



Модель свертываемости крови: методы и верификация

**Кирилл Терехов¹, Анасс Бухнита²,
Виталий Вольперт³, Юрий Василевский^{1,4,5}**

¹Институт Вычислительной Математики им. Г.И. Марчука Российской Академии Наук

²Департамент информационных технологий, Университет Упсаллы

³Институт Камиль Жардан, Университет Лион 1

⁴Сеченовский Университет

⁵Московский Физико-Технический Университет

BIOMATH, 8 ноября, 2018



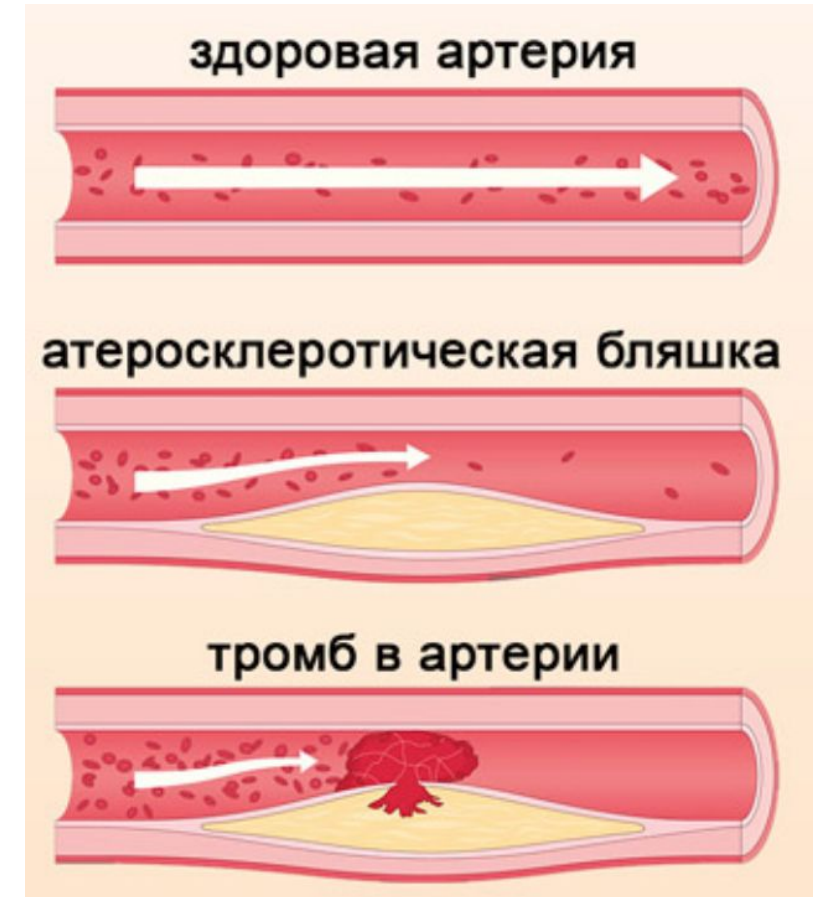
Задача

актуальность и сложности



Задача:

- Построение **трехмерной** модели течения и свертываемости крови, образования тромба при повреждении стенок сосуда

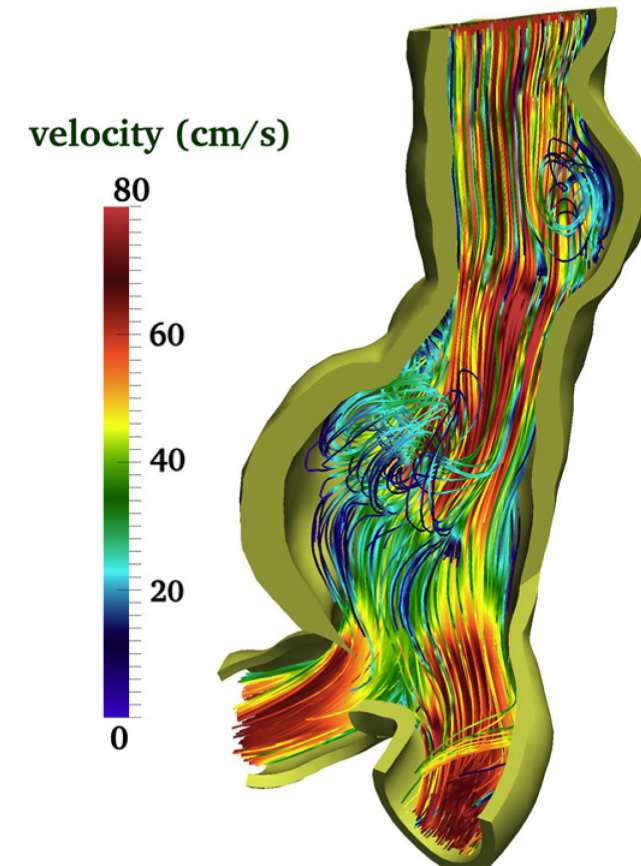


Образование тромба
(иллюстрация из интернета)



Зачем?

- **Трехмерная** модель нужна для оценки поведения для сложной, персонифицированной геометрии сосуда или артерии в области сердца

