения через эффективный

сосуд одинаково: $\frac{l_A}{u_A} = \frac{\bar{l}}{\bar{u}}$.

4.2. Двоичное дерево сосудов. Рассмотрим систему раздваивающихся (бинарное дерево) жестких сосудов с количеством ветвлений n . На каждом уровне ветвления $k = 0, 1, 2, \dots, n$ сосуды имеют одинаковое сечение и длину S_k, l_k , и через каждый сосуд k -ого уровня проходит одинаковый поток Q_k . Заметим, что тем самым и скорость крови v_k в сосудах одного уровня одинакова (Рис.1.4.2). Напомним, что $\rho = const$. Заменим все данное двоичное дерево одним элементом – сосудом с длиной \bar{l} и сечением \bar{S} , так, что через него протекает заданный поток Q_0 , перепад давления составляет Δp и в сосуде сохраняется нужный объем крови \bar{V} .

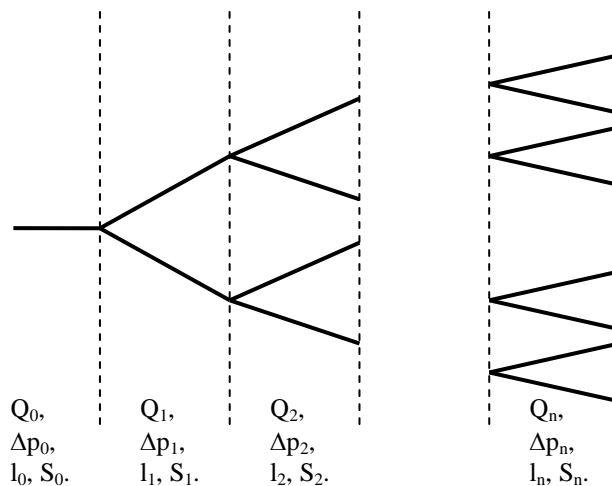


Рис.1.4.2

Течение полагаем стационарным, в этом случае из второго уравнения движения системы гемодинамики следует, что на каждом сосуде для перепада давления верно соотношение

$$\Delta p_k = -8\pi\nu\rho \frac{u_k}{S_k} l_k = -\eta \frac{u_k}{S_k} l_k = -\eta \frac{Q_k}{S_k^2} l_k.$$

Тогда, из условия сохранения заданного перепада давления следует

соотношение
$$\frac{Q_0}{\bar{S}^2} \bar{l} = \sum_{k=0}^n \frac{Q_k}{S_k^2} l_k .$$

Соответственно, условие сохранения объема имеет вид
$$\bar{V} = \bar{S} \bar{l} = \sum_{k=0}^n 2^k l_k S_k .$$

Сделаем следующее предположение:

$$S_k = q S_{k-1}, \quad k = 1, \dots, n, \quad q > 0, \quad l_k = p l_{k-1}, \quad k = 1, \dots, n, \quad p > 0.$$

Тогда можно вывести требуемые соотношения

$$\bar{S} = S_0 \left[\frac{\sum_{k=0}^n (2pq)^k}{\sum_{k=0}^n \left(\frac{p}{2q^2} \right)^k} \right]^{\frac{1}{3}}, \quad \bar{l} = l_0 \left[\left(\sum_{k=0}^n (2pq)^k \right)^2 \sum_{k=0}^n \left(\frac{p}{2q^2} \right)^k \right]^{\frac{1}{3}}. \quad (1.4.1)$$

Таким образом, действительно сосуд длиной \bar{l} и сечением \bar{S} (1.4.1) создает такой же перепад давления, содержит столько жидкости, как и система, представленная на Рис.1.4.2. При этом время прохождения частицы жидкости от начала сосуда до его конца соответствует времени прохождения частицы системы на Рис.1.4.1.

Эти формулы можно несколько упростить при условии сходимости рядов в (1.4.1). Для этого должны выполняться неравенства
$$\frac{p}{2q^2} < 1 \text{ и } 2pq < 1.$$

В этом случае можно найти предельные значения величин \bar{l} и \bar{S} при $n \rightarrow \infty$:

$$\bar{S} = S_0 \left[\frac{1}{\frac{1-2pq}{2q^2}} \frac{1}{2q^2-p} \right]^{\frac{1}{3}} = S_0 \left[\frac{(2q^2-p)}{(1-2pq)2q^2} \right]^{\frac{1}{3}},$$

$$\bar{l} = l_0 \left[\left(\frac{1}{1-2pq} \right)^2 \frac{2q^2}{2q^2-p} \right]^{\frac{1}{3}} = l_0 \left[\frac{2q^2}{(1-2pq)^2(2q^2-p)} \right]^{\frac{1}{3}}.$$

Полученные таким образом величины площади сечения и длины эффективного сосуда, разумеется, являются оценочными, так как получены для

стационарного и постоянного по пространству течения. В случае необходимости они могут быть уточнены в ходе вычислительного эксперимента.

Сосуды с такими параметрами использовались, например, для моделирования прекапиллярных и резистивных сосудов.

§ 5. Математические модели сердца.

При моделировании системы кровообращения в целом необходимо надлежащим образом описать работу сердца. Полное математическое описание работы сердца с учетом всех возможных факторов является отдельной и крайне сложной задачей. В данной работе ограничимся построением упрощенных моделей, воспроизводящих основные функции сердца и позволяющих получить физиологически разумные течения в системе сосудов.

Для этого рассмотрим следующую схему функционирования сердца [3, 61-63, 131, 140] (Рис.1.5.1.). Движение крови в организме обеспечивается сердцем, которое можно рассматривать как два полых мышечных органа - "левое" сердце и "правое" сердце, каждое из которых состоит из предсердия и желудочка. Кровь от органов и тканей организма поступает к правому сердцу, выталкиваемому ее к легким, где она насыщается кислородом, возвращается к левому сердцу (по малому кругу) из которого вновь поступает к органам, откуда возвращается к правому сердцу (по большому кругу). Нагнетательная функция сердца основана на чередовании (сердечный цикл) расслабления (диастолы) и сокращения (систола) желудочков. Во время диастолы желудочки заполняются кровью, а во время систолы они выбрасывают ее в крупные артерии (аорту и легочный ствол). Перед заполнением желудочков, кровь накапливается в предсердиях.

Таким образом, работа сердца в норме имеет квазипериодический характер и состоит из сердечных циклов. В свою очередь систола и диастола разделяются на несколько периодов. Систола подразделяется на период изоволюметрического сокращения и период изгнания, а диастола - на период изоволюметрического расслабления и период наполнения. Продолжительность

изоволюметрических сокращения и расслабления составляет примерно 50-60 мс, тогда как продолжительность систолы и диастолы составляет 0.3-0.5 с, в связи с чем при построении моделей будем рассматривать систолу как период изгнания крови из сердца, а диастолу – как период наполнения.

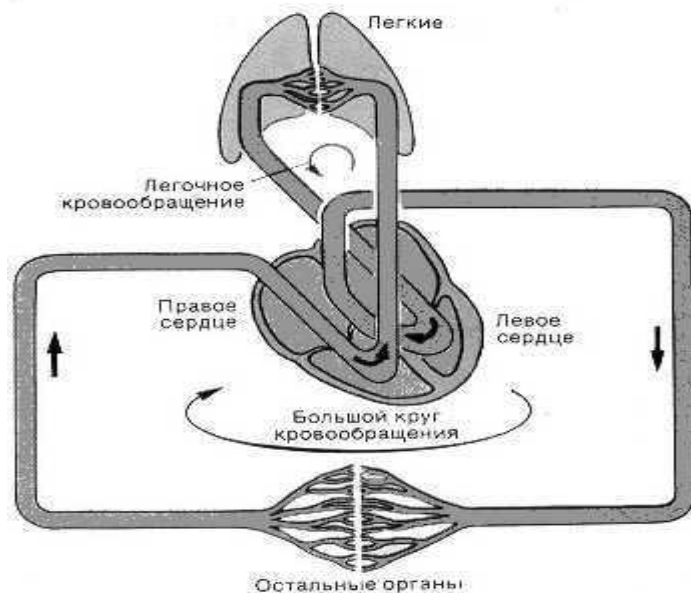


Рис.1.5.1

Когда давление в левом желудочке становится выше диастолического давления в аорте (в среднем в норме примерно 80 мм.рт.ст.), клапаны желудочка открываются, и начинается период изгнания крови. Сначала внутрижелудочковое давление продолжает повышаться, достигая примерно 130 мм.рт.ст а в конце систолы оно вновь падает. В покое ударный объем желудочка, т.е. количество крови, выбрасываемое за один цикл, составляет около половины конечнодиастолического объема, равного примерно 130 мл. Таким образом, в конце периода изгнания в сердце остается около 70 мл крови, это так называемый конечносистолический, или резервный объем.

В период наполнения кровью давление в желудочке изменяется незначительно [61-63] (Рис.1.5.2), а объем возрастает - сначала очень быстро (фаза быстрого наполнения), затем медленнее (фаза диастазиса). При высокой частоте сокращений диастола укорачивается в большей степени, чем систола (Рис.1.5.2, [61]). Все сказанное выше относится к левому сердцу, однако, те же периоды наблюдаются и в цикле сокращения правого сердца. Правое сердце отличается тем, что развиваемое им систолическое давление должно быть

значительно меньше, чем в левом сердце (это связано с более низким сопротивлением легочных сосудов). Ударный же объем у обоих желудочков примерно одинаков. Периоды цикла двух половин сердца не совсем совпадают, однако фазовые сдвиги малы (около 10-30 мс) и, в первом приближении, практически не влияют на гемодинамику в целом.

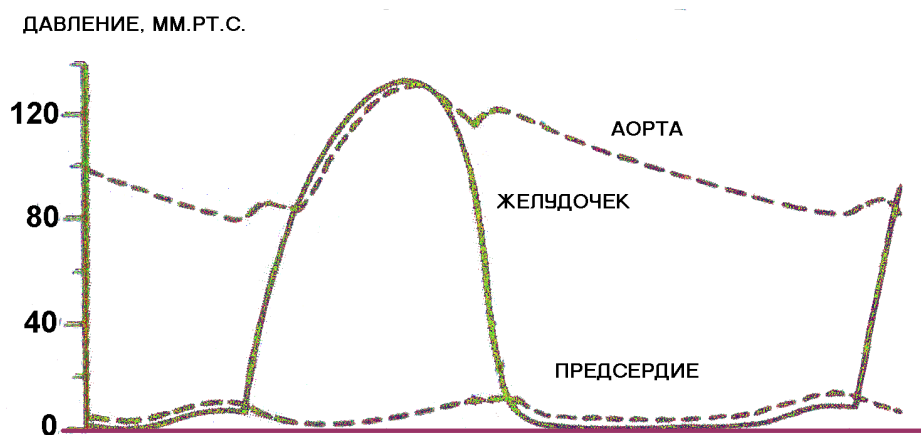


Рис.1.5.2

Таким образом, принципиально модель четырехкамерного сердца представляется как объединение двух двухкамерных моделей, быть может с различными параметрами (Рис.1.5.3а и б.).

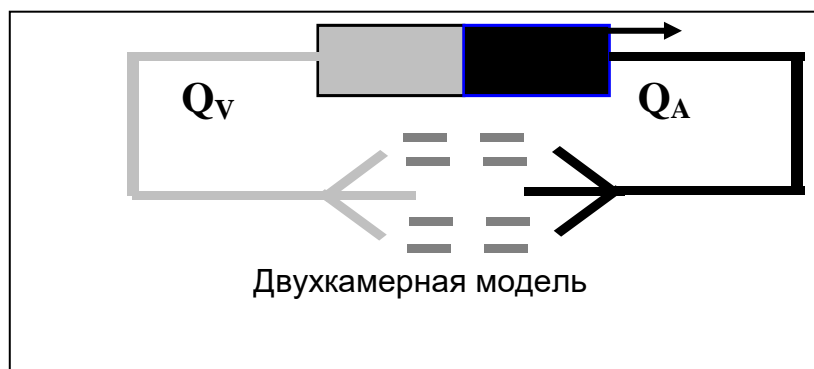


Рис.1.5.3а

Здесь Q_V, Q_A - венозный и артериальный потоки соответственно.

В связи с этим далее будем рассматривать именно модели двухкамерного сердца, с помощью которых возможно моделирование обоих кругов кровообращения.

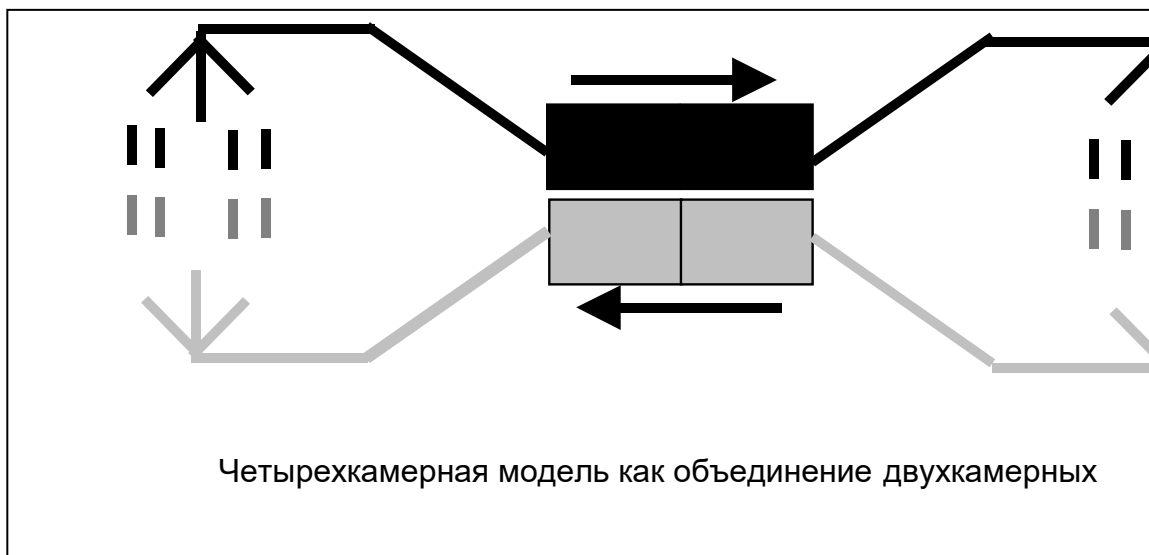


Рис.1.5.3б

5.1. Точечная модель сердца. В сердечно-сосудистой системе сердце играет роль насоса, обеспечивающего в нормальных условиях периодическое поступление крови в аорту и далее во всю кровеносную систему. Выполнение сердцем этой функции возможно лишь при условии обеспечения притока в сердце достаточного количества крови из венозной части кровеносной системы. Имеющиеся экспериментальные данные позволяют считать известной, например, зависимость изменения во времени потока крови ($Su = q_A(t)$) или зависимость изменения во времени давления в сосуде ($p = p_A(t)$) на стыке сердца с аортой.

Здесь $q_A(t)$ и $p_A(t)$ есть заданные функции. В месте соединения сердца с венозной частью сосудистой системы можно задавать зависимость от времени давления $p = p_V(t)$. Известно, что при нормальной работе сердца, приближенно, $p_V(t) = 5$ мм.рт.ст.

Реальный процесс функционирования сердца имеет более сложный характер и, поэтому, возможна разработка и использование более точных математических моделей сердца.

Рассмотрим большой круг кровообращения и сопоставим двухкамерному сердцу две вершины (Рис.1.5.4). Одну вершину (с номером k_1) сопоставим предсердию, другую (с номером k_2) сопоставим желудочку. Пусть ребро i_2 соответствует восходящей дуге аорты, а ребро i_1 - венозному синусу.

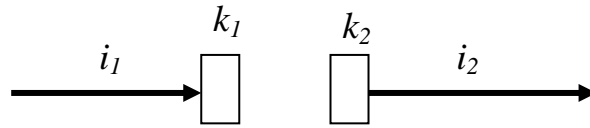


Рис.1.5.4

В простейшем случае для моделирования нагнетательной функции сердца на входе в аорту можно использовать периодические функции в вершине k_2 , т.е. может быть задана зависимость от времени либо потока крови $Su = Q_A(t)$, либо артериального давления $p = p_A(t)$, где $Q_A(t), p_A(t)$ -заданные функции, согласованные с величиной сердечного выброса или давления соответственно.

В вершине k_1 , соответствующей венозному синусу сердца, может быть задана зависимость от времени давления

$$p = p_V(t). \quad (1.5.1)$$

Как следует из графика представленного на Рис.1.5.2, давление в предсердии меняется незначительно и составляет примерно 5-7 мм.рт.ст. Поэтому давление в (1.5.1) может быть, в первом приближении, взято постоянным

$$p = p_V(t) \equiv p_{V,0}.$$

Как следует из Рис.1.5.2, характерный вид графика давления на выходе из желудочка имеет вид (Рис.1.5.5)

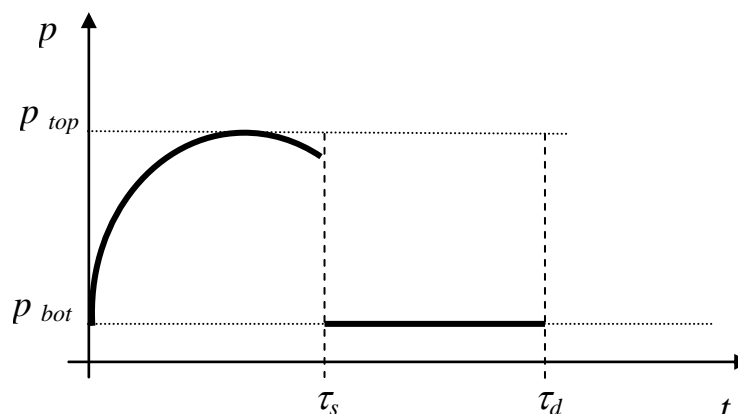


Рис.1.5.5

и в пределах одного сердечного периода $T_p = \tau_s + \tau_d$ может быть приближенно описан функцией

$$p_A(t) = \begin{cases} p_{top} - \frac{1}{\tau_s} (p_{top} - p_{bot})(t - \tau_s)^2, & 0 \leq t \leq \tau_s \\ p_{bot}, & \tau_s < t \leq \tau_s + \tau_d \end{cases} \quad (1.5.2)$$

Здесь τ_s - время систолы, τ_d - время диастолы, p_{top} и p_{bot} - соответственно максимальное и минимальное значение давления на выходе из желудочка за сердечный цикл.

Аналогично, можно построить зависимость от времени потока крови из желудочка (сердечного выброса)

$$Q_A(t) = \begin{cases} q_{top} - \frac{1}{\tau_s} (q_{top} - q_{bot})(t - \tau_s)^2, & 0 \leq t \leq \tau_s \\ q_{bot}, & \tau_s < t \leq \tau_s + \tau_d \end{cases} \quad (1.5.3)$$

Величины параметров q_{top} и q_{bot} связаны с величиной сердечного выброса V_S за сердечный период T_p соотношением

$$V_S = \int_t^{t+T_p} Q_A(\xi) d\xi = \frac{2q_{top} + q_{bot}}{3} \tau_s + q_{bot} \tau_d \quad (1.5.4)$$

Сердечный выброс в норме составляет 70 – 90 мл. Величину q_{bot} в норме будем полагать равной нулю, т.к. выброс из сердца осуществляется только в период систолы. Изменение параметров, входящих в формулы (1.5.2), (1.5.3), позволяет задавать различные режимы работы сердца.

В граничной вершине k_1 , соответствующей венозному синусу сердца, можно использовать условие (1.5.1).

В рассмотренных моделях сердца система круга кровообращения не является замкнутой, поскольку поток крови из желудочка не зависит от потока крови в предсердии и общий объем крови в системе, вообще говоря, может не сохраняться.

5.2. Самосогласованная модель 2-х и 4-х камерного сердца. Развитием рассмотренных моделей является модель сердца, в которой обеспечивается постоянство суммарного объема крови в системе, т.е. замкнутость системы кровообращения.

Для воспроизведения работы сердца может быть использована самосогласованная модель, простейшая схема которой выглядит следующим образом. Введем величину текущего объёма крови в сердце V_k . Объём V_k определяется потоками на входе и выходе из сердца в зависимости от времени на одном периоде сердечного цикла по формулам

$$V_k = \begin{cases} V_{KD} - \int_0^t Q_A(\tau) d\tau, & 0 < t \leq \tau_s \\ V_{KS} + \int_0^t Q_V(\tau) d\tau, & \tau_s \leq t < \tau_d + \tau_s \end{cases}. \quad (1.5.5)$$

Здесь $Q_A(t)$ - поток из сердца в аорту, а $Q_V(t)$ - поток из вены (предсердия) в сердце, V_{KD} и V_{KS} - конечнодиастолический и конечносистолический объёмы, соответственно. Объём V_k ограничивается величинами V_{\min} и V_{\max} . Если в процессе поступления крови из предсердия в сердце величина V_k начинает превышать максимально допустимую величину V_{\max} , то диастола прекращается ($Q_V(t) = 0$) и начинается систола. Аналогично, если в процессе выброса крови из сердца в аорту текущий объём крови в сердце V_k становится меньше величины V_{\min} , то систола прекращается ($Q_A(t) = 0$) и начинается диастола. Таким образом, продолжительности систолы и диастолы в такой модели, вообще говоря, оказываются переменными.

Функция сердечного выброса $Q_A(t)$ в (1.5.5) является заданной в течение одного цикла, например, следующим образом (следует из (1.5.3) и (1.5.4)):

$$Q_A(t) = Q(t, \tau_s, \tau_d) = \begin{cases} V_S \left(4t - \frac{3t^2}{\tau_s}\right) \frac{1}{\tau_s^2}, & 0 \leq t \leq \tau_s \\ 0, & \tau_s \leq t \leq \tau_s + \tau_d \end{cases}. \quad (1.5.6)$$

Величина потока венозной крови в сердце $Q_V(t)$ вычисляется в ходе расчета всего круга кровообращения.

Регуляция работы сердца (а именно, сердечного выброса) в такой модели осуществляется путем изменения протяженности систолы и диастолы в зависимости от наполнения желудочка сердца кровью.

В случае необходимости формула (1.5.6) может быть дополнена зависимостями, моделирующими нервные факторы или обратные зависимости от параметров гемодинамического течения в системе [115,141]. Например, модификацией такой модели является модель, в которой ударный объем пропорционален конечнодиастолическому объему крови в предсердии сердца. Фракцией выброса называется величина отношения ударного объема к конечнодиастолическому V_{KD} , выраженная в процентах. В норме фракция выброса составляет около 50%. Таким образом, в модифицированной самосогласованной модели сердца функция сердечного выброса рассчитывается по формуле (1.5.6), где величина V_S выбирается следующим образом $V_S = k_{fract} V_{KD}$, где k_{fract} - заданный коэффициент пропорциональности.

Заметим, что в такой модели сердца принципиально возможен учет зависимостей ударного объема, продолжительности систолы и диастолы, а также других параметров от различных регуляторных факторов.

Такие описания соответствуют простейшей модели двухкамерного сердца и могут быть без затруднений обобщены на случай четырехкамерного сердца.

§ 6. Математическая модель почки.

Существенную роль в механизме регуляции артериального давления играют почки. Регуляция почками артериального давления и объема циркулирующей крови включает в себя несколько механизмов. Первоочередное значение при этом играет фильтрационная функция почки и гуморальные факторы (например, антидиуретический гормон, альдостерон [139]). В данном случае мы ограничимся рассмотрением только фильтрационной функции почек, которая относится к регуляторным механизмам длительного действия. Принципиально регуляторную функцию почек [61, 67, 68, 139] можно описать следующим образом.

Будем полагать, что в сосуды чревной области поступает жидкость из желудочно-кишечного тракта. Пусть $q_{ЖКТ}$ - объемная скорость поступления этой жидкости в систему.

Обозначим $q_{поч}^*$ - количество жидкости, выделяемой почками в единицу времени (объемная скорость), а $p_{поч}^*$ - среднее давление в почечной артерии, соответствующее такому расходу в норме. Таким образом, $p_{поч}^*$ - давление, на поддержание которого «ориентируется» почка. Будем говорить, что кровеносная система находится в равновесном состоянии, если количество поступающей жидкости в единицу времени равно количеству жидкости, выводимой почками $q_{ЖКТ} = q_{поч}^*$.

Будем считать, что объем циркулирующей крови (ОЦК) в рамках данной модели может изменяться только в результате смещения равновесия между поступлением жидкости в кровеносную систему и выделением жидкости почками.

Выделительная функция почек характеризуется тем, что даже очень небольшое повышение артериального давления по сравнению с равновесным уровнем сопровождается существенным увеличением выделения жидкости почками. Так при возрастании среднего давления $\langle p \rangle$ в почечной артерии на 1 мм.рт.ст. по сравнению с равновесным давлением $p_{поч}^*$ почечная экскреция повышается на 100 %. Падение артериального давления ниже равновесного уровня $p_{поч}^*$ сопровождается резким уменьшением выделения жидкости почками, вплоть до его полного прекращения.

Рис.1.6.1 иллюстрирует характерную зависимость поступления жидкости и выделения жидкости почками от величины артериального давления [61]. Точка А на графике характеризует равновесное состояние системы. Толстой линией на Рис.1.6.1 отмечено потребление жидкости.

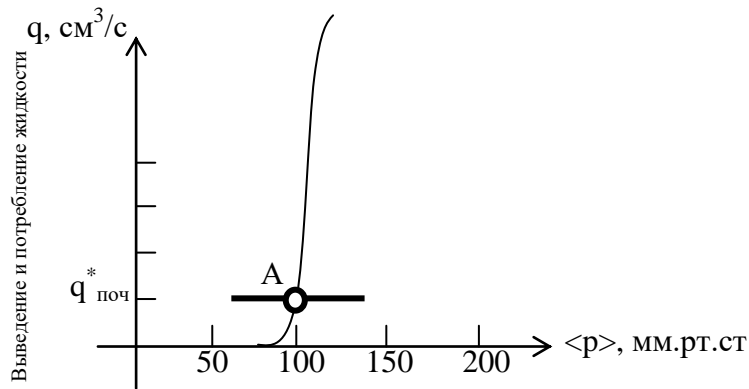


Рис.1.6.1

В норме поступление и выведение жидкости проходит с характерной скоростью равной в среднем 1500 мл/сутки, что составляет примерно 1 мл/минуту или 0,017 мл/с. Такую объемную скорость выделения жидкости почками, а, следовательно, и потребления жидкости, обозначим $q_{поч}^*$. Среднее почечное давление, соответствующее нормальному равновесному состоянию будем обозначать $p_{поч}^*$.

Напомним, что в вершинах ветвления сосудов в качестве условий сопряжений используется, в частности, закон сохранения потока (1.3.1). В вершине, соответствующей почке, и в вершине, соответствующей тонкому кишечнику, величина источника крови ΔQ не равна нулю. В почке поток жидкости ΔQ_4 в (1.3.1) равен $\Delta Q_4 = q_{ЖКТ}$, где $q_{ЖКТ}$ - заданная функция.

