

УДК 51-76; 519.63

## ИССЛЕДОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГИДРОЦЕФАЛИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МОДЕЛЕЙ ПОРОУПРУГОСТИ

Г. С. Янькова<sup>\*,\*\*</sup>, А. А. Черевко<sup>\*,\*\*</sup>, А. К. Хе<sup>\*,\*\*</sup>,  
О. Б. Богомякова<sup>\*\*\*</sup>, А. А. Тулупов<sup>\*\*,\*\*\*</sup>

\* Институт гидродинамики им. М. А. Лаврентьева СО РАН, 630090 Новосибирск, Россия

\*\* Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,  
630090 Новосибирск, Россия

\*\*\* Международный томографический центр СО РАН, 630090 Новосибирск, Россия  
E-mails: galinayankova2703@gmail.com, cherevko@mail.ru, alekhe@hydro.nsc.ru,  
bogom\_o@tomo.nsc.ru, taa@tomo.nsc.ru

С использованием многофазной модели пороупругости для вещества мозга, построенной на основе медицинских данных, исследуются процессы фильтрации артериальной, венозной и капиллярной крови, а также ликвора. Рассматриваемая модель позволяет описать как здоровое состояние организма и состояние организма при гидроцефалии, так и переход между ними, осуществляющийся при изменении параметров модели.

Ключевые слова: математическое моделирование, пороупругость, цереброспинальная жидкость, гидроцефалия.

DOI: 10.15372/PMTF20200102

**Введение.** Одним из специфических для мозга процессов является течение цереброспинальной жидкости (ЦСЖ, ликвор), представляющей собой прозрачную жидкость, плотность и вязкость которой близки к плотности и вязкости воды.

ЦСЖ заполняет желудочки головного мозга, а также субарахноидальные пространства головного и спинного мозга. Движение ЦСЖ в полости черепа и спинномозговом канале имеет сложный пульсирующий характер и связано с сердечной деятельностью [1, 2].

Различные заболевания центральной нервной системы изменяют динамику жидких сред центральной нервной системы (ЦНС), что, в свою очередь, может привести к изменениям в головном мозге. Например, при гидроцефалии желудочки головного мозга увеличиваются, что приводит к смещению и сдавливанию мозговой ткани. Это состояние хорошо описано с точки зрения клинических проявлений, но его причины и развитие изучены недостаточно.

Одним из основных методов прижизненного изучения ликворной системы человека является магнитно-резонансная томография (МРТ), применяемая для неинвазивной количественной и качественной оценки динамики ликвороциркуляции как в норме, так и при патологии. С помощью МРТ можно визуализировать течение ЦСЖ, количественно оценить ее скорость, структурное состояние вещества головного мозга [3]. Также большое значение имеет внутричерепное давление, которое можно измерить только инвазивно.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (код проекта 17-11-01156).

© Янькова Г. С., Черевко А. А., Хе А. К., Богомякова О. Б., Тулупов А. А., 2020

Поскольку при текущем уровне развития медицины невозможно длительное и непрерывное получение данных о процессах в головном мозге, исследователи и практикующие врачи вынуждены выдвигать различные гипотезы о механизмах взаимодействия отделов ЦНС. Поскольку эти гипотезы пока не смогли привести к пониманию причин и механизмов образования и развития гидроцефалии, для изучения данного патологического состояния целесообразно использовать математическое моделирование.

В литературе существует несколько основных подходов к математическому моделированию движения внутримозговых жидкостей, в том числе при гидроцефалии. Первый подход использует зависящие только от времени компартмент-модели, такие как ( $P-V$ )-модели (давление — объем) и модели электрических цепей [4–8]. При втором подходе используются модели, зависящие от времени и пространства, такие как пороупругие [9–12] или вязкоупругие [13–15] модели. Также в исследованиях головного мозга при гидроцефалии применяются методы вычислительной гидродинамики (Computational Fluid Dynamics (CFD)), CFD-моделирование [16–20]. Эти методы позволяют изучать поля скорости и давления, недоступные при использовании методов медицинской визуализации.

В настоящей работе при исследовании развития гидроцефалии используется модель пороупругости.

**1. Движение цереброспинальной жидкости в полости черепа. Возникновение гидроцефалии.** Считается, что ЦСЖ секретируется через эпителий сосудистого сплетения во всех четырех желудочках головного мозга. Далее ликвор циркулирует из двух боковых желудочков в третий желудочек через отверстие Монро (межжелудочковое отверстие), затем вдоль третьего желудочка и проходит через сильвиев водопровод. После этого ЦСЖ перемещается в четвертый желудочек, через отверстия Мажанди и Люшки выходит в субарахноидальное пространство головного и спинного мозга. Далее ликвор всасывается в венозных синусах через арахноидальные грануляции (рис. 1).

Ликвор не только заполняет желудочки и окружает мозг, но и просачивается в ткань мозга (является интерстициальной (межклеточной) жидкостью), проходя через проницаемые стенки боковых желудочков и заполняя все межклеточное пространство мозга.

Объем ЦСЖ у человека меняется в зависимости от возраста, что обусловлено изменением объема желудочковой системы: у новорожденного —  $15 \div 20$  мл, у ребенка в возрасте одного года — 35 мл, у 5-летнего —  $60 \div 80$  мл, у 10-летнего —  $100 \div 200$  мл, у взрослого — до 140 мл. В течение суток жидкость может обмениваться 3–4 раза у взрослого и до 6–8 раз у детей раннего возраста [21].

Гидроцефалия — патология, характеризующаяся избыточным скоплением ЦСЖ в желудочковой системе головного мозга вследствие затруднения ее перемещения от места секреции (желудочки головного мозга) к месту абсорбции в кровеносную систему либо в результате нарушения абсорбции. Клинически гидроцефалия проявляется, в первую очередь, в виде головной боли и изменения психического статуса. У детей гидроцефалия может привести к увеличению размера головы; у пожилых людей наблюдается потеря контроля над мочевым пузырем [22].

