

*На правах рукописи*

*Симаков Сергей Сергеевич*

**Численное моделирование сердечно-сосудистой  
и дыхательной систем организма человека с  
учетом их взаимодействия**

Специальность 05.13.18 —  
Математическое моделирование, численные методы  
и комплексы программ

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата физико-математических наук

Москва — 2006

Работа выполнена на кафедре вычислительной математики Московского физико-технического института (государственного университета).

Научный руководитель: член-корреспондент РАН,  
доктор физико-математических наук,  
профессор  
ХОЛОДОВ Александр Сергеевич

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук  
ГУРИЯ Георгий Теодорович  
кандидат физико-математических наук  
доцент  
МУХИН Сергей Иванович

Ведущая организация: Институт Вычислительной Математики РАН

Защита состоится « 01 » декабря 2006 года в 10<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета К 212.156.02 при Московском физико-техническом институте (государственном университете) по адресу: 141700, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, ауд. 903 КПМ.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского физико-технического института (государственного университета).

Автореферат разослан « 26 » октября 2006 года.

Учёный секретарь диссертационного совета К 212.156.02,  
кандидат физико-математических наук

Федько О. С.

# **Общая характеристика работы**

## **Актуальность темы**

Рассматривается задача численного моделирования функционирования замкнутой сердечно-сосудистой и дыхательной систем организма человека с учетом их взаимодействия и переноса веществ. Эта задача является актуальной, поскольку болезни, связанные с нарушением функции сердечно-сосудистой системы, уверенно лидируют среди главных причин смертности во всем мире. В дополнении к этому, несмотря на активную деятельность организаций по защите окружающей среды, усиливается влияние на организм человека антропогенных факторов. Эти факторы могут проявляться как в виде внешних механических воздействий (интенсивные шумы, вибрации и т.п.), так и в виде локальных изменений условий среды обитания (изменение состава вдыхаемого воздуха и др.). Они могут носить как преднамеренный так и случайный характер. Таким образом, для снижения рисков и повышения жизнеспособности, следует принимать во внимание и прогнозировать последствия внешних воздействий на организм человека.

Еще одним важным аспектом рассматриваемой задачи является проблема прогнозирования хода хирургических операций и их последствий, а также введения в организм различных фармакологических препаратов, не всегда полезных для организма в целом. При этом необходимо учитывать индивидуальные анатомические, возрастные и другие особенности конкретного пациента.

Об активном развитии и большом интересе научной общественности к рассматриваемой теме говорит также тот факт, что ежегодно проводится несколько крупных международных конференций по биомеханике и вычислительной физиологии. При этом, как правило, почти половина докладов посвящена вопросам, связанным с моделями кровотока, дыхания и транспорта веществ в организме человека.

## **Цель работы**

Целью работы является математическое моделирование процессов, протекающих в сердечно-сосудистой и дыхательной системах организма человека с учетом их взаимодействия. Численно исследуются механические свойства этих систем, их поведение при наличии патологических изменений и внешних воздействий, процессы переноса веществ.

## **Научная и практическая ценность работы**

Результаты работы представляют весьма обширный интерес как для практических приложений в физиологии и медицине, так и для теоретических исследо-

ваний, включающих дальнейшее развитие модели и интеграцию ее с моделями других систем организма человека.

Разработанный программный комплекс может в дальнейшем использоваться для планирования хирургических операций (структурные и функциональные изменения сосудистой сети: шунты, искусственные сосуды, временное пережатие сосудов) и прогнозирования их последствий (потери крови, изменения в гемодинамике); планирования лечения фармакологическими препаратами; анализа жизнеспособности организма в различных неблагоприятных условиях окружающей среды (интенсивные вибрационные воздействия, аспирация ядовитых газов); создания новых методик лечения и диагностики (артериальные инъекции при онкологических заболеваниях, резонансные воздействия на сердце при фибрилляции желудочков, диагностика сердечных заболеваний по ретинальному кровообращению и др.).

Объединение разработанной модели с моделями микроциркуляции, водного баланса и пищеварения может в дальнейшем быть использовано для построения комплексной модели организма, учитывающей более полно внешние воздействия и механизмы внутренних взаимодействий различных систем организма. С помощью разработанного программного комплекса возможно так же построение моделей организмов других млекопитающих.

Разработанная методика проведения вычислений и архитектура программного комплекса могут послужить основой для разработки численной реализации других сетевых моделей в таких областях, как: интенсивное дорожное движение, электрические сети, наводнения и распространение загрязнений по рекам, динамические нагрузки сложных стержневых конструкций, распространение информации в компьютерных сетях.

## **Научная новизна**

1. Построены несимметричная замкнутая динамическая модель кровотока и несимметричная динамическая модель трахейно-бронхиального дерева с учетом взаимодействия между ними.
2. Предложена многокомпонентная модель альвеолярного объема легких.
3. Произведена оценка резонансных частот желудочков сердца и альвеолярного объема легких.
4. Проведено численное исследование кровопотери, переноса веществ и влияния акустических воздействий на организм человека.

## Апробация результатов работы

Материалы, отражающие содержание диссертационной работы, опубликованы в [1–13]. В работах, опубликованных в соавторстве, автору принадлежит более 60% материала, в частности связанного с проведением обзора источников по теме работ, формулировкой допущений и предположений, лежащих в основе используемых математических моделей, а также с изложением результатов проведенных автором вычислительных экспериментов. Результаты диссертации обсуждались и получили одобрение специалистов на следующих научных конференциях:

- 5<sup>th</sup> World Congress on Biomechanics (Munich, Germany, 2006),
- III European Conference on Computational Mechanics (Lisbon, Portugal, 2006),
- XLVIII и XLVII Научной конференции МФТИ: Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук (Долгопрудный 2004, 2005),
- Международная научная конференция “Современные информационные и телемедицинские технологии для здравоохранения” (Минск, Беларусь, 2005),
- II International Conference on Computational Bioengineering (Lisbon, Portugal, 2005),
- ASME Summer Bioengineering Conference 2005 and 2006 (Vail, CO and Amelia Island, FL, USA, 2005, 2006),
- 14<sup>th</sup> Conference of European Society of Biomechanics ('s-Hertogenbosch, Netherlands, 2004).

## Структура и объем диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, списка использованных источников. Диссертация изложена на 115 страницах, содержит 42 рисунка, 7 таблиц и 112 наименований в списке использованных источников.

## Содержание работы

**Во введении** обсуждается актуальность темы диссертации, описывается научная и практическая ценность работы, а также указывается, в чем состоит ее научная новизна.