Уравнения для вершины, моделирующей почку, отличаются от рассмотренных выше уравнений для вершин фильтрации крови через ткань. Напомним, что $p_{поч}^*$ - это среднее давление, на которое ориентируется почка, а $q_{поч}^*$ - расход, соответствующий такому давлению в равновесном состоянии. В нормальных условиях жизнедеятельности организма величина $p_{поч}^*$ совпадает с величиной $p_{поч}^*$. Предположим, что поток жидкости $q_{поч}(t)$, выделяемой в процессе работы почки, зависит от разности текущего среднего значения давления в почечной артерии $\langle p \rangle$ и параметра почки $p_{поч}^*$. Пусть формула для потока выделяемой жидкости $q_{поч}$ имеет вид:

$$q_{поч} = q_{поч}^* e^{\langle p \rangle - p_{поч}^*} . \quad (1.6.1)$$

Будем в дальнейшем величину $(\langle p \rangle - p_{поч}^*)$ называть избыточным давлением.

Итак, в вершине, моделирующей почку условие сохранения потока (1.3.1) имеет ненулевую величину

$$\Delta Q_2 = q_{поч}.$$

Если по некоторым причинам избыточное давление в почечной артерии стало положительным, т.е. среднее давление $\langle p \rangle$ стало превосходить давление $p_{поч}^*$, характерное для почки.

При превышении давления в почечной артерии, которое почка «считает нормальным», т.е. давления $p_{поч}^*$, поток жидкости из почки увеличивается сообразно разности давлений $\langle p \rangle$ и $p_{поч}^*$ по формуле (1.6.1). Почка удаляет избыточное (по сравнению с $q_{опори}^*$) количество жидкости до тех пор, пока артериальное давление не нормализуется.

§ 7. Формальное описание сердечно-сосудистой системы в целом.

7.1. Граф сосудов сердечно-сосудистой системы. Система кровообращения человека представляет собой сеть эластичных сосудов разных типов (граф сосудов), по которой протекает кровь, поступающая в различные органы (Рис.1.7.1). Параметры течения – скорость, давление, определяются в каждый момент времени нагнетательной функцией сердца, просветом сосудов (площадью сечения) и их эластическими свойствами, свойствами капилляров тканей, работой почек и т.п.

Кровь нагнетается сердцем в разветвляющуюся систему артериальной части сосудов (аорта и т.д.). Область, в которой соединяются два или более сосудов, будем считать точкой и назовем узлом ветвления. Сосуды могут соединяться с тканями или другими органами. После прохождения тканей, кровь по венозной части сосудистой системы вновь поступает в сердце.

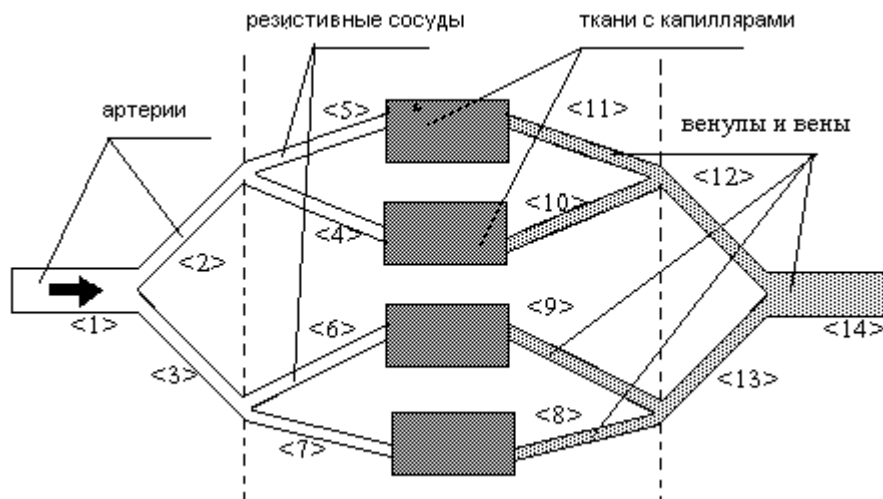


Рис.1.7.1

Такая система представляет собой граф, ребрами которого являются сосуды, а вершинами (узлами) - сердце, узлы ветвления, ткани. При этом, по крайней мере, две вершины неравноправны (условно назовем их “выходом” из сердца и “входом” в сердце) и которые можно было бы считать, соответственно, начальной и конечной вершинами графа. Однако, для большей общности и универсальности, будем предполагать, что граф содержит произвольное количество вершин «входа» и «выхода» (назовем их граничными вершинами), а также содержать любое количество изолированных подграфов.

Пронумеруем вершины графа произвольным образом, и также произвольно пронумеруем ребра графа. Будем считать ребра направленными: направление ребра определяют номера вершин, которые его ограничивают (от номера меньшего к номеру большему).

Граф будем считать полностью заданным, если заданы:

- количество и нумерация вершин;
- количество и нумерация ребер;
- номера вершин, являющихся началом и концом каждого ребра;
- номера ребер, соединяющихся в каждой вершине;
- граничные вершины графа.

7.2. Граф большого круга кровообращения. На Рис.1.7.2 приведено возможное представление графа большого круга кровообращения.

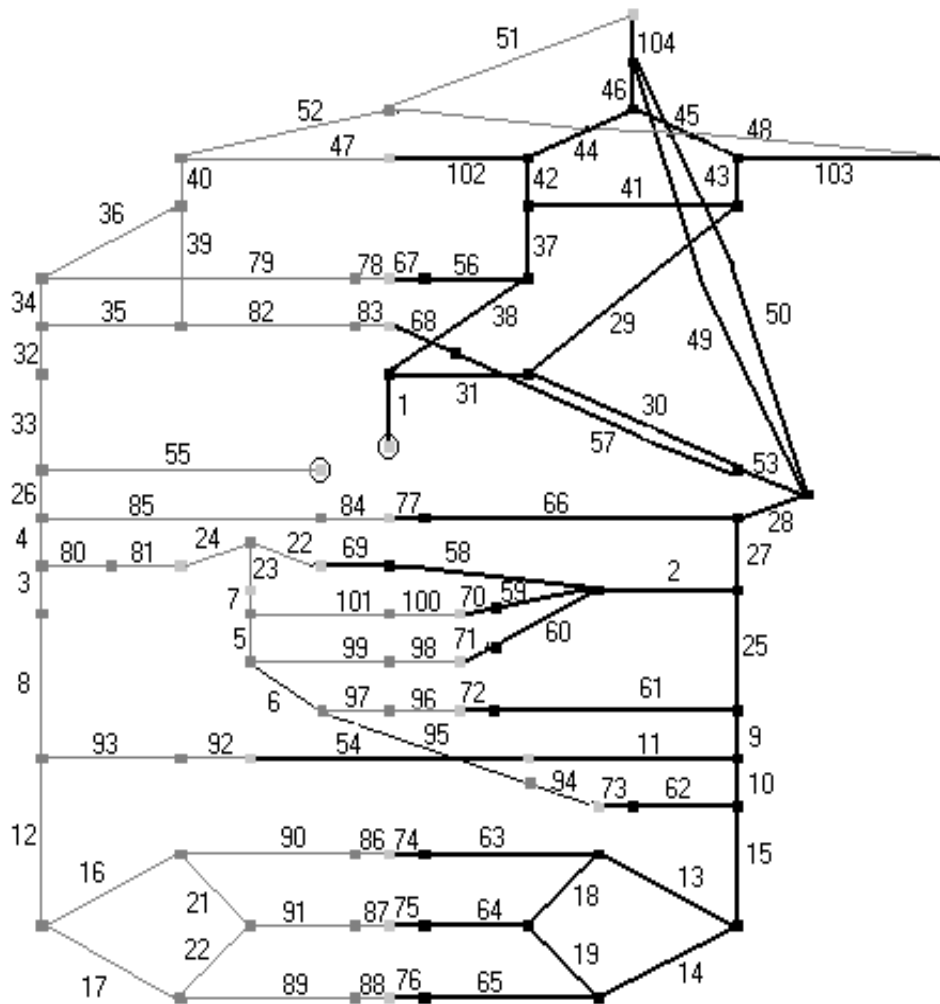


Рис.1.7.2

На Рис.1.7.2 толстой линией отмечены сосуды артериальной части кровеносной системы, а тонкой – венозной. Вершины, отмеченные серым цветом, соответствуют мышечным тканям или отдельным органам. Граничные вершины графа заключены в кружок.

Для магистральных сосудов, как правило, известны характерные длины, диаметры, усредненные объемные скорости кровотока и некоторые другие параметры, необходимые для расчета. Эти сведения частично содержатся в медицинской литературе, например в [1-4, 61-63, 129-132]. Индивидуально для каждого человека эти величины могут быть уточнены с помощью современных неинвазивных методов диагностики.

При задании начальных объемных скоростей кровотока на каждом ребре графа, необходимо следить за выполнением закона сохранения в вершинах ветвления.

Для большинства сосудов приведенного графа использовалось простейшее уравнение состояния (Рис.1.1.2), в которое, в качестве параметров, входят величины S_{\min} , S_{\max} , P_{\min} , P_{\max} характеризующие конкретный сосуд.

Важную роль в гемодинамике сосуда играет его эластичность, т.е. величина, характеризующая изменение площади поперечного сечения сосуда в ответ на изменение давления. Коэффициент эластичности для каждого сосуда

$$\theta = \frac{S_{\max} - S_{\min}}{P_{\max} - P_{\min}}.$$

Все используемые в расчетах начальные данные должны удовлетворять условию дозвукового течения, т.е. $|u| \ll c$, где c - скорость распространения малых возмущений (1.1.4).

Резистивные сосуды. В кровеносной системе важную роль играют прекапиллярные сосуды. В конечных разветвлениях артерий (артериолах) давление резко падает на небольшом по протяженности участке сосудистой сети, достигая 30 – 35 мл.рт.ст. в конце артериол. Это связано с высоким гидродинамическим сопротивлением данных сосудов. В рассматриваемом графе жгуты таких прекапиллярных сосудов моделируются одним эффективным сосудом - резистивом. Площадь поперечного сечения для резистивных сосудов рассчитывается исходя из предположения, что течение в таких сосудах является течением Пуазейля (см. § 4 гл.1) .

Для резистивных сосудов характерно не только высокое гидродинамическое сопротивление, но и малая емкость.

7.3. Граф замкнутой сердечно-сосудистой системы. На Рис.1.7.3 приведен граф, описывающий замкнутую систему кровообращения, состоящую из двух кругов кровообращения.

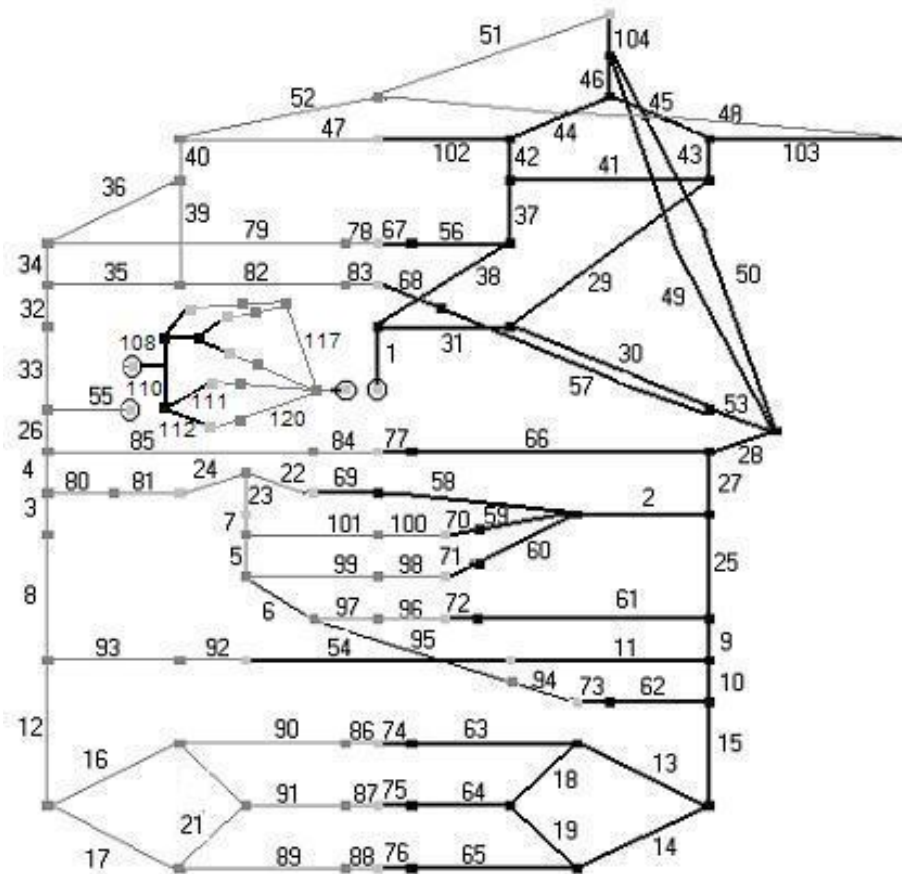


Рис.1.7.3

Черной линией отмечены сосуды артериальной части кровеносной системы, а серой – венозной. Вершины, отмеченные светло-серым цветом, соответствуют мышечным тканям или отдельным органам. Четыре граничные вершины графа соответствуют четырем камерам сердца. На Рис.1.7.3 они заключены в кружок.

Отметим, что артерии малого круга более эластичны, чем артерии системного круга кровообращения.

В рассматриваемом графе жгуты прекапиллярных сосудов моделируются одним эффективным сосудом. Резистивных сосудов – артериол, типичных для большого круга, в легочном круге кровообращения нет.

Еще одну группу модельных сосудов представляют емкостные вены. В отсутствии емкостных вен в графе, общий объем крови, взятый в крупных магистральных сосудах не достигает нормальных 2000 мл. Поэтому, для корректного описания венозной системы жгуты венул и мелких вен моделировались отдельными ребрами, содержащими большое количество крови.

В граничных вершинах используется модель сердца, состоящая из четырех вершин (модель четырехкамерного сердца, (см. §5 гл.1). В соответствии с описанной ранее моделью, в основу были положены параметры: максимальный объем желудочка, минимальный объем желудочка, начальный объем, сердечный выброс, период работы сердца, длительность систолы, давление в предсердии.

В норме ударный объем составляет 70 – 90 мл, объем сердечного выброса для каждого из желудочков полагался равным 80 мл. Если во время систолы объем желудочка становится меньше минимально допустимого значения, то систола прекращается и начинается диастола – период накопления (см. §5 гл.1). Величины потока крови из желудочков соответствует (1.5.3):

$$q(V_i, \tau_s, \tau_d) = \begin{cases} V_i \cdot \left(4 \cdot t - 3 \cdot \frac{t^2}{\tau_s} \right) \frac{1}{\tau_s^2}, & 0 \leq t \leq \tau_s \\ 0, & \tau_s < t \leq \tau_d \end{cases} .$$

Здесь V_i - сердечный выброс желудочка (левого при $i=0$, правого при $i=1$), τ_s - время систолы, которое в большинстве расчетов составляет 0,3 сек., а τ_d - период одного сердечного сокращения, равный 0,8 сек. Таким образом, время диастолы составляет 0,5сек. Отметим, что сердечный выброс полагался одинаковым для правого и левого желудочка. Начальный задаваемый объем желудочков составил 140 мл. максимально возможные значения объемов желудочков полагались равными между собой и составили 150 мл. Желудочки не опустошаются полностью, в них остается некий не расходуемый объем, величина которого составляет 50 мл для правого и левого желудочка.

В граничных вершинах, которые соответствует предсердиям, задается постоянное давление, равное 5 мм.рт.ст.

7.4. Граф сосудов головного мозга. Для моделирования процессов гемодинамики в сложно организованной системе кровоснабжения головного мозга, включающей в себя многочисленные анастомозы с артериями различных бассейнов, необходимо достаточно подробное описание сосудистой топологии [61-63, 131, 132, 139, 140]. Принципиальная схема сосудов головного

Кровь в систему поступает из сердца (вершина 80), проходит через сосуды артериального русла, ткани (вершины 2,3,13,14,16,22,58,59,60,61), собирается в сосуды венозного русла и поступает обратно в сердце (вершина 93).

Собственно кровоснабжение мозга осуществляется двумя парами магистральных артерий головы: по внутренним сонным артериям (ВСА) и по позвоночным артериям (ПА). Причем $2/3$ всего количества крови, притекающей к мозгу, доставляется по ВСА и $1/3$ поступает по ПА. Первые образуют каротидную, вторые – вертебро-базиллярную систему кровоснабжения головного мозга.

Описанная конфигурация графа соответствует представлению о правильно сформированных церебральных сосудах. Но часто встречаются их аномалии. К ним относятся:

Аплазия – отсутствие артерии;

Гипоплазия – уменьшение диаметра артерии.

В зависимости от состояния артерий, Виллизиев круг может быть разобран по переднему (аплазия ПСА) или заднему отделам (аплазия ЗСА), что значительно влияет на характер коллатерального кровообращения.

Система корковых анастомозов. Для адекватного описания цереброваскулярной системы в норме, и особенно при патологии, необходимо учитывать основные пути коллатерального кровоснабжения. Помимо описанных ранее естественных коллатералей, существенными путями коллатерального кровообращения являются корковые анастомозы между конечными ветвями передней, средней и задней мозговых артерий.

7.5. Уравнения гемодинамики на графе сердечно-сосудистой системы.

Выпишем уравнения гемодинамики на произвольном ребре с номером i соединяющем вершины с номерами $n_{b,i}$ и $n_{e,i}$, $n_{b,i} < n_{e,i}$ (Рис.1.7.5).



Рис.1.7.5

Длина ребра l_i и пространственная переменная направлена вдоль оси сосуда от вершины с меньшим номером к вершине с большим номером. То есть точка $x=0$ соответствует вершине $n_{b,i}$, а точка $x=l_i$ соответствует вершине с номером $n_{e,i}$.

В каждой точке x определены скорость крови $u_i(x,t)$, давление $p_i(x,t)$ и уравнение состояния $S_i(x) = S_i(p_i(x,t))$, удовлетворяющие уравнениям гемодинамики:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S_i}{\partial t} + \frac{\partial u_i S_i}{\partial x} &= 0, \quad 0 < x < l_i, \quad t > 0, \\ \frac{\partial u_i}{\partial t} + u_i \frac{\partial u_i}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p_i}{\partial x} &= \frac{F_i}{\rho}, \\ S_i(x) &= S_i(p_i(x,t)). \end{aligned} \tag{1.7.1}$$

Каждому ребру графа (сосуду) необходимо сопоставить его уравнение состояния (быть может, разные в зависимости от типа сосуда) и параметры сосуда. Каждой вершине сопоставляется соответствующий тип (вершина ветвления, ткань, орган и т.п.), соответствующая ей математическая модель и ее параметры.

Как отмечено выше, течение крови в сердечно-сосудистой системе является принципиально дозвуковым. В дальнейшем мы будем рассматривать именно такую ситуацию, считая

$$|u_i(t,x)| < c_i = \sqrt{\frac{S_i}{(S'_p)_i \rho}}.$$

С учетом этого обстоятельства, система уравнений (1.7.1) имеет гиперболический тип и должна сопровождаться на каждом ребре двумя краевыми условиями, заданными по одному на каждом конце отрезка по оси x (в соответствии с направлением характеристик, Рис.1.7.6).

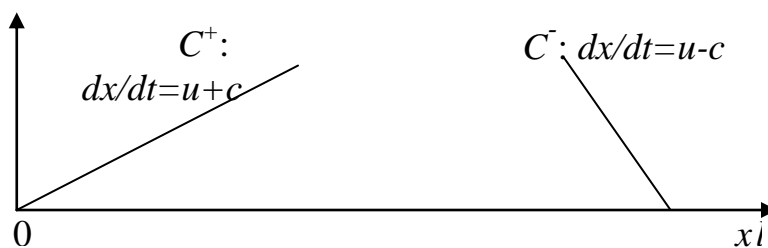


Рис.1.7.6

Так как концами ребра являются вершины, которые могут иметь различный тип и смысл, то и условия на краях ребер могут быть разнообразными.

Граничные вершины графа имеют смысл входа или выхода из системы сосудов. В случае, когда граф представляет собой фрагмент сердечно-сосудистой системы, в граничных вершинах (их может быть несколько) могут быть заданы известные функции давления (площади сечения) или скорости (потока) – краевые условия первого рода. Для однородной записи граничных условий на концах ребра графа, введем вспомогательную величину - $z_{k,i}$ сопоставляемую k -ой вершине i -го ребра. Эта величина показывает, является ли данное ребро «исходящим» из вершины k или «входящим» в эту вершину, т.е. если номера вершины (Рис.1.7.5) $n_{b,i} < n_{e,i}$ то

$$z_{n_b,i} = 1, \text{ если } n_{b,i} < n_{e,i}, \quad z_{n_e,i} = -1, \text{ если } n_{b,i} > n_{e,i}.$$

По существу граничное условие в граничной вершине представляет собой модель процесса, сопоставленного этой вершине.

§ 8. Математическая модель переноса веществ по графу сосудов.

Математическое моделирование гемодинамики на графе, кроме получения гидродинамической картины течения в зависимости от топологии системы и эластических свойств сосудов, зачастую требует необходимости расчета переноса разнообразных веществ потоком крови. Собственно, основная функция кровеносной системы и есть доставка различных субстанций потоком крови к месту их использования. Это, прежде всего, перенос кровью кислорода, различных гормонов, солей и т.п. Такого же сорта задачи возникают, например,

при анализе распространения лекарственных препаратов. Кроме того, характер распространения химических соединений в артериальном русле оказывает влияние на эластические свойства сосудов, и, в свою очередь, на характер гемодинамики в целом.

8.1. Бездиффузионная модель переноса веществ по графу сосудов. Рассмотрим граф эластичных сосудов. Будем предполагать, что в каждый момент времени скорость движения крови в любой точке сосуда известна, и по-прежнему будем обозначать ее $u_k = u_k(x, t)$ - скорость течения крови в k -ом сосуде графа. Сечение $S_k = S_k(x, t)$ каждого сосуда также является известной величиной. Течение крови в каждом сосуде описывается системой уравнений гемодинамики (1.7.1).

Пусть в каждой точке сосуда находятся вещества с массовой концентрацией C_l ($l = 1, \dots, l_C$) равной $C_l = \frac{m_l}{m}$, где m_l - масса l -го вещества, m - масса крови.

Концентрация l -ого вещества C_l с учетом переноса кровью и при наличии источников удовлетворяет дифференциальному уравнению [128]

$$\frac{\partial C_l}{\partial t} + u \frac{\partial C_l}{\partial x} = f_l, \quad (1.8.1)$$

где f_l - линейная плотность источников массы вещества l -ого типа.

В уравнениях (1.8.1) можно учесть химические реакции, и тогда на всем графе совокупность уравнений представляет собой следующую систему уравнений

$$\frac{\partial C_{l,k}}{\partial t} + u_k \frac{\partial C_{l,k}}{\partial x} = f_{l,k}(x, t) + \varphi_k(C_{1,k}, \dots, C_{l_C,k}),$$

$$l = 1, 2, \dots, l_C, \quad k = 1, 2, \dots, k_{link}, \quad 0 < x < L_k, \quad t > 0. \quad (1.8.2)$$

Здесь φ_k - результирующая функция, описывающая химические реакции, L_k - длина k -го сосуда.

Систему уравнений (1.8.2) нужно дополнить краевыми условиями и начальными данными.

Как уже отмечалось выше, краевые условия для уравнений (1.8.2) задаются в вершинах графа, которые делятся на внутренние и граничные. Внутренние вершины – вершины ветвления и ткани, сопряжены с двумя или более ребрами. Граничные же вершины сопряжены только с одним ребром.

Каждое из уравнений (1.8.2) является уравнением гиперболического типа, с характеристиками вида $x = u(x,t)t + const$.

Поэтому граничные условия для каждого из уравнений нужно задать на том конце ребра k , на котором характеристика направлена внутрь отрезка $[0, L_k]$, т.е. на левом конце, если $u(0,t) > 0$, или на правом, если $u(L_k, t) < 0$. В данной работе мы не будем останавливаться на этом вопросе подробно.

8.2. Перенос вещества в системе эластичных сосудов при наличии диффузии.

Опишем сначала перенос кровью вещества одного типа в одном эластичном сосуде с учетом диффузии. Плотность потока вещества за счет разности величин концентраций определяется выражением $W_D = -D \frac{\partial C}{\partial x}$, где D – коэффициент диффузии.

Тогда закон сохранения массы вещества в дифференциальной форме записи при постоянной плотности ρ принимает вид

$$\frac{\partial SC}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} (SCu - SD \frac{\partial C}{\partial x}) = 0.$$

Отсюда, учитывая уравнение неразрывности в системе (1.7.1) и предполагая для простоты постоянным коэффициент диффузии, получаем уравнение

$$\frac{\partial C}{\partial t} + u \frac{\partial C}{\partial x} = \frac{D}{S} \frac{\partial}{\partial x} (S \frac{\partial C}{\partial x}).$$

Так как гемодинамические течения в норме дозвуковые, то можно показать, что для расчета диффузии в гемодинамических течениях в ряде случаев можно воспользоваться более простым уравнением [107]

$$\frac{\partial C}{\partial t} + u \frac{\partial C}{\partial x} = D \frac{\partial^2 C}{\partial x^2}. \quad (1.8.3)$$

Уравнение (1.8.3) записывается на каждом ребре графа, имеет параболический тип и требует задания по одному краевому условию на каждом конце ребра. Такими условиями являются, как и ранее, условия сопряжения во внутренних вершинах графа и краевые условия в граничных вершинах.

Полная система уравнений для нескольких веществ на графе с учетом химических реакций φ_k и источников вещества $f_{l,k}$ в сосудах и вершинах графа выглядит следующим образом:

$$\frac{\partial C_{l,k}}{\partial t} + u_k \frac{\partial C_{l,k}}{\partial x} = D \frac{\partial^2 C_{l,k}}{\partial x^2} + f_{l,k}(x,t) + \varphi_k(C_{1,k}, \dots, C_{l_C,k}),$$

$$l = 1, 2, \dots, l_C, \quad k = 1, 2, \dots, k_{link}, \quad 0 < x < L_k, \quad t > 0.$$

Условия сопряжения во внутренних вершинах имеют вид:

$$\sum_{i \in \mathcal{I}(m)} z_i S_i \left(C_{l,i} u_i - D \frac{\partial C_{l,i}}{\partial x} \right) + f_m = 0, \quad C_{l,k,i} = C_{l,k,j}, \quad i \neq j, \quad i, j \in \mathcal{I}(m),$$

$$m = 0, 1, \dots, m_{nodes}, \quad l = 1, 2, \dots, l_C, \quad \text{где } m \text{ – номер вершины.}$$

Условия в граничных вершинах графа. В граничных вершинах графа могут быть заданы различные краевые условия.

Краевое условие первого рода. Пусть к граничной вершине примыкает ребро k и величина концентрации l -ого вещества на конце ребра, примыкающего к этой вершине известна и равна $C_{l,k}$. Если в этой вершине поддерживается заданная величина концентрации $C^0_l(t)$, то краевое условие является условием первого рода и имеет вид $C_{l,k} = C^0_l(t)$.

