

Реологические условия в системе кровоснабжения мозга при ишемическом инсульте.

Г. А. Быков^{1,2#}.

1. Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии Российской академии наук, ул. Средняя Калитниковская, д. 30, Москва, Россия, 109029

2. Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Ленинские горы 1-2, Москва, Россия, 119991

Автор для переписки: bygeoall@yahoo.com

Получено: 15.05.2023

Принято к публикации: 26.06.2023

Опубликовано: 30.12.2023

EDN: WLXVGS

Аннотация

При тромбоэмболиях кровяные сгустки блокируют доступ крови к тканям. Инфузия активаторов пламиногена является распространённой практикой для растворения кровяных сгустков. Эффективность данной процедуры зависит от граничных условий, определяющих скорость прокачки лекарства через тромб.

Целью данной работы была разработка компьютерной модели, для проведения грубой оценки перераспределения средних (по характерному времени лизиса тромба, часы) объёмных расходов крови в мозгу при перекрытии тромбом любого сосуда из числа предрасположенных к ишемическому инсульту.

Математическая модель кровеносной системы мозга представляет собой систему линейных алгебраических уравнений вида

$\Delta p = Q * R$, где Δp - разность давлений на концах сосуда, Па, R - сопротивление сосуда, рассчитываемое как

$R = \frac{8\eta * l}{\pi * r^4}$, где Па*с/мл, Q – объёмный расход крови через сосуд, мл/мин.

При окклюзии сосуда тромбом удельный перепад давления на единицу длины тромба составляет 9-20 мм рт. ст./см. При окклюзии сосуда тромбом в соседних сосудах происходит перераспределение потоков крови, приводящее как увеличению, так и к уменьшению объёмных расходов крови через них. Из-за возникновения тромба во внутренней сонной артерии пристеночная скорость сдвига в передней и задних соединительных артериях может достигать значений порядка 5000 с^{-1} , превышающих скорости в области тромба, что создаёт риск возникновения глубоко в мозгу сгустков, не являющихся частями первоначального тромба. До и после области окклюзии с высокими скоростями сдвига создаются области с пониженными скоростями сдвига.

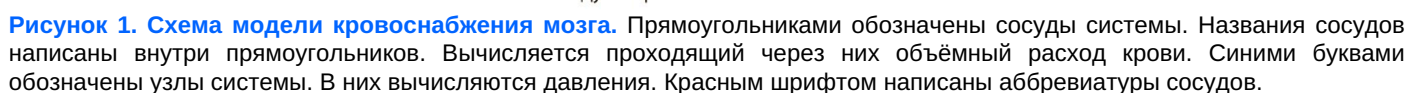
Ключевые слова: Реология, Ишемический инсульт, Математическая модель, In silico

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания являются первой по распространённости причиной смерти людей по данным ВОЗ за 2019 год (1). Наиболее часто эти заболевания выражаются в тромбоэмболиях, при которых кровяные сгустки блокируют доступ крови к тканям. Задачей системы фибринолиза является разрушение нежелательного или выполнившего свою задачу фибринового сгустка (2). Эту систему можно запустить путём инфузии активаторов пламиногена, что является распространённой практикой для растворения кровяных сгустков (3). Однако, в случае ишемического инсульта такое лечение помогает менее чем 50% пациентов (4). Возможная причина низкой эффективности данной терапии заключается в локальных гемодинамических условиях в области тромба, так как они определяют конвективный или диффузионный режим транспорта активаторов пламиногена через тромб. Только конвективный режим транспорта может обеспечить концентрацию активаторов пламиногена внутри тромба, достаточную для быстрого разрушения тромба (5). При диффузии время растворения тромба составит часы или дни (5). Высокие перепады давления могут приводить к образованию областей рециркуляции дистальнее тромба и ускорять лизис (6). Но наличие сосуда, шунтирующего тромб, уменьшает количество активатора пламиногена, проходящего через тромб, что замедляет его лизис (7).

Локальная гемодинамика не менее важна при формировании тромба. Формирование окклюзивного или неокклюзивного тромба определяется размером повреждения эндотелия сосуда и концентрация тканевого фактора на нём. В предыдущих экспериментальных и теоретических моделях предполагается, что формирование тромба происходит при постоянном

(11,12). Или же быть полностью одномерными (13–15). Более сложные модели могут включать в себя системы регуляции, управляющие тонусом сосудов и частотой сердечных сокращений (16,17). Так как целью данного исследования были грубые оценки средних гемодинамических характеристик потока с характерными временами порядка часов, подходы, рассматривающие движения пульсовых волн и сочетающие несколько пространственных масштабов избыточны. Кроме уменьшения числа параметров модели, преимуществом созданной в данной работе модели является возможность аналитического анализа модели и вычислительная простота. При дальнейшем включении в данную модель системы фибринолиза она позволит определить, является ли низкая эффективность данной терапии следствием эффектов гемодинамики или в стабилизации сгустка участвуют иные механизмы.



Материалы и Методы

Была разработана математическая модель кровеносной системы мозга.

Данные о структуре дерева сосудов взяты из анатомического атласа (18). В модели не рассматриваются внешние сонные артерии, внешние яремные вены и вся система сосудов между ними. Внешние артерии и вены, и питаемые ими бассейны идут параллельно соответствующим внутренним венам и артериям, поэтому предсказания о давлениях, важнейшей характеристике потоков для людей, строящих модели, не теряют истинности. Калибровка модели производилась по объёму крови, проходящему только через мозг, поэтому оценки объёмных расходов крови внутри мозга верны и согласуются с литературными данными (19). Данное приближение используется и в иных моделях кровоснабжения мозга (14). Представленная в статье новая модель позволяет произвести грубую оценку изменений объёмных расходов крови, давлений и пристеночных скоростей сдвига внутри мозга при тромбообразовании. Модель оперирует средними значениями этих величин, так как характерное время лизиса тромба составляет часы (4), а частота сердечных сокращений – десятки ударов в секунду. К тому же эта модель вычислительно проста и позволяет анализировать себя аналитически.

Приближения модели

Для реализации модели в соответствие с целью исследования необходимы следующие допущения:

1. Кровь – вязкая ньютоновская жидкость (применимо для скоростей сдвига более 100 с⁻¹ на основании данных из (20,21)).

2. Течение крови ламинарное и не зависит от времени, так как в рассматриваемых нами временных масштабах (часы) нас интересуют только средние значения гемодинамических величин.

3. Отклонения профилей скоростей в местах бифуркаций и слияний сосудов от параболического не рассматриваются.

