

КВАЗИОДНОМЕРНАЯ МОДЕЛЬ ТРАНСКАПИЛЛЯРНОЙ ФИЛЬТРАЦИИ

С. А. РЕГИРЕР

(Москва)

Основная физиологическая функция капиллярных кровеносных сосудов состоит в поддержании процессов обмена между кровью и тканями. Перенос воды и растворенных в ней веществ происходит путем фильтрации через стенки капилляров. Фильтрующаяся жидкость омывает ткань (клетки и другие структуры) в зоне влияния капилляра («тканевом цилиндре») и затем почти вся возвращается в капилляр; лишь небольшая часть жидкости дренируется в лимфатические капилляры. Недостаточность такого дренажа ведет к отеку, т. е. накоплению воды в ткани.

Для крупных белковых молекул стенки капилляров почти непроницаемы, поэтому движение жидкости через стенки определяется не только перепадом давлений, но и осмотическими эффектами. В ткани движение жидкости подобно фильтрации через пористую среду и сопряжено в некоторых случаях с обратимым связыванием воды, поглощением ее клетками и другими явлениями типа фазовых превращений.

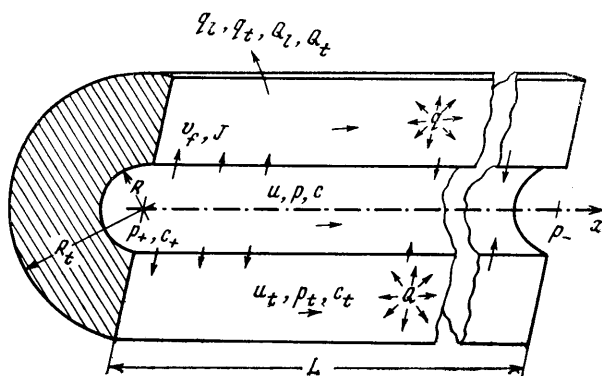
Теоретическое исследование транскапиллярного переноса жидкости представляет интерес для решения ряда физиологических проблем, в частности для выяснения механизмов регуляции обмена в тканях. Ниже предлагается квазиодномерная модель, описывающая гидродинамику транскапиллярной фильтрации. Основные уравнения сформулированы в п. 1, а последующие пункты содержат обсуждение модели, включая ее сопоставление с результатами других авторов (п.3).

1. Данные о структуре и функционировании капиллярных сосудов (см., например, [1-4]) позволяют ввести в рассмотрение следующую схему (фиг. 1). В цилиндрической трубке (капилляре) постоянного радиуса R и длины L происходит основное течение, а фильтрующаяся через стенку жидкость омывает цилиндрический объем (тканевой цилиндр) с внешним радиусом R_i и сечением S_i . При этом вся система вытянута вдоль оси ($R_i/L \ll 10^{-1}$, $R/L \ll 10^{-2}$). Поперечные скорости в ткани малы (порядка R_i/L и меньше) по сравнению с продольными; в капилляре они, вообще говоря, одного порядка величины. Как показывают специальные исследования, влияние неоднородности поля скоростей в капилляре на его интегральные характеристики может быть удовлетворительно учтено в квазиодномерном приближении путем введения эффективного сопротивления [3]. Неоднородность давления по радиусу капилляра невелика: как следует из расчетов [3, 5], радиальный перепад давления мал (порядка R/L) по сравнению с продольным перепадом и со средним значением давления.

Инерционные силы пренебрежимо мало влияют на движение жидкости в капилляре и в тканевом цилиндре (числа Рейнольдса имеют порядок $10^{-2} \div 10^{-3}$).

Осмотические эффекты, влияющие на перенос жидкости через стенку капилляра и, возможно, на движение жидкости в тканевом цилиндре, связаны преимущественно с присутствием растворенных белков и могут быть охарактеризованы их эффективной концентрацией C или онкотическим давлением $\Pi(C)$ (онкотическим принято называть осмотическое давление белков). Согласно расчетам [6], неоднородность распределения концентрации по сечению капилляра невелика.

Сказанное выше дает основание ввести для изучаемой системы квазиодномерное описание, в котором фигурируют следующие величины: средние по сечению капилляра скорость u , давление p , концентрация белка C , плотность продольного потока белка j ; средние по сечению тканевого цилиндра скорость фильтрации u_t , плотность продольного потока белка j_t , мощности внешних источников жидкости q_e и белка Q_e , средние давление p_t и концентрация белка в свободной тканевой жидкости C_t . При этом $u_t S_t$ и $j_t S_t$ суть истинные потоки жидкости и белка, $S_t = \pi(R_t^2 - R^2)$.



