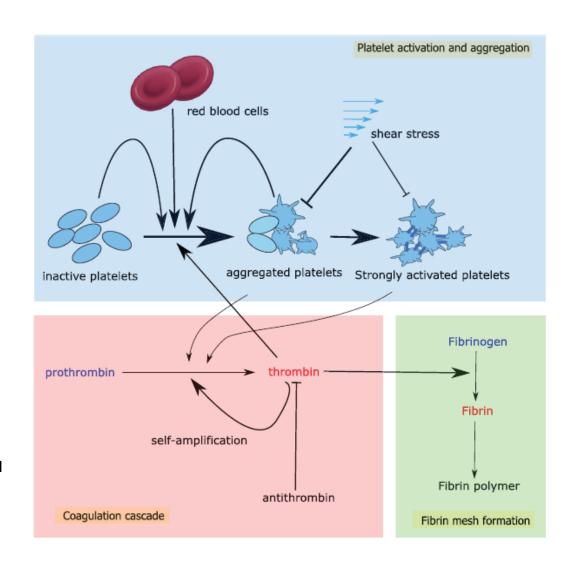
Континуальные гемодинамические модели тромбообразования в областях застоя и рециркуляции крови

А.В. Беляев, А. Бушнита, В. Вольперт

Тромбоз застойных зон - общие аспекты

- Гемостаз включает:
 - ✓ Клетки агрегация и сигнализация
 - ✓ Свертывание плазмы фибриновый сгусток
- Тромбообразование в застойных зонах :
 - ✓ Медленные течения
 - ✓ Более длительное время доступно для сигнализации
 - ✓ Взаимодействие тромбоцитов и эритроцитов
 - ✓ Взаимодействие клеточного и плазменного гемостаза
- Реология крови:
 - ✓ Shear-thinning "fluid"
 - ✓ При медленном течении вязкость увеличивается
 - ✓ Агрегация тромбоцитов пористые области



Модель и методы - концентрации

Клетки крови

1. Platelets in the flow (P_f)

$$\frac{\partial P_f}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{v}P_f) - \nabla \cdot \left[(D_B + \zeta \phi \dot{\gamma}) \nabla (1 + q(\phi)) P_f \right] - \nabla \left[(D_B + \zeta \phi \dot{\gamma}) (1 + q(\phi)) \nabla P_f \right] = -k_1 P_f P_f - k_2 R P_f - k_3 (P_c^1 + P_c^2) P_f - k_4 T P_f.$$

2. Aggregated platelets (P_c)

$$\frac{\partial P_c^1}{\partial t} - \Psi(P_f + P_c^1 + P_c^2) \nabla \cdot (\mathbf{v} P_c^1 - D_p \nabla P_c^1)
= k_1 P_f P_f + k_2 R P_f + k_3 (P_c^1 + P_c^2) P_f + k_4 T P_f - k_5 \dot{\gamma} P_c^1 - k_6 P_c^1,$$

Mobility
$$\Psi(P_f + P_c^1 + P_c^2) = \tanh \left[\phi \left(1 - \frac{P_f + P_c^1 + P_c^2}{P_{17}^{max}} \right) \right].$$

3. Strongly activated platelets (P_c^2)

Leiderman & Fogelson// Math. Med Biol. 28, 47-84 (2011)

$$\frac{\partial P_c^2}{\partial t} = k_6 P_c^1 - k_7 \dot{\gamma} P_c^2,$$

$$\dot{\gamma} = (2\text{Tr}\mathbf{D}^2)^{1/2}, \quad \mathbf{D} = \frac{1}{2} [\nabla \mathbf{v} + (\nabla \mathbf{v})^T]$$

Каскад плазменного свертывания

1. Prothrombin (P)

$$\frac{\partial P}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{v}P - D_t \nabla P) = -\left[k_p(P_c^1 + P_c^2) + k_8 T + k_9 T^2 + k_{10} T^3\right] P,$$

2. Thrombin (T)

$$\frac{\partial T}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{v}T - D_t \nabla T) = \left[k_p (P_c^1 + P_c^2) + k_8 T + k_9 T^2 + k_{10} T^3 \right] P - k_{11} A T,$$