При гидроцефалии наблюдается увеличение желудочков головного мозга, что свидетельствует о повышенном давлении в них (рис. 2). В некоторых случаях увеличение объема желудочка может быть незначительным.

Лечение гидроцефалии в первую очередь основано на отведении избыточной ЦСЖ таким образом, чтобы ослабить симптомы заболевания. Обычно это достигается хирургическим путем.

Тем не менее динамика потока ЦСЖ после лечения не идентична динамике в нормальном состоянии. Как нормальная, так и патологическая динамика ЦСЖ слабо изу-

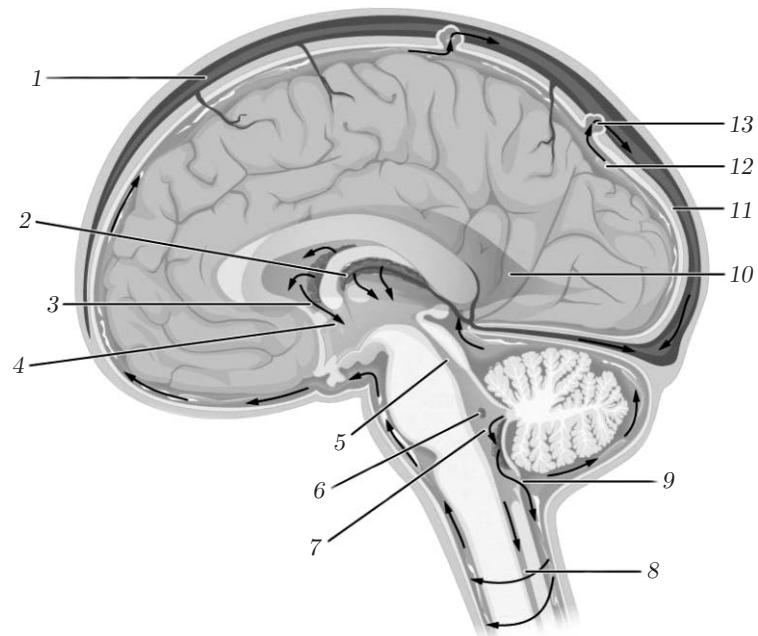


Рис. 1. Циркуляция цереброспинальной жидкости (см.: <https://radiografia.info>):

1 — верхний сагиттальный синус, 2 — сосудистое сплетение, 3 — межжелудочковое отверстие, 4 — третий желудочек, 5 — Сильвиев водопровод, 6 — отверстие Люшка (латеральное отверстие четвертого желудочка), 7 — четвертый желудочек, 8 — центральный спинномозговой канал, 9 — отверстие Мажанди (медиальное отверстие четвертого желудочка), 10 — правый боковой желудочек, 11 — твердая мозговая оболочка, 12 — субарахноидальное пространство, 13 — арахноидальная грануляция

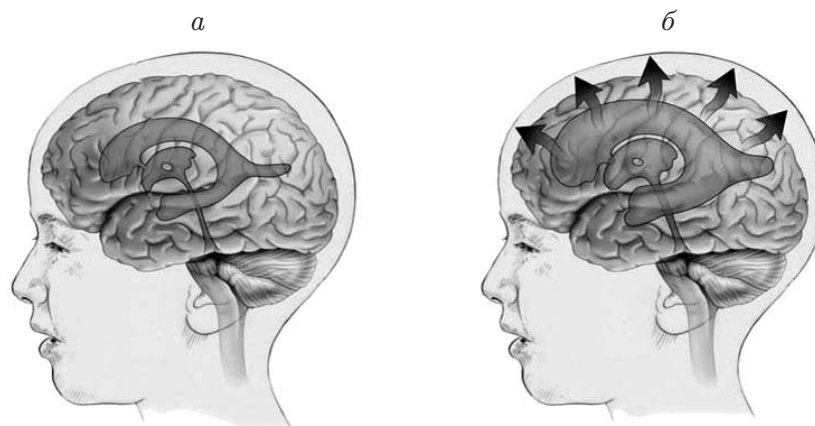


Рис. 2. Головной мозг с нормальными (а) и увеличенными при гидроцефалии (б) желудочками (см.: <https://neuromed.online>)

чены. Получение любой дополнительной информации способствует разработке стратегий медицинского вмешательства для нормализации потока ЦСЖ в случае гидроцефалии.

**2. Математическое моделирование внутричерепной динамики.** Один из подходов к моделированию внутричерепной гидродинамики заключается в использовании моделей с сосредоточенными параметрами или компартмент-моделей. В этих моделях содержимое черепа представляется в виде взаимосвязанных отделов, между которыми происходит обмен жидкостью [23–25]. Такие модели представляют собой систему связанных обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих эволюцию давления жидкости в каждом отделе. Решение этой системы позволяет установить взаимосвязь между внутричерепным давлением и объемом желудочков (см., например, [26]). Такое соотношение давление — объем используется при диагностике и лечении гидроцефалии, но основным недостатком этого подхода заключается в том, что пространственные изменения не рассматриваются ни для одного из физических параметров, поэтому невозможно описать распределение напряжений и деформаций в ткани мозга или спрогнозировать распределение жидкости при гидроцефалии. Такие значительные ограничения обусловили переход в последнее десятилетие от моделей с сосредоточенными параметрами к более реалистичным пространственным моделям мозга при наличии гидроцефалии. Это положило начало разработке биомеханического подхода к моделированию гидроцефалии. Авторы работы [27] одними из первых начали использовать трехмерную (сферическую) геометрию мозга, а также учитывать пористость мозга и его реакцию на увеличение церебральных желудочков. При этом полагается, что материал паренхимы состоит из эластичного скелета (нейронов и нейроглии), поры которого заполнены ЦСЖ. Жидкая фаза течет внутри скелета под действием градиента давления.