Все эти величины считаются осредненными также в некотором статистическом смысле, так что сглажены все их «быстрые» изменения, обусловленные нерегулярностью течения в капилляре из-за наличия эритроцитов. Поскольку ткань представляет собой весьма неоднородный материал с масштабом неоднородности, который по порядку величины может достигать R_t , то и характеристики ткани также предполагаются далее соответствующим образом сглаженными.

Осредненные свойства ткани характеризуются ее пористостью m , проницаемостью k и податливостью (изменением S_t , m , k при изменении p_t), а также величинами, определяющими процессы связывания или освобождения жидкости, изменения клеточной структуры и т. п.

Кроме того, вводятся скорость фильтрации v_f и плотность потока белка через стенки капилляра J , а также коэффициенты, характеризующие проницаемость стенки.

Плотность и вязкость участвующей в обмене жидкости приближенно считаются не зависящими от концентрации белка и совпадающими с соответствующими величинами для плазмы крови (концентрации C , C_t малы).

Запишем теперь уравнения квазиодномерного приближения и поясним затем последовательно смысл входящих в них величин. Уравнения сохранения массы, уравнения импульсов и уравнения переноса белка для капилляра и тканевого цилиндра имеют вид

$$(1.1) \quad \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Gamma}{S} v_f = 0 \quad (S = \text{const})$$

$$(1.2) \quad \frac{\partial S_t}{\partial x} + \frac{\partial u_t S_t}{\partial x} - \Gamma v_f = q \times S_t$$

$$(1.3) \quad \frac{\partial p}{\partial x} + \zeta u = 0, \quad \frac{\partial p_t}{\partial x} + \zeta_t u_t = 0$$

$$(1.4) \quad \frac{\partial C}{\partial t} + \frac{\partial j}{\partial x} + \frac{\Gamma}{S} J = 0$$

$$(1.5) \quad \frac{\partial m C_i S_i}{\partial t} + \frac{\partial j_i S_i}{\partial x} - \Gamma J = Q S_i$$

$$(S = \pi R^2, \Gamma = 2\pi R)$$

$$(1.6) \quad j = uC, \quad j_i = u_i C_i - m D_i \frac{\partial C_i}{\partial x}$$

где D, D_i — коэффициенты диффузии белка в крови и свободной тканевой жидкости. В (1.6) не учитывается продольная диффузия в капилляре, которая всегда мала по сравнению с конвективным переносом (диффузионное число Пекле, согласно [6], имеет порядок 10^2).

Скорость фильтрации через стенку капилляра определяется обобщенной формулой Старлинга [3]

$$(1.7) \quad v_f = \xi [p - p_i - \sigma(\Pi - \Pi_i)]$$

Здесь ξ — проницаемость стенки (по отношению к жидкости), σ — коэффициент отражения. Обычно σ близко к единице (почти полная непроницаемость стенки для белка). Онкотические давления Π, Π_i и транскапиллярный поток белка выражаются формулами [4, 7]

$$(1.8) \quad \Pi(C) = \alpha_1 C + \alpha_2 C^2 + \alpha_3 C^3$$

$$(1.9) \quad J = h(\Pi - \Pi_i) + \xi_p v_f \begin{cases} C & (v_f > 0) \\ C_i & (v_f < 0) \end{cases}$$

причем $h, \xi_p \sim (1 - \sigma)$. В отличие от (1.7) соотношение (1.9) не является общепринятым; известны и иные формулы, но экспериментальные данные недостаточны для предпочтения какой-либо из них.

Для величин ζ, ζ_i верны формулы

$$(1.10) \quad \zeta = 8\mu l F S^{-1}, \quad \zeta_i = \mu k^{-1}$$

Согласно [3], F есть слабо убывающая функция скорости $|u|$. В реальном диапазоне параметров $F \approx 3$, причем F увеличивается с ростом концентрации эритроцитов; μ — вязкость плазмы крови.