**В первой главе** рассматривается обзор исторического развития представлений о сердечно-сосудистой и дыхательной системах человека. Приводятся основные положения некоторых моделей, наиболее широко используемых в современной вычислительной физиологии. Упоминается простейшая двухэлементная модель аортальной компрессионной камеры и общая постановка задачи о кровотоке в сосуде с использованием подхода “взаимодействие жидкость-стенка”. Рассматриваются подходы к моделированию структуры сети кровеносных сосудов и трахейно-бронхиального дерева. Внимание уделяется моделям сердца и дыхательной системы.

**Во второй главе** рассматривается постановка задачи о глобальном кровотоке в сосудистой сети. В начале главы рассматривается одномерная постановка задачи о динамике кровотока в крупном сосуде и обсуждаются различные типы уравнений, описывающих упругие свойства стенок сосудов (“уравнения состояния”). В результате предлагается использовать следующую систему уравнений:

$$\partial S_k / \partial t + \partial (S_k u_k) / \partial x = \varphi_k(t, x, S_k, u_k, \chi_{ki}) \quad (1)$$

$$\partial u_k / \partial t + \partial (u^2 / 2 + p_k / \rho) / \partial x = \psi_k(t, x, S_k, u_k, \chi_{ki}) \quad (2)$$

$$p_k(S_k) - p_{*k} = \rho c_{0k}^2 f_k(S_k), \quad (3)$$

где

$$f_k(S_k) = \begin{cases} \exp(S_k / \bar{S}_k - 1), & S_k > \bar{S}_k \\ \ln(S_k / \bar{S}_k), & S_k \leq \bar{S}_k \end{cases}. \quad (4)$$

Здесь  $t$  — время;  $x$  — координата по длине сосуда, отсчитываемая от точки сопряжения с сосудами младших поколений (от сопряжения с сердцем);  $\rho$  — плотность крови;  $k$  — номер сосуда;  $S_k(t, x)$  — площадь поперечного сечения сосуда;  $u_k(t, x)$  — линейная скорость потока, осредненная по поперечному сечению;  $p_k$  — разность между давлением в сосуде и давлением в окружающей среде (атмосферным давлением);  $\varphi_k$  — сток или приток крови;  $\psi_k$  — воздействие внешних сил (гравитация, трение и др.);  $\chi_{ki}$  — набор параметров, описывающих воздействие с индексом  $i$  на трубку с индексом  $k$ . Вязкое трение учитывалось как:

$$\psi_k = -16\mu u_k \eta(\tilde{S}_k) / (\tilde{S}_k d_k^2) \quad (5)$$

где  $\tilde{S}_k = S_k / \bar{S}_k$ ;  $d_k$  — диаметр трубки;  $\mu$  — коэффициент вязкости;

$$\eta(\tilde{S}_k) = \begin{cases} 2, & \tilde{S}_k > 1 \\ \tilde{S}_k + 1/\tilde{S}_k, & \tilde{S}_k \leq 1 \end{cases}.$$

Поскольку в норме динамика кровотока представляет собой периодический пульсирующий поток, то начальные условия в каждой из рассматриваемых эластичных трубок могут быть выбраны из физиологически корректного для них

диапазона достаточно произвольно:

$$S_k(0, x) = \bar{S}_k, u_k(0, x) = 0 \quad (6)$$

где  $\bar{S}_k$  — значение поперечного сечения трубки, соответствующее ее ненапряженному состоянию. При таком выборе начальных условий требуется произвести расчет нескольких сердечных и дыхательных циклов. После этого, при отсутствии внешних воздействий, во всех трубках устанавливается периодический режим течения среды, соответствующий норме. Эти распределения могут использоваться в качестве начальных условий для проведения вычислительных экспериментов.

Отмечается, что граничные условия для уравнений (1), (2) должны ставиться с учетом поведения характеристических кривых на границе области интегрирования: в любой момент времени из рассматриваемого промежутка, число краевых условий в каждой точке границы должно соответствовать числу характеристических кривых покидающих область в этой точке. Одновременно с этим должны выполняться условия, накладываемые уравнениями характеристических кривых, идущих внутрь области (условия совместности).

Принимая обозначения:

$$\mathbf{V}_k = \{S_k, u_k\}, \mathbf{F}_k = \{S_k u_k, u_k^2/2 + p_k/\rho\}, \mathbf{g}_k = \{\varphi_k, \psi_k\} \quad (7)$$

запишем уравнения (1),(2) в дивергентной форме:

$$\partial \mathbf{V}_k / \partial t + \partial \mathbf{F}_k(\mathbf{V}_k) / \partial x = \mathbf{g}_k. \quad (8)$$

Умножая теперь (8) скалярно на левые собственные вектора  $\boldsymbol{\omega}_{ki}$  ( $i = 1, 2$ ) матрицы Якоби  $\mathbf{A}_k = \partial \mathbf{F}_k / \partial \mathbf{V}_k$ , получим характеристический вид (1),(2):

$$\boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot (d\mathbf{V}_k/dt)_i = \boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot (\partial \mathbf{V}_k / \partial t + \lambda_{ki} \partial \mathbf{V}_k / \partial x) = \boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot \mathbf{g}_k, i = 1, 2 \quad (9)$$

где  $\lambda_{ki}$  — собственные числа матрицы  $\mathbf{A}_k$ ;  $(d\mathbf{V}_k/dt)_i$  — полная производная вдоль  $i$  — ой характеристической кривой.

Используя (7), (4), (22) найдем конкретные выражения для  $\mathbf{A}_k$ ,  $\lambda_{ki}$  и  $\boldsymbol{\omega}_{ki}$ . Прежде всего, по определению:

$$\mathbf{A}_k = \begin{pmatrix} u_k & S_k \\ \frac{1}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k} & u_k \end{pmatrix}. \quad (10)$$

Собственные числа  $\lambda_{ki}$  определяются из уравнения:

$$\det(\mathbf{A}_k - \lambda_k \mathbf{E}) = 0,$$

где  $\mathbf{E}$  — единичная матрица. Решение этого уравнения дает:

$$\lambda_{ki} = u_k + (-1)^i \sqrt{\frac{S_k}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}}, i = 1, 2. \quad (11)$$

Из (4) следует, что для кровеносных сосудов:

$$\frac{\partial f_k}{\partial S_k} = \begin{cases} (1/\bar{S}_k) \exp(S_k/\bar{S}_k - 1), & S_k > \bar{S}_k \\ 1/S_k, & S_k \leq \bar{S}_k \end{cases}, \quad i = 1, 2$$

и, таким образом:

$$\lambda_{ki} = \begin{cases} u_k + (-1)^i c_{0k} \sqrt{(S_k/\bar{S}_k) \exp(S_k/\bar{S}_k - 1)}, & S_k > \bar{S}_k \\ u_k + (-1)^i c_{0k}, & S_k \leq \bar{S}_k \end{cases}, \quad i = 1, 2.$$

Левые собственные вектора  $\omega_{ki}$  с точностью до постоянного множителя определяются из уравнения:

$$\omega_{ki} \cdot (A_k - \lambda_{ki} E) = 0, \quad i = 1, 2,$$

и, следовательно, можно выбрать, например:

$$\omega_{ki} = \left\{ \sqrt{\frac{1}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}}, (-1)^i \sqrt{S_k} \right\}, \quad i = 1, 2, \quad (12)$$

или, с учетом (4)

$$\omega_{ki} = \begin{cases} \left\{ c_{0k} \sqrt{(1/\bar{S}_k) \exp(S_k/\bar{S}_k - 1)}, (-1)^i \sqrt{S_k} \right\}, & S_k > \bar{S}_k \\ \left\{ c_{0k}, (-1)^i S_k \right\}, & S_k \leq \bar{S}_k \end{cases}, \quad i = 1, 2.$$

Здесь во втором случае произведена нормировка вектора на  $\sqrt{S_k}$ .