В [9] эта концепция формализована в терминах, используемых в теории пороупругости Био и методе конечных элементов (МКЭ). Применяя МКЭ к двумерной системе, состоящей из желудочков, окруженных пористым мозгом, авторы [9] вычислили распределение давления и деформации в мозге в результате расширения желудочка. Использовалась реальная геометрия желудочковой системы человека, полученная по данным МРТ.

В работе [28], в которой развита линейная пороупругая модель [9], исследовался процесс расширения желудочка, зависящий от времени. С помощью этой модели дана оценка области сжатия и расширения, что позволило получить более полное представление о концентрации напряжений и анатомии желудочков. Кроме того, модель [28] позволяет изучить переток внеклеточной жидкости, приводящий к отеку и трансэндемальной миграции ликвора.

В работе [10] рассматриваются три различные геометрии головного мозга: сферически-симметричная одномерная, цилиндрически-симметричная двумерная и трехмерная геометрия без какой-либо симметрии. В модели [10] используется нелинейная и зависящая от деформации функция проницаемости. Кроме того, правая часть уравнений описывает источник или сток ЦСЖ в паренхиме головного мозга. Эта модель позволяет оценивать распределения давления, напряжений и других важных биофизических параметров в мозговом веществе.

В работе [29] исследовалась роль поглощения ЦСЖ паренхимой головного мозга. В [11] использовалась пороупругая модель паренхимы головного мозга в сочетании с гидродинамической моделью ЦСЖ. В работе [12] для изучения эволюции гидроцефалии использовались как осесимметричные, так и полностью трехмерные модели пороупругости.

Одним из недостатков рассмотренных выше моделей является то, что в них не учитывается взаимодействие сосудистой сети головного мозга, паренхимы и ЦСЖ, изучение которого началось еще в XVIII в., когда была сформулирована доктрина Монро — Келли. Согласно данной доктрине в замкнутом пространстве черепа располагаются вещество



Данная модель развита в работе [36], в которой описана трехмерная многокомпонентная модель пороупругости. При построении геометрии головного мозга использовались МРТ-изображения мозга реальных пациентов, а также персонализированные значения кровотока во входных артериях. Данная модель используется для оценки двух биомаркеров (отек и дренаж) на ранних стадиях болезни Альцгеймера.

В ряде исследований гидроцефалии рассмотрены подходы, альтернативные пороупругому подходу. Так, в работе [13] для моделирования гидроцефалии и результатов шунтирования, используемого при ее лечении, ткань мозга полагалась вязкоупругой. Использовалась идеализированная сферически-симметричная геометрия мозга: желудочки представляли собой полое концентрическое пространство, заполненное ЦСЖ. В [15] для исследования развития гидроцефалии также использовалась вязкоупругая модель паренхимы мозга, но геометрия мозга была упрощена до идеализированной цилиндрической геометрии. В работе [14] с использованием идеализированной цилиндрической геометрии рассматривалось квазилинейное вязкоупругое определяющее уравнение для вещества мозга. Данная модель использовалась для определения декомпрессии и результирующего сокращения желудочка после установки шунта.

Следует отметить, что существуют обобщения пористых вязкоупругих моделей, которые в основном сделаны в [37–40]. В отличие от большинства исследований, в которых использовалось численное моделирование, в [37–40] в предположении упрощенной геометрии получены аналитические выражения для давления и деформации.

**3. Исследование модели пороупругости в пространстве параметров.** Поскольку характерным признаком гидроцефалии является деформация желудочков, представляет интерес исследование влияния параметров модели на изменение размера желудочков, а также давления для всех четырех поровых жидкостей на границе желудочков. Для этого используем двумерную модель, аналогичную модели [35].

Полагается, что пористая матрица представляет собой паренхиму головного мозга, а сообщающимися между собой жидкими фазами являются артериальный (величины с индексом  $a$ ), капиллярный (величины с индексом  $c$ ), венозный (величины с индексом  $v$ ), ликворный (величины с индексом  $e$ ) бассейны. Обмен жидкостями между бассейнами показан на рис. 4. В этой модели учитываются распределение и взаимовлияние давлений в рассматриваемых бассейнах. Также учитываются взаимное влияние смещения мозгового вещества и этих давлений.

Геометрия пороупругой паренхимы головного мозга рассматривается в цилиндрическом приближении. Радиус внешней границы  $\Gamma_S$  равен  $r_S$ , радиус внутренней границы  $\Gamma_V$  (желудочки головного мозга) равен  $r_V$  (рис. 5). Уравнение равновесия для мозгового вещества имеет вид

$$\mu \Delta \mathbf{u} + (\mu + \lambda) \nabla(\operatorname{div} \mathbf{u}) - (\alpha_a \nabla p_a + \alpha_c \nabla p_c + \alpha_e \nabla p_e + \alpha_v \nabla p_v) = 0. \quad (1)$$

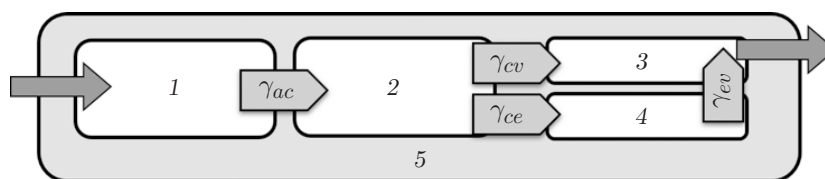


Рис. 4. Схема переноса крови и ЦСЖ в паренхиме головного мозга:

1 — артериальный бассейн, 2 — капиллярный бассейн, 3 — венозный бассейн, 4 — ликворный бассейн, 5 — паренхима