Площадь S_i , проницаемость k и пористость m зависят от числа и геометрии пор, заполненных свободной жидкостью. Пусть S_c, S_f, S_g, S_s — площади, занятые соответственно клеточной жидкостью, свободной внеклеточной жидкостью, связанной внеклеточной жидкостью и твердым материалом. По определению

$$(1.11) \quad S_i = S_c + S_f + S_g + S_s, \quad S_f = m S_i$$

Предложим, что

$$m' = \frac{S_g}{S_c + S_g + S_s} = \frac{S_g}{(1-m)S_i}, \quad m'' = \frac{S_c}{S_c + S_g + S_s} = \frac{S_c}{(1-m)S_i}$$

заданные функции времени, определяющие ход внутритканевых превращений, $S_s = \text{const}$, $S_i = S_{i0} \chi(E, \langle p_i \rangle)$, где $\langle p_i \rangle$ — среднее по длине давление, E — эффективный модуль упругости ткани, в свою очередь зависящий от пористости m и среднего давления $\langle p_i \rangle$: $E = E(m, \langle p_i \rangle)$. Тогда следующее из (1.11) соотношение

$$(1-m) [1 - m'(t) - m''(t)] S_{i0} \chi(E, \langle p_i \rangle) = S_s$$

в принципе определяет функцию $m = \psi(\langle p_i \rangle, t)$. Для проницаемости примем простейшую гипотезу о существовании связи типа $k = k(m)$. Таким образом,

$$(1.12) \quad m = \psi(\langle p_i \rangle, t), \quad k = k_{i0} \Psi(\langle p_i \rangle, t) \\ S_i = S_{i0} \Phi(m, \langle p_i \rangle) = S_{i0} \Phi(\langle p_i \rangle, t)$$

Величина q^\times складывается из внешнего притока жидкости q_e (скажем, за счет инъекции в ткань), отсоса в лимфатическую систему $-q_i$ и обмена с соседними объемами ткани q_i . Все эти величины можно полагать заданными «пробными» функциями времени и других переменных, например $\langle p_i \rangle$, не зависящих от x , так как действительные закономерности, управляющие ими, известны лишь предположительно.

Величина Q аналогично представляется суммой Q_e , $-Q_i$, Q_i и слагаемого, выражающего влияние внутритканевых превращений. Если обозначить концентрацию белка во внутриклеточной жидкости через C_e , то общее количество белка в ткани пропорционально

$$\{mC_i + (1-m)[m'C_i + m''C_e]\}S_i$$

Скорость роста содержания белка в свободной жидкости за счет внутренних превращений тогда выражается через производную от этой величины. Таким образом

$$(1.13) \quad S_i q^\times = S_i (q_e - q_i + q_i) \\ S_i Q = S_i (Q_e - Q_i + Q_i) - \frac{\partial}{\partial t} [(1-m)(m'C_i + m''C_e)S_i]$$

Заметим, что уравнение (1.2) можно, учитывая (1.11) и постоянство S_i , переписать в виде, аналогичном (1.5)

$$\frac{\partial m S_i}{\partial t} + \frac{\partial u_i S_i}{\partial x} - \Gamma v_i = q^\times S_i - \frac{\partial}{\partial t} [(1-m)(m' + m'')S_i] \equiv q S_i$$

Уравнения (1.1)–(1.5) вместе с соотношениями (1.6)–(1.10), (1.12), (1.13) образуют систему для определения u , u_i , p , p_i , C , C_i . Для решения системы должен быть задан конкретный вид функций (1.12), $q_e(t)$, q_i , q_i , Q_e , Q_i , Q_i , $\xi(x, t)$, $\sigma(x, t)$, $h(x, t)$, $\xi_p(x, t)$, $m'(t)$, $m''(t)$, начальные и граничные условия. В качестве последних разумно задать давления на обоих концах капилляра, концентрацию на входе в капилляр, а также потребовать обращения в нуль потоков на торцах тканевого цилиндра

$$(1.14) \quad x=0: p=p_+(t), C=C_+(t), u_i=0, \partial C_i/\partial x=0 \\ x=L: p=p_-(t), u_i=0, \partial C_i/\partial x=0$$

2. Перечисленные выше функции, подлежащие заданию, частично известны из опыта (например, ξ , σ , q_i в стационарном режиме), частично известны предположительно (например, Q_i , h , ξ_p), частично же играют роль «пробных» условий для численного эксперимента (например, m' , m'' , Q_e , q_e). Наиболее сложен вопрос о величинах q_i , Q_i , который тесно связан с граничными условиями для u_i , C_i . Если предположить, что все капилляры, соседствующие с данным, находятся в равноправных условиях и, следовательно, не обмениваются веществом друг с другом, то естественно принять $Q_i=0$, $q_i=0$, а граничные условия (1.14) не вызывают сомнения. В противном случае необходимы дополнительные гипотезы об обмене между соседними тканевыми цилиндрами или совместное рассмотрение по меньшей мере двух цилиндров. Достаточной информации для постановки

таких усложненных задач пока не существует, за исключением, быть может, предельного случая, когда один из рассматриваемых капилляров закупорен.

Следует отметить также, что к получаемым из решения распределением параметров в тканевом цилиндре следует относиться с известной осторожностью, помня о масштабе неоднородности реальной ткани.