3. Antithrombin (A)

$$\frac{\partial A}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{v}A - D_a \nabla A) = -k_{11}AT.$$

4. Fibrinogen (F_a)

$$\frac{\partial F_g}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{v}F_g - D_f \nabla F_g) = -k_{13}F_g T.$$

$$\frac{\partial F_g}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{v}F_g - D_f \nabla F_g) = -k_{13}F_g T. \qquad \qquad \frac{\partial F}{\partial t} - \nabla \cdot (\mathbf{v}F - D_f \nabla F) = k_{13}F_g T - k_{14}F.$$

6. Fibrin polymer (Fp)

$$\frac{\partial F_p}{\partial t} = k_{14}F.$$

5. Fibrin (F)

Модель и методы - гемодинамика

- Теория смеси (Mixture theory)
- Двухфазная жидкость: 1) плазма крови (p) и 2) эритроциты (s, RBC).

$$\rho_{p}\left(\frac{\partial \mathbf{v}_{p}}{\partial t} + (\mathbf{v}_{p} \cdot \nabla)\mathbf{v}_{p}\right) = \nabla \cdot \mathbf{T}_{p} + \rho_{p}\mathbf{b}_{p} + \mathbf{f}_{I} - \mathbf{f}_{b},$$

$$\rho_{s}\left(\frac{\partial \mathbf{v}_{s}}{\partial t} + (\mathbf{v}_{s} \cdot \nabla)\mathbf{v}_{s}\right) = \nabla \cdot \mathbf{T}_{s} + \rho_{s}\mathbf{b}_{s} - \mathbf{f}_{I} - \mathbf{f}_{b},$$

$$\mathbf{v} = (1 - \phi)\mathbf{v}_{p} + \phi\mathbf{v}_{s},$$

• Подчиняется условию непрерывности (сохранение массы)

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} + \nabla \cdot (\phi \mathbf{v}_S) = 0$$
$$-\frac{\partial \phi}{\partial t} + \nabla \cdot ((1 - \phi)\mathbf{v}_p) = 0$$

Модель и методы - реология RBC-фазы

• Предполагается, что плазма крови имеет ньютоновскую реологию.

$$\mathbf{T}_p = \left[-p(1-\phi) + \lambda_p (1-\phi) \operatorname{Tr} \mathbf{D}_p \right] \mathbf{I} + 2\mu_p (1-\phi) \mathbf{D}_p$$

• Фаза «эритроциты» (RBC) - неньютоновская - Cross-Power Law model (Malcolm M. Cross, 1965)

$$\mathbf{T}_{s} = \left[-p\phi + \beta_{20}(\phi + \phi^{2})\mathrm{Tr}\mathbf{D}_{s} \right]\mathbf{I} + \mu_{s}(\phi, \dot{\gamma}_{s})\phi\mathbf{D}_{s}$$

$$\mu_{s}(\phi, \dot{\gamma}_{s}) = \mu_{\infty}(\phi) + \left[\mu_{0}(\phi) - \mu_{\infty}(\phi) \right] \frac{1}{1 + m\dot{\gamma}_{s}}$$

$$\dot{\gamma}_{s} = (2\mathrm{Tr}\mathbf{D}_{s}^{2})^{1/2}.$$

$$\mu_0(\phi) = 537.002\phi^3 + 55.006\phi^2 - 0.129\phi,$$

 $\mu_{\infty}(\phi) = 27.873\phi^3 - 21.218\phi^2 + 14.439\phi.$

Wu, Aubry, Massoudi & Antaki // Int. J. Eng. Sci. 118, 16–27 (2017).

Модель и методы – связь между фазами

• Сила взаимодействия фаз в модели:

$$\mathbf{f}_{I} = \frac{9\mu_{p}}{2a^{2}}\phi \left[\exp(2.68\phi) + \phi^{0.43}\right](\mathbf{v}_{s} - \mathbf{v}_{p}) + \frac{3(6.46)(\rho_{p}\mu_{p})^{1/2}}{4\pi a}\phi(2\text{Tr}\mathbf{D}_{p}^{2})^{-1/4}\mathbf{D}_{p}(\mathbf{v}_{s} - \mathbf{v}_{p})$$

Wu, Aubry, Massoudi & Antaki // Int. J. Eng. Sci. 118, 16–27 (2017).