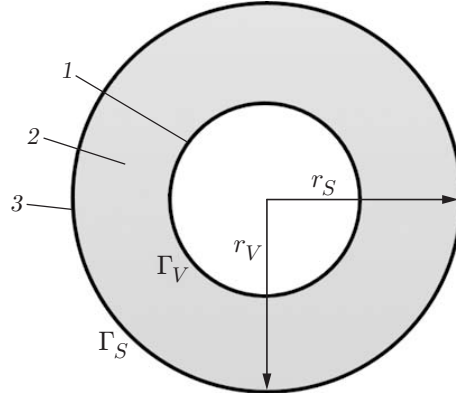


Рис. 5. Упрощенная геометрия паренхимы:  
1 — желудочки, 2 — паренхима, 3 — череп

С использованием закона сохранения массы и закона Дарси для поровых жидкостей получаем уравнения

$$-(k_a/\mu_a) \Delta p_a + |\dot{s}_{a \rightarrow c}| = 0; \quad (2)$$

$$-(k_c/\mu_c) \Delta p_c - |\dot{s}_{a \rightarrow c}| + |\dot{s}_{c \rightarrow e}| + |\dot{s}_{c \rightarrow v}| = 0; \quad (3)$$

$$-(k_e/\mu_e) \Delta p_e - |\dot{s}_{c \rightarrow e}| + |\dot{s}_{e \rightarrow v}| = 0; \quad (4)$$

$$-(k_v/\mu_v) \Delta p_v - |\dot{s}_{c \rightarrow v}| - |\dot{s}_{e \rightarrow v}| = 0. \quad (5)$$

В (1)–(5)  $\mathbf{u}$  — смещение мозгового вещества;  $\lambda, \mu$  — модули упругости;  $p_i$  — давление поровой жидкости;  $\alpha_i$  — коэффициент Био;  $k_i$  — коэффициент проницаемости;  $\mu_i$  — вязкость поровых жидкостей;  $i = a, c, v, e$ . Полагается, что однонаправленный перенос жидкости из сети  $x$  в сеть  $y$  обусловлен градиентом гидростатического давления:

$$\dot{s}_{y \rightarrow x} = -\gamma_{yx} [p_x - p_y]. \quad (6)$$

Система уравнений (1)–(5) дополняется граничными условиями для смещения и четырех поровых давлений. На границе желудочков головного мозга  $\Gamma_V$  задаются следующие условия.

1. Напряжения полагаются непрерывными:

$$2\mu\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} + \lambda\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})\mathbf{n} = \sum_{i=a,c,e,v} (\alpha_i - 1)p_i\mathbf{n} \quad (7)$$

( $\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})$  — тензор деформаций;  $\boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) = \text{tr } \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u}) = \boldsymbol{\varepsilon}(\mathbf{u})_{ii} = \text{div } \mathbf{u}$ ;  $\mathbf{n}$  — внешний вектор единичной нормали).

2. Для артериальной и венозной сетей поток отсутствует:

$$\nabla p_a \mathbf{n} = \nabla p_v \mathbf{n} = 0. \quad (8)$$

3. ЦСЖ секретируется с постоянной скоростью  $Q_p$  в желудочках головного мозга. В условии сохранения массы жидкости в желудочковой системе учитываются объем ЦСЖ, вырабатываемой сосудистыми сплетениями, объем ЦСЖ, которая просачивается через стенку желудочков, отток ликвора через сильвиев водопровод:

$$Q_p = \frac{\pi d^4}{128\mu L} (p_e|_{\Gamma_V} - p_e|_{\Gamma_S}) - \oint_{\Gamma_V} \left( -\frac{k_e}{\mu_e} \nabla p_e \right) \cdot \mathbf{n} dS \quad (9)$$

( $d, L$  — диаметр и длина сильвиева водопровода).

4. Образование ЦСЖ из крови приводит к падению давления в сети капилляров:

$$\kappa_{cv} \nabla p_c \mathbf{n} = Q_p, \quad (10)$$

где  $\kappa_{cv}$  — сопротивление потока, проникающего из капиллярной сети в желудочки через сосудистое сплетение.

На границе черепа  $\Gamma_S$  принимаются следующие предположения.

1. Поскольку в данной работе рассматривается мозг взрослого человека, череп считается жестким. Таким образом, смещения границы черепа равны нулю:

$$\mathbf{u} = 0. \quad (11)$$

2. Капиллярный поток на границе черепа отсутствует:

$$\nabla p_c \mathbf{n} = 0. \quad (12)$$

3. Заданы артериальное и венозное давления:

$$p_a = p_{art}, \quad p_v = p_{ven}. \quad (13)$$

4. Абсорбция ликвора в венозную сеть приводит к повышению давления:

$$p_e = p_v + \mu_e R Q_0, \quad (14)$$

где  $R$  — сопротивление, обусловленное наличием арахноидальных грануляций;  $Q_0$  — отток ЦСЖ в венозную сеть.

Следует отметить, что использование двумерных моделей для изучения ликвородинамики головного мозга достаточно распространено [19, 41]. Такие модели просты и позволяют исследовать поведение поровых давлений и деформации мозгового вещества.

Представленная модель зависит от восьми параметров: четырех коэффициентов Био  $\alpha_a, \alpha_c, \alpha_v, \alpha_e$ , соответствующих четырем рассматриваемым поровым жидкостям, четырех параметров  $\gamma_{ac}, \gamma_{cv}, \gamma_{ce}, \gamma_{ev}$ , определяющих взаимовлияние давлений в поровых жидкостях (см. рис. 4). Диапазон значений параметров выбран следующим образом:  $\gamma_{ac}, \gamma_{cv}, \gamma_{ce}, \gamma_{ev}$  принимают значения  $10^{-4} \div 10^4$  Д/(Н·с) (Д — дарси). Этот диапазон включает физиологически обоснованные значения параметров, приведенные в [35]. Коэффициенты Био выбраны равными 0,99, таким образом, все поровые жидкости вносят одинаковый вклад в деформацию мозгового вещества. При меньших значениях коэффициентов Био наблюдаются очень большие деформации мозгового вещества при незначительном изменении давления.

