

Патогенетические основы развития микроаневризм на уровне капилляров сетчатки

Шилова О.Г.¹, Клыков И.И.², Филиппова С.В.¹, Запускалов И.В.¹

Pathogenetic basis of capillary microaneurisms development of the retina

Shilova O.G., Klykov I.I., Philippova S.V., Zapuskalov I.V.

¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

² Томский государственный университет, г. Томск

© Шилова О.Г., Клыков И.И., Филиппова С.В., Запускалов И.В.

В статье рассмотрены большие деформации цилиндра и сферы, состоящие из однородного материала, подчиняющиеся закону Гука. Показано, что при определенных условиях деформации принимают катастрофический характер. Произведены оценки величин давления и прочностных параметров сосуда, при которых деформации стремительно нарастают, приводя к разрыву стенок сосуда.

Ключевые слова: стенка капилляра, упругий материал, критическое давление, разрыв сосуда.

Large-scale deformations of a homogeneous sphere and a cylinder obeying Hooke's law were considered. It was shown that under certain conditions the deformations acquire catastrophic character. The magnitude of pressure and strength properties of vessels at which the deformations are booting at high rates were estimated.

Key words: capillary wall, elastic material, critical pressure, vessel rupture.

УДК 617.735-092:616.16-007.64

Введение

Основные потоки жидкости внутри организма подчиняются обычным гидродинамическим законам и поддерживаются сокращением сердца. К ним относят движение жидкости в крупных сосудах и капиллярах. Эти потоки работают на основе законов физики и не обеспечивают фильтрацию на молекулярном уровне [6]. Речь идет о физико-химических процессах, являющихся более тонким регулятором обмена веществ, т.е. о явлениях осмоса. Осмос обеспечивает прохождение мелких и фильтрацию более крупных молекул, следовательно, нарушения в этом тонком механизме вызывают наиболее трудно устранимые последствия [4]. Если механизмы физических потоков в кровеносных сосудах изучены довольно хорошо, то механизмы осмоса в различных частях организма исследованы крайне мало или вообще не изучены. А между тем нарушения нормальных осмотических механизмов считаются причиной и следствием очень многих патологических состояний.

В глазу существует несколько уровней полупроницаемых мембран: стенки кровеносных сосудов, яв-

ляющиеся наиболее эластичными мембранами, которые пропускают достаточно большое количество веществ; пигментный эпителий сетчатки, который является наиболее жесткой тонкопористой мембраной и, вероятно, сепарирует молекулы [5, 9, 14].

При сахарном диабете основным компонентом, вызывающим изменение диффузных потоков, является глюкоза [6, 7]. Она не влияет на гидродинамику в крупных сосудах, но резкое изменение концентрации ее в крови вызывает немедленную реакцию всех тканей, прилегающих к кровеносным сосудам. Диффузный обмен между артериальной кровью и жидкостями прилегающих тканей изменяется как по направлению, так и по интенсивности потока в зависимости от характера патологии (гипо- или гипергликемия) [2, 3].

Поскольку основным растворителем во всех биологических жидкостях является вода, очевидно, что она же составляет основу всех изменяющихся осмотических явлений. В случае резкого повышения концентрации сахара в крови резко усиливается диффузия воды и других малоразмерных молекул через мембранные ткани в направлении повышенной концентрации

глюкозы, т.е. внутрь кровеносных сосудов. Механизм и скорость этих потоков определяются законами осмоса, в соответствии с которыми обратного потока крупноразмерных молекул не происходит, так как этому препятствуют размеры пор полупроницаемых мембран [6, 7, 13].

Все это приводит к резкому увеличению давления внутри сосудов (микроаневризмы, неравномерный калибр вен), падению давления в тканях. Резкий отток воды из тканей, прилегающих к сосудам, вызывает нарушение равновесия гомеостаза внутри клеток и в межклеточной жидкости, поскольку клеточные оболочки также считаются полупроницаемыми мембранами и подчиняются законам осмоса, что вызывает патологические изменения, в частности отеки [9, 11, 12].

