



УДК 532.5;577.3;51-76

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ДИНАМИКИ ЛИМФАТИЧЕСКИХ СОСУДОВ В ПРОЦЕССЕ РАЗВИТИЯ РАКОВОЙ ОПУХОЛИ

Киреев В. Н., Солнышкина О. А., Урманчиев С. Ф.

Институт механики УНЦ РАН, Уфа

Аннотация. Представлена математическая модель течения вязкой жидкости (лимфы) в цилиндрическом лимфатическом сосуде с эластичными стенками. Транскапиллярный обмен описывается законом Старлинга. Численно исследуется зависимость среднего диаметра лимфатических сосудов, расположенных вблизи злокачественного новообразования, в зависимости от вязкости лимфы, проницаемости стенок сосудов, количества жидкости, образующейся в рассматриваемой области на различных стадиях рака молочной железы.

1. Введение

Проблема образования и развития метастаз (вторичных раковых опухолей) в лимфатических узлах является одной из ключевых проблем современной онкологии. Исследование изменений свойств лимфатических сосудов вблизи злокачественного новообразования необходимо для прогнозирования распространения раковых клеток по лимфатической системе.

Из экспериментальных клинических данных известно, что в области развития первичной опухоли происходят значительные изменения в лимфатической системе: повышается вязкость лимфы, образуются новые лимфатические капилляры, изменяются уже существующие сосуды (увеличивается проницаемость их стенок). Кроме того, из-за процессов, связанных с ростом опухоли, увеличивается количество жидкости в межклеточном про-

странстве. Всё это оказывает значительное влияние на лимфо-динамику и, как следствие, на перенос раковых клеток по лимфатическому руслу.

В данной работе представлена математическая модель течения вязкой жидкости (лимфы) в цилиндрическом лимфатическом сосуде, диаметр которого может увеличиваться под действием давления жидкости. Сквозь проницаемые стенки из окружающего межклеточного пространства в сосуд поступает жидкость. Среди многообразных механизмов переноса жидкости и макромолекул через полупроницаемую мембрану сосудистой стенки наибольшего внимания заслуживают фильтрация (вызывается гидростатическим градиентом давлений внутри и вне сосуда), диффузия (обеспечивается концентрационным градиентом давлений) и везикулярный транспорт (поддерживается физиологической активностью клеточных структур). Последний механизм в данной работе не рассматривается.

Принимается, что транскапиллярный обмен описывается законом Старлинга, согласно которому скорость течения жидкости через капиллярную стенку пропорциональна разности гидростатического и онкотического давлений в капилляре и ткани. Следует отметить, что гипотеза Старлинга была подтверждена экспериментами и до сих пор является основой представлений о транскапиллярном обмене веществ. Связь между деформацией эластичной оболочки сосуда и избыточным давлением внутри неё определяется моделью стандартного вязко-упругого тела.

Цель данной работы была поставлена совместно с д.м.н., профессором БГМУ Ганцевым Ш. Х. и заключается в математической проверке гипотезы об увеличении среднего диаметра лимфатических сосудов, расположенных вблизи злокачественного новообразования, в зависимости от вязкости лимфы, проницаемости стенок сосудов, количества жидкости, образующейся в рассматриваемой области на различных стадиях рака молочной железы.

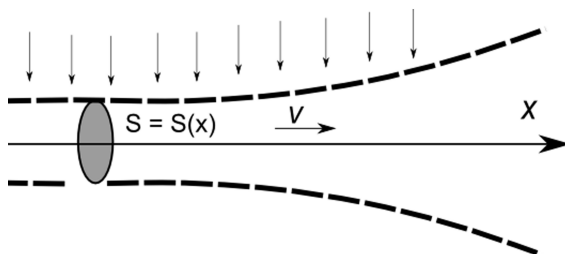


Рис. 1. Схематическое изображение лимфатического сосуда

2. Постановка задачи

В основе модели лежат следующие предположения.

Представим лимфатический сосуд в виде прямой эластичной трубки с гладкими стенками, сквозь которые происходит фильтрация жидкости из окружающей ткани (рис. 1). Течение внутри сосуда всюду направлено вдоль его оси, которая совпадает с направлением оси координат x .

Также полагаем, что импульс фильтрующейся жидкости пренебрежимо мал по сравнению с импульсом потока, что позволяет избежать введения дополнительного слагаемого в уравнении импульса. Кроме того, вводятся предположения о том, что фильтрационный поток равномерно распределён по поверхности канала, плотность лимфы постоянна, сечение сосуда остаётся круглым. Эластичность и влияние окружающего интерстициального пространства не учитывается.