В связи со сказанным более реалистичной была бы модель, в которой тканевый цилиндр рассматривался бы как объект с сосредоточенными параметрами. В частности, если изменения p_t , C_t вдоль тканевого цилиндра невелики, то вместо (1.1)–(1.5), (1.7) можно записать упрощенную систему

$$(2.1) \quad \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{\Gamma}{S} v_f = 0, \quad \frac{\partial S_t}{\partial t} - \Gamma \langle v_f \rangle = q' S_t$$

$$\frac{\partial p}{\partial x} + \xi u = 0, \quad \frac{\partial C}{\partial t} + \frac{\partial j}{\partial x} + \frac{\Gamma}{S} J = 0$$

$$\frac{\partial m \langle C_t \rangle S_t}{\partial t} - \Gamma \langle J \rangle = Q' S_t$$

$$v_t = \xi [p - \langle p_t \rangle - \sigma (\Pi(C) - \Pi_t(\langle C_t \rangle))]$$

Здесь неизвестными являются u , p , C , $\langle p_t \rangle$, $\langle C_t \rangle$. В q' , Q' наряду с q^x , Q могут быть включены соответствующие потоки через торцы $x=0$, $x=L$, если обмен с соседними объемами ткани не приписывается одной только боковой поверхности тканевого цилиндра. Упрощенная модель (2.1) пригодна, очевидно, если ξ_t достаточно мало, так что суммарное гидравлическое сопротивление ткани много меньше, чем сопротивление стенки капилляра. Это соотношение между сопротивлениями имеет место во многих случаях (см. [8]), однако оно нарушается при росте ξ_t (уменьшении m), скажем, за счет набухания клеток.

3. В немногочисленных теоретических исследованиях¹ гидродинамики транскапиллярной фильтрации ранее предлагались нульмерные модели (модели с сосредоточенными параметрами) [9, 10], квазиодномерные модели [11, 12] и двумерные осесимметричные модели [8, 12–16]².

Основной недостаток нульмерных теорий состоит в том, что в них (см., например, [9]) предполагается заданным и неизменным параметр, соответствующий в модели п. 1 значению $x=x^*(t)$, при котором v_f меняет знак («точка старлинговского равновесия»).

В большинстве работ, в том числе и в одномерных моделях [11, 12], уравнение импульсов для тканевой жидкости отсутствует, а давление p_t играет роль произвольно задаваемого параметра, что, видимо, не соответствует действительной картине процесса [3]. На самом деле величина p_t определяется — при прочих неизменных условиях — «отсасывающим» действием лимфатических сосудов и белков в капилляре (в результате p_t может быть даже несколько ниже атмосферного давления).

Исключение составляют работы [8, 15, 16], в которых рассматривается двумерная фильтрация в ткани как в однородной пористой среде. Очевидно, что из-за сильной неоднородности ткани (см. п. 1) получаемые при этом детальные распределения, особенно в радиальном направлении, далеки от реальных. То же замечание относится и к попыткам анализа двумерного характера движения крови в капилляре без учета присутствия эритроцитов [13, 14].

Некоторые авторы при анализе игнорируют осмотические эффекты или же полагают $\Pi - \Pi_t$ заданной постоянной величиной [13, 14].

Настоящая модель отличается от названных выше более полным учетом возможных физических эффектов и отсутствием многих ограничительных предположений. Вместе с тем она позволяет проанализировать пределы допустимости этих предположений, например оценить диапазон изменений C , p_t , x^* и т. п.

¹ Приведенные ниже библиографические сведения не претендуют на полноту.

² См. также Заико В. М. Математическая модель течения крови в капилляре и транскапиллярного обмена жидкости. Автореф. канд. дисс. М., МФТИ, 1974.

4. Модель, предложенная в п. 1, может быть использована для воспроизведения и анализа весьма широкого круга экспериментальных ситуаций. В их числе следует назвать искусственно вызванные изменения проницаемости капиллярной стенки, инъекцию жидкости или белка в ткань, прекращение оттока в лимфу, изменение давлений на концах капилляра, пережатие капилляра, изменение концентрации белка в крови, разрушение клеток ткани и т. д. (см. также [9]). При помощи уравнений п. 1 можно исследовать такие специальные вопросы как влияние податливости ткани на прохождение волн давления через капилляр или влияние изменений свойств капиллярной стенки по длине на процессы обмена [3, 7, 12].