Краевое условие третьего рода. Другой характерный случай граничного режима – отсутствие потока вещества в граничной вершине. Этому соответствует краевое условие вида $C_{l,k} u_k - D \frac{\partial C_{l,k}}{\partial x} = 0$.

Краевое условие, связанное с прохождением крови через сердце, строится на основе баланса концентрации вещества в модели двухкамерного сердца в замкнутой системе кровообращения.

Представленная модель может быть использована для моделирования процесса распространения вещества по системе сосудов большого круга

кровообращения и оценки времени прохождения вещества по сосудистому руслу, например, на маршруте рука – предсердие.

§ 9. Численное решение уравнений гемодинамики на графе сердечно-сосудистой системы.

В начале данного параграфа построено многопараметрическое семейство разностных схем для уравнений гемодинамики для одного сосуда. Численно и аналитически исследованы свойства разностной схемы.

9.1. Разностная схема для уравнений гемодинамики в одном сосуде. Рассмотрим систему уравнений гемодинамики на одном сосуде в следующем виде

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial uS}{\partial x} &= 0, \quad 0 < x < L, \quad t > 0 \\ \frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} &= -8\pi\nu \frac{u}{S} + g \cos \varphi, \\ S &= S(p). \end{aligned} \quad (1.9.1)$$

Для удобства проведения вычислительного эксперимента и реализации численного решения рассмотренных уравнений, целесообразно перейти в них к безразмерным переменным. Для этого введем независимые масштабные множители для скорости u_m , времени t_m , давления p_m и кинематической вязкости ν_m . Масштабные множители всех других размерных переменных будем выражать через величины t_m, u_m, p_m, ν_m исходя из требования сохранения вида исходных уравнений, записанных для безразмерных переменных. Таким образом, выражения для масштабных множителей имеют вид:

$$x_m = t_m u_m, \quad s_m = t_m^2 u_m^2, \quad \rho_m = \frac{p_m}{u_m^2}, \quad g_m = \frac{u_m}{t_m}, \quad k_{dm} = \frac{t_m^2 u_m^3}{p_m}.$$

Рассмотрим изолированный сосуд. На отрезке $[0, L]$, являющемся областью изменения независимой переменной x для данного сосуда, введем равномерную дискретную сетку с шагом h . Узлы дискретной сетки x_j пронумеруем в порядке возрастания значений переменной x ($j = 0, 1, 2, \dots$,

J_{\max}). Введем также разностную сетку по времени с шагом τ . На дискретном множестве

$$\omega_{th} = \{(x_j, t_n), x_j = x_{j-1} + h, j = 1, 2, \dots, J_{\max}, t_n = \tau n, n = 0, 1, 2, \dots\}$$

введем сеточные функции

$$s = s_j^{n+1} = S(x_j, t_{n+1}), \quad p = p_j^{n+1} = p(x_j, t_{n+1}), \quad u = u_j^{n+1} = u(x_j, t_{n+1})$$

В каждом внутреннем узле пространственной сетки ($j = 1, 2, \dots, J_{\max} - 1$) уравнения гемодинамики (1.9.1) аппроксимируем следующими разностными уравнениями с весами, записанными в безиндексной форме [133]:

$$\begin{aligned} s_t + (su)_0^{(\sigma_1)} &= (a_s u_{\bar{x}})_x^{(\sigma_1)}, \\ u_t + \left(\frac{u^2}{2}\right)_0^{(\sigma_2)} + \frac{1}{\rho} p_0^{(\sigma_3)} &= (a_u u_{\bar{x}})_x^{(\sigma_2)} + g \cos \varphi - 8\pi \nu \left(\frac{u}{s}\right)^{(\sigma_4)}, \\ s &= S(p). \end{aligned} \quad (1.9.1)$$

Здесь $\sigma_i \in [0, 1]$, $i=1, 2, 3, 4$ - весовые множители, $y^{(\sigma)} = \sigma y + (1 - \sigma)\bar{y}$, $y = y_j^{n+1} = y(x_j, t_{n+1})$, $\bar{y} = y_j^n = y(x_j, t_n)$. Следуя [133], в разностной схеме предусмотрена возможность использовать искусственную вязкость для расчета быстроменяющихся решений, a_s, a_u - коэффициенты искусственной вязкости.

В граничных узлах ($j = 0$ или $j = J_{\max}$) задаются по одному краевому условию для функций s, p, u .

Значения функций s, p, u в граничных узлах ($j = 0$ или $j = J_{\max}$) всех сосудов связаны между собой соотношениями (1.3.1), (1.3.2) отнесенными к вершинам графа. Эти соотношения аппроксимируются неявным образом.

Система разностных уравнений замыкается дискретными соотношениями, записанными в граничных узлах сосудов (Рис.1.9.1):

$$\begin{aligned} \pm 2 \operatorname{sgn}(s - s_*) \sqrt{\frac{(p - p_*)(\sqrt{s} - \sqrt{s_*})}{\rho(\sqrt{s} + \sqrt{s_*})}} + u - u_* - \\ - \frac{1}{2}(F_e + F_{e^*} + F_{mp} + F_{mp^*})(t - t_*) = 0 \end{aligned}$$

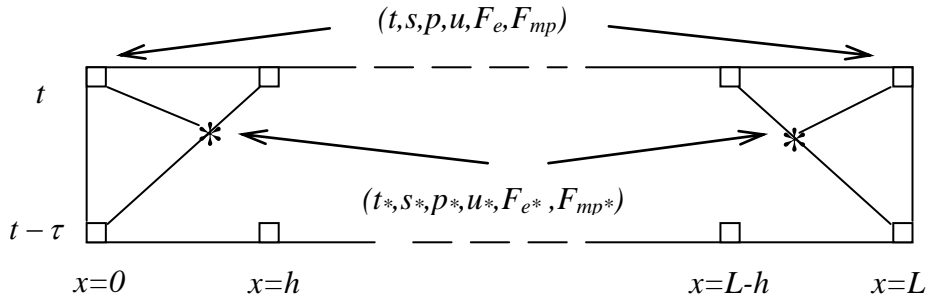


Рис.1.9.1

9.2. Дифференциальное приближение и свойства разностной схемы. Для анализа свойств разностных схем воспользуемся методом дифференциальных приближений (ДП) [134, 133]. С его помощью можно получить содержательную информацию о свойствах разностного решения соответствующей схемы. В частности, метод ДП позволяет определить порядок аппроксимации разностной схемы, а в ряде случаев – необходимые условия устойчивости, степень соответствия свойств решения дискретной модели свойствам непрерывного решения (например, дисперсионных и диссипативных свойств).

Используя П-форму [133] ДП данной разностной схемы с точностью до членов порядка $O(\tau^2 + h^2)$ и вводя, с целью минимизации проявлений схемной дисперсии, в разностную схему члены с искусственной дисперсией [125] можно получить следующее семейство разностных схем с искусственными вязкостью и дисперсией

$$\begin{aligned}
 s_t + (su)_x^{(\sigma_1)} &= (a_s s_x)_x^{(\sigma_1)} - \lambda_1 \tau^2 \frac{su}{6} u_{\bar{x}xt} - \\
 &\quad - \lambda_2 \left[\frac{h^2}{6} + \frac{\tau^2}{12} \left(u^2 + \frac{s}{\rho S'_p(p)} \right) \right] s_{\bar{x}xt}, \\
 u_t + \frac{1}{2} (u^2)_x^{(\sigma_2)} + \frac{1}{\rho} (p)_x^{(\sigma_3)} &= (a_u u_x)_x^{(\sigma_2)} - \\
 &\quad - \lambda_3 \left[\frac{h^2}{6} + \frac{\tau^2}{12} \left(u^2 + \frac{s}{\rho S'_p(p)} \right) \right] u_{\bar{x}xt} - \lambda_4 \tau^2 \frac{s}{6 \rho S'_p(p)} s_{\bar{x}xt}, \\
 s &= S(p).
 \end{aligned}$$

Заметим, что при $\sigma_i = 0.5, i = 1, 2, 3$, разностная схема имеет второй порядок аппроксимации по времени и по пространству. При других значениях σ_i схема имеет первый порядок аппроксимации по времени и второй по пространству.

Из результатов численных расчетов следует, что введение искусственной дисперсии позволяет получать существенно более точное численное решение при тех же коэффициентах вязкости. Нужно отметить, что зачастую реальные гемодинамические течения таковы, что в норме в сердечно-сосудистой системе благодаря физической вязкости не возникает крутых фронтов функций. Это позволяет в ряде случаев проводить расчеты без применения механизма искусственной дисперсии.

9.3. Осредненная нелинейная модель гемодинамики. Для контроля за качеством решения рассмотренной разностной схемы будем использовать еще один вычислительный алгоритм численного решения уравнений гемодинамики, основанный на другом принципе [96, 145].

Разностная схема, соответствующая осредненной модели гемодинамики имеет вид:

$$\begin{aligned}
& \frac{\hat{S}_{i+1} + \hat{S}_i - S_{i+1} - S_i}{2\tau} + \sigma \hat{S}_{i+0.5} \frac{\hat{u}_{i+1} - \hat{u}_i}{h_i} + \sigma \hat{u}_{i+0.5} \frac{\hat{S}_{i+1} - \hat{S}_i}{h_i} + \\
& + (1 - \sigma) \bar{S}_{i+0.5} \frac{u_{i+1} - u_i}{h_i} + (1 - \sigma) \bar{u}_{i+0.5} \frac{S_{i+1} - S_i}{h_i} = 0, \\
& \frac{\hat{u}_{i+1} + \hat{u}_i - u_{i+1} - u_i}{2\tau} + \sigma \hat{u}_{i+0.5} \frac{\hat{u}_{i+1} - \hat{u}_i}{h} + \sigma \frac{\hat{p}_{i+1} - \hat{p}_i}{h_i \rho} + \\
& + (1 - \sigma) \bar{u}_{i+0.5} \frac{u_{i+1} - u_i}{h_i} + (1 - \sigma) \frac{p_{i+1} - p_i}{h_i \rho} = \\
& = -8\pi \nu (\sigma \frac{\hat{u}_{i+1} + \hat{u}_i}{2\hat{S}_{i+0.5}} + (1 - \sigma) \frac{\bar{u}_{i+0.5}}{\bar{S}_{i+0.5}}), \\
& S_i = S(p_i), \quad \bar{S}_{i+0.5} = \frac{S_i + S_{i+1}}{2}, \quad \bar{u}_{i+0.5} = \frac{u_i + u_{i+1}}{2}, \\
& \hat{S}_i = S(x_i, t_{n+1}), \quad \hat{u}_i = u(x_i, t_{n+1}),
\end{aligned} \tag{1.9.2}$$

$$i = 0, 1, \dots, N - 1.$$

Здесь $0 \leq \sigma \leq 1$ - весовой множитель, u_i, S_i, p_i - значения скорости, площади поперечного сечения и давления в i узле разностной сетки, а $\bar{u}_{i+0.5}, \bar{S}_{i+0.5}, \bar{p}_{i+0.5}$ - средние значения функций на интервале (x_i, x_{i+1}) .

Разностная схема (1.9.2) (осредненная схема с весами) записывается на каждом ребре графа с соответствующей аппроксимацией условий сопряжения в вершинах графа. Решение полученной системы нелинейных уравнений осуществляется с помощью итерационного метода. Возможно применение различных итерационных методов для решения системы нелинейных уравнений, например, метода Ньютона. В [96,145] рассмотрены различные методы решения, и показано, что вполне приемлемым оказывается метод итерации по нелинейности, в котором величины $\hat{S}_{i+0.5}, \hat{u}_{i+0.5}$ берутся с предыдущей итерации.

9.4. Разностная схема и ее решение на графе сосудов. Для построения схемы на всем графе сосудов, запишем схему (1.9.1) на каждом ребре графа. Вся совокупность дискретных уравнений гемодинамики (с учетом условий сопряжения и краевых условий) представляет собой систему нелинейных алгебраических уравнений для значений функций s, p, u в узлах дискретной сетки на новом временном слое при известных значениях $\bar{s}, \bar{p}, \bar{u}$ на предыдущем временном слое. Для решения этой нелинейной системы уравнений в данной работе использовался метод Ньютона.

Вся система линейных алгебраических уравнений относительно приращений δp и δu для искомым сеточных функций p и u на каждой ньютоновской итерации k решается с использованием библиотечной программы, основанной на методе Гаусса с выбором главного элемента.

Разумеется, системы уравнений, составляющие модели отдельных органов или процессов должны быть также линеаризованы и решаются одновременно с уравнениями гемодинамики на графе.

§ 10. Линеаризованные уравнения гемодинамики.

Авторами предложен и практически реализован подход, позволяющий в аналитической форме с помощью формул описать процесс распространения пульсовых волн давления и скорости по сердечно-сосудистой системе человека. Из физиологических исследований известно, что в артериальной части сосудистой системы человека от аорты вплоть до резистивных сосудов наблюдается небольшое, примерно 10% уменьшение величины среднего фонового значения давления крови. Кроме того, в норме пульсационное отклонение давления от среднего значения составляет примерно 20%. Такой диапазон изменения давления позволяет использовать апробированный в математической физике аппарат построения линейного приближения для исходной нелинейной системы дифференциальных уравнений. Проведена линеаризация относительно средних, фоновых значений всех величин, входящих как в дифференциальные уравнения, описывающие движение крови по сосудам, так и в дифференциально-алгебраические соотношения, являющиеся математическими моделями узлов бифуркации сосудов и различных органов, составляющих сердечно-сосудистую систему. В результате, приближенное описание процесса протекания крови по сосудистой системе, в рамках линейного приближения сводится к системе уравнений гиперболического типа с постоянными коэффициентами. Решать эти уравнения необходимо на совокупности одномерных отрезков, объединенных в граф. При этом в вершинах графа должны быть выполнены, соответствующие функциональному назначению этих вершин, условия согласования искомых решений дифференциальных уравнений на различных ребрах графа. К этому добавляются еще начальные и граничные условия на искомые решения.

Вывод линеаризованных гемодинамических уравнений. Рассмотрим систему однородных уравнений гемодинамики, имеющих вид:

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial U S}{\partial x} = 0, \quad \frac{\partial U}{\partial t} + U \frac{\partial U}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} = 0, \quad S = S(P). \quad (1.10.1)$$

Представим давление, скорость и площадь поперечного сечения, входящие в систему уравнений (1.10.1), в виде:

$$P = \bar{p} + p(x, t), \quad U = \bar{u} + u(x, t), \quad S = \bar{s} + \bar{s}'_p p(x, t) \quad (1.10.2)$$

Здесь величины \bar{p} , \bar{u} , \bar{s} и $\bar{s}'_p = \left. \frac{dS(P)}{dp} \right|_{P=\bar{p}} = \text{const} > 0$ соответствуют

некоторому фиксированному стационарному решению уравнений гемодинамики (1.10.1). Функции $p(x, t)$ и $u(x, t)$ предполагаются малыми отклонениями от данного стационарного решения (фона). Подставляя представление (1.10.2) в систему уравнений (1.10.1) и оставляя в ней только слагаемые линейные относительно p и u , получаем систему линейных дифференциальных уравнений в частных производных с постоянными коэффициентами:

$$p_t + \bar{u} p_x + \rho \bar{c}^2 u_x = 0, \quad u_t + \frac{1}{\rho} p_x + \bar{u} u_x = 0, \quad (1.10.3)$$

где $\bar{c}^2 = \frac{\bar{s}}{\rho \bar{s}'_p}$. Уравнения (1.10.3) представляют собой линеаризованные

уравнения гемодинамики, которые в дальнейшем будем называть ЛГД уравнениями.

Линеаризованные гемодинамические уравнения, записанные в векторной форме, имеют вид:

$$\frac{\partial \vec{Y}}{\partial t} + \bar{A} \frac{\partial \vec{Y}}{\partial x} = 0. \quad (1.10.4)$$

Здесь вектор $\vec{Y} = (p(x, t), u(x, t))^T$, а матрица \bar{A} имеет постоянные элементы

$$\bar{a}_{11} = \bar{a}_{22} = \bar{u}, \quad \bar{a}_{12} = \rho \bar{c}^2, \quad \bar{a}_{21} = \frac{1}{\rho}.$$

Собственными значениями матрицы \bar{A} являются числа:

$$\bar{\lambda}^+ = \bar{u} + \bar{c}, \quad \bar{\lambda}^- = \bar{u} - \bar{c}.$$

Это вещественные и различные числа при выполнении условия

$\bar{s}'_p = \left. \frac{dS(P)}{dp} \right|_{P=\bar{p}} = \text{const} > 0$. Поэтому, система уравнений (1.10.4) является

системой гиперболического типа [127].

Собственному значению $\bar{\lambda}^+$ соответствует левый собственный вектор-строка $\bar{l}^+ = \left(\frac{1}{\rho \bar{c}}, 1 \right)$ матрицы \bar{A} , а собственному значению $\bar{\lambda}^-$ соответствует левый собственный вектор-строка $\bar{l}^- = \left(-\frac{1}{\rho \bar{c}}, 1 \right)$.

Умножая векторное уравнение (1.10.4) слева на каждый из собственных векторов \bar{l}^+ и \bar{l}^- матрицы \bar{A} , получаем, соответственно, следующую пару скалярных уравнений $\frac{\partial}{\partial t} \left(\pm \frac{p}{\rho \bar{c}} + u \right) + \bar{\lambda}^\pm \frac{\partial}{\partial x} \left(\pm \frac{p}{\rho \bar{c}} + u \right) = 0$.

Введём две новые функции (переменные Римана):

$$R^\pm(u, p) = u \pm \frac{p}{\rho \bar{c}}. \quad (1.10.5)$$

В результате приводим ЛГД уравнения (1.10.4) к двум уравнениям переноса

$$\frac{\partial R^\pm}{\partial t} + \bar{\lambda}^\pm \frac{\partial R^\pm}{\partial x} = 0. \quad (1.10.6)$$

Уравнения (1.10.6) являются линеаризованными уравнениями гемодинамики в переменных Римана. Рассмотрим уравнения (1.10.6) на двух семействах линий в плоскости независимых переменных (x, t) . Одно семейство

линий это характеристики χ^+ , задаваемые уравнением $\frac{d x^+(t)}{d t} = \bar{\lambda}^+$ и

являющиеся прямыми линиями. Второе семейство линий это характеристики χ^- , которые также являются прямыми и определяются уравнением

$\frac{d x^-(t)}{d t} = \bar{\lambda}^-$. Рассматривая каждое из уравнения (1.10.6) в точках,

соответственно, χ^+ и χ^- характеристик, получаем характеристическую форму записи линеаризованных уравнений гемодинамики:

$$\frac{d R^+}{d t} = 0, \quad \frac{d R^-}{d t} = 0. \quad (1.10.7)$$

Из (1.10.7) следует, что переменные Римана R^+ и R^- имеют постоянные по времени значения на характеристиках χ^+ и χ^- , соответственно.

Общим решением уравнений переноса (1.10.6) являются две бегущие волны произвольной формы, то есть:

$$R^+ = f^+(x - \bar{\lambda}^+ t), \quad R^- = f^-(x - \bar{\lambda}^- t).$$

Учитывая (1.10.5), получаем:

$$u(x, t) + \frac{p(x, t)}{\rho \bar{c}} = f^+(x - \bar{\lambda}^+ t), \quad u(x, t) - \frac{p(x, t)}{\rho \bar{c}} = f^-(x - \bar{\lambda}^- t).$$

Отсюда следует, что общим решением однородных ЛГД уравнений (1.10.3) являются функции:

$$p(x, t) = \frac{\rho \bar{c}}{2} (f^+(x - \bar{\lambda}^+ t) - f^-(x - \bar{\lambda}^- t)), \quad u(x, t) = \frac{1}{2} (f^+(x - \bar{\lambda}^+ t) + f^-(x - \bar{\lambda}^- t)),$$

где $f^+(x - \bar{\lambda}^+ t)$ и $f^-(x - \bar{\lambda}^- t)$ две бегущие волны произвольной формы.

Глава 2. Примеры математического моделирования процессов гемодинамики.

§ 1. Математическое моделирование гемодинамики большого круга кровообращения.

С помощью разработанных моделей численно получены стационарный и квазистационарный (периодический) кровотоки на рассматриваемом графе большого круга, правильно отражающие известные физиологические закономерности. Показано, что полученное стационарное течение близко к среднему для квазистационарного течения. Обсуждается изменение характерных параметров процесса (артериального и пульсового давлений, кровотока через различные органы) под воздействием различных факторов. Рассмотрено влияние коэффициента вязкости крови и длительности сердечного выброса на величину артериального давления. Показана существенная роль сопротивления резистивных сосудов в распределении давления в артериальной

части. Продемонстрировано перераспределение кровотоков в различных органах при моделировании физической нагрузки.

1.1. Результаты расчетов стационарного течения. В большинстве расчетов коэффициент кинематической вязкости крови ν полагался равным $0.04 \text{ см}^2/\text{с}$. Плотность крови ρ взята равной $1 \text{ г}/\text{см}^3$. Здесь и далее все вычислительные эксперименты проводились с помощью программного комплекса CVSS (Cardio-Vascular Simulating System), разработанного авторами. Расчеты проводились с использованием неявной разностной схемы и, для контроля, с использованием нелинейной осредненной модели гемодинамики. Нужно заметить, что получаемые результаты по обоим методам практически совпали.

Стационарные граничные условия. Для анализа результатов численных расчетов, кроме периодических граничных условий, моделирующих работу сердца, важно оценивать также фоновое течение крови, т.е. течение со стационарными граничными условиями. В случае задания постоянного потока в вершине графа, которая соответствует восходящей части аорты, в системе должен устанавливаться стационарный режим.

Расчет показывает, что в течение примерно 5 сердечных циклов численное решение выходит на стационарное течение, которое соответствует основным физиологическим особенностям течения крови.

Влияние резистивных сосудов на величину артериального давления. Показано, что изменение давления в венозной части и на ткани не зависит от величины Δp_R . В то же время сопротивление резистивных сосудов оказывает существенное влияние на величину давления в сосудах артериальной части. Таким образом, изменяя значение Δp_R можно варьировать давление в магистральных артериальных сосудах. Увеличение начального перепада давления Δp_R ведет к увеличению артериального давления.

Влияние коэффициента вязкости крови на величину артериального давления. Как показывают расчеты, при увеличении вязкости крови артериальное давление увеличивается. Эта зависимость носит практически линейный характер.

1.2. Численное моделирование нестационарных течений в большом круге кровообращения. Естественными граничными условиями для сердечно-сосудистой системы является задание на входе значения потока q , а на выходе из системы значения давления p . В граничной вершине, соответствующей восходящей части аорты, задан поток. Для моделирования нагнетательной функции сердца используется периодическая функция с параметрами:

$\tau_s = 0.25 \text{ сек}$, - время систолы,

$\tau_d = 0.55 \text{ сек}$ - время диастолы.

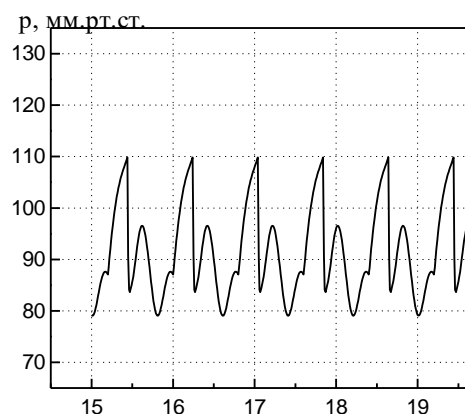
В проводимых расчетах величина q_{bot} полагалась равной нулю, т.е. выброс из сердца осуществляется только в период систолы, что соответствует нормальной работе сердечных клапанов.

В норме ударный объем составляет 70 – 90 мл. В расчетах объем сердечного выброса V_S (1.5.4) полагался равным 80 мл. Из формулы (1.5.4) следует, что величина q_{top} для этого должна быть равна 480 мл/с.

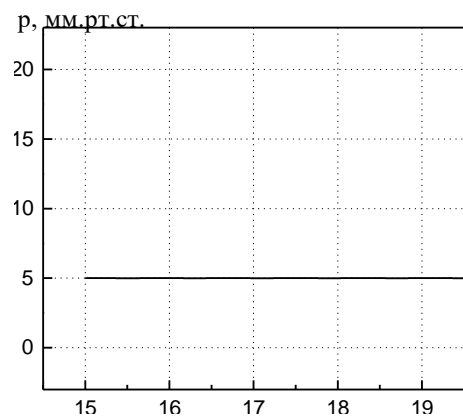
В граничной вершине, которая соответствует венозному синусу сердца, во всех расчетах данного параграфа задавалось постоянное давление, равное 5 мм.рт.ст.

Приведем результаты ряда расчетов (Рис.2.1.1) с периодическими граничными условиями на графе, изображенном на Рис.1.7.2. Начальные данные и параметры сосудов, используемые в расчетах, соответствуют данным, использованным для расчета стационарного течения.

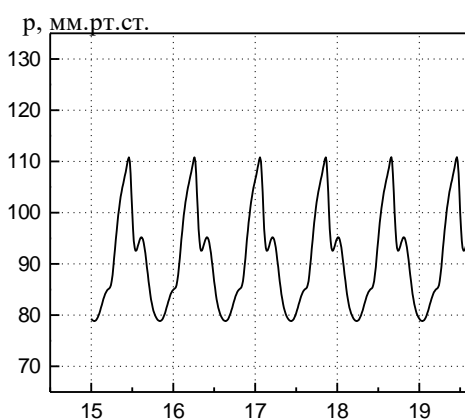
Расчеты показали, что через время порядка 5 - 10 периодов работы сердца после начала расчета, течение крови приобретает установившийся периодический характер.



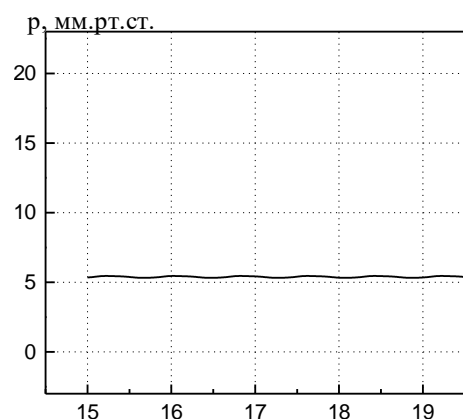
восходящая аорта



полая вена (венозный синус)



артерия верхней



вена верхней конечности

конечности

Рис.2.1.1

Влияние длительности сердечного сокращения на величину артериального давления. Рассмотрим влияние длительности систолы на величину артериального давления при моделировании периодических сокращений сердца незамкнутой моделью. Будем изменять длительность сердечного сокращения, сохраняя при этом длительность сердечного ритма. Таким образом, изменение длительности систолы будет приводить к изменению длительности диастолы. Ударный объем крови в описываемых расчетах постоянен.

При уменьшении времени изгнания крови из желудочка и сохранении величины сердечного выброса давление и скорость увеличиваются. На Рис.2.1.2 приведены временные развертки давления и скорости. Сплошной линией отмечены волны давления и скорости, полученные при длительности систолы 0,25 с., штриховой линией отмечены решения при длительности систолы 0,2 с., а пунктирной - решения с длительностью изгнания 0,3 с.