В силу однородности стенок капилляра возможен упрощенный подход к его прочности по отношению к избыточному давлению в нем.

Задача по расчету напряжений в толстостенной трубе относится к разряду классических — задача Ламе—Гадолина. В этой задаче рассматривается зависимость механических напряжений от давлений внутри и вне трубы. Особый интерес вызывает зависимость диаметра цилиндрического сосуда от избыточного давления в нем. В теории сопротивления материалов очень редко интересуются большими деформациями, так как основные конструкционные материалы (металлы и сплавы) работают в области малых относительных деформаций, не превышающих 1%.

В настоящей работе рассмотрены большие деформации цилиндра и сферы, состоящие из однородного материала, подчиняющегося закону Гука.

Допущения и предпосылки

Поскольку стенки кровеносных сосудов являются эластичным материалом, можно предположить, что их работа подчиняется закону Гука, коэффициент Пуассона равен 0,5 (материал несжимаемый). Несмотря на кажущуюся натянутость последнего допущения, заметим, что для резины (высокоэластичный полимер) коэффициент Пуассона равен 0,48, что весьма близко к 0,5.

Как известно (задача Ламе—Гадолина) [1], зависимость между параметрами толстостенного цилиндра и давлением записывается в виде

$$\frac{dp}{db} = \frac{2E}{3ba^2} (b^2 - a^2), \quad (1)$$

где E — модуль Юнга; a — внутренний диаметр цилиндра (сосуда); b — внешний диаметр цилиндра; p — трансмуральное давление (превышение внутреннего давления над внешним).

В силу несжимаемости площадь поперечного сечения стенок сосуда будет постоянной

$$b^2 - a^2 = b_0^2 - a_0^2 \in S_0, \quad (2)$$

где b_0 и a_0 — соответственно внешний и внутренний диаметры сосуда при исходном давлении p_0 .

Используя соотношение (2), исключим внутренний диаметр сосуда из дифференциального уравнения (1)

$$\frac{dp}{db} = \frac{2E}{3ba^2} (b^2 - a^2) = \frac{2ES_0}{3b(b^2 - S_0)}. \quad (3)$$

Решая уравнение (3) относительно p , получим

$$p = \frac{E}{3} \ln \frac{(b^2 - S_0) b_0^2}{b^2 a_0^2} \frac{\pi}{\pi}. \quad (4)$$

Решая (4) относительно b^2 , получим

$$b^2 = b_0^2 \frac{1 - \frac{\pi}{3} \frac{a_0^2}{b_0^2}}{1 - \frac{\pi}{3} \frac{a_0^2}{b_0^2} \exp \frac{\pi p}{E}}. \quad (5)$$

Из формулы (5) видно, что знаменатель обращается в нуль при

$$p_{cr} = \frac{2E}{3} \ln \frac{b_0^2 \pi}{a_0^2 \pi}. \quad (6)$$

что означает неограниченный рост внешнего диаметра (следовательно, и внутреннего) при приближении давления к критическому значению p_{cr} .

Учитывая условие несжимаемости (2), для внутреннего диаметра сосуда a получим

$$a^2 = a_0^2 \exp(3p/E) \frac{1 - \frac{\eta a_0^2}{\beta b_0^2}}{1 - \frac{\eta a_0^2}{\beta b_0^2} \exp(3p/E)} = \frac{\eta b_0^2}{\beta b_0^2} a_0^2 \exp(3p/E). \quad (7)$$

Толщину стенок сосуда $h = b - a$ получаем из выражений (5) и (7)

$$h = b - a = b_0 \sqrt{\frac{1 - \frac{\eta a_0^2}{\beta b_0^2}}{1 - \frac{\eta a_0^2}{\beta b_0^2} \exp(3p/E)}} r$$

$$r \frac{\eta}{\beta} \left(1 - \frac{a_0}{b_0} \exp(3p/2E)\right)_{\text{III}}^{\text{II}} = b_0 \frac{\eta}{\beta} \left(1 - \frac{a_0}{b_0} \exp(3p/2E)\right)_{\text{III}}^{\text{II}} \quad (8)$$