В результате осреднения общих уравнений Навье-Стокса в плоскости перпендикулярной x , получена следующая модель течения сжимаемой вязкой среды по каналу переменного сечения:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t}(\rho S) + \frac{\partial}{\partial x}(\rho v S) &= J(S)\rho, \\ \frac{\partial}{\partial t}(\rho v S) + \frac{\partial}{\partial x}((\rho v^2 + p)S) &= p \frac{\partial S}{\partial x} - f(v), \end{aligned} \quad (1)$$

где $J(S)$ — объемный расход жидкости через стенки на единицу длины; $v(x)$ — средняя по сечению скорость; p — давление внут-

ри сосуда; ρ — плотность лимфы; $S(x)$ — площадь поперечного сечения сосуда. Слагаемое $p \frac{\partial S}{\partial x}$ представляет собой силу реакции стенок сосуда, $f(v) = \lambda \mu v$ — потери напора на вязкое трение, где λ — коэффициент гидравлического трения; μ — вязкость лимфы.

Для получения замкнутой системы уравнений необходимо задать связь между деформацией эластичной оболочки сосуда и избыточным давлением внутри него (в случае небольших деформаций эта связь определяется законом Гука).

Уравнение состояния для рассматриваемой задачи имеет вид

$$p(S) = p_0 + E \cdot \left(\frac{S - S_0}{S_0} \right), \quad (2)$$

где E — модуль Юнга; p_0 — начальное давление внутри сосуда; S_0 — начальная площадь поперечного сечения сосуда.

Транскапиллярный обмен описывается законом Старлинга [1], согласно которому скорость течения жидкости через капиллярную стенку пропорциональна разнице гидростатического и онкотического давлений в кровеносном капилляре и в ткани. Процессы транскапиллярного обмена жидкости в соответствии с уравнением Старлинга определяется силами, действующими в области капилляров, которое можно выразить формулой:

$$\begin{aligned} Q_k &= k_{fk} (\Delta P_{ct} - k_{oc} \Delta q_{ct}), \\ Q_l &= k_{fl} (\Delta P_{tl} - k_{ol} \Delta q_{tl}), \end{aligned} \quad (3)$$

где Q_k — объем фильтрата, проходящего через стенки кровеносных капилляров; k_{fk} — коэффициент фильтрации кровеносных капилляров; ΔP_{ct} — разница капиллярного (p_c) и тканевого (p_t) гидростатического давлений; k_{oc} — коэффициент ограничения проницаемости белка через стенку кровеносного капилляра (диапазон от 0 — ограничения нет, до 1 — полное непрохождение); Δq_{ct} — разница коллоидно-осмотического давления плазмы (q_c) и тканей (q_t); Q_l — объем фильтрата, проходящего из

тканей в лимфатические капилляры; k_{fl} — коэффициент фильтрации стенки лимфатического капилляра; ΔP_{tl} — разница тканевого (p_t) и эндолимфатического (p_l) гидростатического давлений; k_{ol} — коэффициент ограничения проницаемости белка через стенку лимфатического капилляра (диапазон от 0 — ограничения нет, до 1 — полное непрохождение); Δq_{tl} — разница тканевого (q_t) и эндолимфатического (q_l) коллоидно-осмотического давлений.

Исходя из результатов клинических исследований, можно утверждать, что с увеличением стадии рака повышается коэффициент проницаемости капилляров. Х. Х. Айнсоном разработана методика определения избирательной проницаемости:

$$K = \frac{L_a \cdot V_g}{V_a \cdot L_g}, \quad (4)$$

где K — константа избирательной проницаемости сосуда, которая соответствует коэффициенту фильтрации (k_{ol}); L_a, L_g — альбумины и у-глобулины лимфы; V_a, V_g — альбумины и у-глобулины крови.

Повышение коэффициента проницаемости лимфатических капилляров ведет к увеличению онкотического и осмотического давлений в межтканевой жидкости и, как следствие, вызывает увеличение переноса воды в лимфатический сосуд. Количество образованной лимфы (Q_l) определяется объемом фильтрата (Q_k), проходящего через стенки кровеносных капилляров. Если в норме Q_l и Q_k постоянные величины, то при раке наблюдается изменение их объема в результате усиленного образования межтканевой жидкости.