• Замедление потока в тромбе (пористая среда):

$$\mathbf{f}_b = \frac{\mu}{K_f} \mathbf{v} \qquad \mu = (1 - \phi)\mu_p + \phi\mu_s$$

Гидравлическая проницаемость тромба

$$\frac{1}{K_f} = \frac{16}{a_p^2} \overline{F_p}^{3/2} (1 + 56 \overline{F_p}^3) \left(\frac{P_{c,max} + (P_c^1 + P_c^2)}{P_{c,max} - (P_c^1 + P_c^2)} \right)$$

Wufsus, Macera & Neeves // Biophys. J. 104, 1812–1823 (2013).

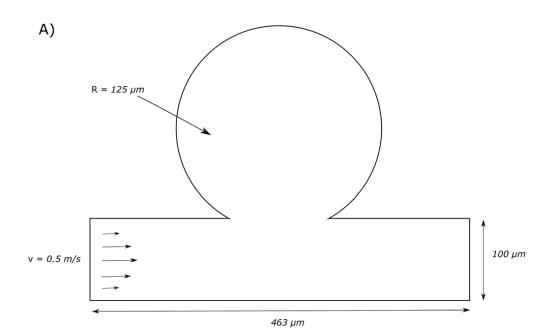
Модель и методы - граничные условия

Концентрации:

- Граничные условия нулевого потока для активных белков (тромбин, фибрин) везде.
- Начальная и inlet-концентрации **неактивных** предшественников = физиологические значения в крови (фибриноген = 3500 нМ, протромбин = 1400 нМ, антитромбин = 7000 нМ).
- Граничные условия нулевого потока для концентраций **неактивных** прекурсоров на стенках и выходе.
- Начальная и inlet-концентрация тромбоцитов в потоке = физиологическое значение.
- Граничные условия нулевого потока для тромбоцитов в потоке на остальных границах.

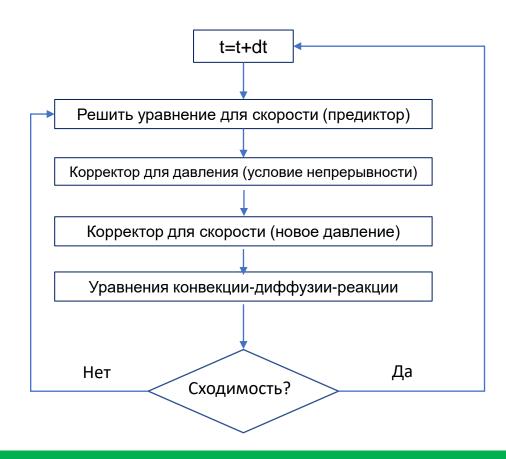
Гидродинамические:

- На стенках условие прилипания.
- Inlet задан расход жидкости для поддержания средней скорости
- Outlet задано давление