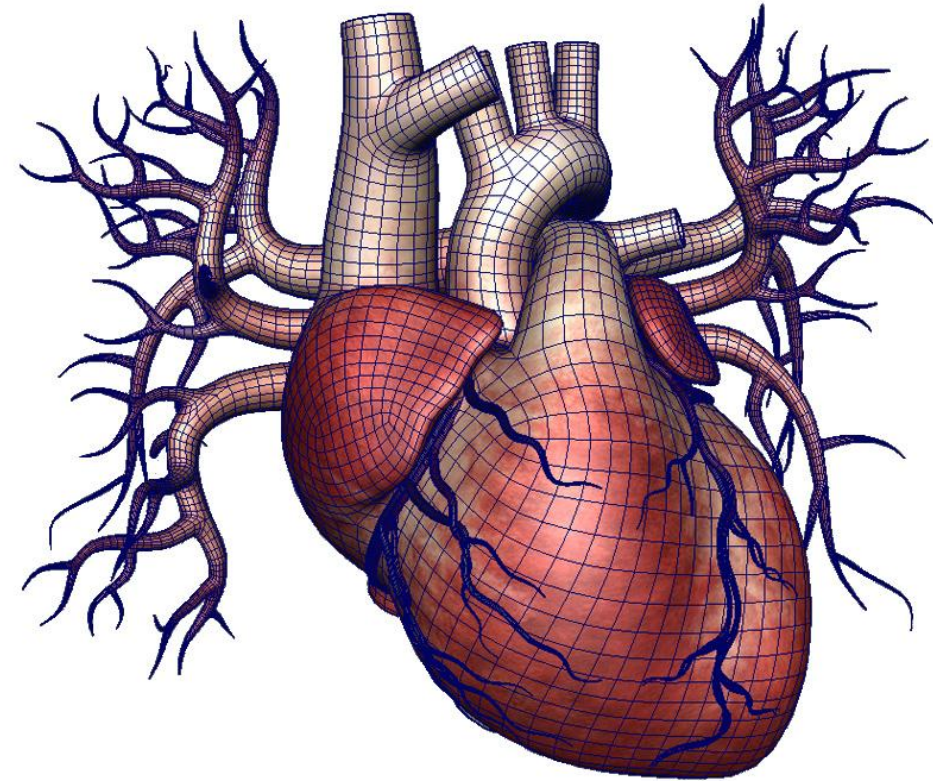


Моделирование аневризма
(из работы Квартерони)



Зачем?

- Сердечно-сосудистые заболевания – **основная** причина смертности
 - тромбэмболические осложнения
- **Трехмерная** модель ПОЗВОЛИТ
 - определить риск перекрытия сосудов тромбом
 - оценить риск развития инфаркта миокарда (совместно с моделью **сердца**)

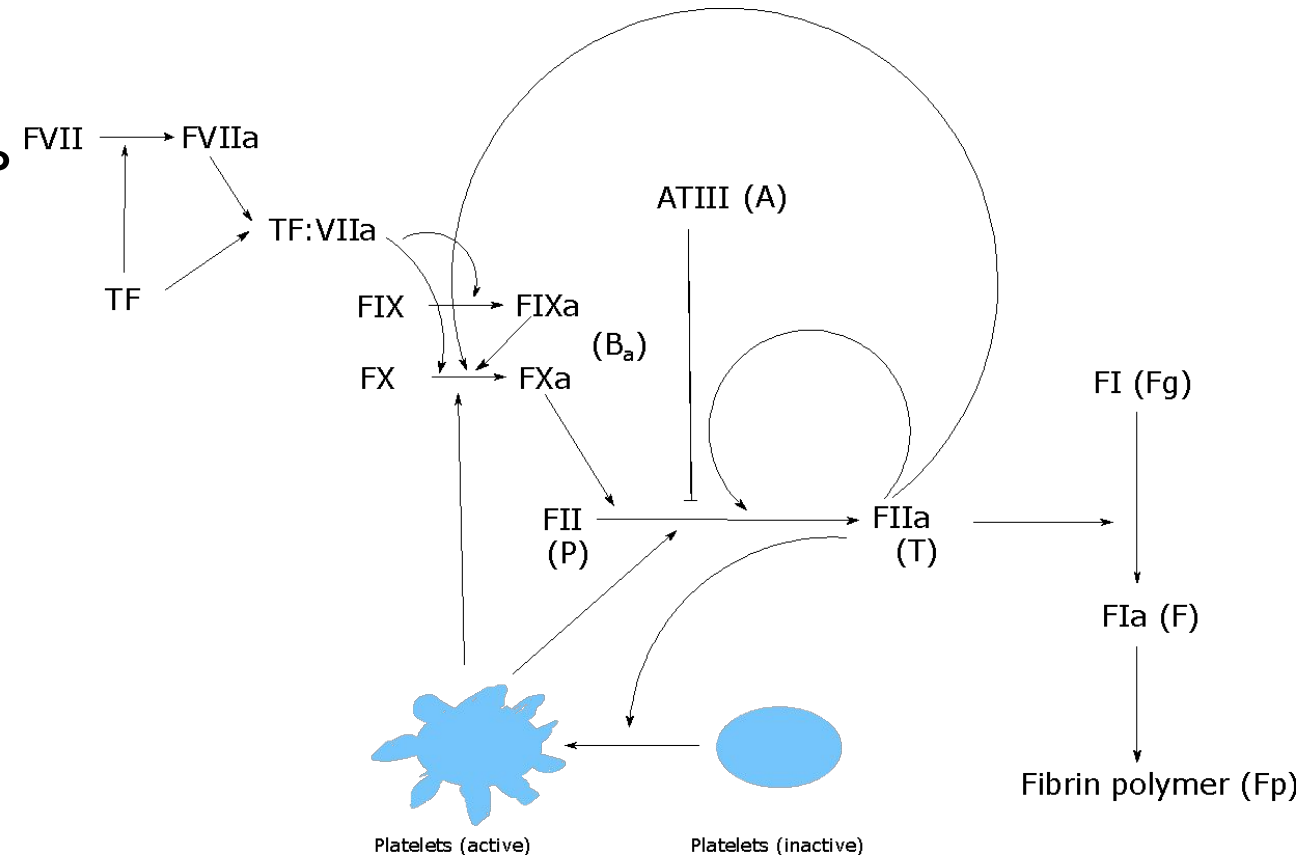


Модель сердца



Сложности

- Совмещение моделей:
 - **Гемодинамическая** модель с учетом проницаемости среды (фибрин-полимера)
 - Модель **биохимических реакций** свертываемости плазмы крови
 - Модель **тромбоцитов**
- **Каскад реакций** и модель **тромбоцитов** являются **жесткими**: очень малый шаг по времени
- Полностью неявная модель



