

УДК 612.11.014.4

НАРУШЕНИЕ ТКАНЕВОГО ОБМЕНА ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ КАПИЛЛЯРА

Е. К. Козлова, А. П. Черняев, У. А. Близнюк, А. М. Черныш

(кафедра физики ускорителей высоких энергий)

Предложена гемодинамическая модель кровотока, позволяющая проанализировать изменение гемодинамических параметров в микрососудистом русле, а также модель диффузионно-фильтрационного синергизма. На базе математической модели обсуждаются возможные механизмы нарушений гемодинамических параметров, а также нарушения газообмена в системе кровь–ткань при повреждении ультраструктуры капиллярной стенки.

Импульсное электрическое поле высокой напряженности, используемое при дефибрилляции, может вызывать разрыв мембраны кардиомиоцитов и формировать в ней поры. Механизм возникновения пор в клетках миокарда связывают с резким изменением мембранного потенциала, приводящего к ее пробое [1–3]. При дефибрилляции происходят необратимые структурные нарушения. Сильное импульсное электрическое поле вызывает необратимые изменения в плазматической мембране клетки и мембран ее органелл, что приводит к гибели клетки. Необратимые структурные повреждения происходят и на тканевом уровне, например, в системе мелких коронарных сосудов, а также в мышечных тканях скелетной мускулатуры, подвергающихся действию высоковольтных разрядов дефибриллятора. В литературе описаны случаи возникновения некроза в сердечной и скелетной мышцах в результате повторных дефибрилляций, дальнейшее развитие тромбоза коронарных сосудов и как следствие — летальный исход [4]. Очевидно, что подобные процессы сопровождаются нарушениями тканевого обмена, порождающими отеки и провоцирующими развитие тромбозов. Аналогичные эффекты возникают в сердечной и скелетной мышцах и при действии иных физических факторов, например при действии ионизирующего излучения или комбинированном воздействии электрического поля и ускоренных пучков электронов [5]. При всех этих воздействиях основным запускающим механизмом патогенеза является увеличение проницаемости мембран клеток и капиллярных стенок в миокарде и, как следствие, возникновение нарушения обмена веществ между кровью и тканями. В настоящей работе на базе математической модели обсуждаются возможные механизмы нарушений гемодинамических параметров в системе кровь–ткань и вызванные этими изменениями патологии тканевого обмена.

1. Метод исследования

Основным методом исследования в данной работе является метод математического моделирования. Известно, что при внешнем воздействии возрастает проницаемость биологических мембран, капиллярной стенки. Это изменение проницаемости может

быть следствием целого ряда физико-химических и биохимических факторов, протекающих параллельно. Так как невозможно установить единый численный критерий оценки проницаемости, то для количественного описания изменения данной величины ее можно свести к плотности пор на поверхности капиллярной стенки и их размерам. Считается, что основными физическими механизмами газообмена являются: транкапиллярный диффузионный обмен молекулами, обусловленный различием концентраций этих молекул по разные стороны стенок сосудов, и фильтрационно-реабсорбционный механизм — движение жидкости через поры в капиллярной стенке под действием градиента давления [6]. Рассмотрим, каким образом структурные повреждения влияют на транспорт веществ между кровью и тканями.

2. Фильтрационно-диффузионные процессы в капилляре

Рассмотрим простейшую модель цилиндрического капилляра, в стенке которого имеются гидравлические поры. В основу модели положен закон Пуазейля. Согласно теории Старлинга, движение плазмы через стенку капилляра определяется результирующими гидростатическим и онкотическим давлениями [6]. В результате гидростатическое давление линейно падает вдоль капилляра. Однако, как показано в работе [7], распределение давления вдоль капилляра в общем случае является нелинейным:

$$P(x) = \frac{-(P_b - P_0) + (P_a - P_0)e^{-L/\lambda}}{e^{-L/\lambda} - e^{L/\lambda}} e^{x/\lambda} + \frac{(P_b - P_0) - (P_a - P_0)e^{L/\lambda}}{e^{-L/\lambda} - e^{L/\lambda}} e^{-x/\lambda} + P_0. \quad (1)$$

Давление $P(x) = P_a(x) - P_b(x)$, где P_a — гидростатическое давление плазмы в капилляре, P_b — аналогичное в плазме. Давление P_0 — результирующее онкотическое давление, определяемое разностью концентраций белка в плазме крови и в межклеточной жидкости. Выражение (1) является решением уравнений, описывающих движение плазмы вдоль