4. Сосуды представляют собой жёсткие цилиндрические трубки, так как мы не рассматриваем ауторегуляцию и движение пульсовой волны.

Система уравнений

Модель представляет собой систему линейных алгебраических уравнений (СЛАУ) вида

$\Delta p = Q * R$, где Δp - разность давлений на концах сосуда, R - сопротивление сосуда, рассчитываемое как $R = \frac{8\eta * l}{\pi * r^4}$, Q - объёмный

расход крови через сосуд. Для записи системы уравнений была использована аналогия между

законами Ома и Пуазейля, где сила тока выступает аналогом объёмного расхода крови, проходящей через сосуд Q , разность потенциалов на конце проводника аналогична разности давлений на концах сосуда Δp , а аналогом электрического сопротивления выступает гидродинамическое сопротивление. Это позволяет записать СЛАУ (1-22) с помощью метода узловых потенциалов. Аббревиатуры сосудов обозначают соответствующие импедансы (G), например

$$BT = G_{BT} = \frac{1}{R_{BT}}.$$

Параметры сосудов и расшифровки их названий, приведены в Таблицах 1 и 2. Параметры сосудов взяты из литературы (14,19). Для расчётов использовалось значение вязкости крови $\eta=0,00327$ Па*с.

$$p_A(BT + SA2 + CCA2) = p_{in}BT + p_E SA2 + p_D CCA2 \quad (1)$$

$$p_B(SA1 + VA1) = p_{in}SA1 + p_F VA1 \quad (2)$$

$$p_C(CCA1 + ICA1) = p_{in}CCA1 + p_K ICA1 \quad (3)$$

$$p_D(CCA2 + ICA2) = p_A CCA2 + p_J ICA2 \quad (4)$$

$$p_E(SA2 + VA2) = p_A SA2 + p_F VA2 \quad (5)$$

$$p_F(VA2 + VA1 + BA) = p_G BA + p_E VA2 + p_B VA1 \quad (6)$$

$$p_G(BA + PCA2 + PCA3) = p_F BA + p_H PCA2 + p_I PCA3 \quad (7)$$

$$p_H(PCA1 + PCA2 + PCMA1) = p_G PCA2 + p_U PCA1 + p_J PCMA1 \quad (8)$$

$$p_I(PCA3 + PCMA2 + PCA4) = p_G PCA3 + p_K PCMA2 + p_V PCA4 \quad (9)$$

$$p_J(PCMA1 + ACA3 + MCA1 + ICA2) = p_H PCMA1 + p_D ICA2 + p_Q MCA1 + p_L ACA3 \quad (10)$$

$$p_K(PCMA2 + ICA1 + MCA2 + ACA4) = p_I PCMA2 + p_C ICA1 + p_P MCA2 + p_M ACA4 \quad (11)$$

$$p_L(ACA1 + ACA3 + AACM) = p_N ACA1 + p_J ACA3 + p_M AACM \quad (12)$$

$$p_M(ACA4 + ACA2 + AACM) = p_K ACA4 + p_O ACA2 + p_L AACM \quad (13)$$

$$p_N(ACA1 + M3) = p_L ACA1 + p_R M3 \quad (14)$$

$$p_O(ACA2 + M4) = p_M ACA2 + p_R M4 \quad (15)$$

$$p_P(MCA2 + M6) = p_K MCA2 + p_S M6 \quad (16)$$

$$p_Q(MCA1 + M5) = p_J MCA1 + p_S M5 \quad (17)$$

$$p_R(SSS2 + M3 + M4) = p_S SSS2 + p_N M3 + p_O M4 \quad (18)$$

$$p_S(SSS1 + SSS2 + M5 + M6) = p_T SSS1 + p_R SSS2 + p_Q M5 + p_P M6 \quad (19)$$

$$p_T(SSS1 + M2 + M1 + IJV1 + IJV2) = p_S SSS1 + p_U M2 + p_V M1 + p_{out} IJV1 + p_{out} IJV2 \quad (20)$$

$$p_U(PCA1 + M2) = p_H PCA1 + p_T M2 \quad (21)$$

$$p_V(PCA4 + M1) = p_I PCA4 + p_T M1 \quad (22)$$

Модель микроциркуляции

На основании литературных данных (22) были определены сосуды, наиболее подверженные риску закупорки (передняя, средняя и задняя мозговая артерии, внутренние сонные артерии). От первых трёх отходят соответственно 12, 15 и 8 артерий, которые ветвятся до артериол и капилляров. Далее капилляры сливаются в вены, вены и синусы. В модели участки сосудистой сети между передней, средней и задней артериями и венозными синусами (Таблица 1) представлены фрактальным деревом (из материнского сосуда берут начало два дочерних сосуда, из каждого дочернего сосуда берут начало ещё два сосуда и так далее до достижения минимального радиуса сосуда) (23). Параметры фрактального дерева приведены в Таблице 2. Такой подход выбран исходя из необходимости рассмотрения сосудов с характерным размером, близким к

Номер	Название сосуда	Аббревиатура	l, см	2*r, мм	R, Па*с/мл
1	Плечеголовной ствол	BT	8,3	11,29	0,7
2	Подключичная артерия	SA1,2	20	10,7	2
3	Общая сонная артерия 1	CCA1	8,3	6	9
4	Общая сонная артерия 2	CCA2	17	6	17
5	Позвоночная артерия	VA1,2	25	2,5	900
6	Внутренняя сонная артерия	ICA1,2	25	4,5	80
7	Базиллярная (основная) артерия	BA	4	4,4	14
8	Задняя мозговая артерия	PCA1,2,3,4	25	2,6	400
9	Задняя соединительная артерия	PCmA1,2	2	1,6	400
10	Передняя мозговая артерия	ACA1,2,3,4	25	2,5	400
11	Передняя соединительная артерия	AACm	2	1,5	500
12	Средняя мозговая артерия	MCA1,2	35	2,75	800
13	Внутренняя яремная вена	IJV1,2	15	13,5	0,6
14	Верхний сагиттальный синус	SSS1,2	44	13,5	0,9

Таблица 1. Размеры и сопротивления сосудов модели. * BT - Brachiocephalic Trunk – плечеголовной ствол, SA1,2 – Subclavian Artery - Подключичная артерия, VA1,2 - Vertebral Artery - Позвоночная артерия, CCA1,2 - Common Carotid Artery - Общая сонная артерия, ICA1,2 - Internal Carotid Artery - Внутренняя сонная артерия, BA - Basilar Artery - Базиллярная (основная) артерия, PCA1,2,3,4 - Posterior Cerebral Artery - Задняя мозговая артерия, PCmA1,2 - Posterior Communicating Artery - Задняя соединительная артерия, ACA1,2,3,4 - Anterior Cerebral Artery - Передняя мозговая артерия, AACm - Anterior Communicating Artery - Передняя соединительная артерия, MCA1,2 - Middle Cerebral Artery - Средняя мозговая артерия, IJV1,2 - Internal Jugular Vein - Внутренняя яремная вена, SSS1,2 - Superior Sagittal Sinus - Верхний сагиттальный синус.