Каскад реакций



Упрощения

- Кровь рассматривается как **несжимаемая ньютоновская** жидкость: не учитывается **сложная нелинейная механика** крови
- Стенки сосуда/артерии являются **жесткими**: не учитывается **движение стенок**
- Фибрин-полимер **не подвижен**: модель не описывает **отрыв** тромба



Система уравнений

- Сохранение моментов:
$$\frac{\partial \rho \mathbf{u}}{\partial t} + \operatorname{div}(\rho \mathbf{u} \mathbf{u}^T - \mu \nabla \mathbf{u} + pI) = \frac{1}{k(F_p, \phi_c)} \mathbf{u}$$
- Несжимаемость:
$$\operatorname{div}(\mathbf{u}) = 0$$
- Протромбин:
$$\frac{\partial P}{\partial t} + \operatorname{div}(P \mathbf{u} - D \nabla P) = -(k_1 \phi_c + k_2 B_a + k_3 T + k_4 T^2 + k_5 T^3) P$$
- Тромбин:
$$\frac{\partial T}{\partial t} + \operatorname{div}(T \mathbf{u} - D \nabla T) = (k_1 \phi_c + k_2 B_a + k_3 T + k_4 T^2 + k_5 T^3) P - k_6 A T$$
- Тромбообразующие факторы F1Xa, Fxa:
$$\frac{\partial B_a}{\partial t} + \operatorname{div}(B_a \mathbf{u} - D \nabla B_a) = (k_7 \phi_c + k_8 T)(B^0 - B_a) - k_9 A B_a$$
- Антитромбин:
$$\frac{\partial A}{\partial t} + \operatorname{div}(A \mathbf{u} - D \nabla A) = -k_6 A - k_9 A B_a$$
- Фибриноген:
$$\frac{\partial F_g}{\partial t} + \operatorname{div}(F_g \mathbf{u} - D \nabla F_g) = -\frac{k_{10} T F_g}{K_{10} + F_g}$$



Система уравнений

- Фибрин:
$$\frac{\partial F}{\partial t} + \operatorname{div}(F\mathbf{u} - D\nabla F) = \frac{k_{10}TF_g}{K_{10} + F_g} - k_{11}F$$
- Фибрин-полимер:
$$\frac{\partial F_p}{\partial t} = k_{11}F$$
- Свободные тромбоциты:
$$\frac{\partial \phi_c}{\partial t} + \operatorname{div}\left(\tanh\left(\pi\left(1 - \frac{\phi_c + \phi_f}{\phi_{\max}}\right)\right)(\phi_c\mathbf{u} - D_p\nabla\phi_c)\right) = -(k_{12}T - k_{13}\phi_c)\phi_f$$
- Активированные тромбоциты:
$$\frac{\partial \phi_f}{\partial t} + \operatorname{div}\left(\tanh\left(\pi\left(1 - \frac{\phi_c + \phi_f}{\phi_{\max}}\right)\right)(\phi_f\mathbf{u} - D_p\nabla\phi_f)\right) = (k_{12}T - k_{13}\phi_c)\phi_f$$
- Проницаемость среды:
$$\frac{1}{k(F_p, \phi_c)} = \frac{16}{a^2} \tilde{F}_p^{\frac{3}{2}} (1 + 56\tilde{F}_p) \frac{\phi_{\max} + \phi_c}{\phi_{\max} - \phi_c} \quad \text{где} \quad \tilde{F}_p = \min\left(\frac{7}{10}, \frac{F_p}{7000}\right)$$



Система уравнений

- ГУ на ране:
$$\frac{\partial B_a}{\partial n} = \frac{\alpha(B^0 - B_a)}{1 + \beta(B^0 - B_a)}$$
- ГУ для Навье-Стокса:
 - прилипание на стенках сосуда
 - задано давление на входе и выходе
- ГУ Дирихле/Неймана для компонент крови
- Параметры модели:
 - из литературы,
 - из настройки ноль-мерной модели генерации тромбина,
 - или подобраны.



Численные методы

этапы построения модели



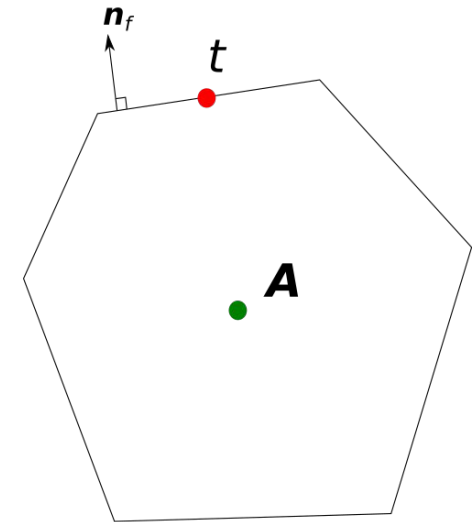
Метод конечных объемов

- Теорема Гаусса-Грина:

$$\operatorname{div}(\mathbf{A}) = g \quad \Rightarrow \quad \oint_{\partial V} \mathbf{A} \cdot d\mathbf{S} = \int_V g dV \quad \Rightarrow \quad \sum_{f \in \mathcal{F}(V)} \mathbf{A}_f \cdot \mathbf{n}_f |f| = g|V|$$

- Требуется аппроксимация потока на грани:

$$t = \mathbf{A}_f \cdot \mathbf{n}_f$$





МКО для Навье-Стокса

- Выражение для потока:

$$\mathbf{t} = \begin{cases} \rho \mathbf{u} \mathbf{u}^T \mathbf{n} - \mu \nabla \mathbf{u} \mathbf{n} + p \mathbf{n} \\ \mathbf{n}^T \mathbf{u} \end{cases}$$