Отметим, что продолжительность систолы влияет как на величину давления в системе в целом, так и на разницу между систолическим и диастолическим давлением Δp_n на сосуде. Рис.2.1.3 отражает зависимость средних значений давления в восходящей аорте (сосуд 1) от времени сердечного сокращения (длительности систолы). Тонкой линией обозначено диастолическое давление, а толстой линией – систолическое давление. На Рис.2.1.4 показано влияние длительности систолы на величину пульсового давления Δp_n .

Как показывают численные расчеты, при сокращении времени систолы пульсовое давление Δp_n увеличивается. Это происходит в большей степени за счет увеличения систолического давления, тогда как диастолическое давление снижается в меньшей степени. Так при уменьшении длительности систолы на 0,1 с. пульсовое давление увеличивается на величину порядка 10 мм.рт.ст.

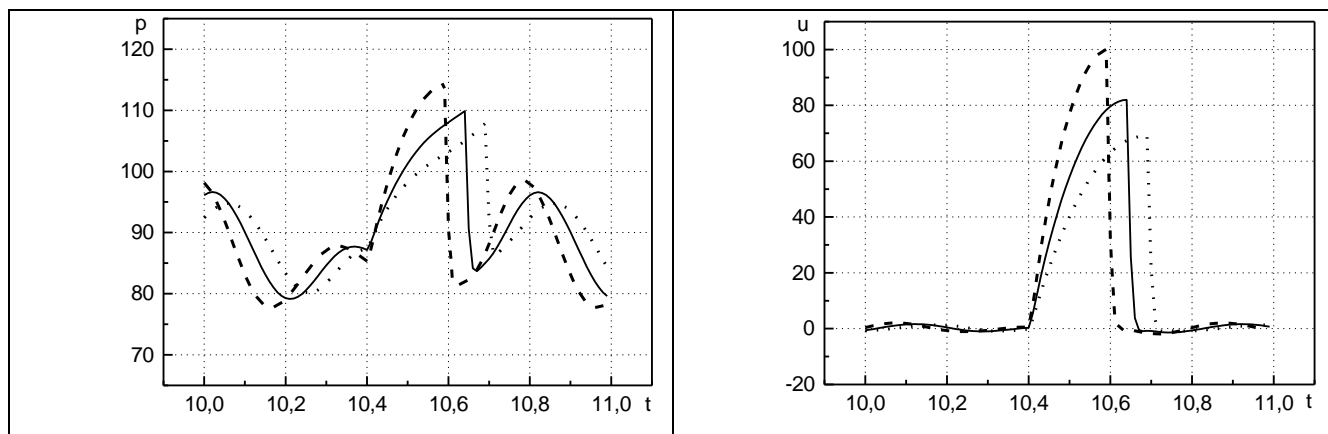


Рис. 2.1.2

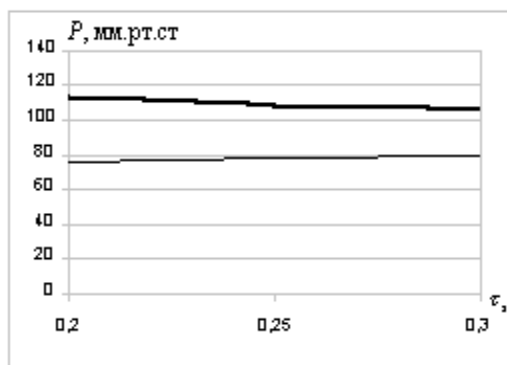


Рис.2.1.3

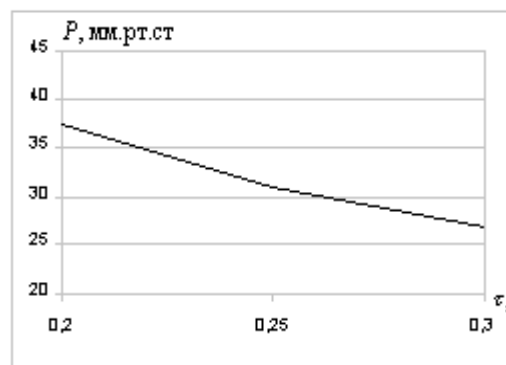


Рис.2.1.4

1.3. Моделирование физической нагрузки. Одним из интересных прикладных вопросов является изучение перераспределения кровотоков при физической нагрузке. В этом случае происходит расширение артериол, кровоснабжающих мышцы конечностей, тем самым уменьшается периферическое сопротивление. При этом отмечается увеличение кровотока через ткань. В большинстве покоящихся тканей влияние нагрузки приводит к снижению кровотока.

Для моделирования физической нагрузки на нижние конечности изменялась величина перепада давления вдоль резистивных сосудов ног. Как показывают результаты расчетов, при этом увеличивается поток в тканях, подвергающихся нагрузке. Рис.2.1.5 демонстрирует, как изменяется величина потока через некоторые ткани в покое и при нагрузке на нижние конечности. Серые столбцы обозначают поток через ткань в состоянии покоя, а черные – в состоянии нагрузки.

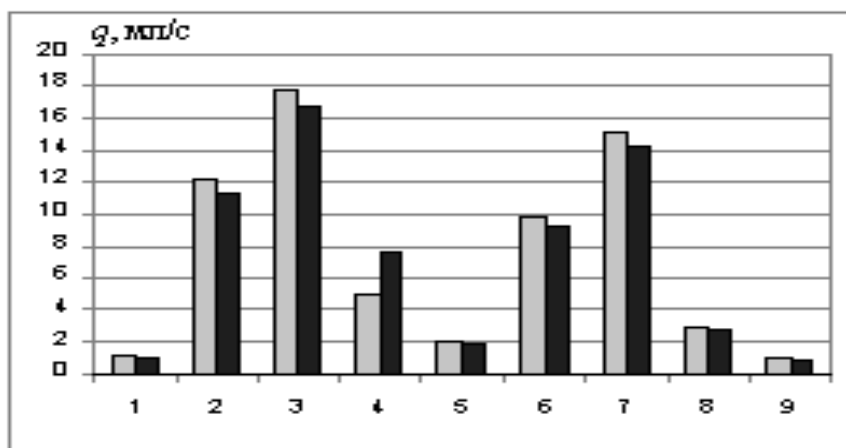


Рис.2.1.5

1 – желудок, 2 – селезенка, 3 – тонкий кишечник, 4 – нога, 5 – малый таз, 6 – печень, 7 – грудной и плечевой пояс, 8 – рука, 9 – толстый кишечник.

Из приведенной диаграммы, видно, что, как и ожидалось, в тканях нижней конечности происходит увеличение кровотока за счет компенсаторного снижения кровотока в других органах и тканях.

§ 2. Математическое моделирование гемодинамики замкнутой сердечно-сосудистой системы.

В данном параграфе проводится описание результатов математического моделирования гемодинамики замкнутой системы кровообращения человека, состоящей из большого и малого кругов кровообращения. Рассматривается базовый граф сосудов, соответствующий двухконтурному кровообращению, задание начальных данных, необходимых для проведения расчетов с использованием программного комплекса CVSS, а также модель работы четырехкамерного сердца. Описанная модель может использоваться в качестве базовой при моделировании процессов газообмена, транспорта кислорода и др.

2.1. Некоторые общие физиологические закономерности. Кровообращение представляет собой замкнутую систему, где движение крови по системе кровообращения обеспечивается нагнетательной функцией сердца. Сердце можно представить как два мышечных органа, каждый из которых состоит из предсердия и желудочка. Обогащенная кислородом кровь из левого желудочка поступает в большой круг кровообращения к органам и тканям, откуда лишенная кислорода поступает в правое предсердие, а затем в правый желудочек, выталкивающий её к легким (в малый круг кровообращения). В легких кровь насыщается кислородом и возвращается к левому предсердию и желудочку. Два круга кровообращения составляют единое кровеносное русло, замкнутую систему кровообращения. Нагнетательная функция сердца основана на чередовании расслабления и сокращения желудочков (периода систолы и диастолы). Во время диастолы желудочки заполняются кровью, а во время систолы выталкивают её в сосуды (аорту и легочный ствол). При этом клапаны препятствуют обратному току крови в желудочки из артерий.

В зависимости от выполняемой роли все сосуды можно разделить на шесть функциональных групп:

- магистральные сосуды (амортизирующие сосуды). Эти сосуды обладают эластическими свойствами, сглаживающими систолические волны кровотока.
- резистивные сосуды. В кровеносной системе очень важную роль играют прекапиллярные сосуды. В концевых разветвлениях артерий большого круга (артериолах) давление резко падает на небольшом по

протяженности участке сосудистой сети, достигая 30 – 35 мл. рт. ст. в конце артериол. Это связано с высоким гидродинамическим сопротивлением данных сосудов.

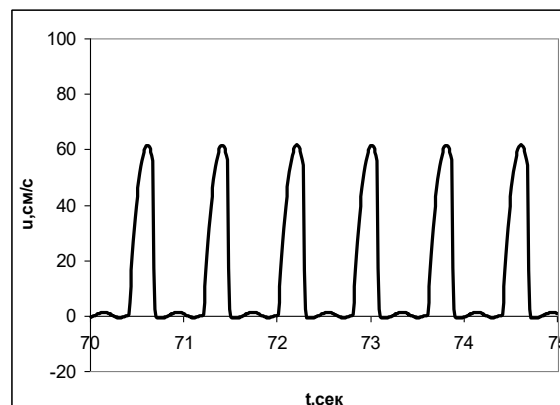
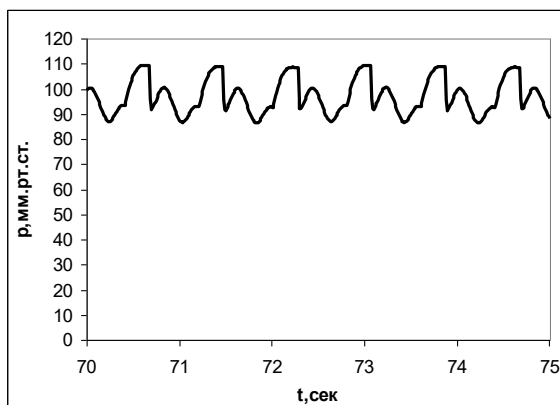
- сосуды-сфинктеры. От сужения и расширения сфинктеров - последних отделов прекапиллярных артериол зависит площадь обменной поверхности капилляров.
- обменные сосуды (капилляры и венулы). В этих сосудах происходит фильтрация и диффузия.
- емкостные сосуды. Эти сосуды в основном представлены венами высокой растяжимости. Они могут играть роль резервуаров крови.
- шунтирующие сосуды (артериовенозные анастомозы).

В расчетах использовалась модель сердца, описанная в § 7, п.7.3.

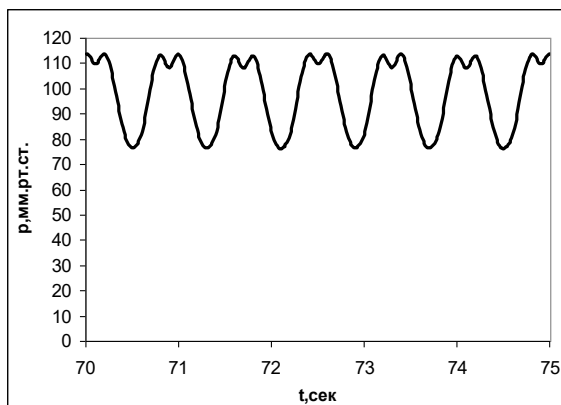
В вершинах, моделирующих ткань или отдельные органы, требовалось вычислить коэффициент фильтрации.

2.2. Результаты численных расчетов. Расчеты показали, что через время порядка 5 - 10 периодов работы сердца после начала расчета течение крови приобретает установившийся квазипериодический характер.

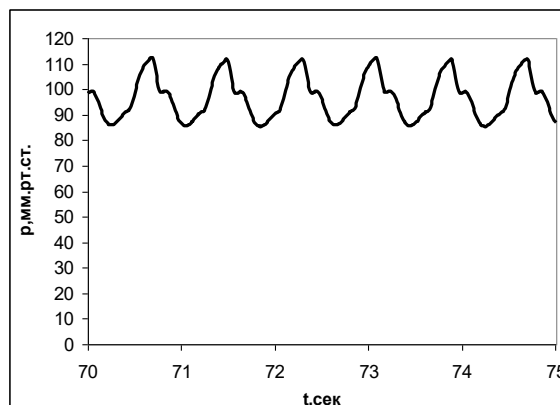
Ниже приведены временные развертки давления в третьей точке пространственной сетки восходящей аорты (сосуд 1), бедренной артерии (сосуд 62), подключичной артерии (сосуд 56), легочном стволе (сосуд 108), легочной вене (сосуд 120). Для некоторых из этих ребер приведены линейные скорости кровотока.



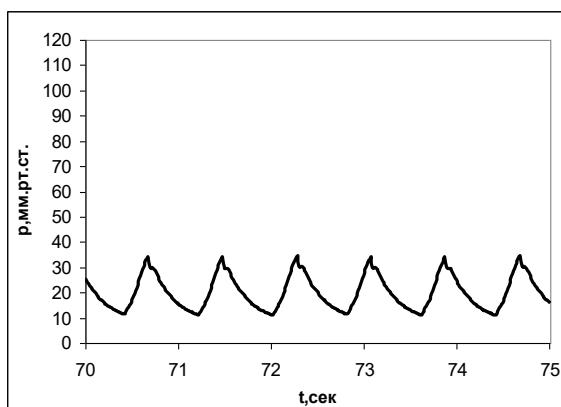
Давление в восходящей аорте



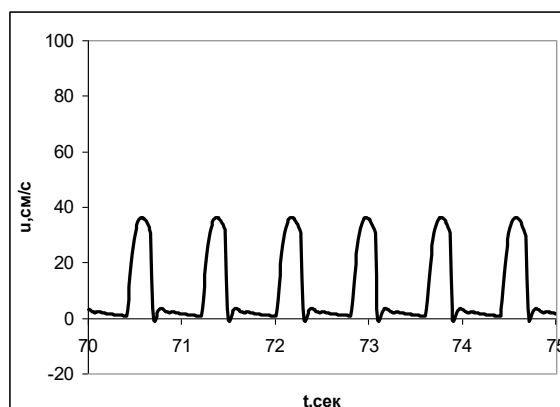
Скорость в восходящей аорте



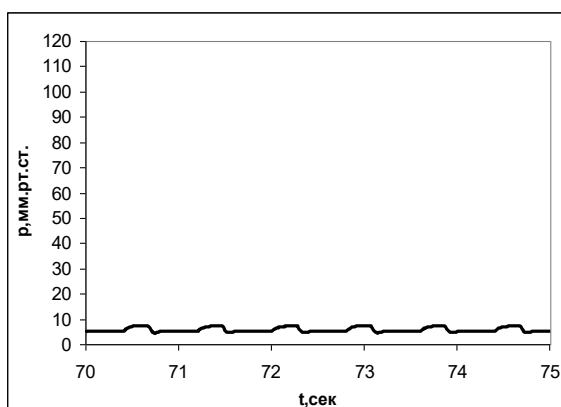
Давление в бедренной артерии



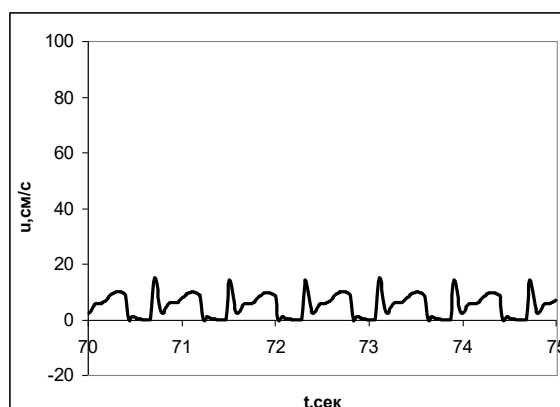
Давление в подключичной артерии



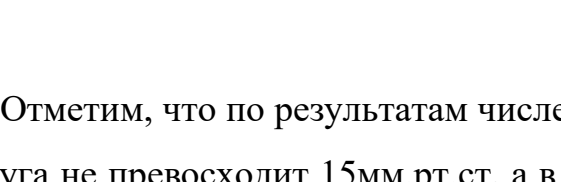
Давление в легочном стволе



Скорость в легочном стволе



Давление в легочной вене



Скорость в легочной вене

Отметим, что по результатам численных расчетов давление в венах большого круга не превосходит 15мм.рт.ст, а в полых венах давление близко к 5мм.рт.ст.

Пульсовые колебания давления в венозной части незначительны. Снижение пульсовых колебаний давления характерно для резистивных сосудов. Наблюдается рост амплитуды колебаний величины давления в дистально расположенных сосудах большого круга (например бедренной артерии), связанный с уменьшением эластичности сосудов по мере удаления от сердца.

Результаты расчетов показывают, что количественные величины давления в аорте, верхних конечностях, венозной части воспроизводятся достаточно точно. Отметим, в заключение, что результаты, полученные методом математического моделирования, в целом соответствует основным физиологическим закономерностям.

§ 3. Регуляторная функция почки.

Будем рассматривать сердечно-сосудистую систему как граф, представленный на Рис.1.7.2.

Граничные вершины графа отвечают левому желудочку сердца (вершина номер 0) и правому предсердию (вершина номер 1). В качестве модели сердца использовалась самосогласованная модель двухкамерного сердца.

Хотя почка представляет собой парный орган, не ограничивая общности, обе почки будем моделировать одной вершиной, описывающей свойства обеих почек организма. Ребро графа с номером 3 соответствует почечной артерии.

Будем считать, что поступление жидкости в систему локализовано в одной вершине графа, и что источник поступления жидкости в систему (см. гл1.§6) расположен в тонком кишечнике, которому на графе соответствует вершина, обозначенная номером 4.

Напомним, что в вершинах ветвления в качестве условий сопряжений используется закон сохранения потока и непрерывность давления. Если ранее, при моделировании течения мы полагали величину источника крови ΔQ равной нулю во всех вершинах, то теперь в вершинах 2 (почка) и 4 (тонкий кишечник) это не так (см. гл1.§6).

В частности, в вершине 4 поток жидкости ΔQ_4 в уравнении неразрывности отличен от нуля и равен $\Delta Q_4 = q_{ЖКТ}$, где $q_{ЖКТ}$ - заданная функция. Сердечный выброс зависит от объема крови, притекающего в сердце во время диастолы, и составляет в среднем 80 мл. Минимальный объем сердца – 50 мл, максимально возможный объем наполнения сердца составляет 200 мл. Длительность сердечного сокращения – 0,8 с, из которых систола составляет 0,25 с. Пусть $q_{поч}^* = q_{опорн}^* = q_{ЖКТ}$.

Для моделирования работы почки необходимо определить почечное давление, характерное для графа с заданными параметрами.

Для определения величины почечного давления рассмотрим сначала поведение системы в отсутствии источников поступления жидкости и предположим, кроме того, что почка также не выделяет жидкость, т.е. $q_{поч}^* = q_{ЖКТ} = 0$. Численный расчет показал, что среднее давление в почечной артерии в этом случае устанавливается на уровне 96,12 мм.рт.ст. В дальнейшем для определенности давление $p_{опорн}^*$, отвечающее физиологически нормальной скорости выделения жидкости почками $q_{опорн}^*$, будем полагать равным указанной величине.

Как отмечалось выше, почечная система контроля реагирует на изменение давления, усредненного по нескольким периодам работы сердца. Для всех приводимых далее расчетов, если это не оговаривается особо, среднее давление в почечной артерии вычислялось за 5 периодов работы сердца. При постоянстве сердечного цикла дальнейшее увеличение периодов осреднения не играет существенной роли.

Далее рассмотрим работу почки, когда объемная скорость жидкости, поступающей в сердечно-сосудистую систему, равна объемной скорости жидкости, выводимой почками и отлична от нуля. Величину такой объемной скорости положим равной определенной выше величине $q_{опорн}^*$. Характерное почечное давление $p_{поч}^*$ в этом случае полагалось равным $p_{опорн}^*$, определенным для конкретного графа в расчете при отсутствии источника и работающей

почки. Как показали результаты численных расчетов, среднее давление в почечной артерии ($\langle p \rangle$) с хорошей точностью совпадает с $p_{поч}^*$. В результате, текущая скорость выведения жидкости $q_{поч}$ совпадает с заданной $q_{поч}^*$. Объем циркулирующей крови сохраняется и система продолжает оставаться в состоянии динамического равновесия. Таким образом, величину давления $p_{поч}^*$, определенную для течения без источников поступления жидкости, можно использовать и при моделировании динамических систем, учитывающих работу почки и наличие источника поступления жидкости.

В рассмотренном равновесном состоянии системы систолическое давление в аорте равно 111,6 мм.рт.ст., а диастолическое давление – 84,3 мм.рт.ст.

Моделирование регуляционной функции почки при изменении давления. Для исследования адекватности модели почки необходимо рассмотреть ее реакцию на изменение артериального давления кровеносной системы. Были проведены численные расчеты:

по моделированию почечной регуляции при положительном (отрицательном) избыточном давлении;

моделированию почечной регуляции в случае повышения почечного давления за счет увеличения периферического сопротивления;

моделирование регуляционной функции почки при увеличении объема циркулирующей крови;

исследованию влияние изменения характерной объемной скорости выделения жидкости почками;

моделированию повышения артериального давления при уменьшенной скорости выведения жидкости почками.

Результаты расчетов показали удовлетворительное соответствие ожидаемым физиологическим процессам.

§ 4. Математическая модель церебрального кровообращения.

В этом параграфе рассматривается течение крови в системе сосудов головного мозга с заданными параметрами (длинами, сечениями сосудов и свойствами эластичности стенок сосудов). Получены гидродинамические картины стационарного и квазипериодического течения крови в сосудах головного мозга в норме. Такое течение служит базовым течением, в которое вносятся изменения, моделирующие различные ситуации.

4.1. Стационарное течение в сосудах головного мозга в норме и при некоторых патологиях. Проведены расчеты «нормального» течения по графу сосудов, приведенном на Рис. 1.7.4 при условии, что поток крови Q_A из сердца в систему является постоянным и равен $Q_A=100$ мл/с. На входе в предсердие задается постоянным давлением $p_V=0$ мм.рт.ст. Расчет выполнен с помощью программного комплекса CVSS.

Течение постепенно выходит на стационарный режим. Практически, выход на стационарное течение происходит за время, равное 5-6 периодам сердечного цикла. При этом в аорте устанавливается постоянное давление 87 мм.рт.ст, которое соответствует среднему давлению в артерии при переменном режиме работы сердца.

На Рис.2.4.1 представлены величины потоков стационарного течения, которое мы в дальнейшем будем считать "нормой", в различных точках артериальной части графа церебрального кровообращения.

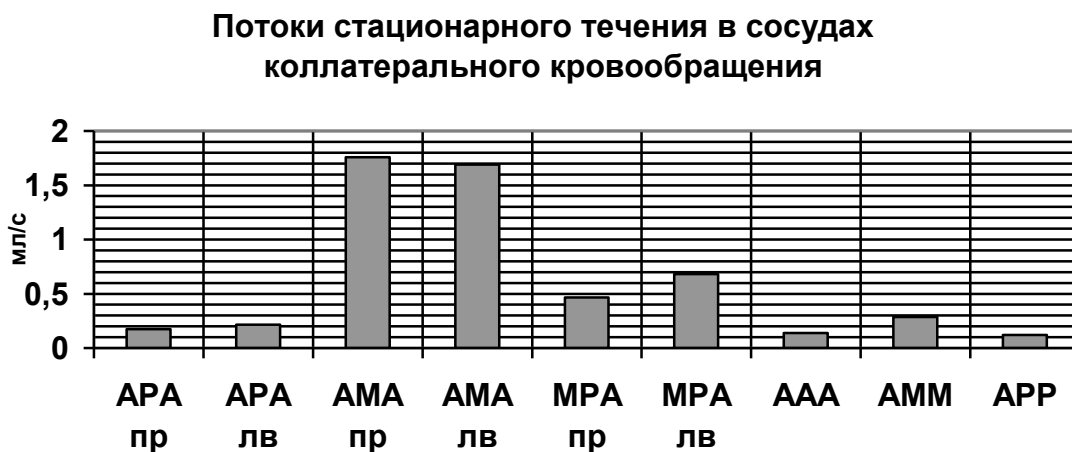


Рис.2.4.1а

Потоки стационарного течения в сосудах Виллизиевого круга

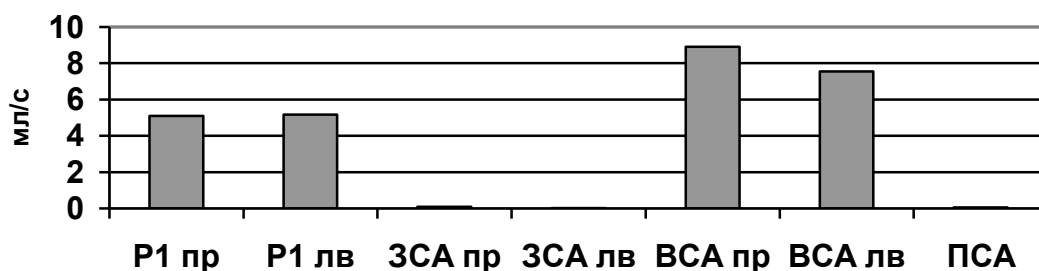


Рис.2.4.1б

Кровоснабжение тканей

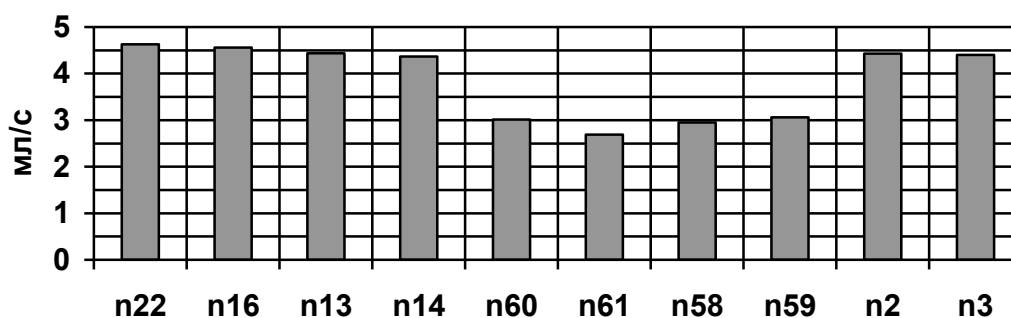


Рис.2.4.1в

На Рис.2.4.1в по оси ординат отложены номера вершин графа, соответствующих тканям мозга. Напомним, что вершины n22 и n16 соответствуют среднемозговым разделам (правому и левому), n13 и n14 – передним мозговым разделам (правому и левому), n2 и n3 – задним разделам мозга (правому и левому), n60, n61, n58, n59 – глазничному и лицевому кровоснабжению.

Граф мозговых сосудов в своей начальной части от аорты до ВСА и ПА является несимметричным, а далее и топология графа и параметры сосудов полностью симметричны.