Название дерева	r_0 , мм	l_0 , мм	R_0 , Па*с/мл	N_{min}	$N_{ }$	R_{total} , Па*с/мл
M1,2	1,0444	125	875	23	8	5200
M3,4	1	125	1041	22	12	3990
M5,6	1,1	350	1991	23	15	6400

Таблица 2. Параметры микроциркуляторных деревьев.

размеру сосудов с патологией, поэтому сосуды значительно меньшего характерного размера объединены в несколько компартментов-деревьев под названием «Микроциркуляция». В данной модели из конца передне-, средне- и заднемозговой артерии выходит соответственно $N_{||}=12, 15$ и 8 параллельных деревьев. Они начинаются с одного родительского сосуда, длина l_0 , радиус r_0 и сопротивление R_0 которого представлены в Таблице 2. Далее он претерпевает бифуркацию на своём конце, раздваиваясь на дочерние сосуды равных радиусов r_1 . Эти радиусы связаны между собой законом Мюррея с показателем степени 3: $r_0^3=2r_1^3$ (24,25). Равенство радиусов и показатель степени закона Мюррея были выбраны для соблюдения принципа «минимальной диссипации энергии» Мюррея (23,24), выводимого из физических законов (25). Эти приближения позволяют сделать оценку средних гемодинамических характеристик по микроциркуляторному руслу (не выделяются артериолы, капилляры и вены), в то время как модель будет представлять разумную физическую аппроксимацию реальной системы, используемую в работах (23,26–28). Для всех сосудов данного дерева справедливо соотношение $r_1/l_1=r_0/l_0=const$. При такой конструкции дерева скорость сдвига в каждом составляющем его сосуде постоянна и равна $\gamma = \frac{\Delta p r_0}{2\eta l_0}$. Эта же формула применяется

для расчёта скорости сдвига в остальных сосудах модели. Наконец, на основании литературных данных (19) устанавливается минимальный радиус капилляра, далее которого бифуркаций не происходит $r_{min} = 5$ мкм. Исходя из этого можно получить формулу для числа уровней дерева – количество бифуркаций $N = 3 \log_2 \frac{r_0}{r_{min}}$. Сопротивление такого дерева составит $R_{tree} = (1 + N) * R_0$. Учтём, что дерево прокладывает путь крови от артерий до капилляров. Будем считать, что от артериальных деревьев зеркально симметрично начинаются венозные деревья от капилляров через вены к венам. Значит следует умножить сопротивление дерева на 2: $R_{microcirculation} = 2 * R_{tree}$. При этом все параллельные деревья, начавшиеся из одной артерии, приходят в одну и ту же точку в венозном русле. Значит, для получения окончательного сопротивления микроциркуляции необходимо разделить $R_{microcirculation}$ на соответствующее количество параллельных деревьев, получив значение сопротивления R_{total} для M1,2,3,4,5,6.

Граничные условия

Для того чтобы произвести расчёты, необходимо поставить граничные условия на модель кровообращения. В нашем случае давление на входе в систему — это усреднённое по формуле $MAP = DAP + PP/3$, где MAP – среднее

давление в аорте, DAP - диастолическое давление в аорте, PP – пульсовая волна, давления в дуге аорты $p_{in} = 100 \text{ мм рт ст} = 13300 \text{ Па}$ (29,30). Давление на выходе из системы $p_{out} = 5 \text{ мм рт ст} = 665 \text{ Па}$ взято из эксперимента и другой опубликованной модели мозгового кровообращения (14,31).

Калибровка модели

Калибровка модели производилась путём подбора такого радиуса первого родительского сосуда дерева, чтобы объём крови, проходящей через весь здоровый мозг за минуту равнялся 750 мл/мин (19). Результаты подбора параметров представлены в таблице 2.

Скорость сдвига в закупоренном сосуде

Закупоренный сосуд (разберем на примере ACA1) в аналогии с электрическими цепями представляет собой последовательность трёх резисторов с сопротивлениями R_1 , R_x и R_3 . При этом $R_1 + R_x + R_3 = R_{ACA1}$.

Везде, где в дальнейшем говорится об изменении сопротивления какого-либо сосуда, подразумевается изменение сопротивления его закупоренной части R_x за счёт изменения её радиуса r_x : $R_x = \frac{8\eta l_x}{\pi r_x^4}$ (23).

Параметры частей ACA1 выбираются следующим образом: $l_1 = l_x = l_3 = l_{ACA1}/3$, $r_1 = r_3 = r_{ACA1}$, r_x уменьшается в расчётах, начиная от r_1 . Пристеночная скорость сдвига в любом участке сосуда равна $\gamma = \frac{\Delta p r}{2\eta l}$ (24). При этом $\Delta p = QR$ (25).

Подставим в формулу 24 выражение 25 для Δp , выразим из выражения для сопротивления сосуда 23 радиус сосуда в области тромба r_x и подставим в 24. Приводим подобные члены выражения и получаем формулу 26. Таким образом из формул 23-25 следует оценка пристеночной скорости сдвига в закупоренном участке сосуда, выраженная через его сопротивление и объёмный расход крови через него

$$\gamma_x = \frac{Q}{\sqrt[4]{2\pi}} \left(\frac{R_x}{\eta l_x} \right)^{3/4} (26).$$

Так как параметры частей ACA1 R_1 и R_3 не меняются, и по построению $R_1 = R_3 = R_{ACA1}/3$ скорость сдвига в них рассчитывается по формуле $\gamma_{1,2} = \frac{QR_{ACA1} r_{ACA1}}{6\eta l_{ACA1}}$ (27).

Результаты

Для того, чтобы определить, как закупорка сосуда различной степени повлияет на кровоснабжение мозга, было увеличено значение сопротивления передних, средних, задних мозговых артерий и внутренних сонных артерий, начиная с их сопротивления в здоровом мозге до 100 000 Па*с/мл. По построению модели объёмные расходы крови через следующие пары сосудов одинаковы,

поэтому в описании перераспределения объёмных расходов описывается, как правило, только первый сосуд из пары: $IJV1=IJV2=IJV1/2$; $SA1=VA1$; $SA2=VA2$; $CCA1=ICA1$; $CCA2=ICA2$; $PCA4=M1$; $PCA1=M2$; $MCA2=M6$; $MCA1=M5$; $ACA2=M4$; $ACA1=M3$.