- Устойчивая** аппроксимация:

$$\begin{cases} p \mathbf{n} \\ \mathbf{n}^T \mathbf{u} \end{cases} = \begin{pmatrix} \mathbf{n} & \mathbf{n} \end{pmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{u} \\ p \end{bmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{2} \mathbf{n} \mathbf{n}^T & \mathbf{n} \\ \mathbf{n}^T & \frac{1}{2} \end{pmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{u} \\ p \end{bmatrix} + \begin{pmatrix} -\frac{1}{2} \mathbf{n} \mathbf{n}^T & \mathbf{n} \\ \mathbf{n}^T & -\frac{1}{2} \end{pmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{u} \\ p \end{bmatrix}$$

Положительные и отрицательные
собственные значения

Положительные
собственные значения

Отрицательные
собственные значения



МКО для Навье-Стокса

- Выражение для потока:

$$\mathbf{t} = \begin{cases} \rho \mathbf{u} \mathbf{u}^T \mathbf{n} - \mu \nabla \mathbf{u} \mathbf{n} + p \mathbf{n} \\ \mathbf{n}^T \mathbf{u} \end{cases}$$

- Аппроксимация **второго порядка**:

$$\begin{aligned} (\rho \mathbf{u} \mathbf{u}^T \mathbf{n})' &= \rho (\mathbf{u} \mathbf{n}^T + \mathbf{I} \mathbf{n}^T \mathbf{u}) = Q(\mathbf{u}), \quad \text{sgn}(\lambda_i(Q(\mathbf{u}))) \cdot (\mathbf{n}^T \mathbf{u}) \geq 0, \quad \rho \mathbf{u} \mathbf{u}^T \mathbf{n} = \frac{1}{2} Q(\mathbf{u}) \mathbf{u} \\ t^1 &= \frac{1}{2} Q^+(\mathbf{u}_1) (\mathbf{u}_1 + 2 \nabla \mathbf{u}_1 (\mathbf{x}_f - \mathbf{x}_1)) + \frac{1}{2} Q^-(\mathbf{u}_1) (\mathbf{u}_2 + \nabla \mathbf{u}_1 (\mathbf{x}_f - \mathbf{x}_1) + \nabla \mathbf{u}_2 (\mathbf{x}_f - \mathbf{x}_2)) \\ t^2 &= \frac{1}{2} Q^-(\mathbf{u}_2) (\mathbf{u}_2 + 2 \nabla \mathbf{u}_2 (\mathbf{x}_f - \mathbf{x}_2)) + \frac{1}{2} Q^+(\mathbf{u}_2) (\mathbf{u}_1 + \nabla \mathbf{u}_1 (\mathbf{x}_f - \mathbf{x}_1) + \nabla \mathbf{u}_2 (\mathbf{x}_f - \mathbf{x}_2)) \\ \rho \mathbf{u} \mathbf{u}^T \mathbf{n} &\approx \frac{1}{2} (t^1 + t^2) \end{aligned}$$



МКО для Навье-Стокса

- Выражение для потока:

$$\mathbf{t} = \begin{cases} \rho \mathbf{u} \mathbf{u}^T \mathbf{n} - \mu \nabla \mathbf{u} \mathbf{n} + p \mathbf{n} \\ \mathbf{n}^T \mathbf{u} \end{cases}$$

- Расщепление **второго порядка**:

$$-\mu \nabla \mathbf{u} \mathbf{n} = \underbrace{\mu \frac{(\mathbf{u}_1 - \mathbf{u}_2)}{|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2|}}_{\text{Двухточечная часть}} - \underbrace{\frac{\mu}{2} (\nabla \mathbf{u}_1 + \nabla \mathbf{u}_2)}_{\text{Поперечная коррекция}} \left(\mathbf{n} - \frac{(\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)}{|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2|} \right)$$

- Везде расчет градиентов выполнялся по теореме Грина



МКО для компонент крови

- Поток вида: $\mathbf{n}^T (C\mathbf{u} - D\nabla C)$
- Перенос: аппроксимация против потока **первого порядка**:

$$C\mathbf{n}^T\mathbf{u} \approx \frac{1}{2} (C_1(\mathbf{n}^T\mathbf{u} + |\mathbf{n}^T\mathbf{u}|) + C_2(\mathbf{n}^T\mathbf{u} - |\mathbf{n}^T\mathbf{u}|))$$

- Диффузия: нелинейная двухточечная аппроксимация **второго порядка**:

$$D\mathbf{n}^T\nabla C \approx D \frac{(C_1 - C_2)}{|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2|} - D(\mu_1\nabla C_1 + \mu_2\nabla C_2) \cdot \left(\mathbf{n} - \frac{(\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2)}{|\mathbf{x}_1 - \mathbf{x}_2|} \right) = D(T_1 C_1 - T_2 C_2)$$

- Решение **неотрицательное** – важно для реакций!



МКО для уравнения потока трафика

- Поток вида: $\lambda(C)n^T u$
 - перенос: $\lambda(C) = C$
 - трафик: $\lambda(C) = C(1 - C)$
 - наш случай: $\lambda(C) = C \tanh(1 - C)$
- Аппроксимация против потока **первого порядка**:

$\lambda'(C_1)n^T u$	$\lambda'(C_1)n^T u$	t
+	+	$\lambda(C_1)n^T u$
-	-	$\lambda(C_2)n^T u$
+	-	$\minmod(\lambda(C_1), \lambda(C_2))n^T u$
-	+	$\lambda(C)n^T u, \lambda'(C) = 0$



Трафик в Москве
(картинка из интернета)