В качестве простого примера рассуждений, основанных на уравнениях п. 1, рассмотрим в заключение стационарную задачу для схемы, изображенной на фиг. 1. Введем безразмерный параметр $N = \xi \zeta L^2 / R$, характеризующий отношение расходов жидкости через тканевой цилиндр и через капилляр. Поскольку всегда $N \ll 1$ [8], то можно положить $C \approx C^0 + NC^1$, причем $C^0 = C_+$. Воспользовавшись этим, вместо (1.7) запишем

$$(4.1) \quad v_f \approx \xi [p - p_i - \sigma (\Pi(C_+) - \Pi(C_i))]$$

Давление p_i входит только в (1.3), (1.12), (4.1) и, возможно, в выражения для q^x , Q . Если m , S_i , k , q^x , Q — постоянные, не зависящие от $\langle p_i \rangle$, то уравнения (1.1)–(1.5), (4.1), (1.14) при различных C_+ будут иметь решения, в которых u , u_i , v_i , p , C_i , $p_i + \sigma \Pi(C_+)$ совпадут. Иными словами, в этом случае происходит как бы идеальная подстройка p_i под изменения онкотического давления в капилляре. Уточнение решения показывает, что за счет непостоянства C по x идеальность подстройки p_i нарушается и обнаруживаются различия в значениях v_i , соответствующих различным C_+ . Однако относительная величина этих различий мала (порядка N), что противоречит наблюдениям. Отсюда можно сделать вывод, что в реальной системе существенную роль играет зависимость параметров m , S_i , k , q^x , Q (по крайней мере некоторых из них) от давления p_i . В области малых значений ζ , наиболее важна, по-видимому, связь между q^x (точнее, q_e) и $\langle p_i \rangle$.

Заметим, в заключение, что уравнения п. 1 допускают обобщение на случай, когда радиусы капилляра и окружающего его объема ткани зависят от координаты вдоль потока.

Поступила 6 I 1975

ЛИТЕРАТУРА

1. Русняк И., Фельди М., Сабо Д. Физиология и патология лимфообращения. Будапешт, Изд-во АН Венгрии, 1957.
2. Guyton A. C., Granger H. J., Taylor A. E. Interstitial fluid pressure. *Physiol. Revs*, 1974, vol. 51, No. 3.
3. Fung Y.-C., Zweifach B. W. Microcirculation: mechanics of blood flow in capillaries. *Ann. Rev. Fluid Mech.*, vol. 3, Palo Alto, Calif., 1971.
4. Wiederhielm C. A. The interstitial space. In: *Biomechanics, its Foundations and Objectives*. Englewood Cliffs, N. Y., 1972.
5. Gross J. F., Aroesty J. Mathematical models of capillary flow: a critical review. *Biorheology*, 1972, vol. 9, No. 4.
6. Deen W. M., Robertson C. R., Brenner B. M. Concentration polarization in an ultrafiltrating capillary. *Biophys. J.*, 1974, vol. 14, No. 5.
7. Michel C. C. Flows across the capillary wall. In: *Cardiovascular Fluid Dynamics*, vol. 2, N. Y., Acad. Press, 1972.
8. Intaglietta M., Plomb E. P. Fluid exchange in tunnel and tube capillaries. *Microvasc. Res.*, 1973, vol. 6, No. 2.
9. Wiederhielm C. A. Dynamics of transcapillary fluid exchange. *J. Gen. Physiol.*, 1968, vol. 52, No. 1, pt 2.
10. Rodbard S. Capillary blood flow and fluid exchange regulation. *Bibliotheka anatomica*, 1973, No. 12.

11. *Hantos Z., Lazar Z.* The flow of fluid through the wall of capillary systems studied by a mathematical model. *Acta Physiol. Acad. scient. hung.*, 1970, vol. 38, No. 4.
 12. *Gross J. F., Intaglietta M., Zweifach B. W.* Network model of pulsatile hemodynamics in the microcirculation of the rabbit omentum. *Amer. J. Physiol.*, 1974, vol. 226, No. 5.
 13. *Lew H. S., Fung C. Y.* Flow in an occluded circular cylindrical tube with permeable wall. *Z. angew. Math. und Phys.*, 1969, Bd 20, H. 5.
 14. *Oka S., Murata T.* A theoretical study of the flow of blood in a capillary with permeable wall. *Japan J. Appl. Phys.*, 1970, vol. 9, No. 4.
 15. *Apelblat A., Katzir-Katchalsky A., Silberberg A.* A mathematical analysis of capillary-tissue fluid exchange. *Biorheology*, 1974, vol. 11, No. 1.
 16. *Lee J.-S.* Analysis on diffusion and convection of protein in tissue. *J. Appl. Physiol.*, 1972, vol. 32, No. 2.
-