Объёмные расходы крови

На рисунках 2-5 представлены графики зависимости объёмного расхода крови через сосуды мозга от сопротивления соответственно передней ACA1, средней MCA1 и задней PCA1 мозговых артерий, а также внутренней сонной артерии ICA1.

При увеличении сопротивления переносимой артерии ACA1 (Рис. 2А) уменьшаются объёмные расходы крови через неё, через питаемое ей микроциркуляторное дерево M5 и через подводящий сосуд в Виллизиевом круге ACA3. При этом поток крови через анастомоз AACm изменяет своё направление. Объёмный расход крови через AACm (в здоровом мозге близок к нулю) возрастает, и кровь перенаправляется в переднемозговую артерию второго полушария ACA2. В случае закупорки артерии ACA2 разворота потока в шунте AACm не происходит, он возрастает начиная со «здорового» значения. Возвращаясь к закупорке ACA1, объёмный расход крови в ACA2 незначительно увеличивается, а в подводящей к ней артерии в Виллизиевом круге ACA4 уменьшается. При этом в бассейнах средне- (Рис. 2В) и заднемозговой (Рис. 2С) артерий значительных изменений в объёмных расходах не наблюдается. По зависимостям на Рис. 2Д можно видеть, что общий объёмный расход крови, проходящий через весь мозг, уменьшается. При этом объёмный расход через подключичные SA1,2 и позвоночные VA1,2 артерии практически не меняется (Рис. 2С), а через внутреннюю сонную артерию ICA2 со стороны закупоренного сосуда падает сильнее, чем через дублирующую внутреннюю сонную артерию ICA1.

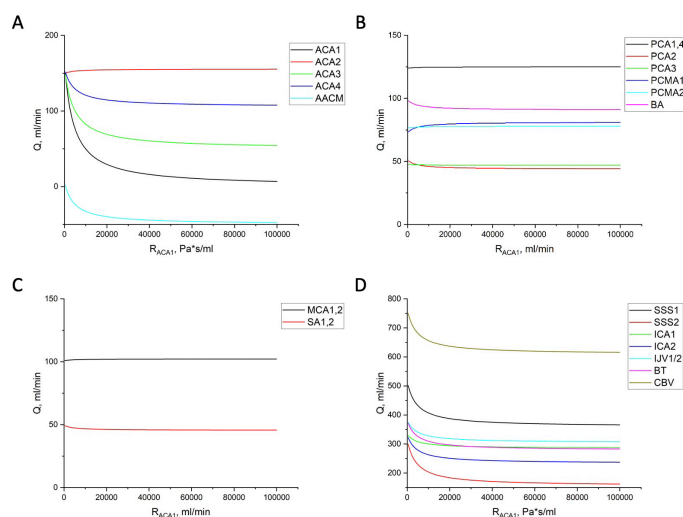


Рисунок 2. Распределение объёмных расходов крови в системе сосудов мозга при увеличении сопротивления (окклюзии) ACA1 в бассейне:

A: переднемозговых артерий

B: заднемозговых артерий и основной артерии (BA)

C: среднемозговых артерий и подключичных артерий (SA1,2)

D: рассматриваемых вен, венозных синусов, некоторых артерий и общий объём крови, прокачиваемый через мозг Cerebral Blood Volume (CBV).

При увеличении сопротивления среднемозговой артерии MCA1 (Рис. 3C) объёмный расход крови через неё и снабжаемую ею микроциркуляцию M5 падает. Объёмный расход крови в дублирующей артерии MCA2 не меняется. Заметных изменений в бассейнах передне- и заднемозговой артерии нет (Рис. 3A, B). Объём крови, проходящей через мозг CBV (Рис. 3D), уменьшается. Объёмный расход крови через внутреннюю сонную артерию ICA2 (и плечеголовной ствол BT) с той же стороны тела, что и закупоренная среднемозговая, уменьшается. В дублирующей внутренней сонной артерии ICA1 объёмный расход почти не изменяется в отличие от ситуации с закупоркой переднемозговой артерии. Отличие есть и в объёмный расход крови через SSS2: он почти не изменяется.

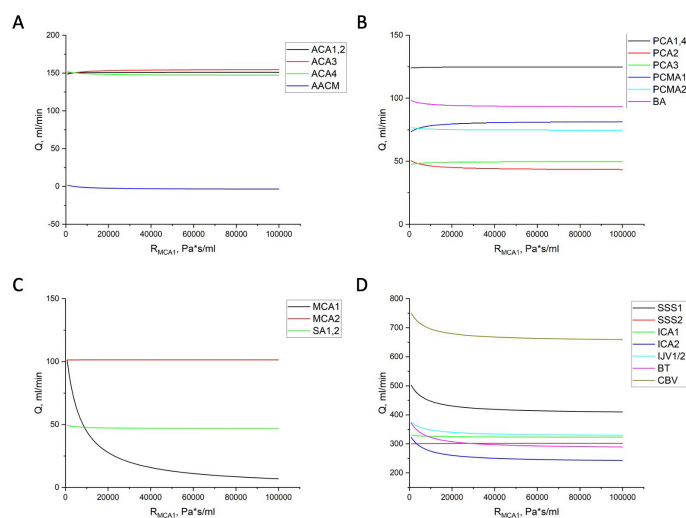


Рисунок 3. Распределение объёмных расходов крови в системе сосудов мозга при увеличении сопротивления (окклюзии) MCA1 в бассейне:

A: переднемозговых артерий

B: заднемозговых артерий и основной артерии (BA)

C: среднемозговых артерий и подключичных артерий (SA1,2)

D: рассматриваемых вен, венозных синусов, некоторых артерий и CBV.

При увеличении сопротивления заднемозговой артерии PCA1 (Рис. 4B) объёмный расход крови через неё и снабжаемую ею микроциркуляцию M2 падает. Объёмный расход через дублирующий сосуд PCA1 почти не меняется. Объёмный расход крови отводящего сосуда PCMA1 падает, при этом падает и объёмный расход в зеркальном отводящем сосуда PCMA2, но меньше чем в PCMA1. Перекрывается поток через подводящий сосуд PCA2, падает объёмный расход в

подводящем основном сосуде BA и растёт объёмный расход через подводящий сосуд PCA3 дублирующей заднемозговой артерии PCA4 (при том, что объёмный расход через неё почти постоянный). Общий объёмный расход крови через мозг CBV падает (Рис. 4D), падают объёмные расходы через подключичные артерии SA1,2 и позвоночные вены VA1,2. Объёмные расходы через внутренние сонные артерии также падают, но в артерии со сторон закупорки ICA2 объёмный расход падает сильнее. В бассейнах других артерий изменения не заметны (Рис. 4A, C). Нет их и на уровне SSS2. Для вен они становятся видны на уровне внутренней яремной вены IJV1/2.