Величина  $c_k = \sqrt{\frac{S_k}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}}$  из (11) имеет физический смысл местной скорости звука. При этом, во всех отделах кровеносной системы в норме и при большинстве патологий выполняется условие  $u_k < c_k$ . При таком режиме течения, как следует из (11), в каждой точке рассматриваемой области в любой момент времени одна из характеристических кривых имеет положительный наклон, а вторая — отрицательный. Таким образом, при постановке краевых условий необходимо задать лишь одно условие на входе и на выходе из эластичной трубки. Одновременно с этим условием должно выполняться (9) при  $i = 2$ , если рассматривается вход в сосуд, и (9) при  $i = 1$ , если рассматривается выход из него.

В сосудистом русле существуют различные способы стыковки сосудов между собой. К ним относятся ветвления артерий (бифуркации), слияние артерий (анастомозы) и слияния вен. Все эти виды стыковки можно представить, как соединение нескольких сосудов с некоторой узловой точкой, проходя через которую кровь перераспределяется между сосудами в соответствии с их свойствами и динамикой кровотока в них.



Реальный поток в области стыковки эластичных трубок имеет весьма сложную структуру. Для его корректного описания необходимо использовать модель, основанную, по крайней мере, на двумерном описании кровотока в области бифуркации. Однако в рамках глобальной модели, рассматривающей динамику дыхания и кровотока во всем организме, такой подход приводит к резкому увеличению вычислительных ресурсов, необходимых для расчета хотя бы нескольких сердечных и дыхательных циклов, поскольку количество рассматриваемых областей стыковок может достигать до нескольких тысяч.

Будем далее считать, что размеры областей стыковок трубок имеют тот же порядок, что и диаметр наибольшей из трубок, входящих или выходящих из этой области. В свою очередь, как уже отмечалось ранее, отношение диаметра трубки к ее длине является малой величиной:

$$d_k/L_k \ll 1.$$

Будем считать, что при втекании или вытекании из области стыковки поток преодолевает гидродинамическое сопротивление  $R_k^l$ , приводящее к перепаду давлений между концом входящей (или началом исходящей) трубки и узловой точкой. Здесь  $k$  — номер трубки,  $l$  — номер области стыковки. Такая зависимость может быть выражена законом Пуазейля:

$$p_k(S_k(t, \tilde{x}_k)) - p_l(t) = \varepsilon_k R_k^l S_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k), k = k_1, k_2, \dots, k_M \quad (13)$$

где  $k_1, k_2, \dots, k_M$  — номера входящих или исходящих из области стыковки трубок,  $p_l(t)$  — давление в узловой точке; если  $k$ -ая трубка выходит из области стыковки, то  $\tilde{x}_k = 0, \varepsilon_k = -1$ , в противном случае  $\tilde{x}_k = L_k, \varepsilon_k = +1$ , где  $L_k$  — длина трубки.

Более точный подход должен использовать предельные соотношения из (1) и (2) для каждой области стыковки. Они могут быть вычислены с использованием уравнения Бернулли. Соответствующие численные эксперименты были проведены и их результаты показали, что влияние членов, пропорциональных квадрату скорости, малы по сравнению с членами, пропорциональными давлению.

Количество уравнений в (13) равно количеству трубок, входящих и исходящих из узловой точки. Однако в них еще участвует  $p_l(t)$  и, для замыкания системы уравнений в узле, необходимо дополнительное соотношение. Его можно получить основываясь на равенстве втекающего и вытекающего из узла потоков:

$$\sum_{k=k_1, k_2, \dots, k_M} \varepsilon_k S_k(t, \tilde{x}) u_k(t, \tilde{x}) = 0 \quad (14)$$

Таким образом, в каждой области стыковки уравнения для потока в эластичной трубке (1)-(3) связаны между собой краевыми условиями, образующими

систему уравнений (13),(14). При этом, для каждого  $k_i$ , ( $i = 1, M$ ) в эту систему должно быть включено (9) при  $i = 2$ , если трубка  $k_i$  выходит из узловой точки и при  $i = 1$ , в противном случае.

Сети артерий и вен большого и малого кругов кровообращения соединяются между собой через сеть мелких сосудов (артериол, венул, капилляров) составляющих зону микроциркуляции. Для динамики кровотока существенно, что микрососудистое русло обладает гидродинамическим сопротивлением, которое обеспечивает перепад давления около 60 мм. рт. ст. в большом круге и около 5 мм. рт. ст. в малом круге. Такой перепад может быть обеспечен при использовании закона Пуазейля (13) с соответствующим значением коэффициента гидродинамического сопротивления, что эквивалентно закону фильтрации Дарси. Таким образом, с необходимой для данной работы точностью можно полагать, что отдельные области микрососудистого русла эквивалентны областям стыковки сосудов соответствующих артериальных и венозных отделов.

Далее во второй главе рассматривается динамическая модель четырехкамерного сердца и граничные условия, необходимые для ее объединения с распределенной моделью. Предлагается считать, что каждой камере сердца соответствует сферический резервуар с эластичными стенками, обладающими массой и характеризующимися инерционностью. Резервуары соединяются между собой жесткими, нерастяжимыми, короткими проточными каналами, которые характеризуются гидродинамическим сопротивлением. Отдельные камеры могут иметь дополнительные соединительные каналы соответствующие межпредсердным и межжелудочковым дефектам (рис. 1).

Сердечный цикл условно можно разделить на несколько стадий: изоволюметрическое сжатие желудочков, изгнание, изоволюметрическое расслабление желудочков, наполнение. Первая и третья фаза характеризуются тем, что артериальные и венозные отверстия обоих желудочков перекрыты соответствующими клапанами:

$$Q_{51} = 0, Q_{62} = 0, Q_{14} = 0, Q_{23} = 0,$$

во время второй фазы закрыты атриовентрикулярные клапаны:

$$Q_{14} = 0, Q_{23} = 0,$$

а во время четвертой — аортальные:

$$Q_{51} = 0, Q_{62} = 0.$$

где  $Q_{ij}$  — объемный кровоток между  $i$ -ой и  $j$ -ой камерами.