Для анализа влияния параметров построены численные решения системы уравнений (1)–(14) при различных значениях параметров  $\gamma_{ac}, \gamma_{cv}, \gamma_{ce}, \gamma_{ev}$  и фиксированных значениях коэффициентов Био. Расчет проводился с использованием явного метода Рунге — Кутты с автоматическим выбором шага интегрирования и порядка метода. Каждый параметр  $\gamma_{ac}, \gamma_{cv}, \gamma_{ce}, \gamma_{ev}$  независимо принимал значения из 15-элементного набора, охватывающего весь диапазон значимых параметров: 0,0001, 0,00068, 0,0149, 0,1489, 0,8872, 3,8154, 13,1054, 38,2225, 98,5754, 231,567, 507,698, 1063,08, 2181,07, 4531,31, 10000.

Таким образом, рассчитано  $15^4$  вариантов. Результаты этих расчетов приводятся в интерполированном виде.

3.1. *Смещение стенки желудочка.* На рис. 6 приведена зависимость смещения стенки желудочка от параметров  $\gamma_{ac}, \gamma_{ce}, \gamma_{cv}$  при  $\gamma_{ev} = 100$  Д/(Н·с). Различным поверхностям соответствуют различные значения  $\gamma_{ac}$ . Параметр  $\gamma_{ac}$  принимает значения 0,00068, 0,1489, 3,8154, 38,2225, 231,567, 1063,08, 4531,31, причем большим значениям  $\gamma_{ac}$  соответствуют поверхности с большими значениями смещения  $\mathbf{u}$  при  $\gamma_{ce} = 0, \gamma_{cv} = 0$ . Следует отметить, что значения параметра  $\gamma_{ev} = 10^{-4} \div 10^3$  Д/(Н·с) практически не влияют на величину смещения желудочка. При больших значениях  $\gamma_{ev}$  величина смещения начинает расти,



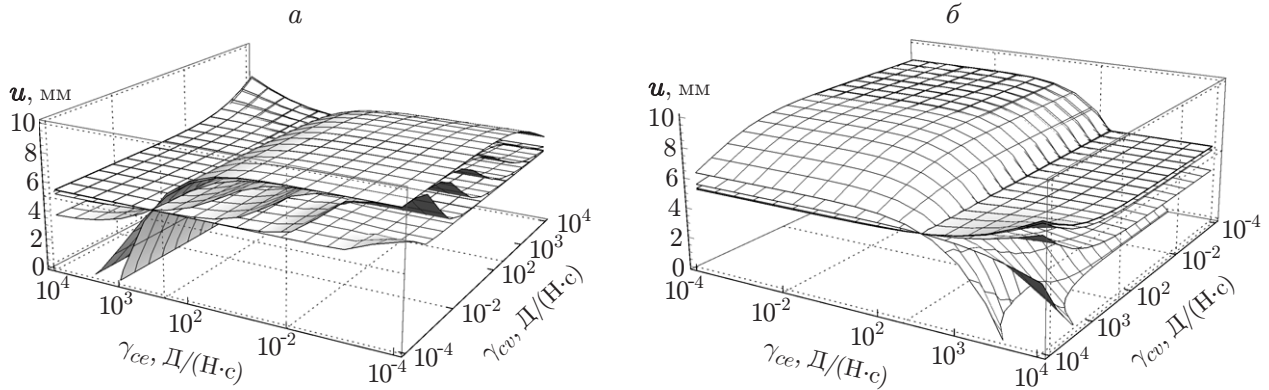


Рис. 6. Зависимость смещения стенки желудочка от возрастающих (а) и убывающих (б) параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$  при  $\gamma_{ev} = 100$  Д/(Н·с) и  $\gamma_{ac} = 0,000\ 68, 0,1489, 3,8154, 38,2225, 231,567, 1063,08, 4531,31$

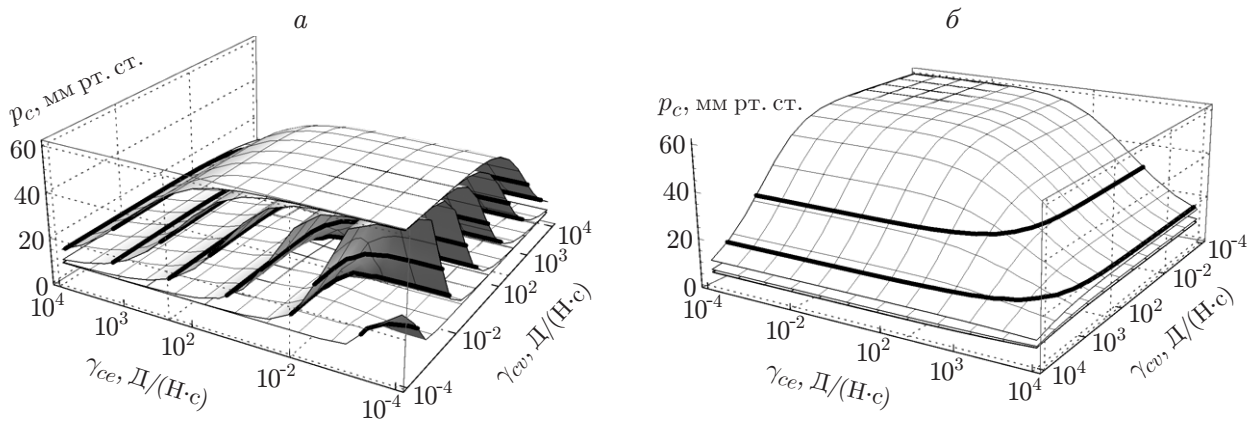


Рис. 7. Зависимость капиллярного давления от возрастающих (а) и убывающих (б) параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$  при  $\gamma_{ev} = 100$  Д/(Н·с) и  $\gamma_{ac} = 0,000\ 68, 0,1489, 3,8154, 38,2225, 231,567, 1063,08, 4531,31$

увеличиваясь при  $\gamma_{ev} = 10^4$  Д/(Н·с) на 3,5 мм. При этом характер зависимостей сохраняется.