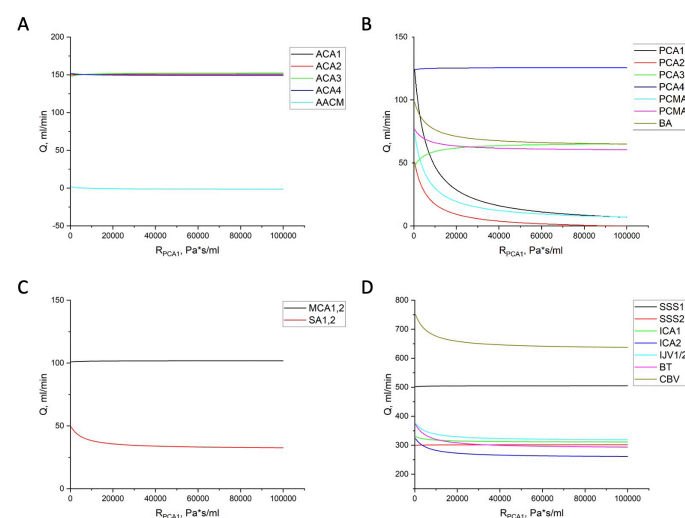


Рисунок 4. Распределение объёмных расходов крови в системе сосудов мозга при увеличении сопротивления (окклюзии) PCA1 в бассейне:

A: переднемозговых артерий

B: заднемозговых артерий и основной артерии (BA)

C: среднемозговых артерий и подключичных артерий (SA1,2)

D: рассматриваемых вен, венозных синусов, некоторых артерий и CBV.

Для симметричных сосудов (ACA2, MCA2, PCA4) результаты аналогичны и могут быть найдены в дополнительном материале (Рис. Д1, Д2, Д3, соответственно).

Закупорка переднемозговой артерии приводит к наиболее сильному падению общего объёмного расхода крови через мозг. Далее по амплитуде идут заднемозговая и среднемозговая артерии.

При увеличении сопротивления внутренней сонной артерии ICA1 падает объёмный расход крови через снабжаемую ею часть переднемозговой артерии ACA4 в Виллизиевом круге (Рис. 5A). При этом растёт объёмный расход крови через симметричную часть круга ACA3. Поток через шунт AACM разворачивается, и объёмный расход крови возрастает (в случае закупорки симметричной артерии разворота потока не происходит, объёмный расход возрастает начиная со «здорового» значения).

Уменьшение объёмного расхода через саму закупоренную артерию ICA1 (Рис. 5D)

компенсирует шунт РСМА2 (Рис. 5В), поток крови в котором меняет своё направление. Растёт объёмный расход и в других сосудах со стороны закупоренной артерии: в РСА3, основной артерии ВА, в подводящих сосудах: подключичная артерия СА1,2 и ВТ. Объёмный расход крови падает в сосуде РСА2, уменьшая передачу крови на здоровую сторону мозга. Ухудшается кровоснабжение через среднюю мозговую артерию МСА 1,2 (Рис 5С). Симметричная внутренняя сонная артерия пытается компенсировать кровопотерю (Рис. 5D). Закупорка внутренней сонной артерии приводит к наиболее слабому падению объёмного расхода крови через мозг среди всех перечисленных сосудов.

Для симметричного сосуда (ICA2) результаты аналогичны и могут быть найдены в Дополнительном материале (Рис. Д4).

Давление

При увеличении сопротивления перднемозговой артерии АСА1 (Рис. 6А, В) давление на выходе из сосуда N уменьшается, двигаясь в сторону характерного давления в венах, а давление на входе в сосуд L повышается, двигаясь в сторону характерного давления для артерий. Вслед за L вырастает давление М – точки, соединяемые передней сообщаемой артерией ААСм. В остальных точках соединения сосудов давления меняются заметно меньше, чем в перечисленных выше.

При увеличении сопротивления среднемозговой артерии МСА1 (Рис. 7А, В) давление на выходе из этого сосуда Q понижается до характерного венозного давления. Давление на входе в сосуд J растёт незначительно. В остальных точках соединения сосудов давления меняются заметно меньше, чем в перечисленных выше.

При увеличении сопротивления заднемозговой артерии РСА1 (Рис. 8А, В) давления на входе в основную артерию F, на выходе из основной артерии G и входе РСА1 H повышаются. Давление U на выходе из перекрываемого сосуда понижается. В остальных точках системы значительных изменений не происходит.

Закупорка такого большого подводящего сосуда, как внутренняя сонная артерия ICA1 отражается на всей системе кровоснабжения мозга. Давления падают во всех точках, лежащих выше ICA1 по течению крови (Рис 9 А, В).

Для симметричных сосудов (АСА2, МСА2, РСА4, ICA2) результаты аналогичны и могут быть найдены в дополнительном материале (Рис. Д5, Д6, Д7, Д8 соответственно).

При окклюзии сосуда тромбом удельный перепад давления на единицу длины тромба составляет: для АСА и РСА 2700 Па/см (20 мм.рт.

ст./см), для МСА 1970 Па/см (14,8 мм.рт.ст./см) и для ICA 1188 Па/см (9 мм.рт.ст./см).

Пристеночные скорости сдвига

При увеличении сопротивления перднемозговой артерии АСА1 (Рис. 6 С, D) скорость сдвига в снабжаемом ею бассейне М3 падает на порядок (с 265 с^{-1} до 12 с^{-1}). При этом скорость сдвига возрастает на порядок в области окклюзии (Occlusion) питающей бассейн артерии АСА1 (с $1\,600 \text{ с}^{-1}$ до $13\,000 \text{ с}^{-1}$) при уменьшении просвета сосуда с 1,25 мм до 0,52 мм (и роста его сопротивления с $426 \text{ Па} \cdot \text{с/мл}$ до $14\,426 \text{ Па} \cdot \text{с/мл}$). При дальнейшем уменьшении радиуса скорость сдвига в области окклюзии уменьшается до $10\,000 \text{ с}^{-1}$. Скорость сдвига в том же сосуде на участках без тромба АСА1 монотонно уменьшается на 2 порядка от 1600 до 70 с^{-1} . Растет скорость сдвига на стенке передней сообщаемой артерии ААСМ (от 80 с^{-1} до $2\,390 \text{ с}^{-1}$). Пристеночные скорости сдвига падают во внутренних сонных артериях ICA1,2, причём в артерии со стороны перекрываемого сосуда ICA2 (с 600 с^{-1} до 400 с^{-1}). скорость сдвига на стенке падает сильнее, чем в дублирующем сосуде ICA1 (с 600 с^{-1} до 500 с^{-1}).