Предполагается, что все клапаны открываются и закрываются мгновенно, гидродинамическое сопротивление всех отверстий и камер постоянно, стенки

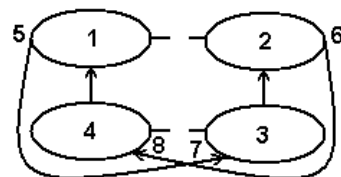


Рис. 1. Схема модели сердца.

камер однородны и равномерно растяжимы, при изоволюметрическом сжатии и расслаблении изменения в форме желудочков и длин волокон миокарда не учитываются.

Для описания работы сердца предлагается принять систему уравнений, состоящую из осредненных по объему уравнений для кровотока в камерах сердца:

$$I_j d^2 V_j / dt^2 + r_j dV_j / dt + V / c_j = p_j(t) - P_j^{ext}(t) \quad (15)$$

закона сохранения массы для каждой из камер:

$$dV_1 / dt = -Q_{51} + Q_{14} + Q_{12}; \quad (16)$$

$$dV_2 / dt = -Q_{62} + Q_{23} - Q_{12}; \quad (17)$$

$$dV_3 / dt = Q_{37} - Q_{23} + Q_{34}; \quad (18)$$

$$dV_4 / dt = Q_{48} - Q_{14} - Q_{34}, \quad (19)$$

широко используемом в физиологии закона Пуазейля для межкамерных протоков и входных и выходных отверстий:

$$Q_{ij} = \begin{cases} (p_j - p_i) / r_{ij}, & \text{если клапан открыт} \\ 0, & \text{если клапан закрыт} \end{cases} \quad (20)$$

Здесь  $j$  — индекс камеры,  $I_j$  и  $c_j$  — инерционность и растяжимость стенок камеры,  $r_j$  — гидродинамическое сопротивление камеры;  $p_j$  — давление в камере;  $V_j(t)$  — объем;  $P_j^{ext}(t)$  — задаваемая извне функция, определяющая внешнее давление, обусловленное сокращением мышц сердца, которая описывает систолу и диастолу ( $j = 1 \div 4$ );  $r_{ij}$  и  $Q_{ij}(t)$  — гидродинамическое сопротивление и кровотока в межкамерных каналах и во входных и выходных отверстиях ( $i, j$ ) (рис. 1);  $P_j$  — давление перед входами и за выходами из сердца ( $j = 5 \div 8$ ).

Считая, что каждое предсердие соединено лишь с одной веной, сечение которой равно сумме сечений всех вен большого или малого круга, входящих в это предсердие, общие граничные условия для задач о движении крови в сердце и сосудистой сети можно записать в виде:

$$p_5 = p_{K_1}(t, 0); p_6 = p_{K_2}(t, 0); p_7 = p_{K_3}(t, L_{K_3}); p_8 = p_{K_4}(t, L_{K_4}), \quad (21)$$

где  $K_1$  и  $K_2$  — номера артерий малого и большого круга, исходящих соответственно из правого (1) и левого (2) желудочков, а  $K_3$  и  $K_4$  — номера вен малого и большого круга, входящих соответственно в левое (3) и правое (4) предсердия (рис. 1). Систему уравнений (15)-(20) следует дополнить условиями совместности (9) при  $i = 2$  для областей соединения желудочков с артериями и при  $i = 1$  для областей соединения предсердий с венами.

В завершении второй главы рассматривается численная реализация задачи о динамике глобального кровотока. Указывается, что для решения одномерной

задачи о динамике кровотока в одном крупном сосуде использовалась явная двухшаговая гибридная схема, соответствующая наиболее точной монотонной схеме первого порядка и наименее осциллирующей схеме второго порядка точности. Для задачи о динамике кровотока в сердце использовался неявный одношаговый  $A$ - и  $L$ -устойчивый метод третьего порядка аппроксимации из семейства схем Обрешкова.

**В третьей главе** рассматривается задача о движении воздуха в легких. Весь процесс разделяется на два этапа: движение воздуха по проводящей зоне и в альвеолярном объеме легких. Проводится аналогия между дыхательными трубками и кровеносными сосудами. В результате за основу математической модели для воздушного потока в принимаются уравнения (1)-(3), использованные для описания кровотока в крупных сосудах. Отличие между ними состоит в виде уравнения (4), определяющего упругие свойства стенок трубки (“уравнения состояния”), которое предлагается записать в виде:

$$f_k(S_k) = \frac{S_k}{\bar{S}_k} - 1, \quad (22)$$

Собственные числа и собственные векторы, определяемые из (11) и (12) при нормировке собственных векторов на  $\sqrt{\bar{S}_k}$  принимают для дыхательных трубок следующий вид:

$$\lambda_{ki} = u_k + (-1)^i c_{0k} \sqrt{S_k/\bar{S}_k} \quad (i = 1, 2), \quad (23)$$

$$\omega_{ki} = \left\{ c_{0k}, (-1)^i \sqrt{\bar{S}_k} \right\} \quad (i = 1, 2). \quad (24)$$

На входе в трахею при нормальном дыхании должно быть задано давление, равное атмосферному давлению окружающей среды:

$$p_1(t, 0) = p_T(t), \quad (25)$$

Это условие должно рассматриваться в совокупности с условием совместности (9) при  $i = 1$ , поскольку отсчет ведется от входа в трахею.

После этого предлагается многокомпонентная модель альвеолярного объема, полученная на основе обобщения однокомпонентной модели. В результате, функционирование компоненты альвеолярного объема предлагается описывать обыкновенным дифференциальным уравнением четвертого порядка, а число компонент считать равным числу бронхиол старшего поколения в рассматриваемом трахейно-бронхиальном дереве. Проводится аналогия между моделями движения воздуха в компоненте альвеолярного объема легких и движением крови в камере сердца.

Для описания эволюции переносимых веществ воздушным потоком или кровотоком предлагается использовать следующую модель:

$$\partial C_{jk}/\partial t + b_{jk} u_k \partial C_{jk}/\partial x = F_{jk}(t, x, C_{1k}, C_{2k}, \dots, C_{Jk}) \quad (26)$$

где  $C_{jk}$  — удельная концентрация  $j$ -го вещества в  $k$ -м сосуде трахейно-бронхиального или сосудистого дерева;  $F_{jk}$  — источник или сток массы, либо скорость преобразования вещества в результате химической реакции и т.п.;  $u_k$  — скорость несущей фазы (воздуха или крови);  $b_{jk}$  — коэффициент, регулирующий конвективный перенос вещества (для растворенных в плазме крови веществ  $b_{jk} = 1$ , для макромолекул и форменных элементов  $0 \leq b_{jk} < 1$ ).