капилляра и через поры в его стенке:

$$Q(x) = -\frac{1}{W} \frac{dP(x)}{dx}, \quad q(x) = \frac{P(x) - P_0}{w},$$

$$\left(W = \frac{8\eta}{\pi R^4}, w = \frac{4\eta l}{\pi^2 r^4 R n} \right),$$

где $Q(x)$ — объемная скорость движения плазмы вдоль капилляра, W — гидравлическое сопротивление капилляра единичной длины, R — радиус капилляра, q — объемная скорость движения плазмы через поры, l — длина поры, r — ее радиус, n — количество пор на единицу площади капиллярной стенки. Величина $\lambda = \sqrt{w/W}$ в выражении (1). В модели учитывается, что гидравлическое давление межклеточной жидкости может зависеть от объемной скорости поступления туда плазмы. Также учтено изменение разности онкотического давления жидкости (в связи с выходом белка из плазмы в интерстициальное пространство). Для нормальных физиологических состояний (диаметр пор капилляров скелетной мышцы 10–30 нм и плотность пор около 10^{12} м^{-2} , зависимость $q(x)$ — линейная ($P(x) \sim q(x)$) (рис. 1, кривая А).

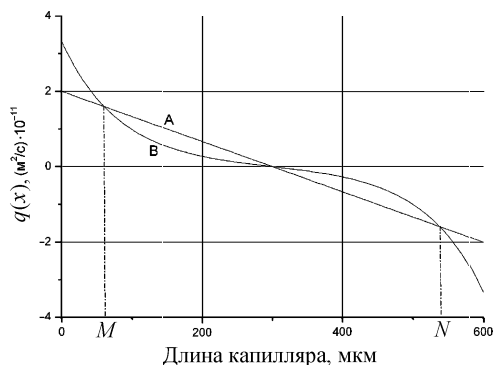


Рис. 1. Распределение объемной скорости движения плазмы $q(x)$ через поры вдоль длины капилляра для различного радиуса пор (кривая А: $r = 30 \text{ нм}$, $n = 1.3 \cdot 10^{12} \text{ м}^{-2}$; кривая В: $r = 80 \text{ нм}$; $P_a = 28.4 \text{ мм рт. ст.}$, $P_b = 12 \text{ мм рт. ст.}$, $P_0 = 20 \text{ мм рт. ст.}$, $L = 600 \text{ мкм}$, $l = 0.6 \text{ мкм}$, $R = 3 \text{ мкм}$, $n = 4 \cdot 10^{12} \text{ м}^{-2}$, $\eta = 0.0012 \text{ Па} \cdot \text{с}$)

Воздействие импульсного электрического поля при дефибриляции, а также ряд других физико-химических воздействий (ожоги, токсические вещества, ионизирующее излучение и др.) приводят к изменению проницаемости капиллярной стенки. Повышение проницаемости стенки капилляра можно при моделировании свести к увеличению диаметра пор и их количества. Произведенные нами расчеты показывают, что при увеличении диаметра пор и их количества $q(x)$ нелинейно падает с расстоянием (рис. 1, кривая В). Кривая В соответствует капилляру с поврежденной стенкой: радиус пор увеличился в 2.5 раза, их плотность увеличилась в 3 раза. Видно, что при повреждении капилляра в зоне между точками М и N протяженностью около 500 мкм (кривая В) скорость фильтрации становится меньше по сравнению с нормальными физиологическими

условиями (кривая А: на расстоянии 100 мкм от середины капилляра скорость фильтрации примерно в 2.4 раза меньше по сравнению с нормальными физиологическими условиями, на расстоянии 150 мкм — примерно в 1.8 раза). Зная распределение давления и скорости фильтрации вдоль капилляра, несложно рассчитать долю жидкости, оставшуюся в интерстициальном пространстве в результате фильтрации и реабсорбции. Расчеты показывают, что при увеличении диаметра пор и их количества происходит смещение фильтрационно-реабсорбционного равновесия и возникает тканевый отек.