При увеличении сопротивления среднемозговой артерии МСА1 (Рис. 7 С, D) пристеночная скорость сдвига в снабжаемом ею бассейне М5 падает на порядок (со 107 с^{-1} до 7 с^{-1}). При этом скорость сдвига растёт возрастает на порядок в области тромба (Occlusion) в артерии МСА1 (от 800 с^{-1} до $5\,600 \text{ с}^{-1}$) при уменьшении радиуса (увеличении сопротивления) с 1,375 мм до 0,6 мм (от $815 \text{ Па} \cdot \text{с/мл}$ до $21\,815 \text{ Па} \cdot \text{с/мл}$). При дальнейшем уменьшении радиуса скорость сдвига в области окклюзии уменьшается до $4\,700 \text{ с}^{-1}$. Скорость сдвига в том же сосуде на участках без тромба МСА1 монотонно уменьшается на порядок от 800 до 60 с^{-1} . Так как поток в передней сообщаемой артерии ААСМ меняет своё направление, скорость сдвига в нём сначала падает (с 83 с^{-1} до 0 с^{-1}), затем начинает опять расти и достигает значений, превышающих изначальные (174 с^{-1}). При рассмотрении аналогичной ситуации в случае закупорки симметричного сосуда МСА2 поток в ААСМ не меняет направление, и объёмный расход увеличивается, поэтому скорость сдвига растёт при любом положительном изменении значения сопротивления МСА2 (Рис. Д7D), поэтому скорость сдвига на стенке ААСМ в случае закупорки МСА1 (174 с^{-1}) меньше, чем при закупорке МСА2 (320 с^{-1}). Скорость сдвига падает во внутренней сонной артерии ICA2 с той же стороны, что и закупоренный сосуд (с 600 с^{-1} до 450 с^{-1}). В симметричной артерии ICA1 скорость сдвига почти не меняется (600 с^{-1}). Значимых изменений в скоростях сдвига в иных сосудах не происходит.

При увеличении сопротивления заднемозговой

артерии PCA1 (Рис. 8 С, D, E) пристеночная скорость сдвига в снабжаемом ею бассейне M2 падает на порядок (от 288 с^{-1} до 16 с^{-1}). При этом скорость сдвига возрастает на порядок в области окклюзии (Occlusion) артерии PCA1 (от 1200 с^{-1} до $12\,600 \text{ с}^{-1}$) при уменьшении радиуса сосуда (увеличении сопротивления сосуда) от $1,3 \text{ мм}$ до $0,49 \text{ мм}$ (от $364 \text{ Па}\cdot\text{с/мл}$ до $17\,364 \text{ Па}\cdot\text{с/мл}$). При дальнейшем уменьшении радиуса скорость сдвига в области окклюзии уменьшается до $10\,000 \text{ с}^{-1}$. Скорость сдвига в том же сосуде на участках без тромба PCA1 монотонно уменьшается на порядок от $1\,200$ до 70 с^{-1} . Повторяется ситуация со скоростями сдвига в ААСМ: при увеличении сопротивления PCA4 (Рис. Д8 D) скорость сдвига растёт (максимальное расчётное значение 219 с^{-1}) и для любого положительного изменения PCA4 она выше, чем в ситуации с закупоркой PCA1, при которой скорость сдвига в ААСМ падает (с 84 с^{-1} до 0 с^{-1} , прежде чем начать вновь расти (до 73 с^{-1}). В случае закупорки PCA1 скорость сдвига в задних сообщающихся артериях PCMA падает ($3100\text{--}2500 \text{ с}^{-1}$ и $3000\text{--}300 \text{ с}^{-1}$), но в артерии, питающей закупоренный сосуд PCA1, она падает сильнее (с 3000 с^{-1} до 300 с^{-1} против падения в симметричной артерии с 3100 с^{-1} до 2500 с^{-1}). Аналогично в подводящих внутренних сонных артериях скорость сдвига падает, но больше падает в той ICA2 (с 600 с^{-1} до 490 с^{-1}), что питает PCA1. Падает скорость сдвига и в других подводящих сосудах: основная артерия мозга BA (с 200 с^{-1} до 130 с^{-1}), позвоночные артерии VA1,2 (с 530 с^{-1} до 350 с^{-1}).

При закупорке внутренней сонной артерии ICA1 изменяется профиль скоростей сдвига во всём кровотоке мозга (рис. 9С, D, E). В шунтирующем сосуде ААСМ, объёмный расход крови через который в норме минимален (80 с^{-1}), скорость сдвига возрастает на два порядка, достигая 5400 с^{-1} . Скорость сдвига в PCMA1,2 изменяются в пределах от 3000 с^{-1} до 4700 с^{-1} . При этом скорость сдвига возрастает на порядок в области окклюзии (Occlusion) артерии ICA1 (от 600 с^{-1} до $3\,600 \text{ с}^{-1}$) при уменьшении радиуса сосуда (увеличении сопротивления сосуда) от $2,25 \text{ мм}$ до 1 мм (от $81 \text{ Па}\cdot\text{с/мл}$ до $2\,081 \text{ Па}\cdot\text{с/мл}$). При дальнейшем уменьшении радиуса скорость сдвига в области окклюзии уменьшается до $1\,800 \text{ с}^{-1}$. Скорость сдвига в том же сосуде на участках без тромба ICA1 монотонно уменьшается на два порядка от 600 до 4 с^{-1} . Скорость сдвига значительно падает в общей сонной артерии (CCA1; от 260 с^{-1} до 2 с^{-1}), снабжающей закупоренную внутреннюю артерию (ICA1), но столь же сильно и возрастает в общей сонной артерии (CCA2; от 250 с^{-1} до 350 с^{-1}), снабжающей вторую внутреннюю сонную (ICA2; от 600 с^{-1} до 850 с^{-1}), пытающуюся компенсировать недостаток крови. Скорость сдвига падает во всём

микроциркуляторном русле вне зависимости от питающей артерии, но это падение незначительно (скорость сдвига сохраняет порядок величины 100 с^{-1}). В переднемозговой артерии ACA3 скорость сдвига растёт (от $1\,600 \text{ с}^{-1}$ до $2\,600 \text{ с}^{-1}$), в ACA1,2 – падает с $1\,600 \text{ с}^{-1}$ до $1\,400 \text{ с}^{-1}$, в ACA4 от $1\,600 \text{ с}^{-1}$ до 180 с^{-1} . Скорость сдвига растёт и в позвоночных артериях, которые также восполняют недостаток крови VA1,2 (от 530 с^{-1} до $1\,100 \text{ с}^{-1}$). По той же причине растёт скорость сдвига в BA (от 200 с^{-1} до 400 с^{-1}), PCA3 (от 460 с^{-1} до $1\,900 \text{ с}^{-1}$) и ICA2.