Краевые условия для (26) аналогичны задачам о движении воздуха и крови. На входе в дыхательную систему следует задавать концентрацию переносимого вещества при вдохе ( $u_1(t, 0) > 0$ ):

$$C_{j1}(t, 0) = C_{jT}(t) \quad (27)$$

и вычислять ее из (26) при выдохе ( $u_1(t, 0) \leq 0$ ).

На входах в легочную артерию и аорту, если клапан открыт:

$$C_{jK_{PA}}(t, 0) = C_j^1(t), \quad C_{jK_{SA}}(t, 0) = C_{j2}^2(t). \quad (28)$$

В точках соединения кровеносных сосудов и дыхательных трубок в случае, когда  $\varepsilon_k u_k(t, x_k) > 0$ , концентрации веществ определяются из (26). В противном случае:

$$C_{jk}(t, x_k) = \frac{\sum_{m(\varepsilon_m u_m > 0)} \varepsilon_m C_{mj}(t, x_m) Q_m(t, x_m)}{\sum_{m(\varepsilon_m u_m > 0)} Q_m(t, x_m)}, \quad (29)$$

с учетом условий совместности (9) при  $i = 2$  для входящего сосуда или дыхательной трубки и при  $i = 1$  — для исходящего. Здесь  $\varepsilon_m = +1$  для сосудов или дыхательных трубок входящих в узел и  $\varepsilon_m = -1$  для исходящих из узла элементов рассматриваемой сети.

В альвеолярном объеме легких ( $k = K_a, x_k = L_{K_a}$ ) и в малых сосудах легочного круга ( $k = K_p, x_k = 0$ ),  $C_{jK_a}$  и  $C_{jK_p}$  предлагается определять из квазиравновесной по парциальным давлениям кинетики:

$$F_{jK_a} = -\delta_j [(p_a(t) + p_0) C_{jk_a}(t, L_{K_a}) - (p_{K_p}(t, 0) + p_0) C_{jk_p}(t, 0)], \quad (30)$$

$$F_{jK_p} = \delta_j [(p_a(t) + p_0) C_{jk_a}(t, L_{K_a}) - (p_{K_p}(t, 0) + p_0) C_{jk_p}(t, 0)]. \quad (31)$$

здесь  $\delta_j$  — положительная величина, регулирующая темп выхода на равновесные значения для  $C_{jK_a}$  и  $C_{jK_p}$ , который увеличивается с ее возрастанием.

В завершении третьей главы отмечается, что численная реализация задачи о движении воздуха в легких аналогична задаче о движении крови в кровеносной системе.

**В четвертой главе** приводятся результаты вычислительных экспериментов, иллюстрирующие практическое применение описанных во второй и третьей главах моделей. Первый раздел этой главы посвящен определению параметров и структуры сосудистых сетей большого и малого круга, трахейно-бронхиального дерева, сердца и альвеолярного объема. В нем производится

сопоставление результатов расчетов функционирования рассматриваемых систем в норме с известными экспериментальными данными.

Исследуется влияние кровопотери на динамику кровотока в системном круге кровообращения. На основе проведенных вычислительных экспериментов, в которых рассматривалась кровопотеря в левой бедренной артерии, делается вывод о том, что в течении 10 минут после начала кровопотери происходит снижение сердечного выброса на 20% (нервная регуляция не учитывалась). Отмечается, что при этом происходит снижение линейной скорости кровотока в два раза в крупных артериях (Б, В, Г на рис. 2) и более — в мелких (Д, Е, Ж на рис. 2).

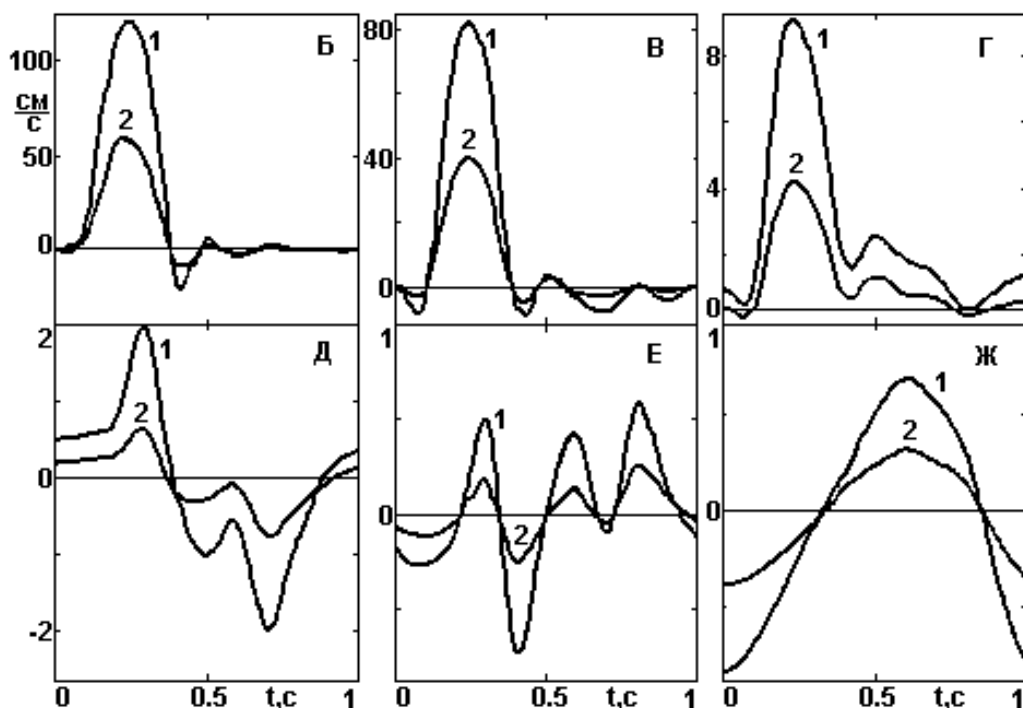


Рис. 2. Скорость кровотока в артериях системного круга: 1 — норма, 2 — кровопотеря в левой бедренной артерии; Б — аорта, В — внутренняя сонная артерия, Г — артерия руки, Д — верхняя артерия поджелудочной железы, Е — желудочно-двенадцатиперстная артерия, Ж — правая бедренная артерия.