Заметим, что вдоль оси параметра  $\gamma_{ce}$  в диапазоне значений  $\gamma_{ce} = 10^2 \div 10^3$  Д/(Н·с) зависимость меняет характер и разбивается на две качественно различные области (см. рис. 6). В области малых значений  $\gamma_{ce}$  смещения желудочка достаточно велики, что не соответствует физиологической норме. Малые смещения желудочка наблюдаются лишь в области больших значений  $\gamma_{ce}$  и при значениях  $\gamma_{ac} > 100$  Д/(Н·с). В этой области наблюдается смещение стенки желудочка, соответствующее физиологической норме  $u \leq 2$  мм [22]. Параметр  $\gamma_{cv}$  начинает оказывать влияние на смещение желудочка при  $\gamma_{cv} > 100$  Д/(Н·с). Таким образом, область значений  $\gamma_{cv} = 10^2 \div 10^3$  Д/(Н·с) является для всех параметров областью перехода, вне которой параметры оказывают различное влияние на смещение.

3.2. Давление на стенке желудочка. На рис. 7 приведена зависимость капиллярного давления от параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ac}$ . Как и ранее, различным поверхностям соответствуют значения параметра  $\gamma_{ac}$ , указанные на рис. 6, причем поверхностям, расположенным выше, соответствуют большие значения  $\gamma_{ac}$ . Следует отметить, что значения параметра  $\gamma_{ev}$

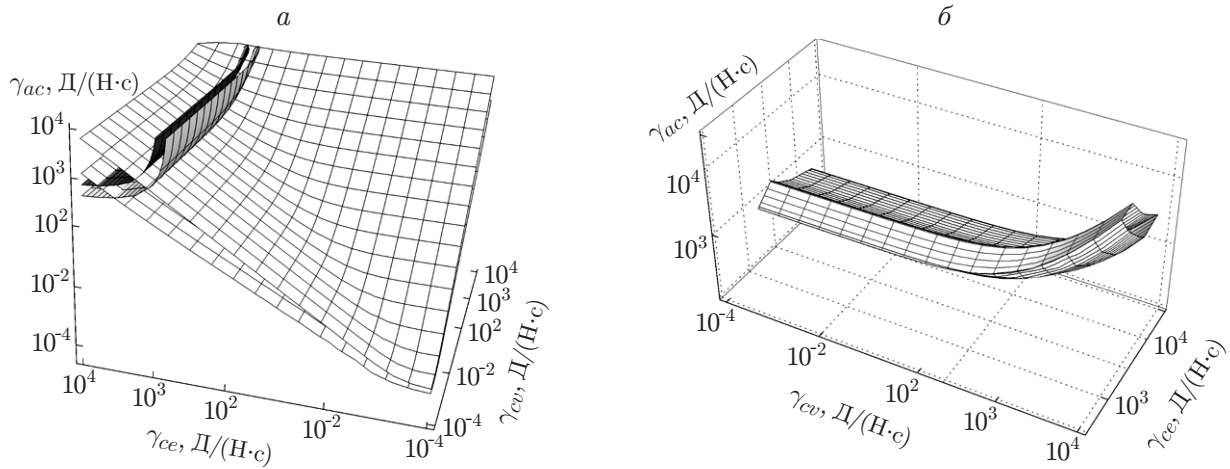


Рис. 8. Поверхности постоянных давлений (белый цвет) и смещений (серый цвет) в пространстве параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ac}$  (а) и область физиологической нормы (б)

практически не оказывают влияния на капиллярное давление. Наибольшие значения капиллярного давления достигаются при малых значениях параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$  (см. рис. 7). При увеличении любого из этих параметров давление уменьшается. Существенное снижение давления наблюдается при  $\gamma_{ce} = 10^2 \div 10^3 \text{ Д}/(\text{Н}\cdot\text{с})$ ,  $\gamma_{cv} = 10^2 \div 10^3 \text{ Д}/(\text{Н}\cdot\text{с})$ . Физиологическая норма для капиллярного давления составляет  $15 \div 30 \text{ мм рт. ст.}$  (На рис. 7 этот диапазон давлений ограничен жирными линиями). Остальные давления, а именно артериальное, венозное и ликворное, остаются на границе желудочка приблизительно постоянными во всей области изменения параметров соответственно и равны:  $p_a = 60,15 \text{ мм рт. ст.}$ ,  $p_v = 4,88 \text{ мм рт. ст.}$ ,  $p_e = 8,18 \text{ мм рт. ст.}$  Разброс значений этих давлений не превышает  $0,01 \text{ мм рт. ст.}$  Значения соответствуют физиологической норме [42].

**3.3. Область параметров физиологической нормы.** Для здорового человека в соответствии с физиологической нормой стенки желудочков смещаются не более чем на  $2 \text{ мм}$ . Диапазон физиологической нормы для капиллярного давления составляет  $15 \div 30 \text{ мм рт. ст.}$  На рис. 8 в пространстве параметров  $\gamma_{ce}$ ,  $\gamma_{cv}$ ,  $\gamma_{ac}$  показаны поверхности постоянных давлений  $p_c = 15 \text{ мм рт. ст.}$ ,  $p_c = 30 \text{ мм рт. ст.}$  и поверхности постоянных смещений при  $\mathbf{u} = 0$ ;  $2 \text{ мм}$ . Видно, что эти поверхности ограничивают в пространстве параметров область, в которой значения давления и смещения находятся в пределах нормы (рис. 8, б). При больших значениях  $\gamma_{cv}$  эта область смещается в сторону больших значений  $\gamma_{ce}$  в пределах одного порядка.