Как следует из приведенных на Рис.2.4.1 данных, несмотря на несимметричность части графа, потоки в симметричных узлах графа практически одинаковы, что особенно хорошо заметно из Рис.2.4.1в. То есть, кровоснабжение тканей мозга осуществляется одинаково в правой и левой

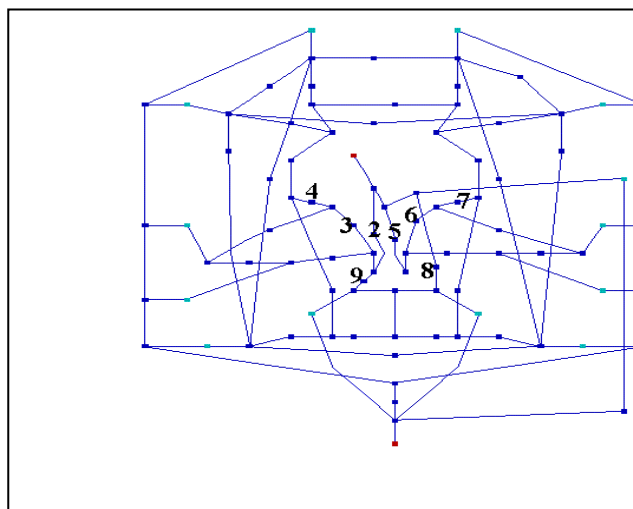
частях головного мозга. Кроме того видно, что и величина кровотока в разделах мозга практически одинакова.

4.2. Расчет течения в сосудах головного мозга при наличии окклюзий. Одной из актуальных проблем хирургического лечения стенозирующей и окклюдизирующей патологии магистральных артерий головы, а также эндоваскулярной деконструктивной хирургии гигантских аневризм внутренней сонной артерии является предоперационная оценка возможностей коллатерального кровообращения.

Для качественной оценки возможностей и основных путей коллатерального кровоснабжения была проведена серия расчетов по моделированию изменения кровоснабжения тканей мозга при окклюзии различных участков магистральных артерий головы. Для описания топологии и свойств сосудистой системы головного мозга в качестве исходного был выбран граф, соответствующий замкнутому Виллизиеву кругу с гипоплазией передней и задних соединительных артерий и хорошо развитой системой корковых анастомозов. Параметры основных артерий были согласованы с данными, полученными в результате обследования конкретного пациента. В качестве точек пережатия были выбраны наиболее часто встречающиеся участки временной или постоянной окклюзии внутренней сонной артерии во время реконструктивных и эндоваскулярных деконструктивных операций. Их расположение на графе и соответствие номерам расчетов представлены в таблице 4.1 и Рис.2.4.5.

Таблица 4.1

Название артерии	Номер расчета
Норма	1
ППГА	2
ВСА1 правая	3
ВСА2 правая	4
ОСА левая	5
ВСА1 левая	6
ВСА2 левая	7



ЛШКА	8
ППКА	9

Рис.2.4.5.

На Рис.2.4.7 – 2.4.8 показаны потоки в сосудах Виллизиевого круга и сосудах коллатерального кровообращения, а на Рис.2.4.9 – потоки через ткани мозга. На этих диаграммах столбцы в каждой группе расположены в порядке возрастания номеров расчетов (первый столбец – норма). Изменение знака потока на противоположный (по сравнению с нормой) соответствует изменению направления потока на противоположное.

Анализ диаграмм позволяет сделать ряд выводов. Прежде всего отметим, что система резервного коллатерального кровообращения обеспечивает достаточно хорошую компенсацию потоков крови через ткани мозга (Рис.2.4.9). В среднем дефицит потока находится в пределах 10%. Максимальное падение потока на тканях не превышает 28%. Падение потока на величину 28% наблюдается в двух случаях. Первый – пережата ППГА (расчет 2), что приводит к полному отсутствию нормального потока крови в правой части графа сосудов мозга. В этом случае наибольшее снижение кровотока наблюдается в правых сегментах А2 (n13), М2 (n22) и Р3 (n2). Второй – пережата ВСА2 (расчет 4). При этом наибольшее обкрадывание наблюдается в правых сегментах А2 (n13), М2 (n22). Аналогичные пережатия сосудов левой стороны (расчет 5 и расчет 7) приводят к снижению кровоснабжения бассейнов среднемозговых (n16) и переднемозговых (n14) сегментов на 25%, тогда как сегмент Р3 левый (n3) такого дефицита не испытывает.

Во всех описанных расчетах выбор точек окклюзии полностью исключает из путей возможного коллатерального кровоснабжения каротидно-офтальмический анастомоз, образованных конечными ветвями наружной сонной артерии (НСА3) и глазничной артерией (ГА). В расчетах 2,5 окклюзия производится до отхождения наружной сонной артерии, в расчетах 4,7 – после отхождения глазничной артерии от внутренней сонной артерии. В расчете 5 пережата ОСА левая, а в расчете 7 пережата ВСА2 левая.

При сохранении каротидно-офтальмического анастомоза (расчет 3 - пережат экстракраниальный сегмент правой ВСА; расчет 6 - пережат экстракраниальный сегмент левой ВСА) падение потоков на тканях не превышает 10%. Таким образом, данные численного эксперимента подчеркивают патофизиологическую значимость компенсации недостаточности мозгового кровоснабжения за счет бассейна наружной сонной артерии через каротидно-офтальмический анастомоз.

Особый интерес вызывают результаты расчетов 1,8,9 представленные на (Рис.2.4.6, 2.4.7, 2.4.8).



Рис.2.4.6

В расчете 8 (пережата ЛПКА) и расчете 9 (пережата ППКА правая) и падение потоков на тканях не превышает 10% относительно исходного кровотока по позвоночным артериям. При этом наблюдается изменение направления потока по позвоночной артерии с обкрадыванием тканей, кровоснабжение которых осуществляется вертебро-базиллярным бассейном (n2,n3). Незначительное падение кровотока объясняется как коллатеральным кровообращением через корковые анастомозы (МРА), так и компенсацией за счет противоположной позвоночной артерии. Воспроизведенный в численном эксперименте эффект широко известен в неврологической практике и описан в литературе под названием позвоночно-подключичного обкрадывания или «steal» -синдрома.

На Рис.2.4.7 показаны потоки в Виллизиевом круге. Обращает на себя внимание то, что в артериях Виллизиева круга, из-за окклюзии магистральных артерий головы, происходят изменения направлений потоков для компенсации

окклюзии магистральных артерий. В проведенном расчете рассматривался граф, соответствующий недостаточно сформированному Виллизиеву кругу с гипоплазией передней и задних соединительных артерий. Видно, что потоки в передней соединительной и задних соединительных артериях либо отсутствуют, либо очень малы, из чего следует, что эти артерии не участвуют в компенсации кровотока. Наибольшее изменение кровотока происходит в ВСА3 и 4 правой (п8) при пережатии ППГА, ВСА1 и 2 правой (расчеты 2, 3 и 4, соответственно) и в ВСА3, 4 левой (п9) при пережатии ОСА левой, ВСА1, 2 левой (расчеты 5, 6 и 7, соответственно). В левой и правой передних мозговых артериях изменение кровотока находится в пределах 10%.

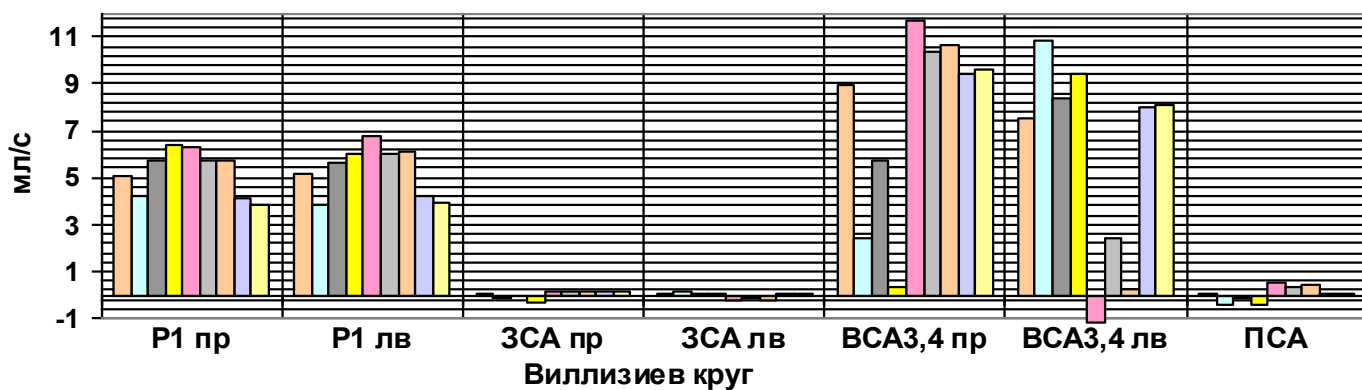
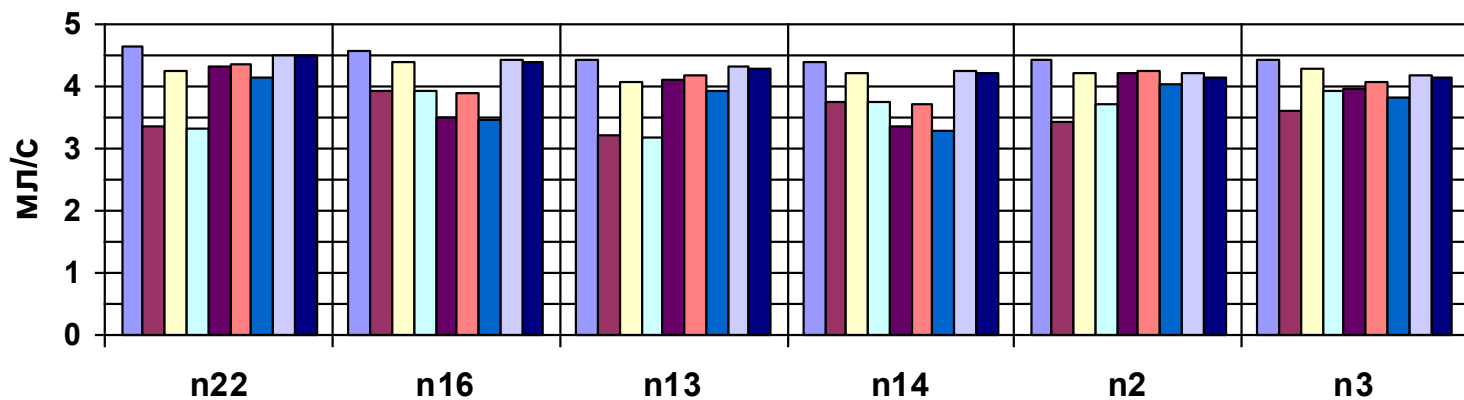
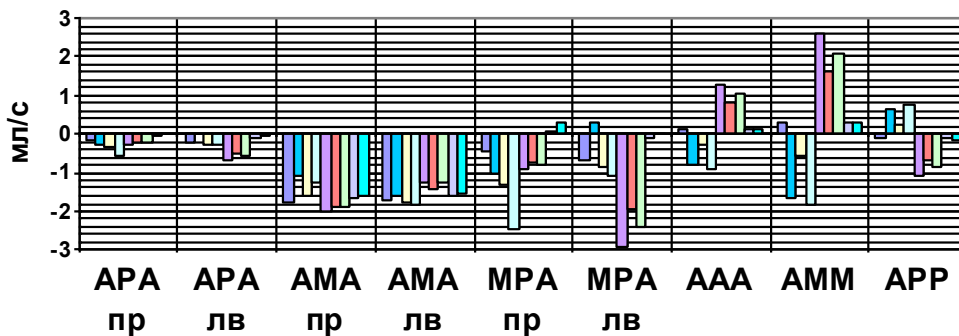


Рис. 2.4.7

Как видно из Рис.2.4.7, наибольшие изменения кровотока по отношению к норме наблюдаются в артериях МРА, ААА, АММ и АРР, соответствующих корковым анастомозам. Следовательно, в данном случае, именно они обеспечивают компенсацию снабжения тканей мозга в данной конфигурации графа при данных параметрах сосудов. В правой МРА происходит существенное увеличение кровотока (в 2-4 раза) при пережатии правой ВСА1,2 (расчеты 3 и 4). Аналогично, в левой МРА поток увеличивается (в 3-4 раза) при пережатии левой ОСА, левой ВСА1, 2 (расчеты 5, 6 и 7). В 8-12 раз изменяется поток в АММ в расчетах 2, 3, 4, 5, 6, 7, причем в расчетах 2, 3 и 4 поток направлен противоположно потоку в норме. В ААА и АРР кровотоки изменяются



Кровоснабжение тканей
Рис.2.4.9



Коллатеральное кровообращение
Рис.2.4.8

в 5-6 раз в расчетах 2, 3, 4, 5, 6, 7. При пережатии ЛПКА и ППКА существенного изменения коллатерального кровообращения не происходит.

Параметры патологических изменений в графах мозговых сосудов, которые использовались в приведенных расчетах и других сериях расчетов, были взяты по результатам обследований, предоставленных сотрудниками НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН, а результаты математического моделирования качественно соответствовали наблюдаемой клинической картине.

§5. Математическое моделирование гемодинамики сердечно-сосудистой системы с учетом влияния нейрорегуляции.

В данном параграфе представлены математические модели нейрогенной регуляции кровообращения как одного из элементов сложной системы регуляции кровообращения человека, направленной на адаптацию гемодинамики как к локальным, так и системным изменениям артериального давления. Многочисленные средства регуляции артериального давления, действующие в организме человека, имеют разную природу и механизмы реализации (нейрогенную, химическую, гуморальную и т.д.), могут быть долговременными или кратковременными, локальными или нелокальными. Рассматриваемый в данном случае механизм нейрогенной регуляции (барорецепторный рефлекс) состоит в том, что изменение величины давления в некоторой выделенной точке сердечно-сосудистой системы приводит к изменению свойств периферических сосудов и меняет режим работы сердца, т.е. является нелокальным и распределенным. Действие нейрогенной регуляции является кратковременным, и позволяет организму быстро и эффективно адаптироваться к резким изменениям условий функционирования, связанным с изменениями объема крови, сердечного выброса или периферического сопротивления (см.[140]).

Принципиально нейрогенная регуляция осуществляется следующим образом: сигналы о кровяном давлении поступают в центральную нервную систему (ЦНС) от нервных окончаний (рецепторов), находящихся в стенках аорты и крупных сосудов. Под действием нервных импульсов, посылаемых из ЦНС, периферические резистивные сосуды меняют свой тонус, т.е. сечение и жесткость, и, тем самым, изменяется периферическое сопротивление току крови. Механизм нейрогенной регуляции также оказывает влияние на степень наполненности тканей кровью и частоту сокращений сердца [140]. Тем самым, построение математических моделей этих процессов, включение их в общую комплексную модель гемодинамики и воспроизведение в вычислительном эксперименте регуляторного воздействия является достаточно важной и сложной задачей.

Указанные явления будем по-прежнему описывать в рамках нелокальной математической модели течения крови, рассмотренной ранее, на примере графа

замкнутой системы кровообращения и включим в него модели влияния нейрорегуляции на:

- тонус периферических резистивных сосудов;
- наполненность тканей кровью;
- частоту сокращений сердца.

Моделирование изменения тонуса периферических сосудов проведено путем изменения уравнения состояния этих сосудов. Моделирование заполненности тканей – путем введения соответствующей зависимости в коэффициент сопротивления тканей. Регуляция частоты сокращений сердца осуществлена путем модификации ранее рассмотренных моделей сердца.

5.1. Базовое квазипериодическое течение. Прежде всего, как и в предыдущих случаях, необходимо получить картину течения крови по рассматриваемому графу в норме, с которой и будем в дальнейшем сравнивать изменения в течении, вызванные регуляторными факторами. В главе 1 были рассмотрены три модели сердца, воспроизводящих квазипериодический сердечный выброс.

Рассмотрим результаты расчетов в норме по трем рассмотренным моделям, чтобы убедиться, что полученная нестационарная картина течения крови является физиологически адекватной.

Неконсервативная модель системы кровообращения (расчет 1). Модель сердца не обеспечивает постоянства объема крови в системе. Параметры в формуле, описывающей работу сердца, выбраны следующим образом. Максимальный поток за период $q_{top} = 400$ мл/с, минимальный поток $q_{bot} = 0$ мл/с. Продолжительность систолы $t_s = 0,3$ с, диастолы $t_D = 0,5$ с. Ударный объем при выборе таких параметров равен 80 мл в начальный момент.

Консервативная (самосогласованная) модель сердца (расчет 2). Используется самосогласованная модель сердца. Параметры, характеризующие работу сердца, выбраны следующими: минимально допустимый объем крови в желудочке $V_{min} = 50$ мл, максимальный объем в желудочке $V_{max} = 200$ мл, начальный объем $V_{init} = 180$ мл, количество крови, которое предполагается

выбрасывать за один цикл работы сердца $V_{surg} = 80\text{мл}$. Первоначальные продолжительности систолы и диастолы такие же, как в первом расчете.

Консервативная модель сердца с зависимой фракцией выброса (расчет 3).

Расчет проводится по модифицированной самосогласованной модели, в которой работа сердца описывается формулами, где ударный объем пропорционален конечнодиастолическому объему сердца ($V_{surg} = k_{fract} V_{KD}$).

Параметры V_{min} , V_{max} , V_{init} , V_{surg} , t_S , t_D такие же, как во втором расчете.

Коэффициент фракции выброса выбран равным $k_{fract} = 0.43$.

Для всех расчетов давление в предсердии полагается постоянным и равным 5мм рт. ст.

Во всех расчетах течение крови выходит на установившийся характерный периодический режим за время, равное 10-20 периодам работы сердца. Графики изменения во времени давления в аорте для всех трех расчетов показаны на Рис.2.5.1.

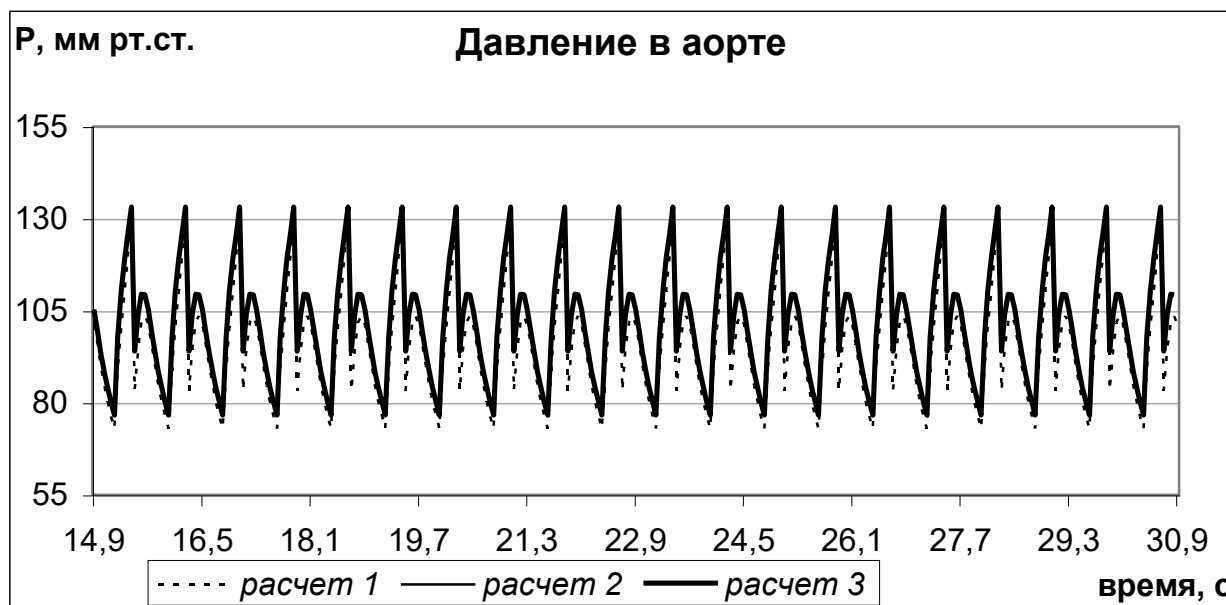


Рис.2.5.1.

В таблице 5.1 представлены характерные значения давления в аорте и среднемозговой артерии (СМА), а также значения давления и потока крови на ткани бассейна СМА для всех проведенных расчетов.

Как следует из Рис.2.5.1 и таблицы 5.1, средние значения давления в аорте и артериях головного мозга, а также значения давления и потока на

тканях головного мозга в первом расчете на 4–8% ниже, чем во втором и третьем расчетах. При этом результаты расчетов по второй и третьей моделям различаются менее чем на 0,1%. Таким образом, результаты всех трех расчетов практически совпадают.

Таблица 5.1

Расчет	Систолическое давление в аорте (мм рт. ст.)	Диастолическое давление в аорте (мм рт. ст.)	Среднее давление в СМА (мм рт. ст.)	Среднее давление на ткани бассейна СМА (мм рт. ст.)	Средний поток на ткани бассейна СМА (мл/с)
Расчет 1	132,6	72,9	92,6	29,3	5,4
Расчет 2	133,4	76,8	98,5	32,0	5,6
Расчет 3	133,1	76,6	98,3	32,0	5,6

Полученную картину течения крови на рассмотренном графе можно использовать в качестве базовой для дальнейших этапов математического моделирования.

Отметим, что общий объем крови в незамкнутой системе кровообращения колебался в пределах 2%, т.е. фактически был постоянным. Тем не менее, необходимо помнить, что применение модели незамкнутой системы кровообращения при изменении таких параметров системы, как топология, свойства сосудов и т.д., может приводить к нефизическому изменению общего объема крови в системе и, следовательно, давать физиологически неадекватную картину течения.

5.2. Медико-физиологическое описание механизма нейрорегуляции. В стенках крупных внутригрудных артерий и крупных шейных артерий расположены

барорецепторы, возбуждающиеся при растяжении стенки сосуда под действием кровяного давления. Важнейшими барорецепторными зонами являются области дуги аорты и каротидного синуса [140].

Импульсы от барорецепторов поступают к кардиоингибиторному центру и сосудодвигательному центру, которые расположены в продолговатом мозге, а также в другие отделы ЦНС. В результате снижается тонус симпатических сосудосуживающих волокон, а также частота и сила сокращений сердца. При повышении давления импульсация от барорецепторов возрастает, и сосудодвигательный центр затормаживается сильнее, что приводит к еще большему расширению сосудов, причем сосуды разных областей расширяются в разной степени. Расширение резистивных сосудов сопровождается уменьшением общего периферического сопротивления, а емкостных сосудов – увеличением емкости кровеносного русла. И то, и другое приводит к понижению артериального давления, либо непосредственно, либо путем уменьшения центрального венозного давления и, следовательно, ударного объема. Кроме того, при возбуждении барорецепторов уменьшается частота сокращений сердца, что также способствует снижению артериального давления. При падении давления импульсация от барорецепторов уменьшается, и развиваются обратные процессы, приводящие, в конечном счете, к повышению давления [140].

Ткани организма содержат капилляры, которые соединяют артериолы с венами и замыкают круг кровообращения. Помимо изменения тонуса периферических сосудов под действием нейрогенной регуляции происходит изменение числа капилляров, заполненных кровью. При повышении давления число капилляров, заполненных кровью, увеличивается. Это приводит к возрастанию потока крови через ткань и, в результате, давление в системе падает. При снижении артериального давления происходит обратный процесс, т.е. число капилляров, заполненных кровью, уменьшается, что приводит к снижению потока крови через ткань и к повышению артериального давления в системе.

Механизм нейрогенной регуляции включает в себя два одновременных процесса – реакцию барорецепторов на изменение кровяного давления и соответствующую реакцию ЦНС по изменению тонуса периферических сосудов и частоты сокращений сердца. В настоящей работе предполагается, что оба процесса протекают одновременно, т.е. существует единый механизм, который по изменению давления в сосуде, в котором расположены барорецепторы, вырабатывает и отправляет на периферические сосуды сигнал, регулирующий изменение их тонуса, а к сердцу сигнал, регулирующий частоту сокращений.

В рассматриваемом графе сосудов резистивные сосуды располагаются непосредственно перед тканями (за исключением тканей головного мозга), а емкостные сосуды, изменяющие свой тонус под действием импульсации от барорецепторов, располагаются за тканями (также за исключением тканей головного мозга). Предполагается, что барорецепторы находятся во внутренней сонной артерии – ВСА1.

5.3. Модель барорецепторного рефлекса. Рассмотрим влияние барорецепторного рефлекса на изменение тонуса резистивных и емкостных сосудов и предложим способ его математического описания.

Положим, что механизм нейрорегуляции настроен на поддержание в определенном участке сосуда, содержащего барорецепторы, (в нашем случае, ВСА1) некоторого фиксированного значения давления крови p_{bar} . Величина p_{bar} характеризует течение крови в норме и является параметром модели. Введем величину

$$p_{сред}(t) = \frac{1}{T} \int_{t-T}^t p(\tau) d\tau,$$

где $p(\tau)$ – давление крови в выделенной точке сосуда с барорецепторами в момент времени τ , $T \geq 0$. Таким образом, в каждый момент времени t величина $p_{сред}(t)$ есть среднее значение давления в сосуде за некоторый выбранный характерный промежуток времени T . При $T=0$ величина $p_{сред}(t)$

совпадает с давлением в указанной точке. В рассматриваемой модели $p_{сред}(t)$ рассчитывается в средней точке ВСА1.

Рассмотрим величину $\delta p_{бар}(t) = p_{сред}(t) - p_{бар}$ и будем считать, что барорецепторы и, следовательно, ЦНС реагируют именно на это отклонение.

Если отклонение $\delta p_{бар}(t)$ положительно, что соответствует случаю повышения давления в ВСА1, то тонус периферических сосудов должен понизиться, т.е. должно произойти увеличение сечения сосудов и уменьшение их жесткости. Напротив, отрицательное отклонение $\delta p_{бар}(t)$, соответствующее случаю понижения давления в ВСА1, влечет за собой повышение тонуса периферических сосудов, т.е. сечение сосудов уменьшается, а жесткость возрастает. При этом будем предполагать [140], что существует допустимый интервал $(-\Delta, \Delta)$ изменения величины $\delta p_{бар}(t)$, в пределах которого осуществляется нейрорегуляция в рассматриваемом виде вообще, и осуществляется варьирование тонуса периферических сосудов в частности. Если же среднее давление $p_{сред}(t)$ выходит за пределы $(-\Delta, \Delta)$, то не происходит дальнейшего изменения тонуса периферических сосудов, т.е. нейрорегуляторные факторы не действуют. Параметр модели Δ выбран равным 50 мм рт. ст., что согласуется с экспериментальными данными.

Вообще говоря, реакция барорецепторов зависит не только от величины $\delta p_{бар}(t)$, но и от производной $\partial p_{ВСА1} / \partial t$, где $p_{ВСА1}$ – давление в месте расположения рецепторов, т.е. тонус сосудов меняется также в зависимости от скорости изменения артериального давления в сосуде с барорецепторами. Однако, на первом этапе, будем исследовать изменение тонуса сосудов только в зависимости от величины отклонения среднего давления $\delta p_{бар}(t)$.