Далее в четвертой главе рассматривается возникновение обратного кровотока в глазничной артерии (ГА), играющего важную роль для перфузии сосудов головного мозга в случае нарушения кровотока по внутренней сонной артерии (ВСА). В вычислительных экспериментах этой серии предполагалось, что происходит кровопотеря в центре ВСА (кривая 2 на рис. 3) и поражение ее гемодинамически значимым стенозом (кривая 3 на рис. 3), который описывался повышением гидродинамического сопротивления ВСА в 10 раз. Из рис. 3 видно, что обратный кровоток возникает во время диастолы, когда импульса выбрасываемой крови недостаточно для преодоления поврежденного участка в прямом

направлении. Отмечается, что скорость обратного кровотока и ее временной профиль зависит от типа и степени повреждения сосуда и, при соответствующем выборе параметров, может совпадать для разных типов повреждений.

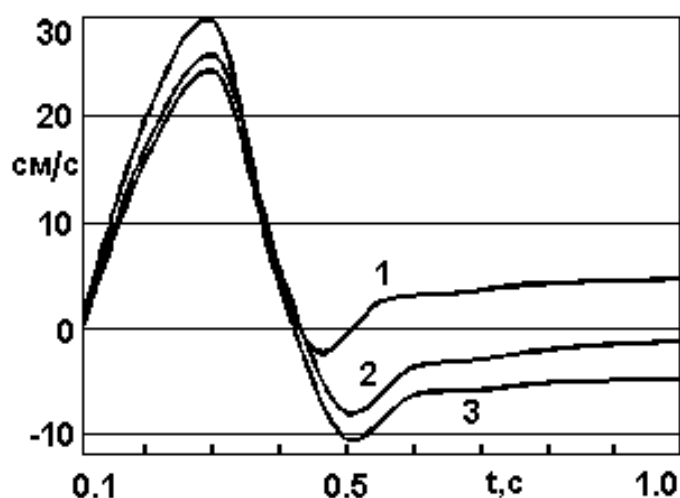


Рис. 3. Скорость кровотока в глазничной артерии: 1 — норма, 2 — кровопотеря во внутренней сонной артерии, 3 — гемодинамически значимый стеноз внутренней сонной артерии.

В следующем разделе рассматривается модель стеноза аортального клапана. На основе вычислительных экспериментов делается вывод о том, что двукратное увеличение гидродинамического сопротивления аортального клапана приводит к двукратному же повышению давления в аорте. Проводится анализ перемешивания оксигенированной и дезоксигенированной крови, протекающей, через левый и правый желудочки при наличии дефекта межжелудочковой перегородки в зависимости от степени дефекта, описываемого в модели гидродинамическим сопротивлением соответствующего протока.

Проводится анализ влияния низкочастотных внешних воздействий на сердечный выброс. Полученные зависимости максимального за сердечный цикл кровотока через аортальный клапан представлены на рис. 5. Отмечается, что внешние возмущения давления, имеющие амплитуду менее 2% от величины давления, обусловленного сокращением стенок камер сердца, приводят к увеличению максимального за сердечный цикл кровотока более, чем на 30%.

Далее внимание уделяется процессам транспорта веществ на примере задач переноса вещества после вдоха, и после инъекции медикамента в артерию бедра. Вычислительные эксперименты этой серии проводились с использованием модели двумерной пористой среды, описывающей движение крови по сети мелких сосудов и капилляров. Полученные зависимости для задачи по переносу вещества, попавшего в легочные вены после вдоха, представлены на рис. 6. Оттенками серого показана величина концентрации вещества (максимальному

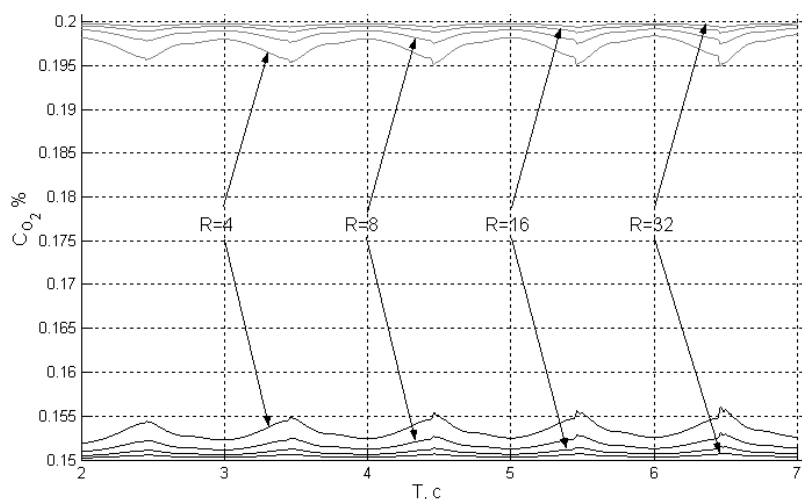


Рис. 4. Дефект межжелудочковой перегородки: концентрация кислорода в левом (вверху) и правом (внизу) желудочках.  $R$  ( $\text{мм} \cdot \text{с}/\text{мл}$ ) — сопротивление межжелудочкового протока.

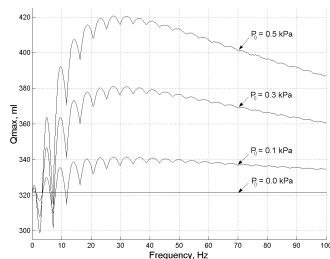


Рис. 5. Зависимость максимального сердечного выброса от частоты и амплитуды возмущения.

значению соответствует светлый оттенок). В начале (0 с) вещество содержится лишь в крови, протекающей по венам легочного круга, затем оно распространяется по крупным венам и достигает правого предсердия. Поскольку в сердце содержится довольно значительное количество крови по сравнению поступающей в него за один сердечный цикл, то заметное повышение концентрации в артериях большого круга происходит с задержкой.

В завершении четвертой главы рассматривается серия вычислительных экспериментов, по оценке влияния внешних акустических воздействий на организм человека. Приводятся результаты расчетов динамики движения воздуха



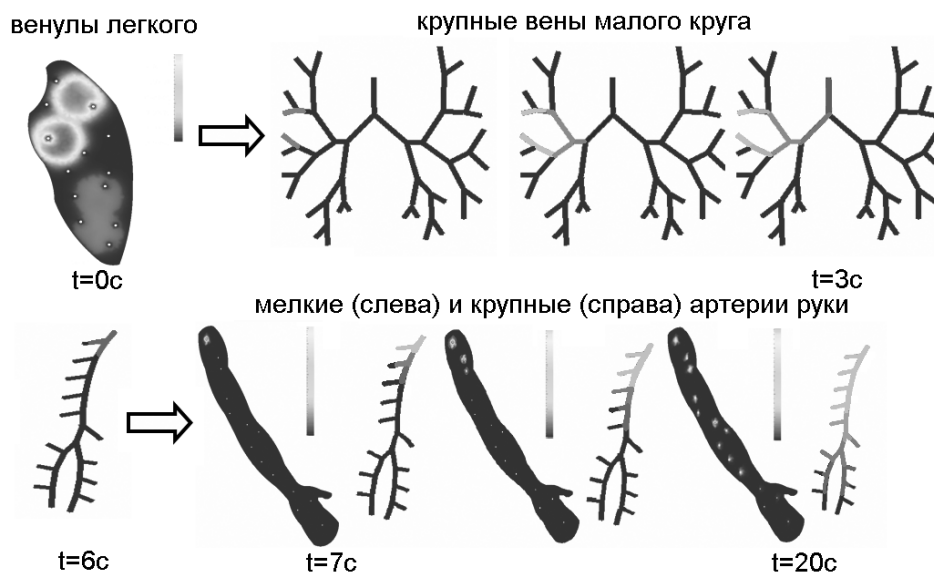


Рис. 6. Зависимость максимального сердечного выброса от частоты и амплитуды возмущения.