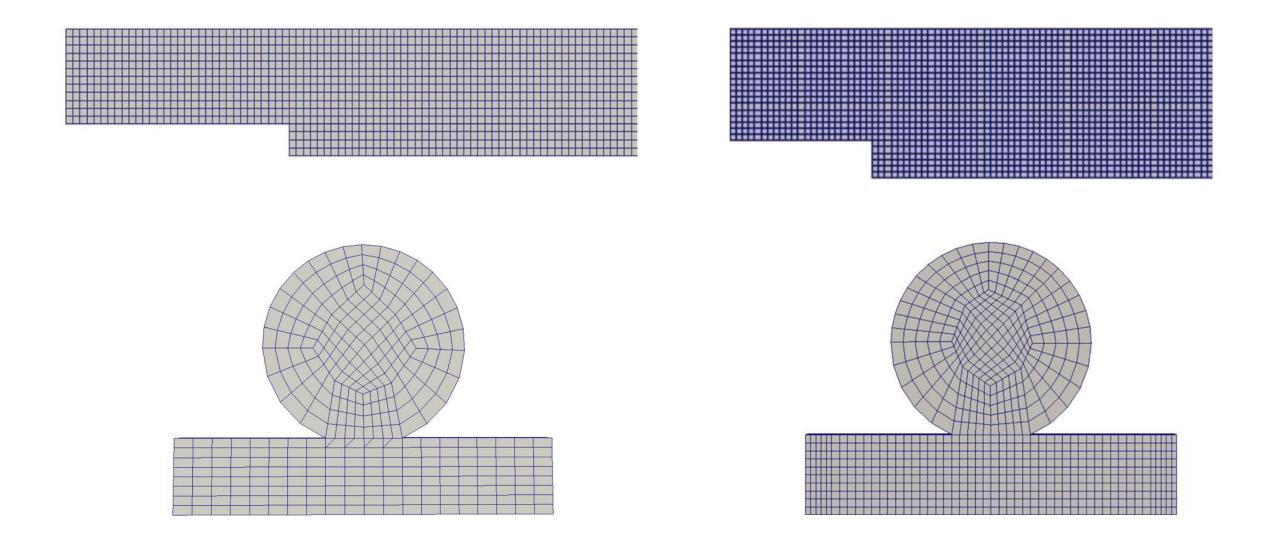
Модель и методы - численная схема

- Pressure-Implicit with Splitting of Operators (PISO) algorithm
- Вместо того, чтобы решать все связанные уравнения связанным или итеративным последовательным способом, PISO разбивает операторы на неявный предиктор и несколько явных шагов корректора.
- Предиктор для скорости, а затем корректируются давление и скорость.
- OpenFOAM 6.0
- Шаг интегрирования по времени был адаптивным, корректировался так, чтобы число Куранта Фридрихса Леви (CFL) оставалось <0.5.



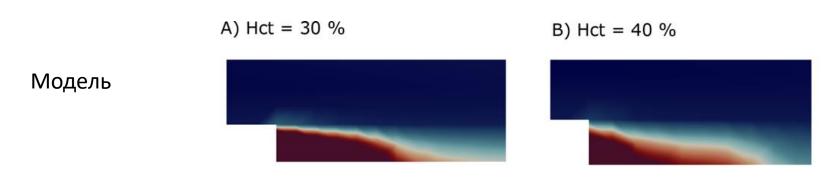
R. I. Issa // Journal of Computational Physics, 62, pp 40-65, 1985

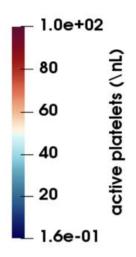
Модель и методы - сетка



Модель и методы – валидация

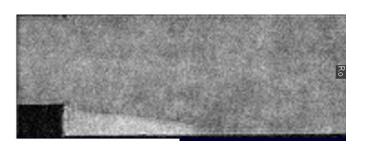
• Обратная ступенька (backward-facing step)