Для симметричных сосудов (ACA2, MCA2, PCA4, ICA2) результаты аналогичны и могут быть найдены в дополнительном материале (Рис. Д5, Д6, Д7, Д8 соответственно).

Заключение

Предсказанные моделью объёмные расходы крови через внутреннюю сонную артерию (около 325 мл/мин) согласуются с литературными данными ($286\text{--}494 \text{ мл/мин}$ (19), 306 мл/мин (32)); базилярная артерия (100 мл/мин , 114 мл/мин по (33)); позвоночная артерия (50 мл/мин , 72 мл/мин по (33)); заднемозговая артерия (125 мл/мин , $124,8 \text{ мл/мин}$ по (34)); среднемозговая артерия (100 мл/мин , 108 мл/мин по (35)).

При окклюзии сосуда тромбом удельный перепад давления на единицу длины тромба составляет: для ACA и PCA 2700 Па/см (20 мм.рт.ст./см), для MCA 1970 Па/см ($14,8 \text{ мм.рт.ст./см}$) и для ICA 1188 Па/см (9 мм.рт.ст./см). Насколько известно автору, эти оценки удельных перепадов давления на тромбированном сосуде являются новыми. Эти оценки согласуются с литературными данными о перепадах давлений между концами стеноза внутренней сонной, среднемозговой, позвоночной и базилярной артерий от 9 до $43,3 \text{ мм рт. ст.}$ (использованы данные для стенозов, закрывающих более 70% сосуда) (36). Характерные размеры стенозов на примере среднемозговой артерии составляют от $2,63 \text{ см}$ до $14,53 \text{ см}$ (37), следовательно литературные оценки удельных значений величины падения давления составляют $3\text{--}16 \text{ мм рт. ст./см}$.

При окклюзии сосуд делится на две части, выполнявшие относительно своего истока отводящую функцию (через отводящую часть кровь поступала в сосуд из истока), и относительно устья подводящую функцию (через подводящую часть кровь выходила из сосуда в устье).

1. При окклюзии объёмный расход крови в сосудах, подводящих кровь к истоку закупоренного сосуда, уменьшается, а в сосудах, отводящих кровь от истока – увеличивается.

2. При окклюзии объёмный расход крови в сосудах, подводящих кровь к устью закупоренного сосуда, увеличивается, а в сосудах, отводящих кровь от устья – уменьшается.

До и после области окклюзии с высокими пристеночными скоростями сдвига создаются области с пониженными скоростями сдвига. В случае окклюзии ICA пристеночные скорости сдвига в шунтирующих сосудах ААСМ (5500 с^{-1}) и РСМА ($3800 - 4800 \text{ с}^{-1}$) превышают скорости сдвига в области окклюзии (3650 с^{-1}). Это создаёт риск возникновения глубоко в мозгу сгустков, не являющихся частями первоначального тромба в ICA, так как скорости сдвига более 5000 с^{-1} достаточно для разворачивания фактора Виллебранда (38). В случае окклюзии АСА, МСА и РСА пристеночные скорости сдвига в области патологии (13000 с^{-1} для РСА и АСА, 5600 с^{-1} для МСА) выше, чем скорости сдвига в шунтах ($200 - 3400 \text{ с}^{-1}$).

Согласно (39) тромбы, образовавшиеся при различных постоянных скоростях сдвига, будут иметь различную восприимчивость к активатору плазминогена. Так как тромб в процессе своего роста (увеличение значения сопротивления) изменяет условия, в которых он растёт (Рис. 6, 7, 8, 9С, Occlusion), его структура может быть неоднородной, что может усложнять лизис активаторами плазминогена. Дальнейшее развитие данной модели до уровня включения в неё системы гемостаза и фибринолиза позволит ответить на вопрос, является ли низкая эффективность терапии ишемии активаторами плазминогена следствием эффектов гемодинамики или в стабилизации сгустка участвуют иные механизмы. Полученные результаты могут быть использованы и в иных существующих моделях роста тромба или разрушения сгустка.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности

Автор выражает благодарность Алексею Михайловичу Шибекко за помощь в подготовке рукописи.

Список литературы

1. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2024 Feb 5]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. Longstaff C, Kolev K. Basic mechanisms and regulation of fibrinolysis. *J Thromb Haemost JTH*. 2015 Jun;13 Suppl 1:S98-105.
3. Fisher M, Stroke Therapy Academic Industry Roundtable. Recommendations for advancing development of acute stroke therapies: Stroke Therapy Academic Industry Roundtable 3. *Stroke*. 2003 Jun;34(6):1539–46.
4. Coutts SB, Berge E, Campbell BC, Muir KW, Parsons MW. Tenecteplase for the treatment of acute ischemic stroke: A review of completed and ongoing

randomized controlled trials. *Int J Stroke Off J Int Stroke Soc*. 2018 Dec;13(9):885–92.

5. Diamond SL, Anand S. Inner clot diffusion and permeation during fibrinolysis. *Biophys J*. 1993 Dec;65(6):2622–43.

6. Piebalgs A, Xu XY. Towards a multi-physics modelling framework for thrombolysis under the influence of blood flow. *J R Soc Interface*. 2015 Dec 6;12(113):20150949.

7. Shibeko AM, Chopard B, Hoekstra AG, Panteleev MA. Redistribution of TPA Fluxes in the Presence of PAI-1 Regulates Spatial Thrombolysis. *Biophys J*. 2020 Aug 4;119(3):638–51.

8. Govindarajan V, Zhu S, Li R, Lu Y, Diamond SL, Reifman J, et al. Impact of Tissue Factor Localization on Blood Clot Structure and Resistance under Venous Shear. *Biophys J*. 2018 Feb 27;114(4):978–91.