**3.4. Влияние коэффициентов Био.** Коэффициенты Био входят в систему уравнений (1)–(14) симметричным образом и влияют на смещение стенки желудочка и давления единообразно. При уменьшении коэффициентов Био смещение стенки желудочка увеличивается, а капиллярное давление уменьшается. Аналогичное влияние коэффициенты Био оказывают на другие давления. Зависимость смещения стенки желудочка и давлений от коэффициентов Био является практически линейной.

**4. Результаты исследования и их обсуждение.** Математическая модель (1)–(14) позволяет учитывать существенные патофизиологические особенности гемо- и ликвородинамики. Значения параметров из рассматриваемой области позволяют описать взаимодействие жидких сред центральной нервной системы в норме и при патологии.

Уменьшение параметра  $\gamma_{ce}$  означает ослабление взаимного влияния движения капиллярной крови и ликвора, что может соответствовать ослаблению передаточной пульсации, вызывающей задержку ликвора в желудочках головного мозга и тем самым увеличение смещения стенки желудочков (см. рис. 6). Затруднение капиллярного оттока приводит к повышению капиллярного давления (см. рис. 7).

Увеличение параметра  $\gamma_{ac}$  означает усиление взаимного влияния артериального и капиллярного звеньев, приводит к правильному распределению пульсовой волны от артериального к капиллярному звену и соответствует малым смещениям стенки желудочка (см. рис. 6). Уменьшение  $\gamma_{ac}$  соответствует затруднению артериально-капиллярного перетока и приводит к уменьшению капиллярного давления и существенному смещению стенки желудочка.

При увеличении параметра  $\gamma_{cv}$  происходит усиление взаимного влияния капиллярного и венозного звеньев, что приводит к перегрузке венозной составляющей и увеличению ее влияния на ликворный компонент. Вследствие этого смещение стенки желудочка увеличивается (см. рис. 6). Увеличение параметра  $\gamma_{cv}$  может соответствовать усилению капиллярного оттока, что приводит к уменьшению капиллярного давления (см. рис. 7).

Следует отметить, что головной мозг обладает большими компенсаторными возможностями и колебания реальных физиологических параметров не всегда приводят к изменению его функционирования. Изменение параметра  $\gamma_{cv}$  также оказывает влияние на давление и смещение стенки желудочка только при достаточно больших значениях, что коррелирует с физиологическими особенностями ЦНС.

**Заключение.** Рассмотренная модель позволяет описать состояние организма как в функциональной норме, так и при гидроцефалии и переход между ними при изменении параметров модели. Модель качественно описывает реальные механизмы гемодинамики.

Авторы выражают благодарность А. П. Чупахину за внимание к работе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Enzmann D., Pelc N., Norbert J.** Brain motion: measurement with phase-contrast MR imaging // *Radiology*. 1992. V. 185, N 3. P. 653–660.
2. **Enzmann D., Pelc N., Norbert J.** Cerebrospinal fluid flow measured by phase-contrast cine MR // *Amer. J. Neuroradiol.* 1993. V. 14, N 6. P. 1301–1307.
3. **Бойко А. В., Акулов А. Е., Чупахин А. П. и др.** Измерение скорости потока вязкой жидкости и его визуализация двумя магниторезонансными сканерами // *ПМТФ*. 2017. Т. 58, № 2. С. 26–31.
4. **Agarwal G., Berman B., Stark L.** A lumped parameter model of the cerebrospinal fluid system // *IEEE Trans. Biomed. Engng.* 1969. N 1. P. 45–53.
5. **Takemae T., Kosugi Y., Ikebe J., et al.** A simulation study of intracranial pressure increment using an electrical circuit model of cerebral circulation // *IEEE Trans. Biomed. Engng.* 1987. N 12. P. 958–962.
6. **Alperin N., Vikingstad E. M., Gomez-Anson B., Levin D. N.** Hemodynamically independent analysis of cerebrospinal fluid and brain motion observed with dynamic phase contrast MRI // *Magnetic Resonance Medicine*. 1996. V. 35, N 5. P. 741–754.
7. **Ursino M.** A mathematical study of human intracranial hydrodynamics. 1. The cerebrospinal fluid pulse pressure // *Annals Biomed. Engng.* 1988. V. 16, N 4. P. 379–401.
8. **Ursino M.** A mathematical study of human intracranial hydrodynamics. 2. Simulation of clinical tests // *Annals Biomed. Engng.* 1988. V. 16, N 4. P. 403–416.