3. Диффузия кислорода из эритроцитов в интерстициальное пространство

При анализе скорости снабжения ткани кислородом необходимо учитывать периодическое движение эритроцитов по капилляру. На рис. 2 показано движение двух фиксированных эритроцитов по капилляру в разные моменты времени. Для расчета концентрации кислорода в межклеточном пространстве упростим систему и рассмотрим характерные параметры процесса диффузии кислорода, поступающего от одного эритроцита. Допустим, эритроцит в данном фиксированном положении (положение 1 на рис. 2) выбрасывает $Q = 1.3 \cdot 10^{-13} \text{ мл}$ кислорода. Будем рассматривать задачу вычисления распределения концентрации кислорода в межклеточном пространстве как классическую задачу диффузии вещества от мгновенного точечного источника мощности Q в неограниченном пространстве с координатами (x, y, z) . В этих предположениях концентрация кислорода представляется формулой [8]:

$$C(x, y, z, t) = Q \left(\frac{1}{2\sqrt{\pi Dt}} \right)^3 e^{-\frac{x^2+y^2+z^2}{4Dt}},$$

начало координат находится на поверхности эритроцита. D — коэффициент диффузии. Рассмотрим

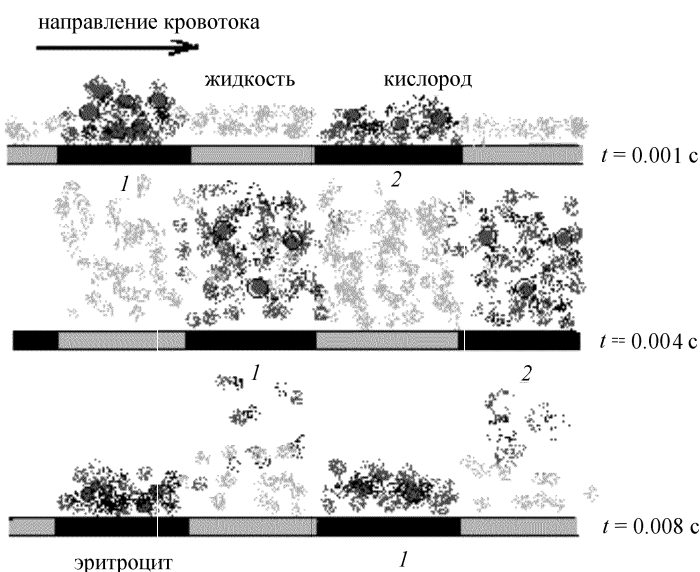


Рис. 2. Схематичное изображение движения двух фиксированных эритроцитов по капилляру в разные моменты времени (0.001 с, 0.004 с, 0.008 с)

точку с координатами $y = 0, z = 0, x$ — координата точки в направлении внешней нормали к капиллярной стенке. Для обычной молекулярной диффузии кислорода в жидкости коэффициент диффузии составляет около $D = 2.6 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$. На рис. 3 представлено распределение скорости диффузии кислорода $V(x)$ вдоль оси x для этого случая (кривая А) к моменту прихода в эту область следующего эритроцита (период движения эритроцитов по капилляру $T = 0.008 \text{ с}$). Величина V_0 — скорость поступления кислорода, необходимая для нормального питания ткани, $V_0 = 0.05 \text{ мл}/(\text{л} \cdot \text{с})$ [6].

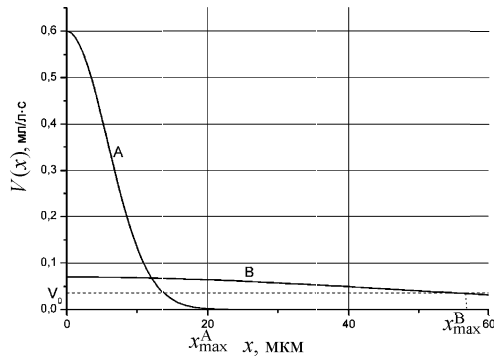


Рис. 3. Распределение скорости диффузии кислорода $V(x)$ вдоль оси x, V_0 — минимальный нормальный уровень скорости поступления кислорода (кривая А: $D = 2.6 \times 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$; кривая В: $D = 1.5 \cdot 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$)

Видно, что при молекулярной диффузии достаточная скорость питания будет только в клетках, расположенных на расстоянии $x_{\text{max}}^A < 20 \text{ мкм}$. Однако каждый капилляр должен питать вокруг себя ткань в радиусе 60–80 мкм. Отсюда можно сделать вывод, что значительные области ткани не получат кислорода в достаточной мере. Величина x_{max} , где еще обеспечивается достаточная скорость поступления кислорода, может быть оценена по формуле

$$x_{\text{max}} \leq 2 \sqrt{Dt \ln \left(\frac{Q}{V_0 t (2\sqrt{\pi Dt})^3} \right)}$$