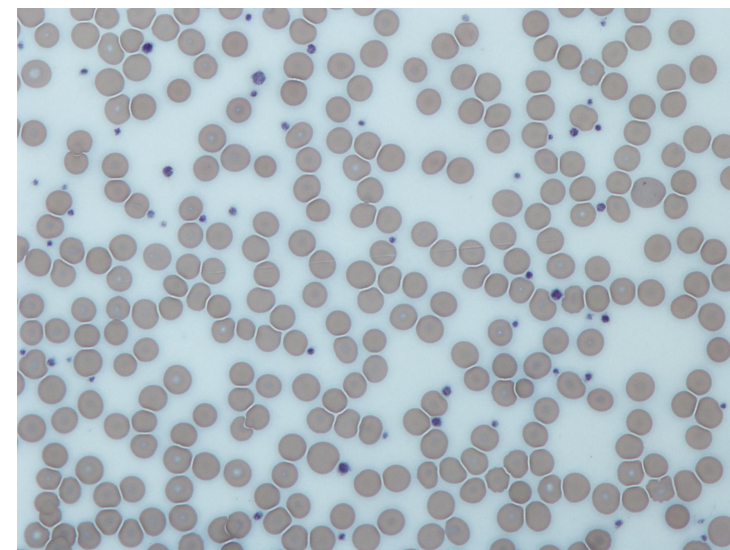
МКО для тромбоцитов

- Поток вида: $t(\phi_c, \phi_f) = \tanh\left(\pi\left(1 - \frac{\phi_c + \phi_f}{\phi_{max}}\right)\right) \mathbf{n}^T (\mathbf{u} - D_p \nabla) \begin{pmatrix} \phi_c \\ \phi_f \end{pmatrix}$
- Анализ вклада в якобиан:

$$J(\phi_c, \phi_f) = \begin{pmatrix} \frac{\partial t_1(\phi_c, \phi_f)}{\partial \phi_c} & \frac{\partial t_1(\phi_c, \phi_f)}{\partial \phi_f} \\ \frac{\partial t_2(\phi_c, \phi_f)}{\partial \phi_c} & \frac{\partial t_2(\phi_c, \phi_f)}{\partial \phi_f} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} d\phi_c \\ d\phi_f \end{pmatrix} = Q(\phi_c, \phi_f) \begin{pmatrix} d\phi_c \\ d\phi_f \end{pmatrix}$$

- Введем аргумент от двух ячеек:

$$\Phi = M_1 \begin{pmatrix} \phi_{c,1} \\ \phi_{f,1} \end{pmatrix} + M_2 \begin{pmatrix} \phi_{c,2} \\ \phi_{f,2} \end{pmatrix}$$



Тромбоциты
(картинка из интернета)



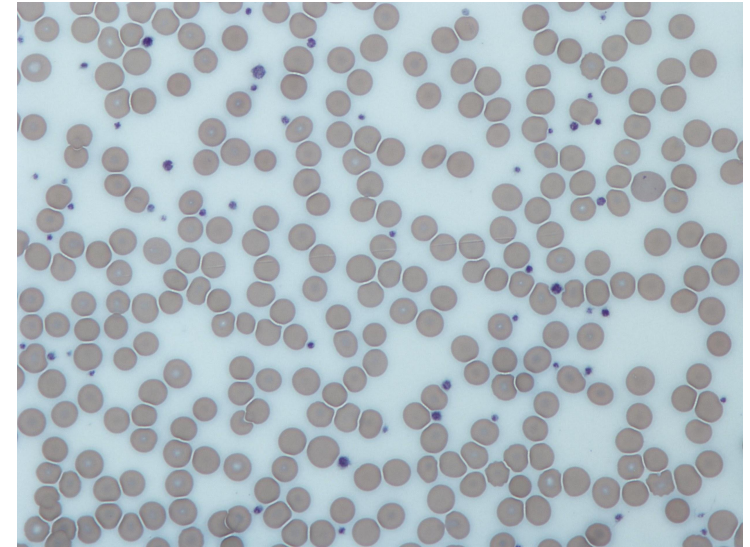
МКО для тромбоцитов

- Поток вида: $t(\phi_c, \phi_f) = \tanh\left(\pi\left(1 - \frac{\phi_c + \phi_f}{\phi_{max}}\right)\right) \mathbf{n}^T (\mathbf{u} - D_p \nabla) \begin{pmatrix} \phi_c \\ \phi_f \end{pmatrix}$
- Итеративный поиск M_1 и M_2 :

$$J(\Phi) = Q(\Phi)M_1 \begin{pmatrix} d\phi_{c,1} \\ d\phi_{f,1} \end{pmatrix} + Q(\Phi)M_2 \begin{pmatrix} d\phi_{c,2} \\ d\phi_{f,2} \end{pmatrix}$$

- Матрицы получаются следующим образом:

$$Q(\Phi) = L\Lambda L^T,$$
$$M_1 = \frac{1}{2}L(\text{sgn}(\Lambda) + |\text{sgn}(\Lambda)|)L^T$$
$$M_2 = \frac{1}{2}L(\text{sgn}(\Lambda) - |\text{sgn}(\Lambda)|)L^T$$



Тромбоциты
(картинка из интернета)



Аппроксимация реакций

- Реакции приводят к очень **малому шагу** даже при неявной интеграции.
- Симптом – **плохой вклад** во внедиагональные элементы якобиана.
- Подходы для членов дающих плохой вклад:
 - экстраполяция по времени, **ограничитель экстраполяции по физике**
 - интерполяция по пространству



Верификация

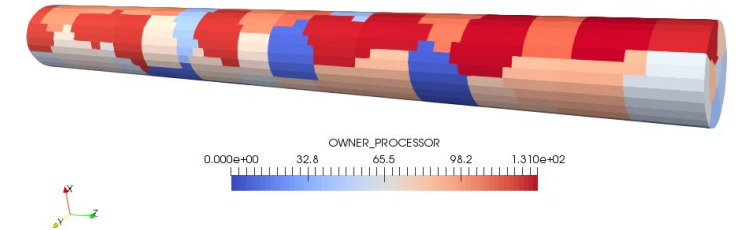
модели



Несжимаемая жидкость

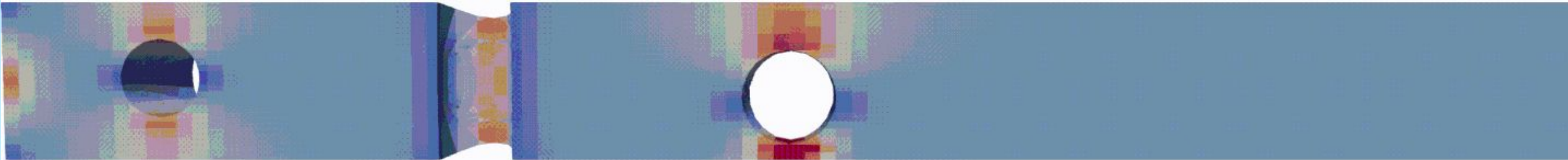
Неизвестные: u, v, w, p

Уравнения:
$$\rho \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \operatorname{div}(\rho \mathbf{u} \mathbf{u}^T - \mu \nabla \mathbf{u} + p \mathbf{I}) = 0$$
$$\operatorname{div}(\mathbf{u}) = 0$$