9. **Nagashima T., Tamaki N., Matsumoto S., et al.** Biomechanics of hydrocephalus: a new theoretical model // *Neurosurgery*. 1987. V. 21, N 6. P. 898–904.
10. **Wirth B.** A mathematical model for hydrocephalus: Master of science in mathematical modelling. Oxford: Univ. of Oxford, 2005.
11. **Smillie A., Sobey I., Molnar Z.** A hydroelastic model of hydrocephalus // *J. Fluid Mech.* 2005. V. 539. P. 417–443.
12. **Wirth B., Sobey I.** An axisymmetric and fully 3d poroelastic model for the evolution of hydrocephalus // *Math. Medicine Biology*. 2006. V. 23, N 4. P. 363–388.
13. **Mehrabian A., Abousleiman Y.** General solutions to poroviscoelastic model of hydrocephalic human brain tissue // *J. Theor. Biol.* 2011. V. 291. P. 105–118.
14. **Drapaca C., Tenti G., Rohlf K., Sivaloganathan S.** A quasi-linear viscoelastic constitutive equation for the brain: application to hydrocephalus // *J. Elasticity*. 2006. V. 85, N 1. P. 65–83.
15. **Wilkie K., Drapaca C., Sivaloganathan S.** Aging impact on brain biomechanics with applications to hydrocephalus // *Math. Medicine Biology*. 2012. V. 29, N 2. P. 145–161.
16. **Jacobson E. E., Fletcher D. F., Morgan M. K., Johnston I. H.** Fluid dynamics of the cerebral aqueduct // *Pediatr. Neurosurgery*. 1996. V. 24, N 5. P. 229–236.
17. **Kurtcuoglu V., Poulidakos D., Ventikos Y.** Computational modeling of the mechanical behavior of the cerebrospinal fluid system // *J. Biomech. Engng.* 2005. V. 127, N 2. P. 264–269.
18. **Gupta S., Soellinger M., Boesiger P., et al.** Three-dimensional computational modeling of subject-specific cerebrospinal fluid flow in the subarachnoid space // *J. Biomech. Engng.* 2009. V. 131, N 2. 021010.
19. **Masoumi N., Framanzad F., Zamanian B., et al.** 2d computational fluid dynamic modeling of human ventricle system based on fluid-solid interaction and pulsatile flow // *Basic Clinic. Neurosci.* 2013. V. 4, N 1. P. 64–75.
20. **Apura J., Tiago J., Bugalho de Moura A., et al.** The effect of ventricular volume increase in the amplitude of intracranial pressure // *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engng.* 2019. V. 22, N 9. P. 1–12.
21. **Benveniste H., Lee H., Volkow N. D.** The glymphatic pathway: waste removal from the CNS via cerebrospinal fluid transport // *Neuroscientist*. 2017. V. 23, N 5. P. 454–465.
22. **Johnston I., Teo C.** Disorders of CSF hydrodynamics // *Child's Nervous System*. 2000. V. 16, N 1011. P. 776–799.
23. **Ursino M., Lodi C. A.** A simple mathematical model of the interaction between intracranial pressure and cerebral hemodynamics // *J. Appl. Physiol.* 1997. V. 82, N 4. P. 1256–1269.
24. **Linninger A. A., Xenos M., Sweetman B., et al.** A mathematical model of blood, cerebrospinal fluid and brain dynamics // *J. Math. Biol.* 2009. V. 59, N 6. P. 729–759.
25. **Sharan M., Popel A. S.** A compartmental model for oxygen transport in brain microcirculation in the presence of blood substitutes // *J. Theor. Biology*. 2002. V. 216, N 4. P. 479–500.
26. **Sivaloganathan S., Tenti G., Drake J.** Mathematical pressure volume models of the cerebrospinal fluid // *Appl. Math. Comput.* 1998. V. 94, N 23. P. 243–266.
27. **Hakim S.** Biomechanics of hydrocephalus // *Acta Neurologica Latinoamericana*. 1971. V. 1. P. 169–194.
28. **Pena A., Bolton M. D., Whitehouse H., Pickard J. D.** Effects of brain ventricular shape on periventricular biomechanics: a finite-element analysis // *Neurosurgery*. 1999. V. 45, N 1. P. 107–118.
29. **Levine D. N.** The pathogenesis of normal pressure hydrocephalus: a theoretical analysis // *Bull. Math. Biology*. 1999. V. 61, N 5. P. 875–916.

30. **Monro A.** Observations on the structure and functions of the nervous system. L.: William Creech, 1783.
31. **Kellie G.** An account with some reflections on the pathology of the brain // Edinburgh Med. Surgic. J. 1824. V. 1. P. 84–169.
32. **Sorek S., Feinsod M., Bear J.** Can nph be caused by cerebral small vessel disease? // Med. Biolog. Engng Comput. 1988. V. 26, N 3. P. 310–313.
33. **Sorek S., Bear J., Karni Z.** Resistances and compliances of a compartmental model of the cerebrovascular system // Annals Biomed. Engng. 1989. V. 17, N 1. P. 1–12.
34. **Marmarou A., Shulman K., Rosende R. M.** A nonlinear analysis of the cerebrospinal fluid system and intracranial pressure dynamics // J. Neurosurgery. 1978. V. 48, N 3. P. 332–344.
35. **Tully B., Ventikos Y.** Cerebral water transport using multiple-network poroelastic theory: application to normal pressure hydrocephalus // J. Fluid Mech. 2011. V. 667. P. 188–215.
36. **Vardakis J. C., Guo L., Peach T. W., et al.** Fluid-structure interaction for highly complex, statistically defined, biological media: Homogenisation and a 3d multi-compartmental poroelastic model for brain biomechanics // J. Fluids Structures. 2019. V. 91, N 102641. P. 1–16.
37. **Tenti G., Drake J., Sivaloganathan S.** Brain biomechanics: mathematical modeling of hydrocephalus // Neurolog. Res. 2000. V. 22, N 1. P. 19–24.
38. **Tenti G., Sivaloganathan S., Drake J. M.** Brain biomechanics: steady-state consolidation theory of hydrocephalus // Canad. Appl. Math. Quart. 1999. V. 7, N 1. P. 93–110.
39. **Sivaloganathan S., Stastna M., Tenti G., Drake J.** A viscoelastic model of the brain parenchyma with pulsatile ventricular pressure // Appl. Math. Comput. 2005. V. 165, N 3. P. 687–698.
40. **Sivaloganathan S., Stastna M., Tenti G., Drake J. M.** A viscoelastic approach to the modelling of hydrocephalus // Appl. Math. Comput. 2005. V. 163, N 3. P. 1097–1107.
41. **Cheng S., Jacobson E., Bilston L.** Models of the pulsatile hydrodynamics of cerebrospinal fluid flow in the normal and abnormal intracranial system // Computer Methods Biomech. Biomed. Engng. 2007. V. 10, N 2. P. 151–157.
42. **Johanson C. E., Duncan J. A., Klinge P. M., et al.** Multiplicity of cerebrospinal fluid functions: new challenges in health and disease // Cerebrospinal Fluid Res. 2008. V. 5, N 1. P. 1–32.

*Поступила в редакцию 12/VII 2019 г.,  
после доработки — 12/VII 2019 г.  
Принята к публикации 30/IX 2019 г.*

---