В рамках принятой математической модели описанный выше эффект будем воспроизводить за счет изменения параметров уравнения состояния S_{min} , S_{max} , p_{min} , p_{max} . В случае понижения тонуса сосуда будем увеличивать значения S_{min} , S_{max} по сравнению с нормальными значениями $S_{min,0}$, $S_{max,0}$, что отвечает эффекту расширения сосуда: при одном и том же давлении сосуд

с пониженным тонусом будет иметь большее сечение, чем сосуд с нормальным тонусом. Кроме того, по сравнению с нормальным значением коэффициента

$$\theta_0 = \frac{S_{\max,0} - S_{\min,0}}{P_{\max,0} - P_{\min,0}} \text{ возрастает величина } \theta = \frac{S_{\max} - S_{\min}}{P_{\max} - P_{\min}}, \text{ характеризующая}$$

жесткость сосуда, т.е. при понижении тонуса сосуд становится более “мягким” по сравнению со случаем нормального тонуса. Напротив, в случае повышения тонуса сосуда будем проводить уменьшение (по сравнению с нормальными значениями) величин S_{\min} , S_{\max} и уменьшение θ , что соответствует уменьшению сечения периферического сосуда и увеличению его жесткости.

Изменение жесткости сосуда будем моделировать путем изменения величин p_{\min} , p_{\max} по сравнению с нормальными значениями $p_{\min,0}$, $p_{\max,0}$. При понижении тонуса сосуда p_{\min} становится больше $p_{\min,0}$, а p_{\max} – меньше $p_{\max,0}$, причем разность $p_{\max} - p_{\min}$ должна быть достаточно малой для того, чтобы величина θ возросла по сравнению с θ_0 . При повышении тонуса сосуда p_{\min} становится меньше $p_{\min,0}$, а p_{\max} – больше $p_{\max,0}$, причем разность $p_{\max} - p_{\min}$ должна быть достаточно большой для того, чтобы величина θ уменьшилась по сравнению с θ_0 .

На Рис.2.5.2 представлены три графика уравнения состояния (зависимость площади сечения от давления в сосуде) – для случаев нормального, пониженного и повышенного тонуса сосудов, подверженных влиянию нейрогенной регуляции. Максимальные и минимальные сечения в этих случаях обозначены следующим образом: $S_{\max,0}$, $S_{\min,0}$ (нормальный тонус), $S_{\max,1}$, $S_{\min,1}$ (пониженный тонус), $S_{\max,2}$, $S_{\min,2}$ (повышенный тонус). Аналогичные обозначения приняты для p_{\max} и p_{\min} .

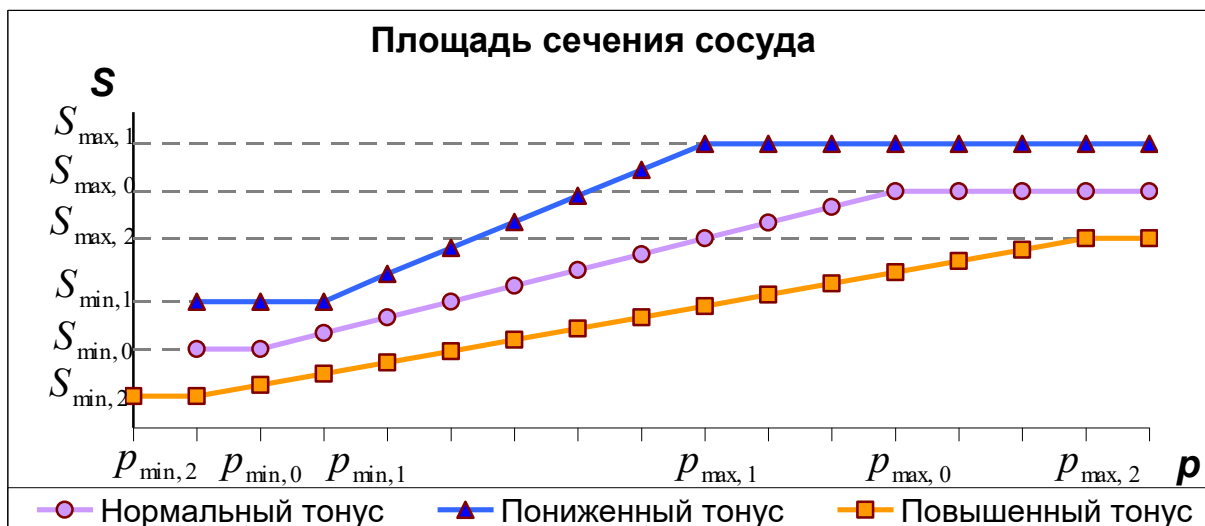


Рис.2.5.2

Конкретные зависимости параметров уравнения состояния сосудов p_{\max} , p_{\min} , S_{\max} , S_{\min} от значения отклонения $\delta p_{bar}(t)$ определяются индивидуальными особенностями кровеносной системы. В данной работе предполагается, что на интервалах $\delta p_{bar} < -\Delta$ и $\delta p_{bar} > \Delta$ параметры уравнения состояния постоянны, а на отрезке $-\Delta \leq \delta p_{bar} \leq \Delta$ зависимость параметров от отклонения давления является линейной. В связи с этим заметим, что характер зависимости является параметром модели и в случае необходимости может быть изменен.

В качестве примера приведем формулу, характеризующую изменение максимального давления p_{\max} в сосуде, подверженном действию нейрорегуляции, в зависимости от $\delta p_{bar}(t)$:

$$p_{\max} = \begin{cases} p_{\max,0} + 1,5\kappa_{pr}(p_{\max,0} - p_{\min,0}), & \delta p_{bar} < -\Delta \\ p_{\max,0} - 1,5\frac{\kappa_{pr}}{\Delta}(p_{\max,0} - p_{\min,0}) \cdot \delta p_{bar}, & -\Delta \leq \delta p_{bar} \leq \Delta \\ p_{\max,0} - 1,5\kappa_{pr}(p_{\max,0} - p_{\min,0}), & \delta p_{bar} > \Delta \end{cases} \quad (2.5.1)$$

Формулы, характеризующие изменение других параметров уравнения состояния p_{\min} , S_{\max} , S_{\min} аналогичны и приведены в работе [141].

Коэффициент κ_{pr} в формуле (2.5.1) и в аналогичных формулах для параметров p_{\min} , S_{\max} , S_{\min} (см. [141]) характеризует степень изменения сечения и жесткости периферического сосуда в зависимости от величины

$\delta p_{bar}(t)$ и также является параметром модели и характеристикой как сосуда, так и механизма нейрорегуляции. Малые значения κ_{pr} соответствуют незначительному изменению тонуса сосуда под действием нейрорегуляции, а с ростом κ_{pr} характеристики сосуда изменяются в большей степени, т.е. в этом случае сосуд подвержен действию нейрорегуляции в большей степени.

На Рис.2.5.3 приведен график, иллюстрирующий формулу (2.5.1). В качестве примера приведено изменение максимального давления в сосуде p_{max} в зависимости от отклонения $\delta p_{bar}(t)$.

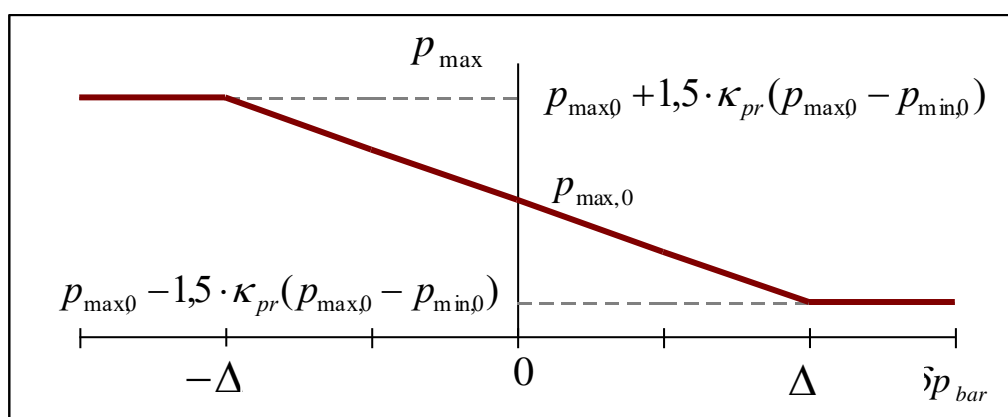


Рис.2.5.3

Необходимо заметить, что уравнение состояния, построенное выше, вообще говоря, зависит уже не от одной переменной, а от двух $S = S(p, p_{сред}(t))$.

Это обстоятельство необходимо учитывать как при аналитическом исследовании системы гемодинамики, так и при численной реализации. Подробнее этот вопрос рассмотрен в [141].

5.4. Модель изменения степени заполненности тканей кровью под влиянием нейрорегуляции. Аналогичным образом строится модель изменения степени заполненности тканей кровью в зависимости от отклонения среднего давления $\delta p_{bar}(t)$ в ВСА1. Если отклонение $\delta p_{bar}(t)$ положительно, что соответствует случаю повышения давления в ВСА1, то число капилляров, заполненных кровью, возрастает, и происходит увеличение потока крови через ткань.

Напротив, отрицательное отклонение, соответствующее случаю понижения давления в ВСА1, влечет за собой уменьшение числа капилляров, заполненных кровью, и приводит к уменьшению потока крови через ткань.

В терминах принятой в данной работе математической модели, описанному эффекту может быть поставлено в соответствие изменение коэффициента фильтрации Дарси k_D , так как в вершинах графа, соответствующих участкам фильтрации крови через ткань предполагаются выполненными закон сохранения массы и закон фильтрации Дарси ($Su = k_D \Delta p$). В связи с этим, для воспроизведения увеличения потока крови через ткань, следует увеличить коэффициент Дарси, и наоборот. Будем полагать, что на каждом из интервалов $\delta p_{bar}(t) < -\Delta$ и $\delta p_{bar}(t) > \Delta$ величина k_D постоянна, а на отрезке $-\Delta \leq \delta p_{bar}(t) \leq \Delta$ она изменяется линейно. Таким образом, изменение коэффициента k_D производится по следующей формуле:

$$k_D = \begin{cases} (1 - \kappa_{iis})k_{D,0}, & \delta p_{bar} < -\Delta \\ (1 + \kappa_{iis} \frac{\delta p_{bar}}{\Delta})k_{D,0}, & -\Delta \leq \delta p_{bar} \leq \Delta. \\ (1 + \kappa_{iis})k_{D,0}, & \delta p_{bar} > \Delta \end{cases}$$

Здесь $k_{D,0}$ – значение коэффициента фильтрации Дарси в начальный момент времени, κ_{iis} – параметр, характеризующий диапазон изменения k_D , минимальное и максимальное значения k_D равны $(1 - \kappa_{iis})k_{D,0}$ и $(1 + \kappa_{iis})k_{D,0}$.

5.5. Модель изменения частоты сокращений сердца под влиянием нейрорегуляции. Приведем описание математической модели влияния нейрорегуляции на величину периода сокращений сердца. Обозначим суммарную продолжительность периода сокращения сердца (сумма времени систолы и времени диастолы) t_{prd} .

Будем полагать, что в случае $\delta p_{bar} < -\Delta$ и $\delta p_{bar} > \Delta$ величина t_{prd} постоянна, а на отрезке $-\Delta \leq \delta p_{bar} \leq \Delta$ она изменяется линейно. Период

сокращений сердца t_{prd} для нового цикла работы сердца определяется по следующей формуле:

$$t_{prd} = \begin{cases} (1 - \kappa_{prd})t_{prd,0}, & \delta p_{bar} < -\Delta \\ (1 + \kappa_{prd} \frac{\delta p_{bar}}{\Delta})t_{prd,0}, & -\Delta \leq \delta p_{bar} \leq \Delta \\ (1 + \kappa_{prd})t_{prd,0}, & \delta p_{bar} > \Delta \end{cases} \quad (2.5.2)$$

Здесь $t_{prd,0}$ – значение периода сокращений сердца в начальный момент времени, κ_{prd} – параметр, характеризующий диапазон изменения t_{prd} , минимальное и максимальное значения t_{prd} равны $(1 - \kappa_{prd})t_{prd,0}$ и $(1 + \kappa_{prd})t_{prd,0}$.

На Рис.2.5.4 приведен график изменения периода сокращений сердца t_{prd} в зависимости от $\delta p_{bar}(t)$, иллюстрирующий формулу (2.5.2).

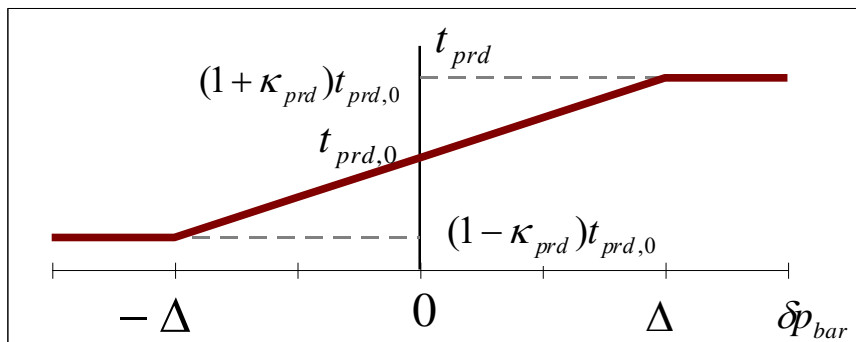


Рис.2.5.4

При реализации такой модели сердца в соответствии с формулой (2.5.2) изменяется продолжительность диастолы: $t_{prd} = \tau_s + \tau_d$. Отметим, что период, рассчитанный на следующий цикл сокращений сердца, может измениться, если объем крови в сердце V_k превысит максимально допустимый объем V_{max} . А продолжительность систолы, хотя и не зависит от действия нейрорегуляции, может измениться, если текущий объем крови в сердце V_k станет меньше минимально допустимого объема V_{min} . Таким образом, в рассматриваемой модели действие нейрорегуляции не отменяет регуляции параметров работы

сердца для поддержания величины объема сердца в диапазоне $[V_{\min}; V_{\max}]$ и регуляции ударного объема по степени наполнения предсердия.

5.6. Численное моделирование действия нейрогенной регуляции. Артериальные барорецепторы играют ключевую роль при кратковременной регуляции кровяного давления (см. [140]) в ответ на относительно резкие изменения объема крови, сердечного выброса или периферического сопротивления (например, при физической или нервной нагрузке, изменениях положения тела – наклонах, переходе из положения лежа в положение стоя). Компенсирующее влияние нейрогенной регуляции проявляется при повышении или понижении давления в точке расположения барорецепторов. Причины кратковременного изменения давления могут быть разными – физическая нагрузка, изменение положения тела в пространстве, т.п.

Компенсаторные возможности нейрорегуляции в рамках описанных моделей проиллюстрируем в следующем вычислительном эксперименте. Пусть на фоне квазипериодического течения в норме произошло кратковременное повышение артериального давления, например, возникшее при увеличении ударного объема в течение нескольких периодов работы сердца.

Сравним результаты следующих расчетов:

Расчет А: без влияния нейрорегуляции на гемодинамику.

Расчет В: с влиянием нейрорегуляции на тонус периферических сосудов и заполненность тканей кровью. Для сосудов, меняющих свой тонус, коэффициент изменения минимального (p_{\min}) и максимального (p_{\max}) давлений и минимального (S_{\min}) и максимального (S_{\max}) сечений κ_{pr} полагаем равным 0.2, а для тканей величина аналогичного по роли коэффициента $\kappa_{tis} = 0.5$.

Расчет С: с влиянием нейрорегуляции на тонус периферических сосудов, заполненность тканей кровью и частоту сокращений сердца. Коэффициенты κ_{pr} для сосудов и κ_{tis} для тканей, подверженных действию нейрорегуляции, такие

же, как в расчете *B*. Коэффициент в формуле для изменения периода сокращений сердца выбран равным $\kappa_{prd} = 0.3$.

На Рис.2.5.5-2.5.7 показаны графики изменения по времени давления в аорте и среднего давления в ткани правой руки.

В норме, как было отмечено ранее, результаты расчетов *A*, *B* и *C* практически совпадают.

Сравним результаты расчетов *A* и *B* при увеличении V_{surg} от 80 до 100мл. В расчете *B* по сравнению с расчетом *A* пиковое систолическое давление в аорте (Рис.2.5.5) снижается с 229мм.рт.ст. до 212мм.рт.ст. При увеличении V_{surg} среднее давление в аорте в расчете *B* составляет 129,8мм.рт.ст., а в расчете *A* – 132,4мм.рт.ст. Таким образом, эффект нейрорегуляции проявляется главным образом в уменьшении пикового систолического давления в аорте.

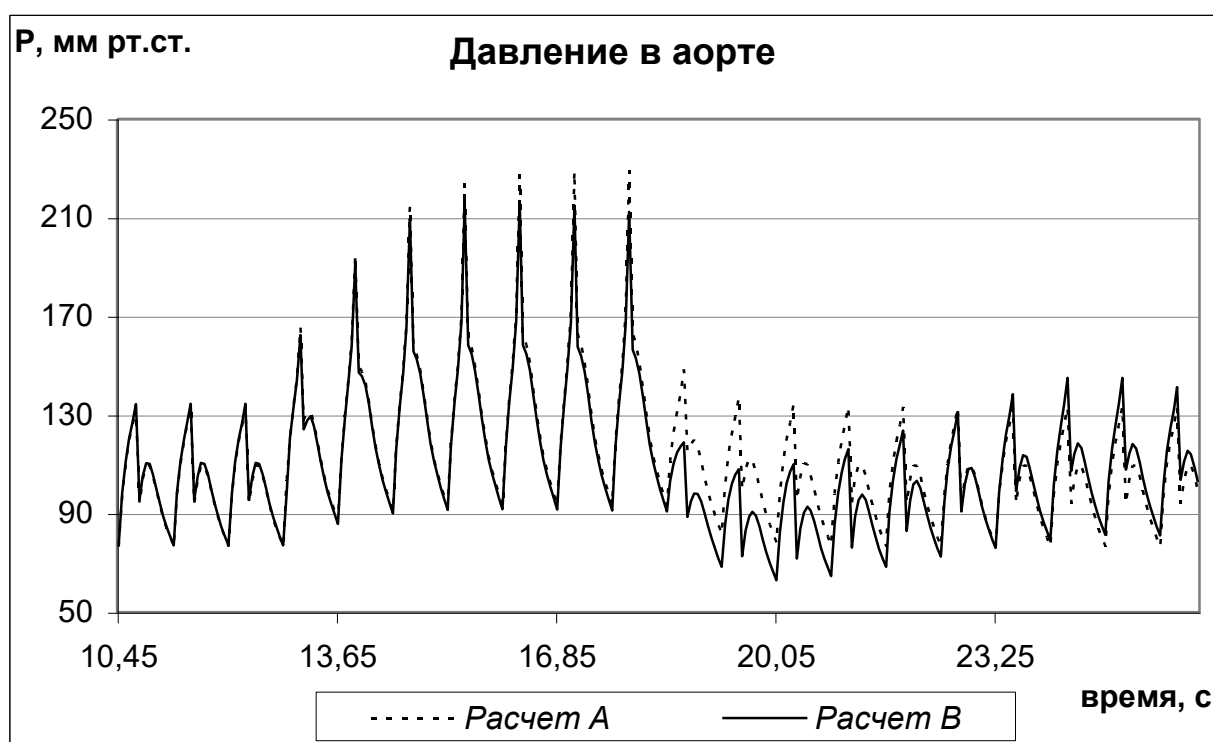


Рис.2.5.5

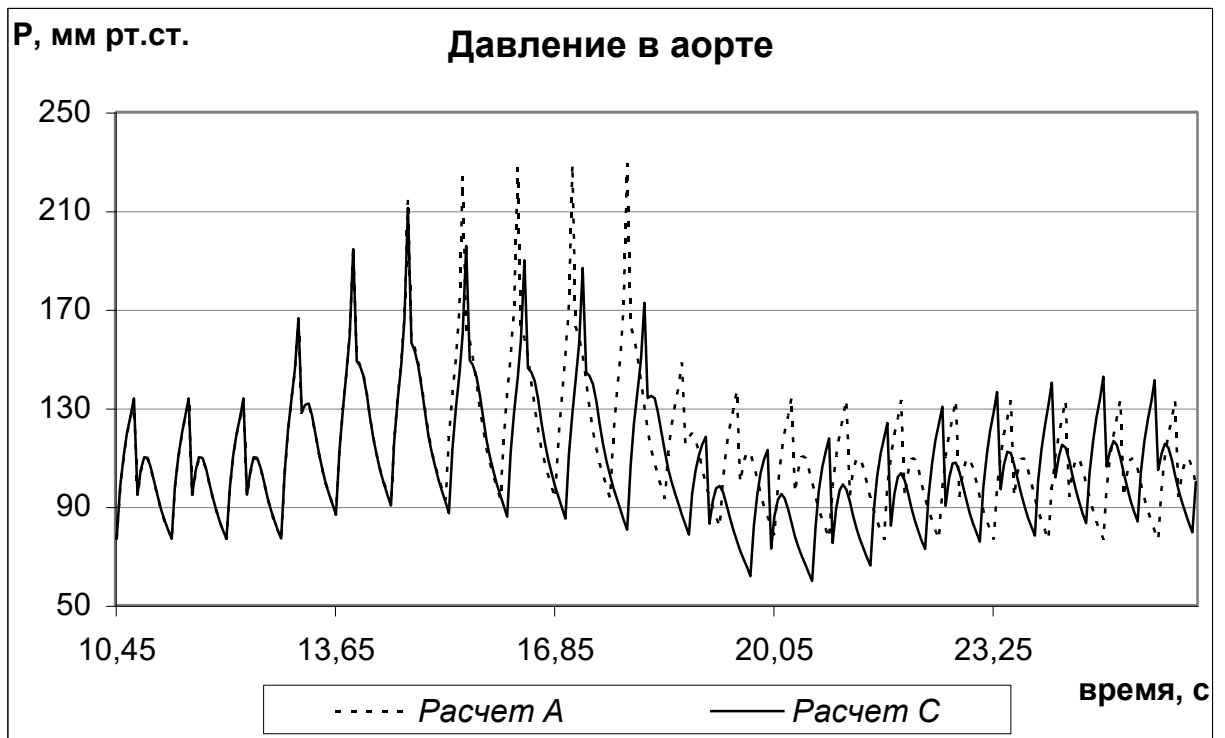


Рис.2.5.6

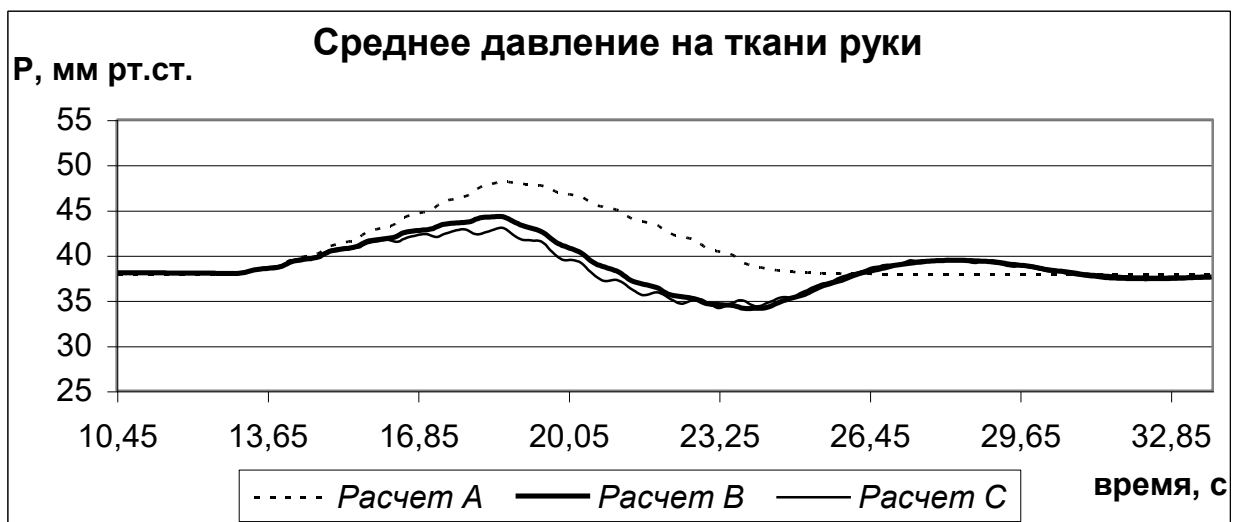


Рис.2.5.7

Дополнительно рассмотрим изменение давления на ткани руки. Из Рис.2.5.7 видно, что при увеличении V_{surg} в расчете *A* давление в ткани достигает 48мм.рт.ст, а в расчете *B* давление в ткани не превышает 44мм.рт.ст, что ближе к “нормальному” значению (38мм.рт.ст). Таким образом, можно заключить, что эффект нейрорегуляции оказывает существенное влияние на давление в ткани руки.

Еще одна особенность механизма нейрорегуляции заключается в том, что после окончания принудительного повышения V_{surg} давление в аорте в расчете B сначала резко снижается (за 2 цикла сокращения сердца) и становится ниже нормы, а потом вновь возрастает и постепенно приходит в норму (примерно за 10 циклов сокращения). Аналогичным образом колеблется давление и поток на ткани руки. В расчете A давление изменяется иным образом. Снижаясь, оно приходит в норму за 3-4 цикла сердечных сокращений.

В организме человека, как следует из экспериментов [5,15], быстрые сосудистые реакции происходят с колебаниями давления, подобными тем колебаниям, которые наблюдаются в расчете B . Из этого можно заключить, что модель с действием нейрорегуляции качественно воспроизводит гемодинамические процессы, протекающие в организме при компенсировании повышенного давления.

Обратимся к результатам расчета C . Из Рис.2.5.6 видно, что после повышения V_{surg} от 80 до 100 мл пиковое систолическое давление в аорте сначала возрастает (до 211мм.рт.ст), а потом начинает снижаться. В конце временного интервала повышенного ударного объема в расчете C пиковое систолическое давление снижается до 172мм.рт.ст. При этом максимальное среднее давление в аорте достигает значения 125мм.рт.ст. При возврате гемодинамики в норму наблюдаются колебания систолического и диастолического давлений.

Таким образом, как следует из расчета C , при повышении V_{surg} действие нейрорегуляции на работу сердца вносит преимущественный вклад в снижение пикового систолического давления и уменьшает среднее давление в аорте. За счет этого все гемодинамические показатели оказываются ближе к нормальным значениям, чем в расчетах A и B .

В расчете C среднее давление в ткани руки не превосходит 42мм.рт.ст, что меньше максимальных величин среднего давления в ткани руки в расчетах A и B .

Сравнение результатов расчетов B и C также показывает, что изменение частоты сокращений сердца не оказывает существенного влияния на среднее давление в ткани руки. В отличие от аорты, давление в руке снижается главным образом за счет действия нейрорегуляции на тонус периферических сосудов, а не за счет влияния нейрорегуляции на работу сердца.

§ 6. Циркуляция ликвора.