Результаты (5), (7), (8) удобно представить в безразмерном виде. Для этого введем пять безразмерных обозначений

$$b = \frac{b}{b_0}, \quad a = \frac{a}{b_0}, \quad b_0 = \frac{a_0}{b_0}, \quad h = h/h_0, \quad g = \frac{p}{E}.$$

$$\beta > 1; \beta_0 < 1. \quad (9)$$

Эти переменные можно трактовать следующим образом: β — относительный внешний диаметр — это внешний диаметр сосуда при давлении p по отношению к внешнему диаметру в нормальном состоянии; α — относительный внутренний диаметр — это внутренний диаметр сосуда при давлении p по отношению к внешнему диаметру в нормальном состоянии; β_0 — отношение внутреннего диаметра к внешнему в нормальном состоянии; η — отношение толщины стенок при давлении p к толщине стенок в нормальном состоянии; γ — относительное давление.

Очевидны следующие неравенства: $\beta > 1; \beta_0 < 1$.

С учетом безразмерных обозначений относительные диаметры и толщины стенок запишутся так:

$$b^2 = \frac{1 - b_0^2}{1 - (b_0 \exp(3g/2))^2}; \quad (10)$$

$$a^2 = \frac{1 - b_0^2}{1 - (b_0 \exp(3g/2))^2} b_0^2 \exp(3g);$$

$$a = b b_0 \exp(3g/2). \quad (11)$$

$$h = h/h_0 = (b - a) / (1 - b_0) = \frac{\sqrt{1 + b_0} \sqrt{1 - b_0 \exp(g/2)}}{\sqrt{1 - b_0} \sqrt{1 + b_0 \exp(g/2)}}. \quad (12)$$

В этом случае безразмерное критическое давление (для цилиндра) равно

$$g_{cr} = \frac{2}{3} \ln(1/b_0). \quad (13)$$

Заметим, что величины α, β, η при $\gamma = 0$ обращаются в единицу, имеет место нормальное состояние сосуда при отсутствии избыточного давления.

Решение для сферы при тех же предположениях, что и для цилиндра.

Как известно, связь между параметрами толсто-стенного цилиндра и давлением записывается в виде

$$\frac{dp}{db} = \frac{4E}{3ba^3} (b^3 - a^3). \quad (14)$$

В силу несжимаемости площадь поперечного сечения стенок сферы будет постоянной

$$b^3 - a^3 = b_0^3 - a_0^3 \in V_0. \quad (15)$$

Применяя аналогичный подход, что и для цилиндра, получим

$$p = \frac{4E}{9} \ln \frac{\eta (b^3 - V_0) b_0^3}{\beta^3 a_0^3}. \quad (16)$$

Разрешая (4) относительно b^2 , получим

$$b^3 = b_0^3 \frac{1 - \frac{\eta a_0^2}{\beta b_0^2}}{1 - \frac{\eta a_0^2}{\beta b_0^2} \exp(3p/4E)}^{\frac{3}{2}}. \quad (17)$$

Из формулы (17) видно, что знаменатель обращается в нуль при

$$\rho_{cr} = \frac{4E}{3} \ln \frac{\beta_0 \beta}{\beta_0 \beta_{III}} \quad (18)$$

Учитывая условие несжимаемости (15), для внутреннего диаметра сосуда a получим

$$a^3 = \frac{\beta_0}{\beta} \exp(3\rho/4E) \frac{\beta_{III}^3}{\beta_0^3} \frac{1 - \frac{\beta_0 \beta}{\beta_0 \beta_{III}}}{1 - \frac{\beta_0}{\beta} \exp(3\rho/4E) \frac{\beta_{III}^3}{\beta_0^3}} \quad (19)$$

Толщина стенок сосуда $h = b - a$ легко получается из выражений (17) и (19)

$$h = b - a = b_0^{\frac{\beta}{\beta_0}} \left(1 - \frac{\beta_0}{\beta} \exp(3\rho/4E) \frac{\beta_{III}^3}{\beta_0^3} \right) \quad (20)$$