Эксперименты Hct=39% 30 мин

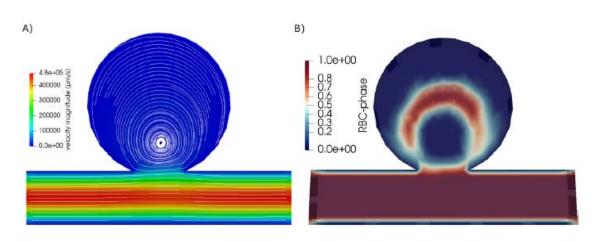


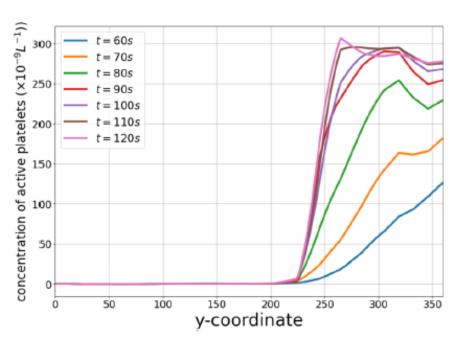


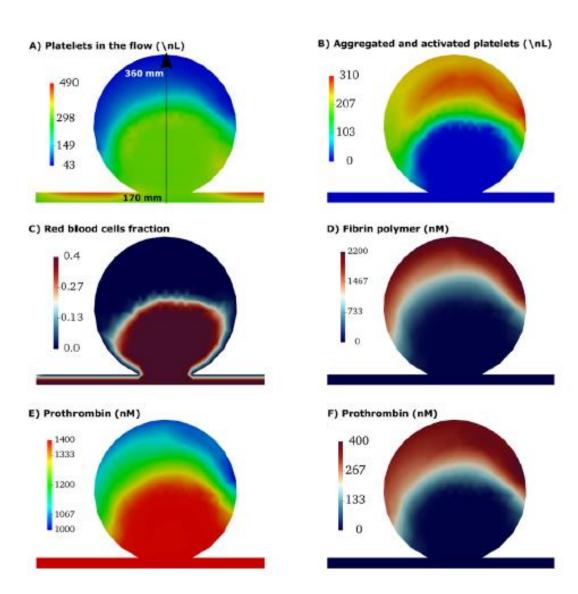
Yang et al //Magn. Reson. Mater. Phys., Biol., Med. 34, 285–211 (2021).

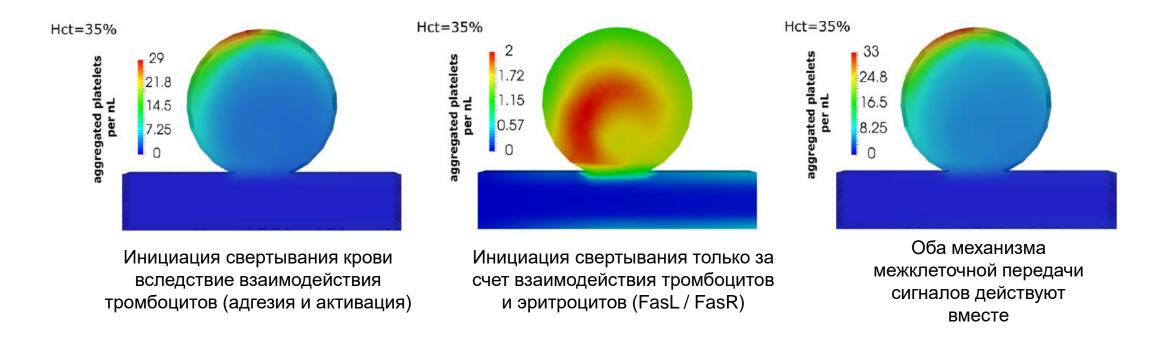
Taylor et al // J. Biomech. Eng. 136, 071012 (2014).

Пример: аневризма







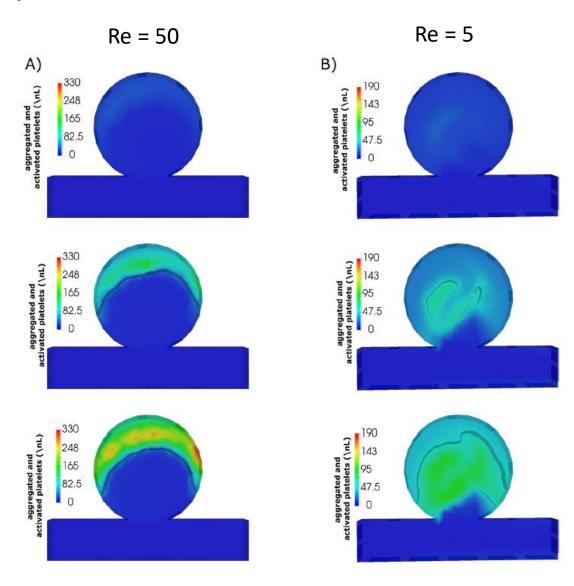


- Накопление тромбоцитов вызывает тромбоз.
- Взаимодействие эритроцитов и тромбоцитов вносит свой вклад, но слабее.
- Мы намеренно удалили активацию свертывания «от стенки».
- Но это можно учесть условием на концентрацию тромбина на стенке.