Поскольку в данную точку капилляра эритроциты подходят периодически, то при анализе диффузии кислорода необходимо знать соотношение времени релаксации t_{relax} , когда концентрация кислорода достигнет в точке $x = 0$ почти исходного уровня $C \approx 0$ и периода движения эритроцитов T . Другими словами, эффективность диффузии определяется соотношением концентраций кислорода в эритроците и в близлежащей точке интерстициального пространства. Если к моменту прихода нового эритроцита концентрация кислорода в ткани будет большой, то поток вещества соответственно будет незначительным и выход кислорода из эритроцита в ткань будет неэффективным. Допустим, ткань к приходу последующего эритроцита должна очиститься до уровня 0.01% от начальной концентрации. Тогда можно вычислить время релаксации: $t_{\text{relax}} = \frac{1}{\pi D} \left(\frac{Q \cdot 10^4}{V_0} \right)^{2/3}$. Для молекулярной диффузии кислорода время t_{relax} составляет около

1 с, что во много раз больше периода движения эритроцита. Анализируя механизм молекулярной диффузии кислорода в межклеточном пространстве, можно сделать вывод, что сам по себе он не смог бы обеспечить эффективный газообмен между кровью и тканями. Однако, оставаясь в рамках принятой модели, можно развить представление о механизме переноса молекул кислорода, принимая во внимание фильтрацию воды, которая одновременно имеет место через стенку капилляра.

4. Диффузионно-фильтрационный синергизм как условие оптимального газообмена

Структурная организация эритроцитов в капилляре представлена следующим образом. Эритроциты в капилляре почти прилегают к его стенке и разделены столбиками плазмы, характерный размер которых почти такой же как у эритроцита (рис. 2). На один капилляр приходится около 100 эритроцитов и соответственно столько же столбиков плазмы. Из областей капилляра, где в данный момент находится плазма, происходит фильтрация раствора через поры в капиллярной стенке, а в этот же момент времени из соседних областей, где находятся эритроциты, кислород диффундирует из эритроцитов в ткань. Затем за счет движения эритроцитов по капилляру эти области меняются местами. Процесс периодически повторяется. В результате структурная организация способствует тому, что диффузия кислорода в межклеточном пространстве происходит в условиях локального перемешивания раствора. Микроциркуляция, возникающая за счет фильтрации раствора, способствует ускорению диффузии кислорода от капилляра к клеткам ткани. «Точкой пересечения» фильтрации и диффузии является зависимость эффективного коэффициента диффузии от объемной скорости движения раствора при фильтрации $D = f(q)$. С увеличением локальной скорости перемешивания раствора в приповерхностных к капилляру областях коэффициент диффузии возрастает. На рис. 3 кривая В соответствует скорости диффузии кислорода при $D = 1.5 \cdot 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$. Видно, что в этом случае область x_{max}^B , где обеспечивается необходимая для питания тканей скорость поступления кислорода, составляет уже 60 мкм, что соответствует характерному расстоянию, на котором каждый капилляр должен питать ткань вокруг себя: $x_{\text{max}} = x_{\text{sup}}$. Из рис. 4 также хорошо видно, что в условиях перемешивания (кривая В) x_{max}^B в несколько раз превышает соответствующее расстояние x_{max}^A при молекулярной диффузии (кривая А). Кроме того, видно, что через время, равное периоду движения эритроцитов, концентрация кислорода в непосредственной близости от капилляра почти равна нулю при диффузии в условиях микроперемешивания раствора, т.е. время релаксации составляет как раз около 0.008 с. Таким образом, имеет место совпадение характерного времени движения эритроцитов

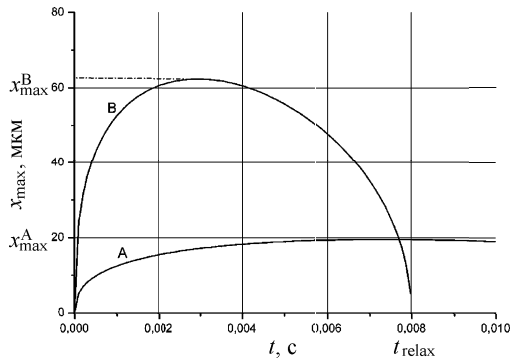


Рис. 4. Зависимость максимального диффузионного расстояния от времени диффузии кислорода $x_{\max}(t)$ (кривая А: $D = 2,6 \cdot 10^{-9} \text{ м}^2/\text{с}$; кривая В: $D = 1,5 \cdot 10^{-7} \text{ м}^2/\text{с}$)

и времени релаксации $t_{\text{relax}} = T$, что позволяет обеспечить эффективный выход кислорода из эритроцита в межклеточное пространство. При этом ткани почти постоянно получают необходимое количество кислорода. При молекулярной диффузии в это же время концентрация кислорода почти не изменилась бы, что во много раз снизило бы эффективность выхода кислорода из последующего эритроцита, приходящего в эту область, а следовательно, и интенсивность газообмена.