Большой объем литературы для численной верификации

Параллельная реализация:
36 процессоров: 2.51 сек
92 процессоров: 1.25 сек

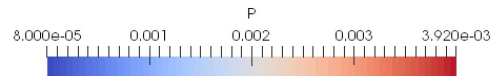




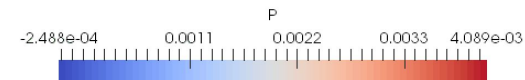
Несжимаемая жидкость

- Течение Пуазейля в трубе (2-ой порядок):

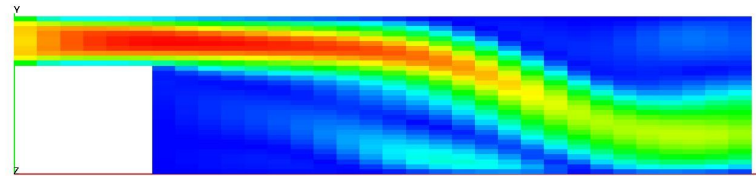
Положительно-определенная аппроксимация div-grad



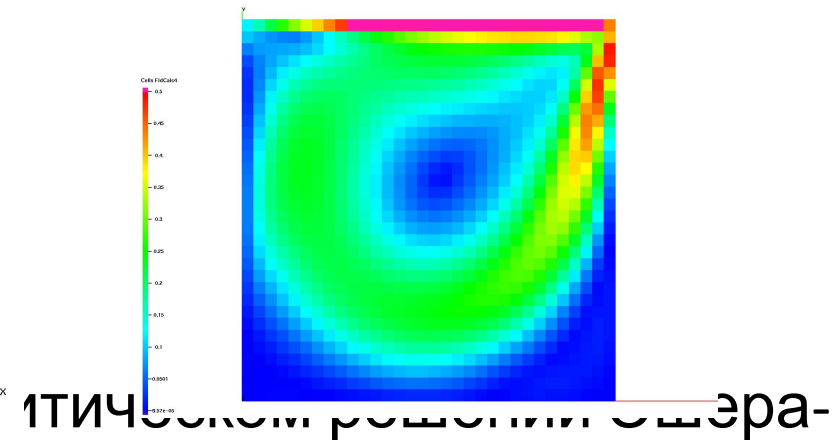
Прямая аппроксимация div-grad



- Ступенька и кварена (данные Гиа):



- Второй по Стейнмана

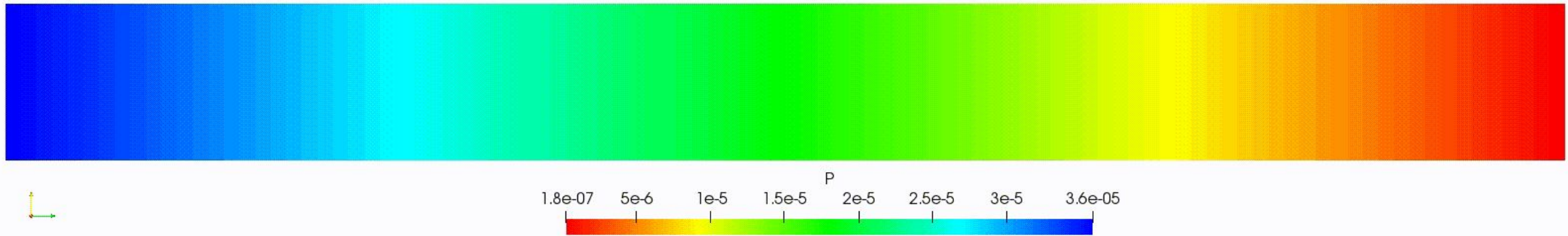




Моделирование образования тромба

Неизвестные: $u, v, w, p, PT, T, A, Ba, F, Fr, Fg, \varphi_f, \varphi_c$

Уравнения: уравнения Навье-Стокса для несжимаемой жидкости с членом Дарси,
нелинейные перенос-диффузия с каскадом реакций



Образование тромба и остановка потока крови.

Цветом изображено поле давления.

Коричневая поверхность соответствует изоповерхности концентрации фибрин-полимера.



Сравнение с экспериментом

- Статья с экспериментом о зависимости свертываемости от скорости сдвигового течения: Shen et al, 2008