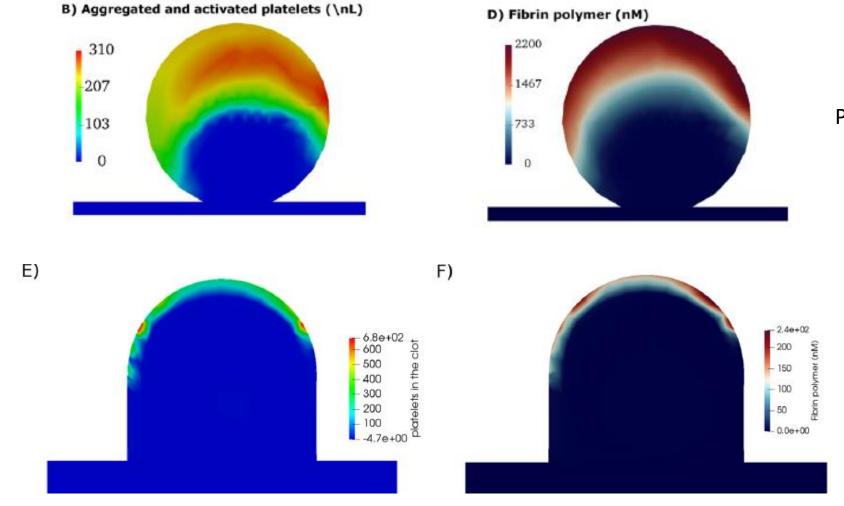
Гемодинамическая регуляция

- Высокая скорость потока предотвращает активацию тромбоцитов в центре мешочка и, таким образом, вызывает коагуляцию плазмы на стенке аневризмы (Re = 50).
- Если мы уменьшим перепад давления в сосуде, активация тромбоцитов начинается в центре сгустка (Re = 5), а затем распространяется на периферию аневризмы.

Здесь стенки не вызывают выработку тромбина и не вызывают активацию тромбоцитов.