Таким образом, на основе модельной оценки видно, что диффузия кислорода должна происходить в условиях локального микроперемешивания межклеточной жидкости. Пространственно-временное согласование таких разнородных процессов как: 1) периодическое движение эритроцитов по капилляру, 2) фильтрация жидкости из капилляра в межклеточное пространство, 3) диффузия кислорода из эритроцита в межклеточное пространство позволяет обеспечить эффективный газообмен в системе кровь–ткань. Математическое моделирование фильтрационно-диффузионных процессов позволяет проанализировать ряд патологических проявлений. Возникающие в результате дефибрилляции или вследствие действия ионизирующего излучения структурные повреждения стенки капилляров, а также мембран клеток могут нарушить диффузионно-фильтрационный синергизм. Это локально изменяет топографию обмена веществ: в частности, из-за снижения скорости фильтрации (рис. 1) замедляется диффузия кислорода в межклеточной жидкости. Интенсивность питания тканей кислородом будет неоднородной вдоль капилляра (в центральной части капилляра интенсивность газообмена будет ниже по сравнению с интенсивностью возле его концов). Неоднородное распределение концентрации кислорода вдоль капилляра приведет к локальному нарушению питания тканей кислородом. На рис. 5 показана область MN вокруг капилляров (соответствует области MN на рис. 1), где имеет место недостаточное питание ткани кислородом. Видно, что концентрация кислорода (условно

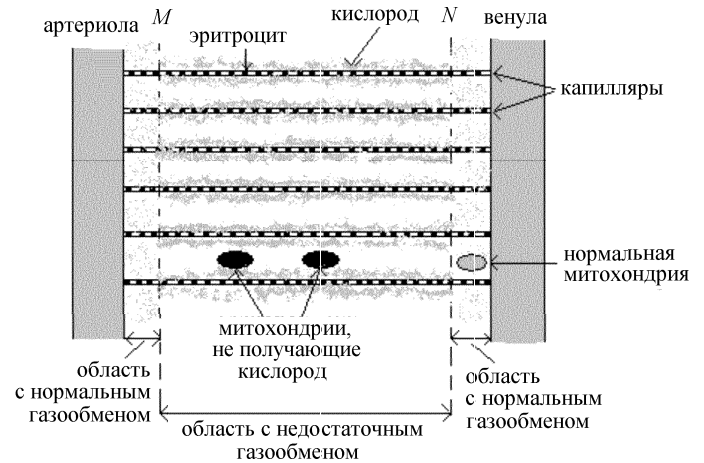


Рис. 5. Схематичное изображение неоднородного распределения питания тканей кислородом вследствие нарушения ультраструктуры капиллярной стенки, MN — область с недостаточным газообменом

обозначено точками) резко уменьшается с расстоянием от капилляра. Черным цветом условно показаны митохондрии клеток, не получающие кислорода, необходимого для их нормального функционирования. Это связано с нарушением микроциркуляции жидкости в центральной зоне капилляра (область MN на рис. 1) из-за увеличения проницаемости капиллярной стенки. Для сравнения показаны области нормального снабжения тканей кислородом вблизи концов капилляров. Данная модель позволяет проанализировать изменение гемодинамических параметров в микрососудистом русле, а также оценить эффективность газообмена при нарушении ультраструктуры капиллярной стенки.

Литература

1. Ashihara T., Yao T., Namba T. et al. // J. Cardiovasc. Electro-physiol. 2001. **12**, N 12. P. 1393.
2. Al-Khadra A., Nikolski V., Efimov I.R. // Circ. Res. 2000. **87**, N 9. P. 797.
3. DeBuin K.A., Krassowska W. // Ann. Biomed. Eng. 1998. **26**, N 4. P. 584.
4. Vogel U., Wanner T., Bultmann B. // Intensive Care Med. 1998. **24**, N 7. P. 743.
5. Козлова Е.К., Черняев А.П., Шведунов В.И. и др. // Препринт НИИЯФ МГУ 2002-29/713.
6. Шмидт Р., Тевс Г. // Физиология человека. Т. 2. М., 1996.
7. Kozlova E.K., Chernysh A.M., Matteys T.N. // Adv. Physiol. Educ. 2000. **23**, N 1. P. 32.
8. Тихонов А.Н., Самарский А.А. // Уравнения математической физики. М., 1999.
9. Kozlova E.K., Badicov V.I., Chernysh A.M. et al. // Adv. Physiol. Educ. 1997. **17**, N 1. P. 26.

Поступила в редакцию
19.09.03