С учетом безразмерных обозначений (9) относительные диаметры и толщины стенок запишем в виде

$$\beta^3 = \frac{1 - \beta_0^3}{1 - (\beta_0 \exp(3g/4))^3}; \quad (21)$$

$$a = b \beta_0 \exp(3g/4); \quad (22)$$

$$\eta = h/h_0 = (\beta - \alpha)/(1 - \beta_0) = \beta(1 - \beta_0 \exp(3g/4))/(1 - \beta_0). \quad (23)$$

В этом случае безразмерное критическое давление (для сферы) равно

$$g_{cr} = \frac{4}{3} \ln(1/\beta_0). \quad (24)$$

Приведем графики зависимости относительного внешнего диаметра β и относительной толщины стенок η от относительного давления γ для цилиндра и сферы (рис. 1, 2).

Обе диаграммы приведены для значения начального относительного диаметра $\beta_0 = 0,75$. На каждой диаграмме приведено два графика: сплошной линией показаны внешние диаметры цилиндра или сферы, треугольничками — толщина стенок, отложенная по правой вспомогательной шкале. При приближении к критическому давлению диаметр резко возрастает, а толщина стенок стремится к нулю. Причем скорость

убывания толщины стенок в зависимости от диаметра гораздо больше для сферы, чем для цилиндра.

Реальная картина появления микроаневризмы в капилляре выглядит так: на одном из участков стенки капилляра вследствие биохимических процессов, происходящих при сахарном диабете в эндотелии и базальной мембране сосудистой стенки, появляется пятно с ослабленными упругими характеристиками (модуль Юнга E уменьшается, а безразмерное давление $\gamma = p/E$ возрастает). При нестабильном течении сахарного диабета, сопровождающемся значительными колебаниями уровня глюкозы в крови в течение суток, резко изменяется осмотическое давление крови. Например, увеличение гликемии на 100 мг% (5,55 ммоль/л) повышает осмолярность крови приблизительно на 5,5 мосм/л, что соответствует 86 мм рт. ст. [8]. Это приводит к локальному выпячиванию стенки и, следовательно, к уменьшению ее толщины. С развитием процесса толщина стенки все более уменьшается (см. диаграмму) и при приближении к критическому давлению происходит катастрофическое ее уменьшение при быстром увеличении диаметра микроаневризмы с неизбежным прорывом.

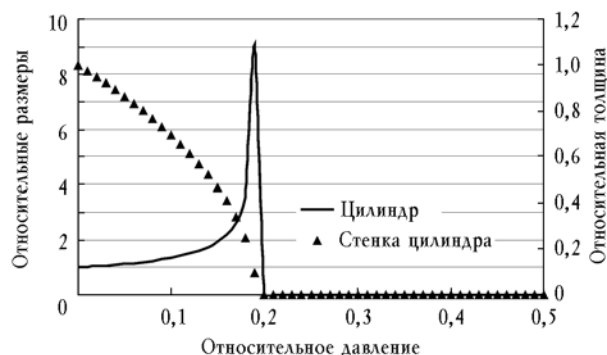


Рис. 1. Зависимость относительного внешнего диаметра β и относительной толщины стенок η от относительного давления γ для цилиндра

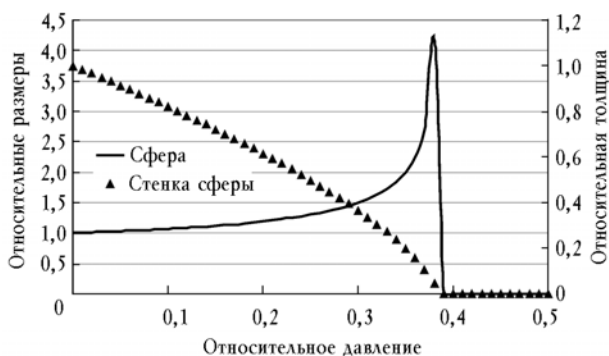


Рис. 2. Зависимость относительного внешнего диаметра β и относительной толщины стенок η от относительного давления γ для сферы

Для количественных оценок воспользуемся следующими значениями для эндотелия [18]: модуль Юнга $E \approx 3 \cdot 10^5$ Па ≈ 2300 тор; начальное давление $p_0 \approx 10^3$ Па $\approx 10 \sim 20$ тор.