Существует гипотеза, что поток ликвора между головным и спинным мозгом определяется изменением объема крови в сосудах головного мозга. Описание связи между изменениями объема артериальной и венозной крови, ликвора и мозгового вещества, предлагается моделью Келли [142]. В соответствии с этой моделью, артериальная и венозная кровь, мозговое вещество и ликвор представляют собой несжимаемую жидкость, заключенную в твердый череп. Увеличение объема одного из этих компонентов без соответствующего уменьшения объема другого приводит к значительному повышению внутричерепного давления. В пользу этой гипотезы говорят результаты последних рентгенологических исследований [61, 140], которые подтверждают, что течение ликвора происходит в значительной степени за счет пульсации крови в сосудах головного мозга.

Описание движения ликвора может быть проведено, так же как и течения крови, в терминах квазиодномерных течений по системе каналов. Однако, модель течения крови в сосудах головного мозга, замкнутая с помощью большого круга и описанная в предыдущей части, позволяет проверить гидродинамическую правдоподобность модели Келли без детализации течения ликвора. Действительно, за счет замкнутости системы, достаточно подробного описания сосудов головного мозга, адекватной модели квазипериодической работы сердца можно оценить, как изменяется объем крови в сосудах головного мозга при пульсирующем потоке крови. Суммарное изменение объема крови в головных сосудах при условии постоянства общего объема

крови и ликвора в черепе в течение сердечного цикла дает оценку объема ликвора, изгоняемого из головного мозга в спинной.

Проведем расчеты изменения объема крови в сосудах головного мозга. На Рис.2.5.8а и 2.5.8б представлены графики изменения по времени объема крови, содержащейся в сосудах артериальной части головного мозга выше Виллизиевого круга и в сосудах венозной части головного мозга. На Рис.2.5.9 и 2.5.10 показано изменение объема крови, содержащейся в сосудах Виллизиева круга, и суммарного объема крови в сосудах головного мозга.



Рис.2.5.8а



Рис.2.5.8б



Рис.2.5.9

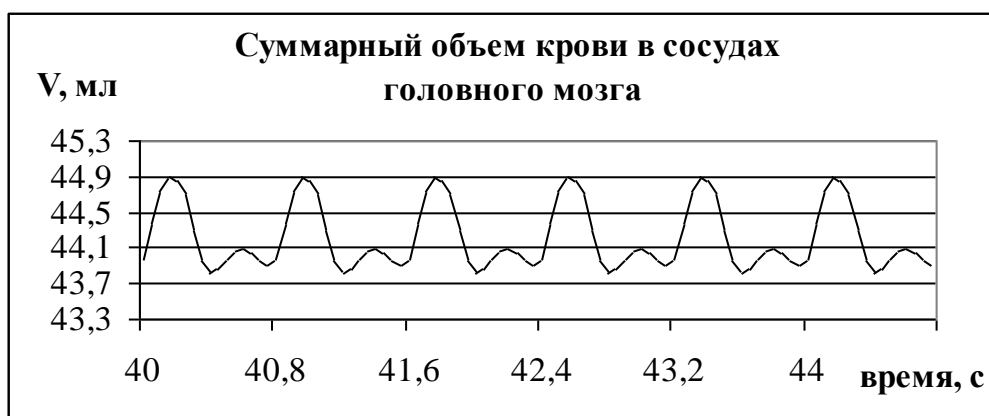


Рис.2.5.10

Из приведенных расчетных данных следует, что отклонение объема крови от среднего значения в сосудах артериальной части головного мозга составляет 1%. В сосудах венозной части – 2% и в Виллизиевом круге – 5%. Суммарный объем крови, содержащейся в сосудах головного мозга, отклоняется от среднего за сердечный период на 3%. Следует отметить, что объем крови, содержащейся в сосудах Виллизиева круга, невелик по сравнению с объемом крови, содержащейся в сосудах артериальной и венозной частей головного мозга.

Изменение суммарного объема крови, содержащейся в сосудах головного мозга, составляет 1,48мл за один сердечный цикл. Полученное значение согласуется с экспериментальными данными [61, 140], в соответствии с которыми между головным и спинным мозгом за один сердечный цикл циркулирует около 1мл ликвора.

Таким образом, предложенная модель периодически сокращающегося сердца позволяет проверить и подтвердить гипотезу о влиянии пульсационного

движения крови в сосудах головного мозга на циркуляцию ликвора между головным и спинным мозгом без построения математической модели течения ликвора.

§ 7. Волны Майера.

Течение крови в системе кровообращения имеет квазипериодический характер с основной частотой колебаний определяемой сокращениями сердца. Однако существует еще ряд факторов, которые приводят к ритмическим изменениям параметров кровотока (в частности, к накладывающимся колебаниям давления) уже с другими частотами. Некоторые ритмические изменения (волны Траубе-Геринга) совпадают с частотой дыхания и вызваны периодическим увеличением симпатической импульсации, идущей к резистивным сосудам. Наблюдаются и другие флуктуации симпатической активности с частотой более низкой, чем частота дыхания [140].

При проведении расчетов по модели с учетом нейрорегуляции при увеличении или уменьшении ударного объема при одних значениях параметров модели (k_{pr} , k_{tis} , p_{min} , p_{max} , S_{min} , S_{max}) происходит выход на квазипериодический режим, а при других значениях в системе возникают колебания амплитуд давления, потока, линейной скорости кровотока. Похожие колебания, называемые волнами Майера, наблюдаются и в клинической практике у 5-10% пациентов [140, 143, 144].

Волны Майера обнаруживаются у разных представителей класса млекопитающих, частота этих волн у человека составляет 0,1 Гц [143]. Причины, приводящие к появлению волн Майера, до сих пор точно не известны. В частности возникновение волн Майера связывают [143] с барорефлекторной регуляцией тонуса сосудов, что доказывается рядом физиологических экспериментов.

Описываемый эффект, обнаруженный при моделировании кровотока в условиях функционирования рассмотренной выше модели нейрорегуляции, проиллюстрирован рисунками 2.5.11 – 2.5.13, на которых представлены результаты расчетов по моделям без и с учетом нейрорегуляции при

увеличении ударного объема с 80 до 100мл, когда параметры выбраны следующим образом: $k_{pr} = 0.25$, $k_{tis} = 0.6$. На Рис.2.5.11 изображен график (по времени) давления в аорте, жирная линия соответствует расчету по модели без учета нейрорегуляции, тонкая линия – расчету по модели с учетом нейрорегуляции. На Рис.2.5.12 показан фрагмент графика давления в аорте после повышения ударного выброса при действующем механизме регуляции. Как следует из этих графиков, механизм нейрогенной регуляции (при данных значениях параметров) по-прежнему ведет к снижению давления по сравнению с расчетом без регуляции (на Рис.2.5.13 приведен график по времени среднего давления в аорте). Однако более интересно, что давление в аорте (Рис.2.5.12) при расчете по модели с учетом регуляции подвержено периодическому изменению с частотой порядка 1.5 Гц. По своему типу эти изменения похожи на волны Майера [143].

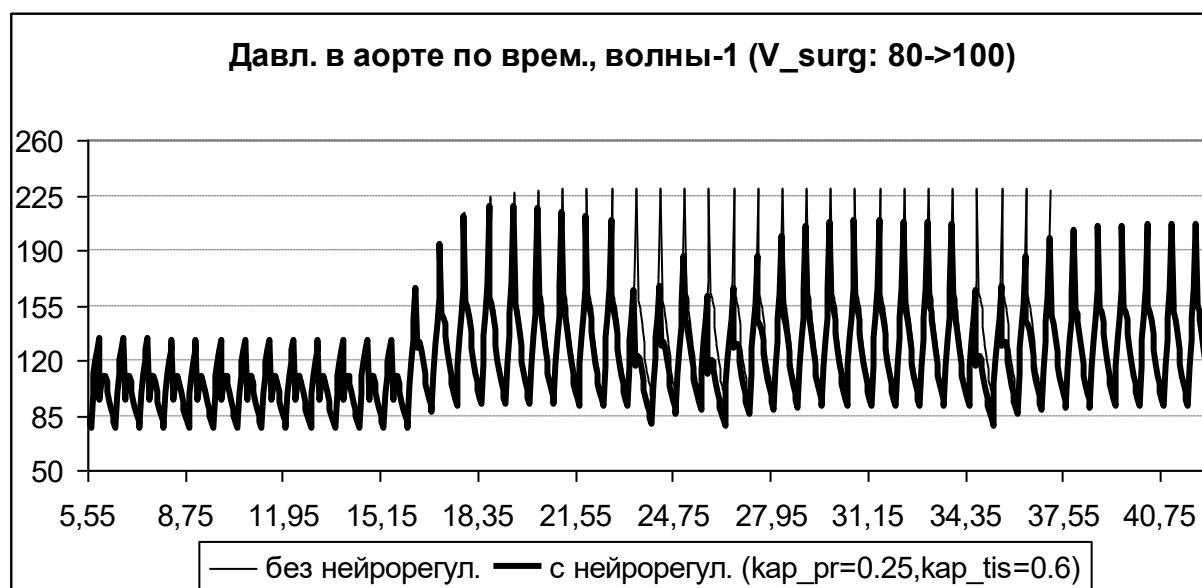


Рис.2.5.11

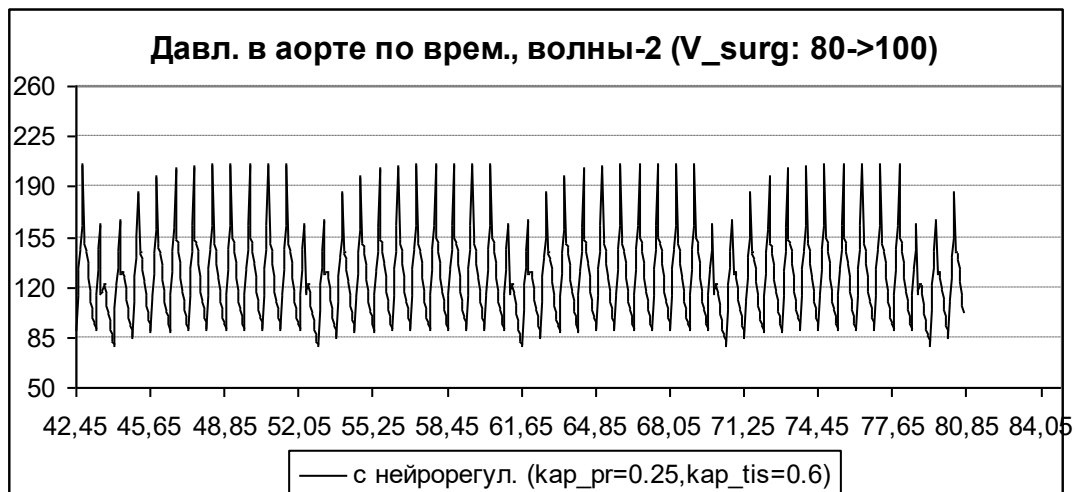


Рис.2.5.12

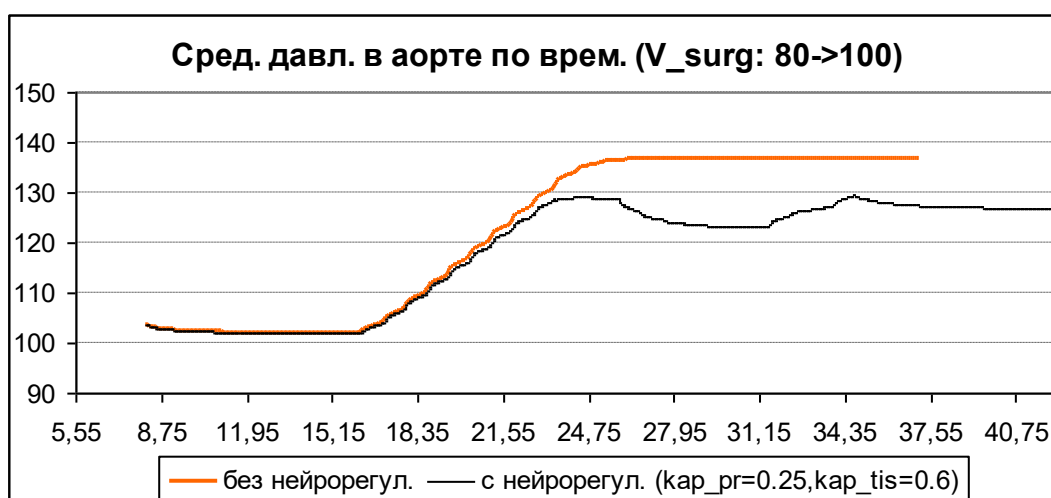


Рис.2.5.13

Установление условий, при которых эти наложенные колебания возникают, представляет собой отдельную задачу и может пролить свет на происхождение волн Майера. Тем не менее, сам факт гидродинамического воспроизведения наложенных колебаний давления при условии действующей нейрогенной регуляции, говорит в пользу теории о связи волн Майера и барорецепторной регуляции.

§ 8. Численное моделирование неспецифического аортоартериита.

Одно из лидирующих положений среди заболеваний человека занимают болезни сердечно-сосудистой системы. В медицинской литературе в основном описание симптомов этих заболеваний приводится в случаях их выраженной клинической картины. Однако еще на ранней стадии протекания болезни

необходимо иметь возможность по наблюдаемым клиническим симптомам заболевания делать заключение о характере и степени поражения сосудов. Помочь в этом может математическое моделирование заболеваний сердечно-сосудистой системы, которое позволяет получать количественные зависимости степени проявления симптоматики конкретного заболевания от степени поражения сосудистой системы. Такие количественные зависимости могут быть использованы в медицинской практике, как при диагностике болезни, так и для лучшего понимания причин ее возникновения и в выборе более эффективного способа ее лечения.

Результаты медицинских исследований ряда заболеваний показывают, что основными симптомами некоторых заболеваний сердечно-сосудистой системы служат нарушения в распространении пульсовых волн. Эти нарушения могут носить разнообразный характер. При ряде заболеваний (например, неспецифический аортоартериит, артериальная гипертензия при коарктации аорты) наблюдается ослабление пульсации в ряде периферийных артерий. В ряде случаев возможны и противоположные симптомы – возрастание пульсового давления, увеличение скорости распространения пульсовой волны (например, при атеросклерозе грудной аорты). Было проведено математическое моделирование поражения сосудистого русла при неспецифическом аортоартериите. Результаты математического моделирования поражения системы кровообращения при неспецифическом аортоартериите, качественно согласуются с известными в медицинской литературе симптомами данного заболевания. Получены количественные зависимости степени проявления симптоматики заболевания от степени поражения сосудистой системы.

§ 9. Численное моделирование гемодинамических факторов развития аневризм в артериальных сосудах.

В данном параграфе представлены результаты математического моделирования гемодинамических течений с растущей во времени амплитудой пульсовой волны давления в сосудах Виллизиева круга и магистральных артериях грудной и брюшной полости.

Известно, что пульсовая волна при прохождении участков ветвления сосудов претерпевает изменения своей амплитуды. Коэффициенты прохождения и отражения, связывающие амплитуды пульсовой волны до и после участков ветвления сосудов обсуждались в работе [137]. Числовые значения коэффициентов прохождения и отражения пульсовой волны давления могут быть вычислены в каждой вершине графа для любого конкретного стационарного течения. В работе [146] показано, что характер поведения амплитуды пульсовой волны определяется значениями определителей матриц, составленных из коэффициентов прохождения и отражения в каждой вершине графа. Если произведение этих определителей для всех вершин графа по модулю больше единицы, то амплитуда пульсовой волны давления будет расти с течением времени.

Ниже приводятся результаты расчетов гемодинамических течений в отделах Виллизиева круга мозга (каротидном и вертебро-базилярном), в Виллизиевом круге в целом и в артериальной части большого круга кровообращения. Установлено, что при определенных условиях в артериальной части сосудистой системы могут возникать колебания давления с растущей во времени амплитудой. Замечена определенная взаимосвязь между местами локализации аневризм (патологического расширения сосуда) и числовыми значениями определителей матриц, составленных из коэффициентов прохождения и отражения в вершинах графа, соответствующих местам локализации аневризм.

Стационарное течение на графе сосудов церебрального кровообращения рассчитывалось с помощью программного комплекса CVSS. Коэффициент кинематической вязкости жидкости полагался равным $\nu = 0.04 \text{ см}^2 / \text{с}$.

В соответствии с работой [147] каждой вершине ветвления сосудов сопоставлена матрица, составленная из коэффициентов прохождения и отражения, относящихся к конкретной вершине.

В каждый момент времени по каждому из сосудов, входящих в вершину графа, на эту вершину падает пульсовая волна давления. Волны давления частично проходят через вершину графа, частично отражаются от нее,

формируя таким образом в каждый момент времени пульсовые волны, уходящие от данной вершины. Матрица T^l в каждый момент времени связывает между собой амплитуды волн давления, падающие на данную вершину графа и уходящие от данной вершины с номером l [108].

Блочно-диагональная матрица, состоящая из матриц коэффициентов прохождения и отражения всех вершин графа в каждый момент времени, связывает между собой падающие и уходящие волны на всем графе.

В работе [146] показано, что если определитель матрицы T по модулю больше единицы, то амплитуда пульсовых волн, распространяющихся по графу, будет возрастать во времени.

Из анализа данных стационарного течения следует, что в артериальной части графа церебрального кровообращения находится много вершин, определители матриц коэффициентов прохождения и отражения которых по модулю больше единицы.

Достаточное условие неограниченного роста амплитуды пульсовых волн может быть выполнено не только для всего графа в целом, но и для любого подграфа артериальной части церебрального кровообращения. Возникновение такого подграфа возможно, например, когда в результате появления сосудистой патологии площадь поперечного сечения в сосуде становится постоянной во времени. Такая ситуация может возникнуть в нескольких сосудах, что приводит к появлению на графе участка, выделенного из всего графа внутренними "краевыми" условиями. Для этого подграфа может оказаться выполненным достаточное условие неограниченного роста амплитуды пульсовых волн.

Моделирование гемодинамических факторов образования аневризм в сосудах Виллизиева круга. Аневризма – это местное расширение просвета артерии вследствие изменений или повреждений ее стенок. Насчитывается около 30 разновидностей аневризм, которые принято различать по происхождению и механизмам развития. Одно из ведущих мест в патологии занимают аневризмы, которые развиваются в области тройников Виллизиева круга сосудов головного мозга.

Считается, что практически вся проблема аневризм сосудов головного мозга сводится к виду, происхождение которого, механизмы развития и многочисленные частные вопросы патологии являются предметом научных разработок и дискуссий. Этот вид аневризм в [148] называется бифуркационно–гемодинамическим и характеризуется тем, что в качестве одного из основных начал в их образовании выступает совокупность взаимосвязанных гемодинамических факторов, действующих изнутри сосуда. Все эти факторы обуславливают силу, которая направлена изнутри сосуда и работает на растяжение (выпячивание) сосудистой стенки, обладающей высокой степенью эластичности. Ведущим среди гемодинамических факторов является артериальное давление. Оно имеет пульсирующий характер и вызывает растяжение сосудистой трубки. Но под гемодинамическими факторами понимается не только пульсовая волна, но и структура самого сосудистого русла. В основании мозга сосудистое русло сконструировано по схеме, которая не повторяется в других частях тела. Навстречу друг другу идут два потока крови, распределение которых происходит в обычно замкнутом кольце (Виллизиев круг) по трем основным коллекторам – передние, средние и задние мозговые артерии.

Средствами вычислительного эксперимента продемонстрирована возможность возникновения в Виллизиевом круге артериальных сосудов головного мозга условий, способствующих локальному росту во времени амплитуды пульсовой волны.

Результаты расчетов приведены в виде графиков зависимости давления от времени в фиксированных точках каждого из сосудов выделенного подграфа.

На рисунках 2.9.1, 2.9.2 и 2.9.3 представлены зависимости давления от времени в правой передней мозговой артерии (ребра 10, 28 и 33) в точках с координатами $x = 1$ см, $x = 0.3$ см и $x = 0.3$ см соответственно. На Рис.2.9.4 представлена зависимость давления от времени в передней соединительной артерии (ребро 19) в точке с координатой $x = 0.1$ см.

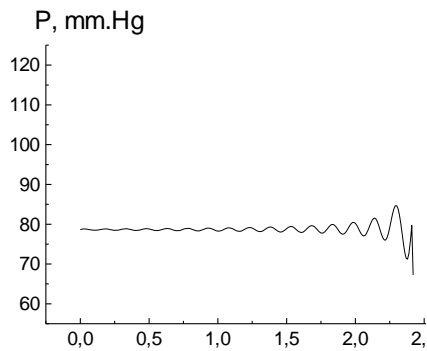


Рис.2.9.1

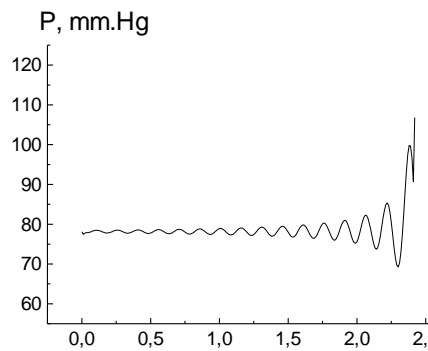


Рис.2.9.2

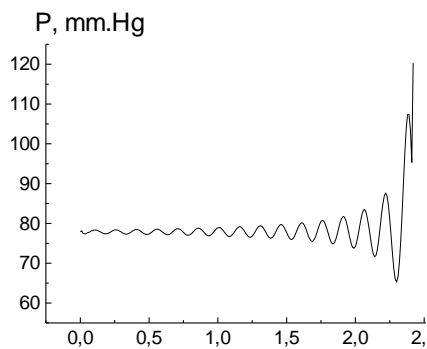


Рис.2.9.3

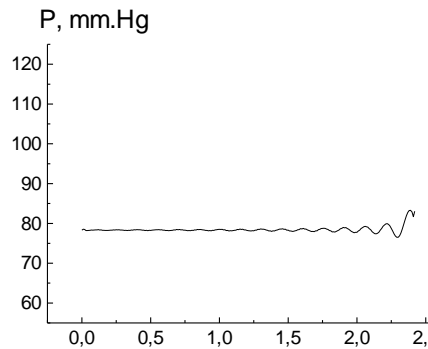


Рис.2.9.4

Из приведенных графиков видно, что амплитуда пульсовой волны растет с течением времени. Отметим интенсивный характер нарастания амплитуды в сосудах передней мозговой артерии. Известно, что в месте соединения передней соединительной артерии и передней мозговой артерии часто встречаются аневризмы головного мозга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данной работе использованы результаты, полученные совместно с А.Я.Буничевой, А.Б.Хруленко, И.В.Ашметковым, Т.В.Соколовой. Постановка медико-физиологических задач, построение графов сердечно-сосудистой системы, построение моделей органов, задание физиологических параметров осуществлялось совместно с В.А.Лукшиным.

Часть работ проводилась при поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013.

The work was supported by federal target program “Scientific-pedagogical personnel of innovative Russia” in 2009-2013.

Литература.

1. Гидродинамика кровообращения. Сб. под ред. С.А.Регирера. - М.: Мир, 1971. - 270 с.
2. Каро К., Педли., Штотер., Сид У. Механика кровообращения. - М.: Мир, 1981. - 624 с.
3. Лищук В.А. Математическая теория кровообращения. - М.: Медицина, 1991. - 256 с.
4. Педли Т. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов. - М.: Мир, 1983. - 400 с.
5. Громеко И.С. О скорости распространения волнообразного движения жидкости в упругих трубах. Собр.соч. - М.: из-во АН СССР, 1952. - с. 149-171.
6. Гарвей В. Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных. -М.-Л.:Госиздат, 1927
7. Womersly J.R. Oscillatory motion of a viscous liquid in thin-walled elastic tube. 1. The linear approximation for long waves. // Phil. Mag. - 1955. Vol. 46. No. 373. - P.199-221.
8. Cox R.H. Comparison of linearized wave propagation models for arterial blood flow analysis. // Journal of Biomechanics. -1969. Vol.2, No. 3. - P. 251-265.
9. Anliker M., Raman K.R. Krotkoff sounds at diastole – aphenomenon of dynamic instability of fluid-filled shells // International Journal of Solids and Structures. - 1966.Vol.2, No. 3. - P.467-491.
10. Регирер С.А. О движении вязкой жидкости в трубке в пористой трубке с деформирующейся стенкой // Механика жидк. и газа. - 1968. №4. - с. 202-204.
11. Регирер С.А., Скобелева И.М. Течение вязкой жидкости в трубке с деформирующейся стенкой // Механика жидк. и газа. - 1971. №3 .
12. Павловский Ю.Н., Регирер С.А., Скобелева И.М. Гидродинамика крови. Сб. Итоги науки. Гидромеханика, 1968. М.: ВИНТИ. – 1970. - с. 7-96.
13. Попель А.С., Регирер А.С. Об основных уравнениях гидродинамики крови. / Научн. тр. Ин-та механики МГУ. – 1970. №1. - с. 3-20.
14. Young D.F., Shih C.C. Some experiments on the effect of isolated proturbberances on flow through tubes // Experimental Mechanics. – 1969. Vol. 9, No.5. - P. 225-229.
15. Forrester J. H., Young D. F. Flow through a converging-diverging tube and its implications in occlusive vascular disease - Theoretical development // Journal of Biomechanicy. – 1970. Vol.3. - P.297-305.
16. Morgan B., Young D. An integral method for the analysis of flow in arterial stenoses // Bulletin of Mathematical Biology. - 1974. Vol. 36. - P. 39-53.
17. Johnston P. R., Kilpatrick D. Mathematical modelling of paired arteltial stenoses // Computers in Cardiology , Proceedings. - 1990. - P.229-232.