в легких и динамики кровотока в артериях легочного круга кровообращения. В начале этого раздела проводятся исследования резонансных свойств альвеолярного объема легких. Результаты вычислительных экспериментов, показывающих существование двух собственных частот для альвеолярного давления и альвеолярного объема представлены на рис. 7 и 8.

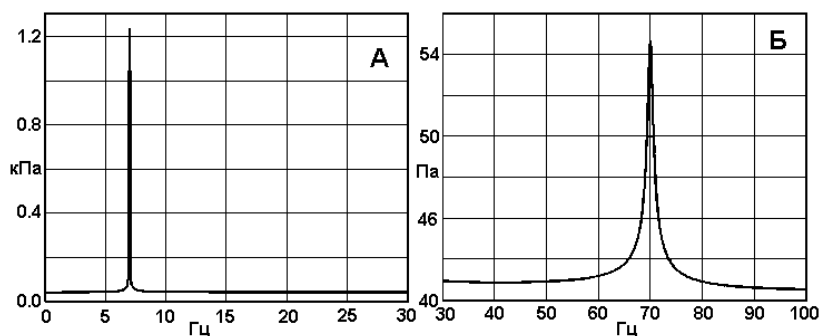


Рис. 7. Резонанс альвеолярного давления.

Зависимость амплитуд давления и линейной скорости воздуха в поколениях крупных бронхиальных трубок представлены на рис. 9 и рис. 10, на которых полностью закрашенные столбцы (А) соответствуют максимальным значениям за дыхательный цикл при отсутствии внешних воздействий на альвеолярный объем, столбцы (Б), закрашенные наклонной штриховкой, соответствуют случаю, когда возмущение альвеолярного давления происходит на частоте 7 Гц, столбцы (В), закрашенные горизонтальной штриховкой, — случаю, когда возмущение альвеолярного давления происходит на частоте 70 Гц. Амплитуда

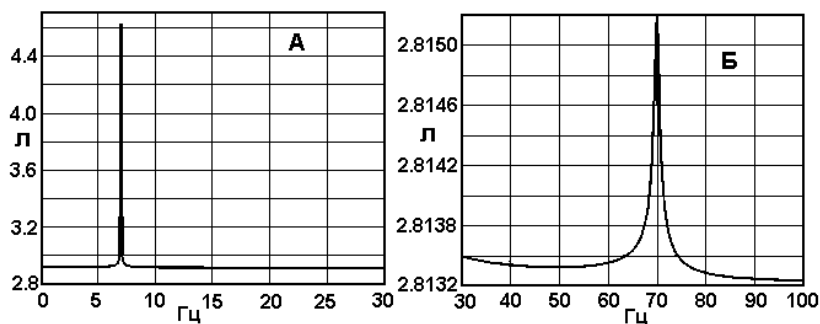


Рис. 8. Резонанс альвеолярного объема.

возмущения в случаях Б и В считалась равной 1% от величины плеврального давления, действующего на стенки альвеолярного объема со стороны дыхательных мышц. Как видно из диаграмм, наряду с альвеолярными компонентами, резонансные колебания возбуждаются и в старших поколениях дыхательных трубок, однако с уменьшением номера поколения (при приближении к носоглотке) они практически полностью затухают.

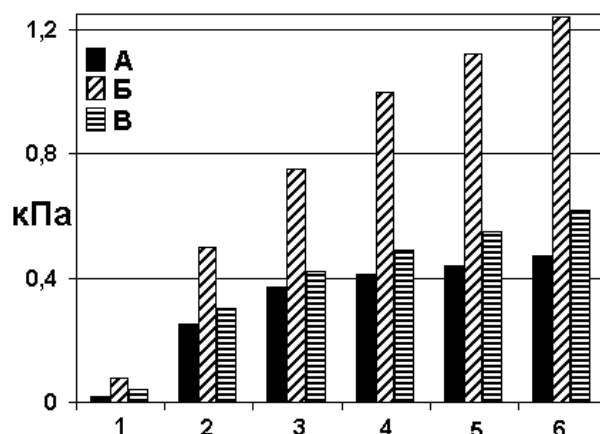


Рис. 9. Амплитуда давления по поколениям трахейно-бронхиального дерева: А— норма, Б— при возмущении альвеолярного давления с частотой 7 Гц, В— при возмущении альвеолярного давления с частотой 70 Гц.

В последней серии вычислительных экспериментов рассматривается влияние внешних акустических воздействий на газообмен между легкими и кровью. Анализ зависимости концентрации кислорода в венозном отделе легочного круга от амплитуды внешних акустических воздействий при собственной частоте 7 Гц представлен на рис. 11. Расчеты показывают, что существенное снижение концентрации кислорода наступает значительно раньше (при возмущениях с амплитудой около 20-40 Па), чем достигается порог болевой чувствительности (100 Па). Таким образом, неоощуцаемые слуховым аппаратом низкочастотные

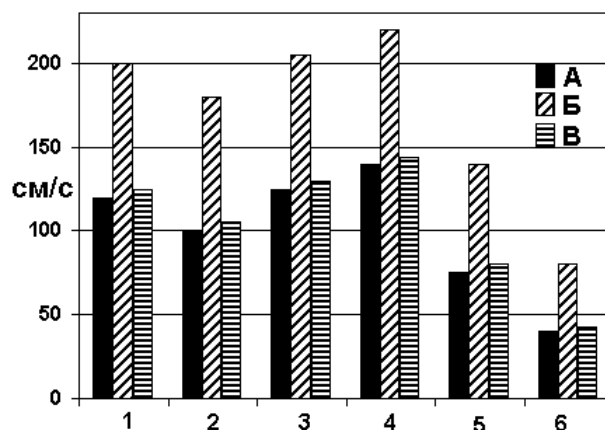


Рис. 10. Амплитуда скорости по поколениям трахейно-бронхиального дерева: А— норма, Б— при возмущении альвеолярного давления с частотой 7 Гц, В— при возмущении альвеолярного давления с частотой 70 Гц.