На поврежденном участке сосуда модуль Юнга существенно меньше, чем на здоровом, и величина γ_0 возрастает в 10 раз, что ведет к развитию микроаневризмы и при меньшем давлении (рис. 3).



Рис. 3. Зависимость относительного внешнего диаметра β и относительной толщины стенок η от относительного давления γ для цилиндра и сферы

Заключение

Показано, что при определенных условиях деформации стенок капилляров сетчатки принимают катастрофический характер. Сделаны оценки давления и

прочностных параметров микрососуда, при которых деформации стремительно нарастают, приводя к разрыву стенок капилляра. Тем не менее иногда рост микроаневризм останавливается за счет включения упругости сжимающих сил эластического каркаса самой сетчатки.

Литература

1. Амензаде Ю.А. Теория упругости. 3-е изд. М.: Высшая школа, 1976.
2. Балаболкин М.И., Гаврилюк М.М. Сахарный диабет: патогенез, клиника, лечение. Кишинев: Штиинца, 1983. 200 с.
3. Генес С.Г. Диабетическая капилляропатия и ее патогенез // Вестн. офтальмологии. 1972. № 4. С. 83.
4. Давид Р.Р. Введение в биофизику. М.: Мир, 1982. 207 с.
5. Думброва Н.Е., Нестерук Н.И. Современные данные о структуре и функциях пигментного эпителия сетчатки // Офтальмолог. журн. 1991. № 4. С. 243—246.
6. Запускалов И.В. Роль венозных сосудов в регуляции периферического кровообращения. Томск, 1994. 159 с.
7. Казначеев В.П., Дзизинский В.В. Клиническая патология транскapиллярного обмена. М.: Медицина, 1975. С. 5—48.
8. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения / пер. с англ. Е.В. Лукошковой, А.Н. Рогозы; под ред. С.А. Регирера, В.М. Хаютина. М.: Мир, 1981. 623 с.
9. Котык А., Яначек К. Мембранный транспорт. М.: Мир, 1980. 341 с.
10. Ambati J., Canakis C.S., Miller J.W. Diffusion of high molecular weight compounds through sclera // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000. V. 41. P. 1181—1185.
11. Chaves-Negrete A., Trevino-Becerra A., Palomares C. et al. Hypertonic/hyperoncotic solution as a high permeability agent in peritoneal dialysis // Intern. J. of Microcirculation. 1996. V. 16, suppl. 1. S59. P. 26.
12. Kreisberg J.I. Hyperglycemia and microangiopathy. Direct regulation by glucose of microvascular cells // Lab. Invest. 1992. V. 67, № 4. P. 416—422.
13. Le Devehat C., Khodabandehlou T., Vimeux M. Diabetes Metabolism. Virginia, 1994. 478 p.
14. Yoshida Y., Yamagishi S., Matsui T. et al. Positive correlation of pigment epithelium-derived factor and total antioxidant capacity in aqueous humour of patients with uveitis and proliferative diabetic retinopathy // Br. J. Ophthalmol. 2007. Sep. 91(9):1133-4. Epub 2007 Mar 27.

Поступила в редакцию 12.04.2011 г.

Утверждена к печати 01.06.2011 г.

Сведения об авторах

О.Г. Шилова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии СибГМУ (г. Томск).

И.И. Клыков — канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры общей и экспериментальной физики ТГУ (г. Томск).

Шилова О.Г., Клыков И.И., Филиппова С.В., Запускалов И.В.

Патогенетические основы развития микроаневризм...

С.В. Филиппова — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии СибГМУ (г. Томск).

И.В. Запускалов — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой офтальмологии СибГМУ (г. Томск).

Для корреспонденции

Шилова Ольга Геннадьевна, тел. 8-913-820-9456; e-mail: ogshilova@gmail.com