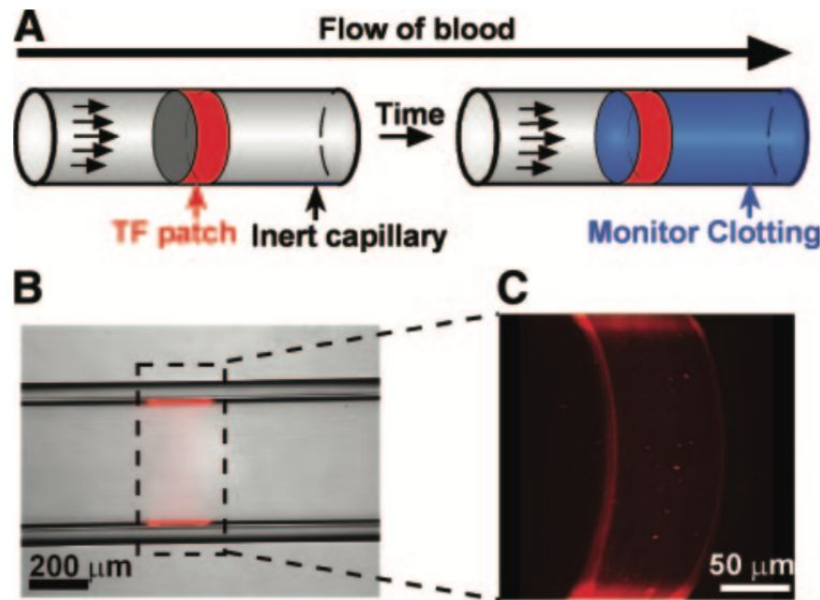
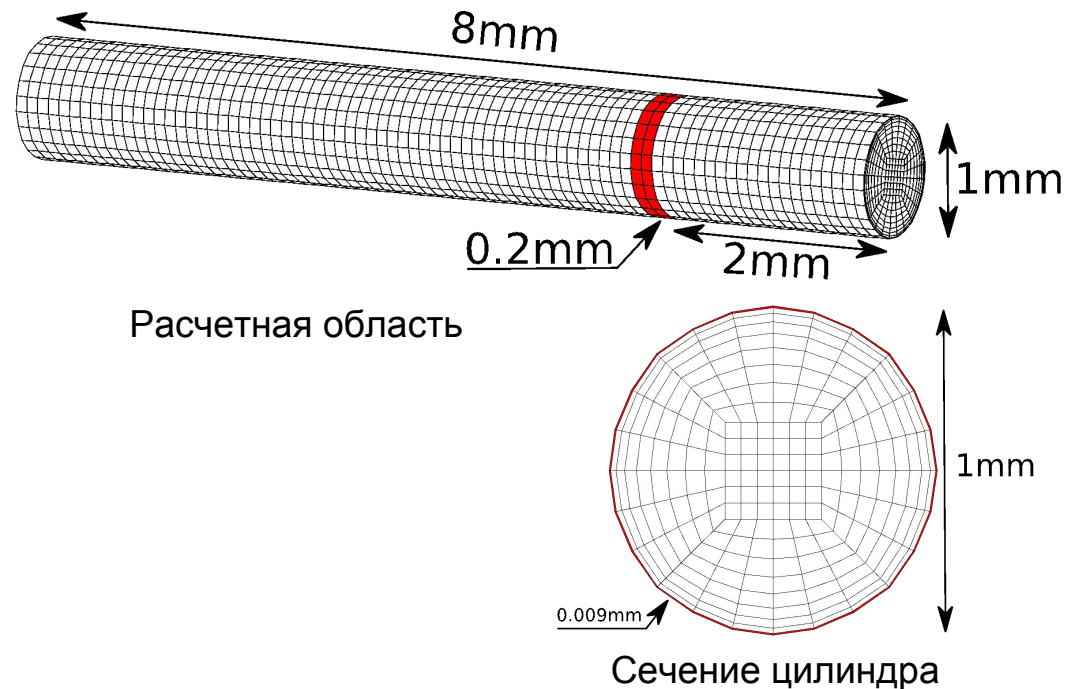
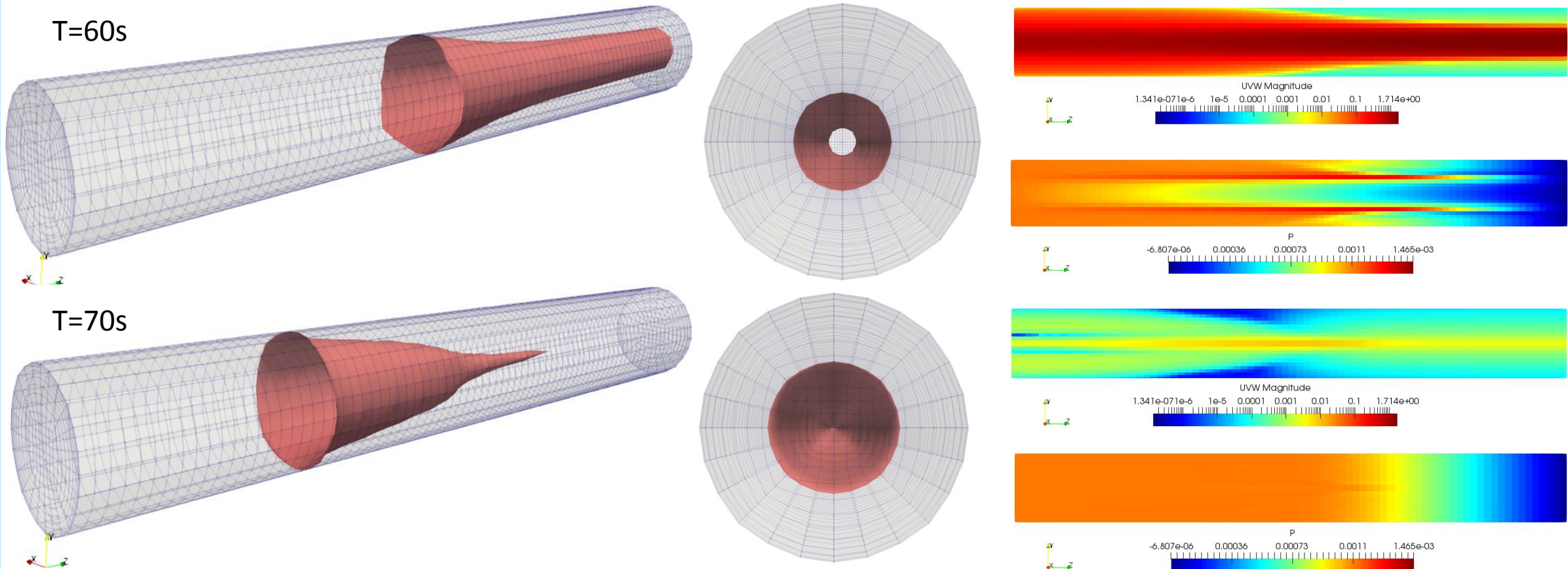