18. Fukushima T., Azuma T., Matsuzawa T. Numerical analysis of blood flow in the vertebral artery // *Journal of Biomechanical Engineering*. – 1982. Vol. 104. - P.143-147.
19. Гузевых А.П., Гурия Г.Т., Лобанов А.И., Николаев А.В., Чуличков А.Л. Математическая модель активации свёртывания крови и роста тромба в условиях кровотока. Сб.: Компьютерные модели и прогресс медицины. - М.: Наука, 2001. - с.219-249.
20. Гурия Г. Т., Лобанов А. И., Старожилова Т. К. Моделирование роста оторвавшегося тромба в пристеночном потоке. Сб.: Компьютерные модели и прогресс медицины. - М.: Наука, 2001. - с. 250-263.
21. Лобанов А. И., Старожилова Т. К., Гурия Г. Т. Численное исследование структурообразования при свертывании крови // *Математическое моделирование*. - 1997. Т. 9, №8. - с. 83 – 95.
22. Лобанов А.И., Старожилова Т.К., Зарницына В.И., Атауллаханов Ф.И. Сравнение двух математических моделей для описания пространственной динамики процесса свертывания крови // *Математическое моделирование*. – 2003. Т. 15, № 1. - с. 14–28.
23. Benard N., Perrault R., Coisnel D. Blood flow in stented coronary artery: numerical fluid dynamics analysis. *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS San Francisco*. – 2004. Vol.2. No.1. – P.3800-3803.
24. Ladisa J. F., Guler I., Olson L. E., Hettrick D. A., Kersten J. R. Three-dimensional computational fluid dynamics modeling of alterations in coronary wall shear stress produced by stent implantation // *Annals of Biomedical Engineering*. - 2003.Vol. 31. – P. 972-980.
25. Perktold K., Peter R.O., Rech M., Langs G. Pulsative non-newtonian blood flow in three-dimensional carotid bifurcation models: a numerical study of flow phenomena under different bifurcation angles // *Jour. of Biomedical Engineering*. - 1991. Vol. 13. No. 6. – P. 507-515 .
26. Taylor C.A., Hughes T.J.R., Zarins C.K. Computational investigations in vascular disease // *Computers in Physics*. – 1997. Vol. 10. –P. 224-232.
27. Cebal J. R., Yim P. J., Lohner R., Soto O., Choyke P. L. Blood Flow Modeling in Carotid Arteries with Computational Fluid Dynamics and MR Imaging // *Academic Radiology*. – 2002. Vol 9. No 11. – P. 1286-1299.
28. Jung J., Hassanein A., Lyczkowski R. W. Hemodynamic Computation Using Multiphase Flow Dynamics in a Right Coronary Artery // *Annals of Biomedical Engineering*. - 2006. Vol. 34. No. 3. - P. 393–407.
29. Loots E., Hillen B., Veldman A.E.P. The role of hemodynamics in the development of the outflow tract of the heart // *Journal of Engineering Mathematics*. – 2003. Vol.45. – P. 91–104.
30. Koshiba N., Ando J., Chen X., Hisada T. Multiphysics Simulation of Blood Flow and LDL Transport in a Porohyperelastic Arterial Wall Model // *Journal of Biomechanical Engineering* . – 2007. Vol. 129. No. 3. – P. 374-385.
31. Koshiba N., Ando J., Chen X., Hisada T. Multiphysics Simulation of Blood Flow and LDL Transport in a Porohyperelastic Arterial Wall Model // *Journal of Biomechanical Engineering*. – 2007. –Vol. 129. No. 3. - P. 374-385.

32. Longest, P. W., C. Kleinstreuer, Buchanan J. R. Efficient computation of micro-particle dynamics including wall effects // *Comp. Fluids*. - 2004. Vol.33. –P.577–602.
33. Phillips, R. J., Armstrong R. C., Brown R. A. A constitutive equation for concentrated suspension that accounts for shear-induced particle migration // *Phys. Fluids*. – 1992. A. Vol.4. – P.30–40.
34. Rappitsch G., Perktold K. Pulsatile albumin transport in large arteries: A numerical simulation study // *J. Biomech. Engrg.* – 1996. Vol.118 - P. 511–519.
35. Rappitsch G., Perktold K., Pernkopf E. Numerical modelling of shear-dependent mass transfer in large arteries // *Internat. J. Numer. Methods Fluids*. - 1997. Vol25. - P. 847–857.
36. Пирумов У.Г. Аналитическое и численное исследование гемодинамики крупных сосудов // *Математическое моделирование*.- 2001. Т. 13, № 6. - с.47-61.
37. Formaggia L., Nobile F., Quarteroni A., Veneziani A. Multiscale modelling of the circulatory system: A preliminary analysis // *Comput. Visual. Sci.*- 1999. Vol. 2. –P. 75–83.
38. Quarteroni A., Tuveri M., Veneziani A. Computational vascular fluid dynamics: Problems, models and methods // *Comput. Visualisation Sci.* – 2000 Vol. 2. -P. 163–197.
39. Formaggia L., Gerbeau J.-F., Nobile F., Quarteroni A. On the coupling of 3D and 1D Navier–Stokes equations for flow problems in compliant vessels // *Comp. Meth. Appl. Mech. Eng.* – 2001. Vol. 191, No. 6-7. – P. 561-582.
40. Quarteroni A., Veneziani A., Zunino P. Mathematical and numerical modeling of solute dynamics in blood flow and arterial walls // *SIAM J. Numer. Anal.* – 2001. Vol. 39.No. 5. – P. 1488–1511.
41. Quarteroni A. Modeling the Cardiovascular System—A Mathematical Adventure // Part II. *SIAM News*. - 2001. V.34. N. 5.
42. Quarteroni. Modeling the Cardiovascular System—A Mathematical Adventure // Part II. *SIAM News*. – 2001. V.34. N. 6.
43. Formaggia L., Quarteroni A., Veneziani A. The circulatory system: from case studies to mathematical modeling. *Complex Systems in Biomedicine*, Springer, Milan. 2006. - P.243-287.
44. Canic S., Tambac J., Mikelic A., Hartley C.J., Mirkovic D., Chavez J., Rosenstrauch D. Blood flow through axially symmetric sections of compliant vessels: new effective closed models // *Engineering in Medicine and Biology Society, IEMBS 26th Annual International Conference of the IEEE*. - 2004. Vol. 2. No.1. – P. 3696 – 3699.
45. Canic S., Lamponi D., Mikelic A., Tambaca J. Self-Consistent Effective Equations Modeling Blood Flow in Medium-to-Large Compliant Arteries // *SIAM J. Multiscale Analysis and Simulation*. -2005. Vol.3. No.3. – P. 559-506.

46. Tambasco M., Steinman D.A. Calculating particle-to-wall distances in unstructured computational fluid dynamic models // *Applied Mathematical Modelling*. – 2001. Vol. 25. No.10. - P. 803-814.
47. Oshima M., Torii R., Kobayashi T., Taniguchi N., Takagi K. Finite element simulation of blood flow in the cerebral artery // *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*. – 2001. Vol. 191. No. 6-7. – P. 661-671.
48. Kumar A., Varshney C. L., Sharma G. C. Computational technique for flow in blood vessels with porous effects // *Applied Mathematics and Mechanics*. – 2005. Vol. 26, No. 1. – P. 63-72.
49. Dhar P., Jayaraman G., Karmakar N. Manchanda S.C. Filtration flux across the walls of different arteries // *Medical & Biological Engineering & Computing*. – 1996. Vol. 34. –P. 155 -159.
50. Dash R.K., Jayaraman G., Mehta K.N. Flow in a catheterized curved artery with stenosis // *J.Biomechanics*. – 1999. V.32. No. 1. - P. 49-61.
51. Cebal J.R., Castro M.A., Soto O., Lohner R., Alperin N. Blood Flow Models of the Circle of Willis from Magnetic Resonance Data // *Journal of Engineering Math*. - 2003. Vol.47. No.3-4. – P. 369-386.
52. Cebal J.R., Lohner R. Conservative Load Projection and Tracking for Fluid-Structure Problems // *AIAA Journal*. – 1997.Vol. 35. No. 4. - P.687-692.
53. Yim P.J., Cebal J.R., Mullick R., Choyke P.J. Vessel Surface Reconstruction with a Tubular Deformable Model // *IEEE Trans. Medical Imaging*. – 2001. Vol.20. No.12. –P. 1411-1421.
54. Yuan-Cheng Fung. Mathematical representation of the mechanical properties of the heart muscle // *Journal of Biomechanics*. – 1970. Vol. 3. No. 4. –P. 381-404.
55. Peskin C. S., McQueen D. M. A three-dimensional computational method for blood flow in the heart. 1. Immersed elastic fibers in a viscous incompressible fluid // *Journal of Computational Physics*. – 1989. Vol. 81. No. 2. –P. 372 – 405.
56. McQueen D. M., Peskin C. S. A three-dimensional computational method for blood flow in the heart. II. Contractile fibers // *Journal of Computational Physics*. - 1989. Vol. 82. No. 2. - P. 289-297.
57. McQueen D.M., Peskin C.S. Computational studies of blood flow in the heart in two and three dimensions // *Bioengineering Conference. Proceedings of the 1991 IEEE Seventeenth Annual Northeast*. – 1991. - P. 77 – 78.
58. McQueen D. M., Peskin C. S. Shared-Memory Parallel Vector Implementation of the Immersed Boundary Method for the Computation of Blood Flow in the Beating Mammalian Heart // *The Journal of Supercomputing*. – 1997. Vol. 11. No.3 - P. 213 – 236.
59. Ridler M., McQueen D. M., Peskin C. S., Vigmond E. Action Potential Duration Gradient Protects the Right Atrium from Fibrillating. *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*. – 2006. Vol.1. – P. 3978-81.
60. Sitek A., Gullberg G.T., Ghosh Dilip N., DiBella E. V. R. Use of Imaging Data for Modeling Heart Deformation by Finite Element Methods. *Nuclear Science Symposium. Conference Record*. - 1999. Vol. 3. - P.1566 – 1568.
61. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека, т.2. – М.: Мир, 1996. - 313 с.
62. Фолков В., Нил Э. Кровообращение. - М.:Медицина, 1981. - 600 с.

63. Ткаченко Б.И. Физиология кровообращения: Регуляция кровообращения. - Л.: Медицина, 1986. - 640 с.
64. Grashey H. Die Wellenbewegung elastischer Rohren und der Arterienpuls des Menschen. Leipzig.1881.
65. Hill A.V. The mechanics of active muscle // Proc. Roy. Soc. Proceedings of the Royal Society. – 1953. B141. No.975. –P. 104-117.
66. Guyton A.C. Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. // *Physiol. Rev.* –1955. Vol. 35. No. 1. – P.161-168.
67. Guyton A.C., Coleman T.G. Quantitativ analysis of the pathophysiology of hypertension // *Curculation Research.* - 1969. Vol.24. Sup.5. – P. 1-19
68. Guyton A.C., Coleman T.G., Manning B.D., Hall G.E. Some problems and solutions for modeling overall cardiovascular regulations. // *Math. Biosc.* – 1984. Vol. 72. No.4. – P.141-155.
69. Ricci F. J. Cardiovascular Modelling To Study Effects Of Pressure Regulation: Hypertension. Computer Application in Medical Care. Proceedings. The Second Annual Symposium. – 1978. -P. 645-649.
70. Seydnejad S.R., Kitney R. I. Cardiovascular Variability Modelling: Some Fundamental Concepts. Proceedings of the 20th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 1998. Vol. 20. No 1. -P. 294-297.
71. Van De Vosse F.N. Mathematical modelling of the cardiovascular system // *Journal of Engineering Mathematics.* – 2003. Vol.47. – P. 175–183.
72. Quick C.M., Berger D. S., Stewart R. H., Laine G.A., Hartley C. J., Noordergraaf A. Resolving the Hemodynamic Inverse Problem // *Transactions On Biomedical Engineering.* - 2006. Vol. 53, No. 3. –P. 361-368.
73. Sagawa K., Lie R. K., Schaefer J. Translation of Otto Frank’s paper “Die Grundform des Arteriellen Pulses” // *J. Mol. Cell. Cardiol.* - 1990. Vol. 22. -P. 253–277.
74. Westerhof N., Bosman F., De Vries C.J., Noordergraaf A. Analog studies of the human systemic arterial tree // *Journal of biomechanics.* – 1969. Vol.2. No.2. –P. 121-143.
75. Noordergraaf A. Development of an analog computer for the human systemic circulatory system. / *Circulatory Analog Computers*, Amsterdam, Holland: North-Holland.- 1963. -P. 29–44.
76. Dagan J. Pulsatile mechanical and mathematical model of the cardiovascular system // *Med. & Biol. Eng. & Comput.* – 1982. Vol. 20. –P. 601-607.
77. Leaning M., Pullen H., Carson E., Finkelstein L. Modelling a complex biological system: the human cardiovascular system. 1. Methodology and model description // *Trans. Inst. Meas. Control.* – 1983. Vol. 5. –P. 71–86.
78. Leaning M., Pullen H., Carson E., Finkelstein L. Modelling a complex biological system: the human cardiovascular system. 2. Model validation, reduction and development // *Trans. Inst. Meas. Control.* – 1983. Vol.5. – P. 87–98.
79. Захаров Е.В., Карасева Е.Ю. Исследование гемодинамики артериальной части миокарда методом вычислительного эксперимента. Обратные задачи естествознания. Учебное пособие / Под ред. Д.П.Костомарова, В.И.Дмитриева.- М.: Фак-т ВМК МГУ им.М.В.Ломоносова, 1997. - с.159-168.

80. Wu Y., Allaire P., Tao G., Olsen D. Modeling, Estimation and Control of Cardiovascular Systems with A Left Ventricular Assist Device. American Control Conference. Proceedings. – 2005. Vol. 6. –P. 3841- 3846.
81. Zervides C., Hose D.R. A simple Computational Model-Based Validation of Guyton’s closed circuit analysis of the heart and the peripheral circulatory system. Proceedings of the 2005 IEEE Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference Shanghai China. – 2005. – P. 5486-5489.
82. Payne S. J., Tarassenko L. Combined Transfer Function Analysis and Modelling of Cerebral Autoregulation // Annals of Biomedical Engineering.- 2006.Vol. 34. No. 5. – P. 847–858.
83. Parlikar T. A., Heldt T.S, Verghese G.C. Cycle-Averaged Models of Cardiovascular Dynamics // IEEE Transactions On Circuits And Systems—I: Regular Papers, 2006. Vol. 53. No. 11. – P. 2459 – 2468.
84. Nobuaki Y., Amano A., Shimayoshi T., Lu J., Shim E. B., Matsuda T. A Model for Simulation of Infant Cardiovascular Response to Orthostatic Stress. Lecture Notes in Computer Science, Springer Berlin. – 2007. Vol. 4466. – P.190-199.
85. Yu Y-C., Simaan M. A., Mushi S., Zorn N. V. A Nonlinear Model for Flow Estimation and Control in a Percutaneous Heart Assist System. Proceedings of the American Control Conference. – 2007. –P. 2018 – 2023.
86. Barnard A. C. L., Hunt W. A., Timlake W. P., Varley E. A theory of fluid flow in compliant tubes // Biophys. J. – 1966. Vol. 6. – P. 717–724.
87. Peskin C. S. Partial Differential Equations in Biology. - NewYork: Courant Institute of Mathematical Sciences, New York University, 1976.
88. Sud V. K., Srinivasan R. S., Charles J. B., Bungo M. W. Mathematical modeling of flow distribution in human cardiovascular system // Medical and Biological Engineering and Computing. – 1992. Vol.30. No 3. –P. 311-316.
89. Абакумов М.В., Гаврилюк К.В., Есикова Н.Б., Кошелев В.Б., Лукшин А.В., Мухин С.И., Соснин Н.В., Тишкин В.Ф., Фаворский А.П. Математическая модель гемодинамики сердечно-сосудистой системы. Препринт ИПМ им. М.В. Келдыша, № 104, 1996. - 25 с.
90. Euliano T.Y., Caton D., vanMeurs W., Good M. L. Modeling Obstetric Cardiovascular Physiology on a Full-Scale Patient Simulator // Journal of Clinical Monitoring. - 1997.Vol.13. No.5. – P. 293-297.
91. Абакумов М.В., Гаврилюк К.В., Есикова Н.Б., Кошелев В.Б., Лукшин А.В., Мухин С.И., Соснин Н.В., Тишкин В.Ф., Фаворский А.П. Математическая модель гемодинамики сердечно-сосудистой системы // Дифференциальные уравнения. - 1997. Т.33. №7. - с.892-898.
92. Абакумов М.В., Есикова Н.Б., Мухин С.И., Соснин Н.В., Тишкин В.Ф., Фаворский А.П. Разностная схема решения задач гемодинамики на графе. Препринт. - М.: Диалог-МГУ, 1998. - 17 с.
93. Olufsen M.S. Structured tree outflow condition for blood flow in large systemic arteries // American Journal of Physiology. - 1999. Vol. 276. -P. 257-268.
94. Абакумов М.В., Ашметков И.В., Есикова Н.Б., Кошелев В.Б., Мухин С.И., Соснин Н.В., Тишкин В.Ф., Фаворский А.П., Хруленко А.Б. Методика математического моделирования сердечно-сосудистой системы // Математическое моделирование. - 2000. Т.12. №2. - с.106-117.

95. Ашметков И.В., Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П., Хруленко А.Б. Анализ и сравнение некоторых аналитических и численных решений задач гемодинамики // Дифференциальные уравнения. – 2000. Т.36. №7. - с.919-924.
96. Буничева А.Я., Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П. Осредненная нелинейная модель гемодинамики на графе сосудов // Дифференциальные уравнения. - 2001. Т.37. №7. - с.905-912.
97. Ашметков И.В., Буничева А.Я., Лукшин В.А., Кошелев В.Б., Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П., Хруленко А.Б. Математическое моделирование кровообращения на основе программного комплекса CVSS. / сб. Компьютерные модели и прогресс медицины. - М.: Наука, 2001. - с.194-218.
98. Холодов А.С. Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ. / сб. Компьютерные модели и прогресс медицины. — М.: Наука, 2001. — с. 127-163.
99. Евдокимов А.В., Холодов А.С. Квазистационарная пространственно распределенная модель замкнутого кровообращения организма кровообращения. / сб. Компьютерные модели и прогресс медицины. — М.: Наука, 2001. — с. 164-193.
100. Bunicheva A.Ya., Mukhin S.I., Sosnin N.V., Favorskii A.P., Khrulenko A.B. Mathematical modeling of some applied problems in haemodynamics. Computational Mathematics and Modeling. 2002. Vol.13, No. 4. – P. 382-412.
101. Canic S. Blood flow through compliant vessels after endovascular repair: wall deformations induced by the discontinuous wall properties // Computing and Visualization in Science. Springer-Verlag. - 2002. Vol.4. No.3. – P.147-155.
102. Kholodov A.S., Kholodov Y.A. Computational models on graphs for nonlinear hyperbolic and parabolic system of equations. 2-M.I.T. Conference on Computational Fluid and Solid Mechanics, June, 2003, Cambridge, MA, U.S.A
103. Canic S., Kim E. H. Mathematical Analysis of the Quasilinear Effects in a Hyperbolic Model of Blood Flow through Compliant Axisymmetric Vessels // Mathematical Methods in Applied Sciences. – 2003. Vol.26. No. 14. –P. 1161-1186.
104. Goldman D. Computational Modeling of Drug Delivery by Microvascular Networks. Bioengineering Conference, IEEE 29th Annual, Proceedings. – 2003. - P.321- 322.
105. Sherwin S.J., Franke V., Peiró J., Parker K. One-Dimensional Modelling Of A Vascular Network In Space-Time Variables // Journal of Engineering Mathematics. - 2003. Vol.47. – P. 217–250
106. Formaggia L., Lamponi D., Quarteroni A. One-Dimensional Models For Blood Flow In Arteries // Journal of Engineering Mathematics. - 2003. Vol.47. –P. 251–276.
107. Буничева А.Я., Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П. Вычислительный эксперимент в гемодинамике // Дифференциальные уравнения. - 2004. Т.40. №7. - с.920-935.
108. Ашметков И.В., Буничева А.Я., Мухин С.И., Соколова Т.В., Соснин Н.В., Фаворский А.П. Математическое моделирование гемодинамики в мозге и большом круге кровообращения. / сб. Компьютер и мозг. - М.: Наука, 2005. - с.39-99.

109. Астраханцева Е.В., Гидаспов В.Ю., Ревизников Д.Л. Математическое моделирование крупных кровеносных сосудов // Математическое моделирование. - 2005. Т. 17. №8. - с. 61-80
110. Liao J., Li J. K-J. Modeling Of The Coronary Circulatory System // Cardiovascular Engineering: An International Journal. - 2005. Vol. 5. No. 3. –P.141-150.
111. Dabiri Y., Fatourae N., Katoozian H. A Computer Simulation of Blood Flow in Arterial Networks, Including Blood Non-Newtonian Models and Arterial Stenosis // Proceedings of the IEEE, Engineering in Medicine and Biology 27th Annual Conference Shanghai. – 2005. –P. 2312-2315.
112. Астраханцева Е.В., Гидаспов В.Ю., Пирумов У.Г., Ревизников Д.Л.. Численное моделирование гемодинамических процессов в артериальном дереве. Исследование пережатия сосуда на параметры течения // Математическое моделирование. – 2006. Т. 18. №8. - с. 25-36.
113. Noordergraaf G. J., Ottesen J. T., Kortsmiit W. J.P.M., Schilders W. H.A., Scheffer G. J., Noordergraaf A. The Donders Model of the Circulation in Normoand Pathophysiology // Cardiovasc Eng. -2006. Vol. 6. – P.53–72.
114. Conlon M. J., Russell D. L., Mussivand T. Development Of A Mathematical Model Of The Human Circulatory System // Annals of Biomedical Engineering. - 2006. Vol. 34. No. 9. - P. 1400–1413.
115. Кошелев В.Б., Мухин С.И., Соколова Т.В., Соснин Н.В., Фаворский А.П. Математическое моделирование гемодинамики сердечно-сосудистой системы с учетом влияния нейрорегуляции // Математическое моделирование. - 2007. Т.19. №3. - с.15-28.
116. Мухин С.И., Меняйлова М.А., Соснин Н.В., Фаворский А.П. Аналитическое исследование стационарных гемодинамических течений в эластичной трубке с учетом трения // Дифференциальные уравнения. - 2007. Т.43. №7. - с.987-992.
117. Lin H., Zhong Z., Li X., Du R. A Critical Review on Simulating Blood Flow in Human Arterial System. Proceedings of the IEEE International Conference on Integration Technology. – 2007. –P. 7-14.
118. Azer K., Peskin C. S. A One-dimensional Model of Blood Flow in Arteries with Friction and Convection Based on the Womersley Velocity Profile // Cardiovasc Eng. - 2007. Vol.7. –P. 51–73.
119. Segers P., Stergiopoulos N., Westerhof N., Wouters P., Kolh P., Verdonck P. Systemic and pulmonary hemodynamics assessed with alumped-parameter heart-arterial interaction model // Journal of Engineering Mathematics. – 2003. Vol.47, No.3-4. –P. 185–199.
120. Fernandez de Canete J., Gonzalez de Vega D., David M., Garcia-Cerezo A. Cardiovascular control using artificial neuronalstructures–modeling the baroreceptor regulation mechanism // Neurocomputing. – 2002. Vol.43. No 1. – P. 37–50.
121. Ursino M., Di Giammarco P., Belardinelli E. A Mathematical Model Of Cerebral Blood Flow Chemical Regulation-Part I: Diffusion Processes // Transactions On Biomedical Engineering. – 1989. Vol. 36. No. 2. –P. 183 – 191.
122. Olufsen M., Nadim A., Lipsitz L. Autoregulation of Cerebral Blood Flow. Bioengineering Conference 2000. Proceedings of the IEEE 26th Annual Northeast. - 2000. - P.41 – 42.

123. Miao T., Shimoyama O., Oyama-Higa M. Modelling Plethysmogram Dynamics based on Baroreflex under Higher Cerebral Influences. 2006 IEEE International Conference on Systems, Man, and Cybernetics. - 2006. - P.2068-2873.
124. Magosso E., Biavati V., Ursino M. Role of the Baroreflex in Cardiovascular Instability: A Modeling Study // Cardiovascular Engineering. – 2001.Vol. 1. No. 2. – P.101-115.
125. Nebot A., Cellier F.E. Vallverdú. Mixed quantitative/qualitative modeling and simulation of the cardiovascular system // Computer Methods and Programs in Biomedicine. – 1998.Vol. 55. No 2. -P. 127-155.
126. Ландау Л.Д., Лившиц Е.М. Т. VI, Гидродинамика. Изд.5, - М.: Физматлит, 2001. - 731 с.
127. Рождественский Б.Л., Яненко Н.Н. Системы квазилинейных уравнений. - М.: Наука, 1978. - 687с.
128. Тихонов А.Н., Самарский А.А. Уравнения математической физики: Учебное пособие.- 6-ое изд. – М.: Изд-во МГУ, 1999. - 798 с.
129. Ультразвуковая доплеровская диагностика сосудистых заболеваний / под ред. Ю.М. Никитина, А.И. Труханова / - М.: Видар, 1998. - 431 с
130. Лелюк В.Г., Лелюк С.Э. Ультразвуковая ангиология. – М.: Реальное Время, 1999. - 286 с.
131. Кровообращение мозга и свойства крупных артерий в норме и патологии. / Сб. под ред. А.Ф. Блюгера, А.Д. Валтнерис. Рига, 1976.
132. Сапин М.Р., Билич Г.Л. Анатомия человека, кн.2, - М.: ОНИКС: Альянс – В, 1999. - 432 с.
133. Самарский А.А., Попов Ю.П. Разностные методы решения задач газовой динамики. -М.: Наука, 1992. - 382с.
134. Шокин Ю.И. Первое дифференциальное приближение.- Новосибирск: Наука, 1979. – 224 с.
135. Hamilton W.P., Dow P. An experimental study of the standing waves in the pulse propagated through the aorta // Am.J.Physiol.- 1939.Vol.125.-P.48-59.
136. Ашметков И.В., Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П., Хруленко А.Б. Частные решения уравнений гемодинамики. Препринт - М.: Диалог-МГУ, 1999. – 43 с.
137. Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П., Хруленко А.Б. Линейный анализ волн давления и скорости в системе эластичных сосудов. Препринт – М.: МАКС-Пресс, 2001. - 40 с.
138. Heil M. Stokes flow in elastic tube – a large-displacement fluid-structure interaction problem // Int/J/Numer.Meth.Fluids.-1998.Vol.28.-P.243-265.
139. Krajenbuhl H. A., Yasargil M. G. Cerebral Angiography. - London Butterworth: 1965.
140. Фундаментальная и клиническая физиология. Под ред. А.Г. Камкина и А.А. Каменского. - М.: Издательский центр “Академия”, 2004. - 1072 с.
141. Лукшин В.А., Мухин С.И., Соколова Т.В., Соснин Н.В., Фаворский А.П. Математическое моделирование гемодинамики сердечно-сосудистой системы с учетом нейрогенной регуляции. Препринт- М.: МАКС Пресс, 2005. - с.35.
142. Kellie G. An account with some reflections on the pathology of the brain. // Edinb. Med. Chir. Soc. Trans. – 1824. Vol. 1. – P. 84–169.

143. Kuusela T.A., Kaila T. J., Kahonen M. Fine structure of the low-frequency spectra of heart rate and blood pressure // BMC Physiology. – 2003. Vol.3. 11.
144. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Passantino A, Massari F, Ligurgo L, Forleo C, Balducci C, Lombardi F and Rizzon P: Comparison between noninvasive indices of baroreceptor sensitivity and the phenylephrine method in post-myocardial infarction patients // Circulation. 1998. Vol.97. –P. 1362-1367.
145. Буничева А.Я., Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П.. Нелинейная осредненная модель гемодинамики в одном сосуде. Препринт – М.: МАКС-Пресс, 2000. - 21 с.
146. Ашметков И.В., Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П. Краевая задача для ЛГД уравнений на графе // Дифференциальные уравнения. - 2004. Т.40. №1. - с.920-935.
147. Ашметков И.В., Мухин С.И., Соснин Н.В., Фаворский А.П. Математическое моделирование гемодинамических факторов развития аневризм в артериальных сосудах . Препринт – М.: МАКС-Пресс, 2003. - 51 с.
148. Арабидзе Г.Г., Бредикис Ю.И., Верещагин Н.В. / Под ред. Е.И.Чазова. Болезни сердца и сосудов.Т.3 –М.:Медицина, 1992. – с.238-336.