При сопоставлении формул (2) и (3) можно определить

$$Q_k = k_{fk} \left(\Delta P_{tl} - \frac{L_a \cdot V_g}{V_a \cdot L_g} \Delta q_{tl} \right). \quad (5)$$

Таким образом, формула для расчёта объёмного расхода жидкости через стенку сосуда на единицу длины будет иметь вид

$$J(S) = 2\sqrt{pi \cdot S} \cdot k_{fl} ((p_t - p(S)) - K \Delta q_{il}) . \quad (6)$$

Задача решалась со следующими начальными и граничными условиями:

$$\begin{aligned} S|_{t=0} &= S_0, \quad v|_{t=0} = v_0 \\ \frac{\partial S}{\partial x}|_{x=0} &= 0, \quad \frac{\partial S}{\partial x}|_{x=L} = 0, \\ Q|_{x=0} &= Q_0, \quad \frac{\partial Q}{\partial x}|_{x=L} = 0, \quad Q = S \cdot v. \end{aligned} \quad (7)$$

3. Результаты численного моделирования

Решение задачи получено численно с использованием 2-х шагового метода Лакса-Веддроффа и Рунге-Кутты 4-го порядка.

Расчёты проводились с использованием параметров и их качественных изменений в зависимости от стадии рака. Данные получены из клинических наблюдений (предоставленные онкологическим центром г. Уфы) и из справочной литературы (табл. 1).

Таблица 1. Параметры задачи

Стадия	0	1	2	3	4
p_t (Па)	1060	1260	1400	1520	1680
μ (Па·с)	$1,6 \cdot 10^3$	$1,69 \cdot 10^3$	$1,72 \cdot 10^3$	$1,96 \cdot 10^3$	$2,15 \cdot 10^3$
k_{fl} (м/Па·с)	$1 \cdot 10^{-9}$	$1,5 \cdot 10^{-9}$	$2 \cdot 10^{-9}$	$2,5 \cdot 10^{-9}$	$3 \cdot 10^{-9}$
K (Па)	0,72	0,685	0,604	0,45	0,43
q_t (Па)	1330	1280	1260	1240	1220
q_l (Па)	1250	1220	1210	1200	1180

Таким образом, в результате численной реализации модели (1)–(2) получены следующие зависимости среднего диаметра лимфатических сосудов (рис. 2) и объёмного расхода жидкости за единицу времени (рис. 3) от стадии рака молочной железы.

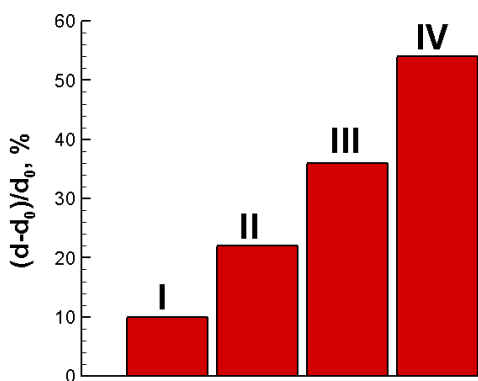


Рис. 2. Зависимость среднего диаметра лимфатических сосудов от стадии рака молочной железы

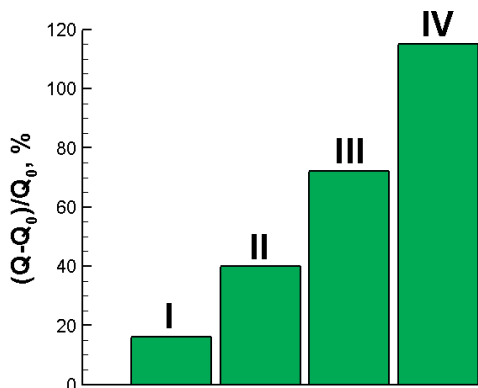


Рис. 3. Зависимость объёмного расхода жидкости за единицу времени от стадии рака молочной железы

4. Заключение

В данной работе построена математическая модель течения вязкой жидкости (лимфы) в цилиндрическом лимфатическом сосуде с эластичными стенками. Исследована динамика сосуда при различных параметрах задачи. Выявлены ключевые факторы, влияющие на изменение характеристик лимфатического русла, которые определяют особенности механизма лимфогенного метастазирования.

В результате численного исследования модели показано увеличение среднего диаметра лимфатических сосудов и увеличение объёмного расхода жидкости в сосуде за единицу времени при увеличении стадии рака молочной железы. Полученные результаты подтверждают клинические наблюдения профессора Башкирского государственного медицинского университета Ганцева Ш. Х.

Список литературы

- [1] Бородин Ю. И., Сапин М. Р., Этинген Л. Е. и др. Общая анатомия лимфатической системы. Новосибирск: Наука, 1990. 243 с.
- [2] Волобуев А. Н. Течение жидкости в трубках с эластичными стенками // Успехи физических наук. 1995. Т. 165, № 2. С. 177–186.
- [3] Любимов Г. А. О гидродинамических постановках задач физиологии и медицины // МЖГ. 1982. № 2. С. 48–61.
- [4] Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения // М.: Мир, 1981. 624 с.
- [5] Моисеева И. Н. Фильтрация через стенку капилляра // Механика полимеров. 1975. № 5. С. 895–900.