Иллюстрация эксперимента





Сравнение с экспериментом

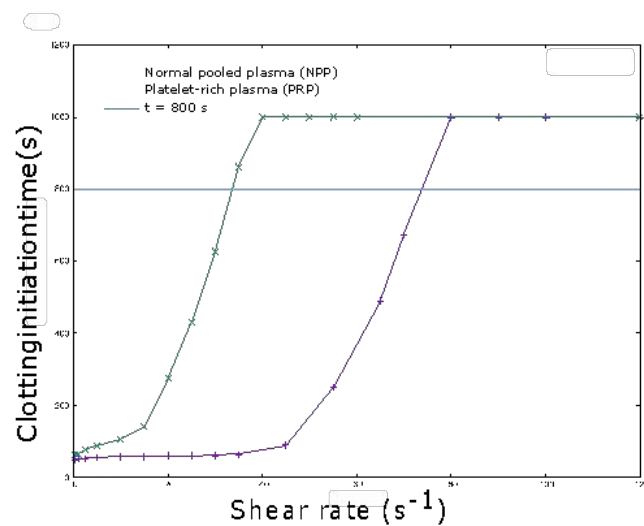


Воспроизведение моделью качественных характеристик эксперимента

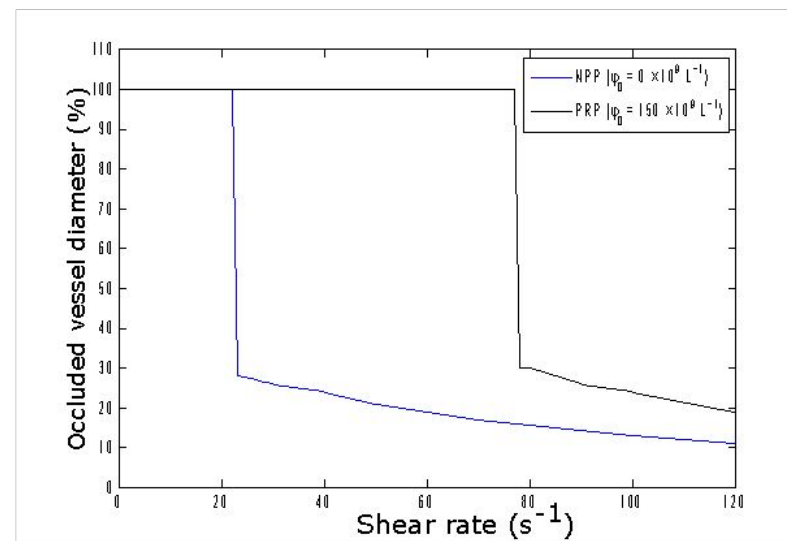


Сравнение с экспериментом

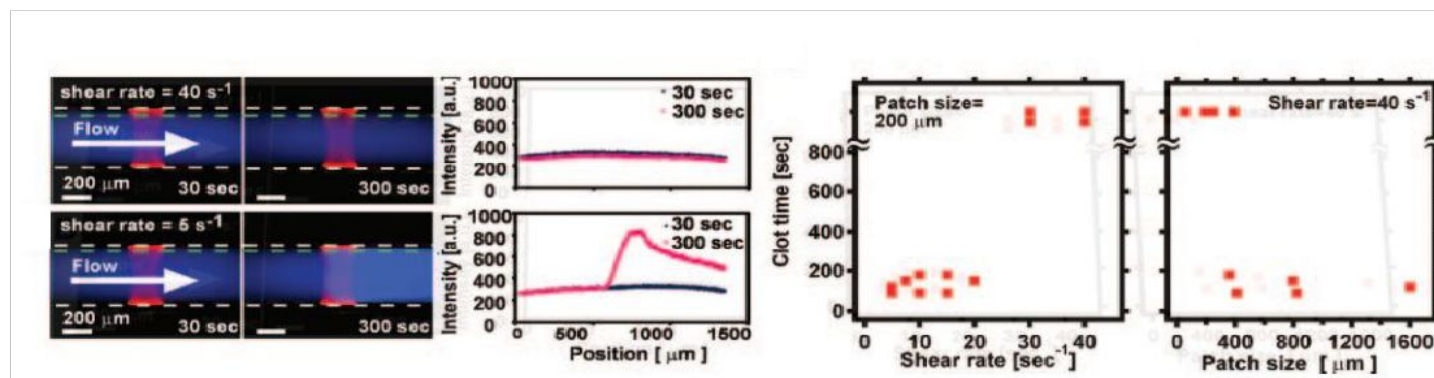
A)



B)



C)



Воспроизведение моделью количественных характеристик эксперимента

Спасибо за внимание!

КОНТАКТЫ

- KIRILL.TEREHOV@GMAIL.COM
- YURI.VASSILEVSKI@GMAIL.COM

ССЫЛКИ

- WWW.INMOST.ORG





Численные методы

- Метод конечных объемов
 - гринн-гаусс, степени свободы, потоки
- Навье-Стокс
 - аппроксимация переноса
 - устойчивая аппроксимация несжимаемости
- Компоненты крови
 - нелинейная двухточечная схема для диффузии
 - схема первого порядка для переноса
- Конечные объемы для тромбоцитов
 - уравнение трафика
 - Уравнение пешеходов
- Устойчивые реакции



Верификация

- Верификация Навье-Стокса:
 - LBB-устойчивость
 - Эшер-Стейнман
 - Кварена и ступенька
- Верификация переноса-диффузии
 - Аналитика
 - Залесак
- Верификация переноса-диффузии тромбоцитов
 - Проверки на минмакс
- Сравнение с экспериментом
 - Эксперимент свертываемости в микротрубочках (Shen et al.)