воздействия незначительной интенсивности могут наносить существенный вред организму. Проведена оценка времени, за которое новое значение концентрации кислорода, поступающего с кровью из малого круга, устанавливается во всех частях артериального отдела большого круга. На основании проведенных вычислительных экспериментов утверждается, что для организма человека это время составляет около 8-10 минут.

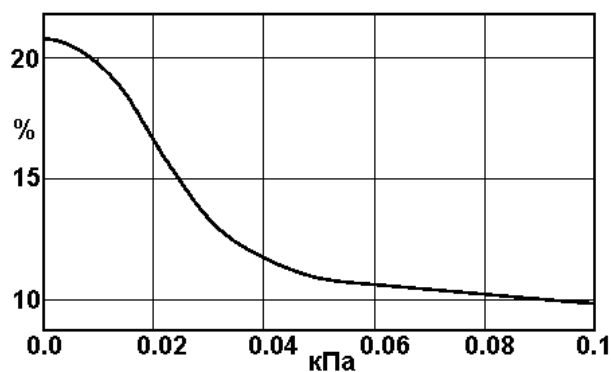


Рис. 11. Концентрация кислорода в венозной крови легочного круга при частоте воздействия 7 Гц.

**В заключении** представлены основные результаты и выводы диссертации.

## Основные результаты и выводы диссертации

1. Предложена математическая модель функционирования кровеносной и дыхательной систем человека с учетом их взаимодействия, включающая распределенные одномерные структуры сети кровеносных сосудов и трахейно-бронхиального дерева, объединенные с четырехкамерной моделью сердца и многокомпонентной моделью альвеолярного объема.
2. На основе предложенной математической модели с помощью выбранных численных методов разработан программный комплекс для численного моделирования функционирования кровеносной и дыхательной систем человека с учетом их взаимодействия.
3. При проведении вычислительных экспериментов были выявлены некоторые особенности функционирования рассматриваемых систем, в частности:
  - существует взаимосвязь между стенозом (кровопотерей) во внутренней сонной артерии и обратным кровотоком в глазничной артерии;
  - снижение сердечного выброса на 20% приводит к уменьшению скорости кровотока в 2 раза в крупных сосудах и большему в мелких сосудах;
  - наличие межжелудочкового протока приводит к снижению концентрации кислорода в большом круге кровообращения;
  - сердце и альвеолярный объем являются колебательными системами и имеют собственные частоты: желудочки сердца — 6 Гц; компоненты альвеолярного объема — 7 и 70 Гц;
  - внешние акустические воздействия на альвеолярный объем при частоте 7 Гц приводят к существенному снижению концентрации кислорода в крови даже при малой интенсивности.

## Список публикаций по теме диссертации

1. *Симаков С. С.* Численное исследование динамики системного кровотока при кровопотере // *Информационные технологии моделирования и управления.* — 2006. — Т. 8(33). — С. 931–938.
2. *Kholodov A. S., Simakov S. S.* Hybrid approach to the global circulation modeling // *Journal of Biomechanics.* — 2006. — Vol. 39, Supplement 1. — P. S401.
3. Global dynamical model of the cardiovascular system / S. S. Simakov, A. S. Kholodov, Y. A. Kholodov et al. // *Proceedings of the III European*

- Conference on Computational Mechanics / Ed. by C. A. Mota Soares. — Springer, 2006. — Pp. 1467.1–1467.15.
4. Computational study of the vibrating disturbances to the lung function / S. S. Simakov, A. S. Kholodov, Y. A. Kholodov et al. // Proceedings of the III European Conference on Computational Mechanics / Ed. by C. A. Mota Soares. — Springer, 2006. — Pp. 1464.1–1464.9.
  5. Computational models on graphs for nonlinear hyperbolic and parabolic systems of equations / Y. A. Kholodov, A. S. Kholodov, N. Kovshov et al. // Proceedings of the III European Conference on Computational Mechanics / Ed. by C. A. Mota Soares. — Springer, 2006. — Pp. 2279.1–2279.19.
  6. *Kholodov A. S., Simakov S. S.* Numerical analysis of the external acoustical impacts to the lungs // 2006 Proceedings of the Summer Bioengineering Conference: CD-ROM. — Pp. 157341.1–157341.2.
  7. *Симаков С. С.* Моделирование переноса веществ и нарушений функционирования системы кровообращения в организме человека // Труды XLVIII научной конференции МФТИ: Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук. — Т. 3. — Москва – Долгопрудный, 2005. — С. 22–23.
  8. 2D computational model of blood circulation in organs coupled with the net model of large vessels / D. I. Isaikin, A. S. Kholodov, A. V. Evdokimov, S. S. Simakov // 2005 Proceedings of the Summer Bioengineering Conference: CD-ROM. — USA, 2005. — P. b0018422.
  9. Matter transport simulations using 2D model of peripheral circulation coupled with the model of large vessels / S. S. Simakov, A. S. Kholodov, A. V. Evdokimov, Y. A. Kholodov // Proceedings of II International Conference on Computational Bioengineering / Ed. by H. Rodrigues, M. Cerrolaza, M. Doblaré et al. — Vol. 1. — IST Press, Instituto Superior Técnico, 2005. — Pp. 479–490.
  10. Numerical simulations of cardiovascular diseases and global matter transport / S. S. Simakov, A. S. Kholodov, A. V. Evdokimov, Y. A. Kholodov // Proceedings of the International Conference Advanced Information and Telemedicine Technologies for Health. — Vol. 2. — Minsk: United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, 2005. — Pp. 188–192.
  11. *Kholodov A. S., Evdokimov A. V., Simakov S. S.* Numerical Simulation of Peripheral Circulation and Substance Transfer with 2D Models // Mathematical Biology / Ed. by P. Chandra, B. V. R. Kumar. — Anshan, 2005. — Pp. 22–29.

12. *Evdokimov A. V., Simakov S. S.* Computation of the heart model with fuzzy parameters by the method of linearization // Proceedings of the 14-th conference of European Society of Biomechanics: CD-ROM. — Netherlands, 2004. — P. 2043.
13. *Симаков С. С.* О динамических моделях кровообращения // Труды XLVIII научной конференции МФТИ: Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук. — Т. 3. — Москва – Долгопрудный, 2004. — С. 37.

Симаков Сергей Сергеевич

**Численное моделирование сердечно-сосудистой  
и дыхательной систем организма человека с  
учетом их взаимодействия**

Автореферат

Подписано в печать 23.10.2006

Усл. печ. л. 1.5. Тираж 80 экз. Заказ № 657

Московский физико-технический институт  
(государственный университет)

Печать на аппаратуре Rex-Rotary Copy Printer 1280. НИЧ МФТИ