9. Bouchnita A, Galochkina T, Kurbatova P, Nony P, Volpert V. Conditions of microvessel occlusion for blood coagulation in flow. *Int J Numer Methods Biomed Eng*. 2017 Sep;33(9).

10. Belyaev AV, Panteleev MA, Ataullakhanov FI. Threshold of Microvascular Occlusion: Injury Size Defines the Thrombosis Scenario. *Biophys J*. 2015 Jul 21;109(2):450–6.

11. Grinberg L, Anor T, Cheever E, Madsen JR, Karniadakis GE. Simulation of the human intracranial arterial tree. *Philos Trans R Soc Math Phys Eng Sci*. 2009 Jun 13;367(1896):2371–86.

12. Fritz M, Köppl T, Oden JT, Wagner A, Wohlmuth B, Wu C. A 1D–0D–3D coupled model for simulating blood flow and transport processes in breast tissue. *Int J Numer Methods Biomed Eng*. 2022;38(7):e3612.

13. Simakov S, Gamilov TM, Liang F, Gognieva D, Gappoeva M, Kopylov P. Numerical evaluation of the effectiveness of coronary revascularization. *Russ J Numer Anal Math Model*. 2021 Nov 1;36:303–12.

14. Zagzoule M, Marc-Vergnes JP. A global mathematical model of the cerebral circulation in man. *J Biomech*. 1986;19(12):1015–22.

15. He Y, Liu H, Himeno R. A one-dimensional thermo-fluid model of blood circulation in the human upper limb. *Int J Heat Mass Transf*. 2004 Jun 1;47(12):2735–45.

16. Canuto D, Chong K, Bowles C, Dutson EP, Eldredge JD, Benharash P. A regulated multiscale closed-loop cardiovascular model, with applications to hemorrhage and hypertension. *Int J Numer Methods Biomed Eng*. 2018 Jun;34(6):e2975.

17. Ursino M, Antonucci M, Belardinelli E. Role of active changes in venous capacity by the carotid baroreflex: analysis with a mathematical model. *Am J Physiol*. 1994 Dec;267(6 Pt 2):H2531–2546.

18. Uflacker R. Atlas of Vascular Anatomy: An Angiographic Approach. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. 934 p.

19. Блинков СМ, Глезер ИИ. Мозг человека в цифрах и таблицах [Internet]. Ленинград: Медицина. Ленингр. отд-ние; 1964 [cited 2023 Dec 8]. 471 p. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005975682>

20. Fung YC. Biomechanics [Internet]. New York, NY: Springer; 1993 [cited 2024 Jun 5]. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4757-2257-4>

21. Caro CG, Pedley TJ, Schroter RC, Seed WA. The Mechanics of the Circulation [Internet]. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2011 [cited 2024 Jun 5]. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/mechanics-of-the-circulation/6E71C34E5CB3A587F3CBB8CAE23E4B9D>
22. Бакулев АН, editor. Большая медицинская энциклопедия [Internet]. 2nd-е изд ed. Москва: Медгиз; 1956 [cited 2023 Dec 8]. Available from: <https://search.rsl.ru/ru/record/01005582928>
23. Yang J, Wang Y. Design of vascular networks: a mathematical model approach. *Int J Numer Methods Biomed Eng*. 2013 Apr;29(4):515–29.
24. Murray CD. The Physiological Principle of Minimum Work. *Proc Natl Acad Sci*. 1926 Mar;12(3):207–14.
25. Sherman TF. On connecting large vessels to small. The meaning of Murray's law. *J Gen Physiol*. 1981 Oct 1;78(4):431–53.
26. Marxen M, Henkelman RM. Branching tree model with fractal vascular resistance explains fractal perfusion heterogeneity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003 May;284(5):H1848–1857.
27. Iversen PO, Nicolaysen G. Fractals describe blood flow heterogeneity within skeletal muscle and within myocardium. *Am J Physiol*. 1995 Jan;268(1 Pt 2):H112–116.
28. Emek S. Generation of Fractal Vessel Structure Functions by Using the Lindenmayer System. *J Appl Math Comput* [Internet]. 2018 Jan 31 [cited 2024 Jun 8];2(1). Available from: <http://www.hillpublisher.com/journals/JAMC/2018/1/45.html>
29. Chemla D, Nitenberg A. A call for improving mean aortic pressure estimation. *Am J Hypertens*. 2005 Jun;18(6):891.
30. Nash IS. Reassessing normal blood pressure. *BMJ*. 2007 Sep 1;335(7617):408–9.
31. K. M. CENTRAL VENOUS PRESSURE AND PULMONARY CAPILLARY WEDGE PRESSURE MONITORING. *Indian J Anaesth*. 2002 Aug;46(4):298–303.
32. Buijs PC, Krabbe-Hartkamp MJ, Bakker CJ, de Lange EE, Ramos LM, Breteler MM, et al. Effect of age on cerebral blood flow: measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR angiography in 250 adults. *Radiology*. 1998 Dec;209(3):667–74.
33. Reymond P, Merenda F, Perren F, Rüfenacht D, Stergiopulos N. Validation of a one-dimensional model of the systemic arterial tree. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2009 Jul;297(1):H208–222.
34. Hillen B, Hoogstraten HW, Post L. A mathematical model of the flow in the circle of Willis. *J Biomech*. 1986;19(3):187–94.
35. Enzmann DR, Ross MR, Marks MP, Pelc NJ. Blood flow in major cerebral arteries measured by phase-contrast cine MR. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1994 Jan;15(1):123–9.
36. Liu J, Yan Z, Pu Y, Shiu WS, Wu J, Chen R, et al. Functional assessment of cerebral artery stenosis: A pilot study based on computational fluid dynamics. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Jul;37(7):2567–76.
37. Wang J, Wang Y, Chai Z, Xin Y, Wang J, Qiu J. Stenosis length of middle cerebral artery and branch atheromatous disease associated infarct. *Int J Neurosci*. 2018 Feb;128(2):133–9.
38. Belyaev AV. Catching platelets from the bloodflow: the role of the conformation of von Willebrand factor. *Math Model Nat Phenom*. 2018;13(5):44.
39. Whyte CS, Mostefai HAhmed, Baeten KM, Lucking AJ, Newby DE, Booth NA, et al. Role of Shear Stress and tPA Concentration in the Fibrinolytic Potential of Thrombi. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 20;22(4):2115.
40. White HJ, Soos MP. Anatomy, Thorax, Superior Vena Cava. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Nov 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545255/>
41. Zagzoule M, Marc-Vergnes JP. A global mathematical model of the cerebral circulation in man. *J Biomech*. 1986;19(12):1015–22.