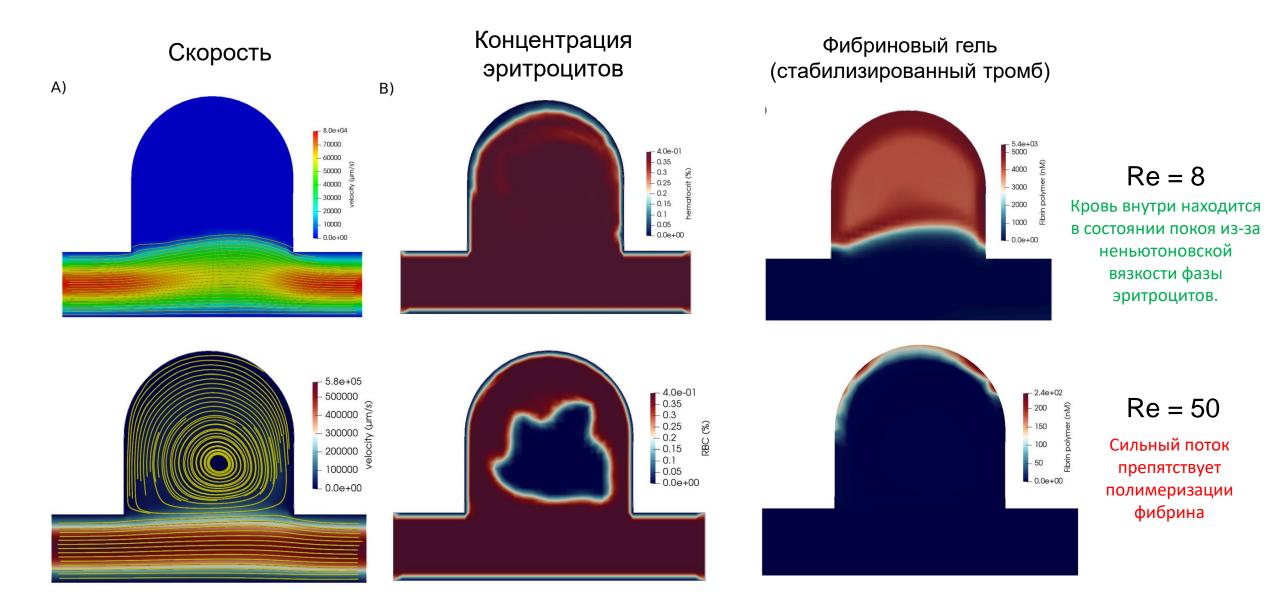
Геометрия имеет значение



Одинаковое число Рейнольдса и другие параметры

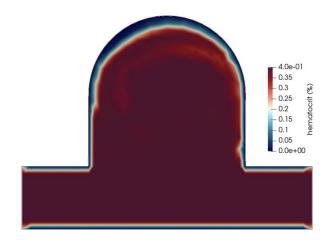
Re = 50

Влияние эритроцитов и реологии

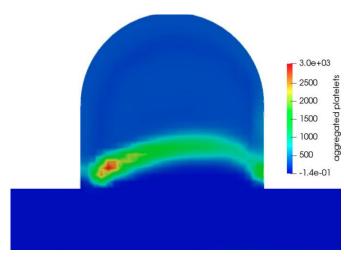


Влияние эритроцитов и реологии

Концентрация эритроцитов



Активированные и агрегировавшие тромбоциты

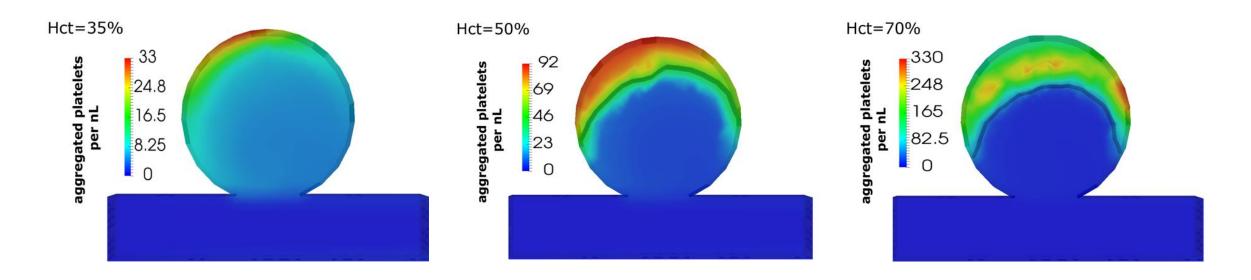


Re = 8

- В данном случае тромбоциты формируют «крышку».
- Внутри красный тромб из фибрина и эритроцитов.

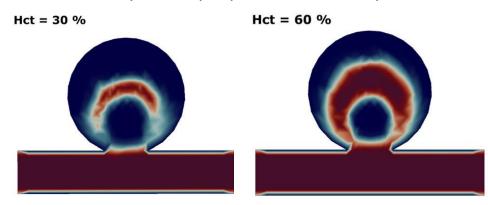
Влияние гематокрита на тромбоциты

Концентрация тромбоцитов в стабилизированном тромбе



- Более высокий уровень НСТ приводит к более высокой концентрации PLT в аневризме и тромбе.
- Более высокий HCT резкая граница между тромбом и кровью

Концентрация эритроцитов без свертывания



Выводы

Multiphase continuum modeling of thrombosis in aneurysms and recirculation zones

Cite as: Phys. Fluids **33**, 093314 (2021); doi: 10.1063/5.0057393 Submitted: 20 May 2021 · Accepted: 19 August 2021 Published Online: 21 September 2021

Anass Bouchnita, 1 (D) Aleksey V. Belyaev, 2,a) (D) and Vitaly Volpert 3,4,5 (D)







- Модель двухфазной смеси может адекватно описывать и прогнозировать образование тромба в зонах рециркуляции (включая аневризмы).
- Геометрия имеет значение: узкое отверстие благоприятно для тромбоза.
- Скорость потока в устье аневризмы важна увеличение числа Re меняет картину.
- Эритроциты играют несколько ролей:
 - Основная механическая (реология) за счет почти полной остановки движения крови в застойной зоне. Это служит хорошей основой для фибрина и образования красных тромбов.
 - Вторичная механическая (столкновения) подталкивая тромбоциты в застойную зону.
 - 3. Поддержка активации тромбоцитов с помощью взаимодействия FasL / FasR

Благодарности





Соавторы:

Anass Bouchnita

Department of Integrative Biology, University of Texas at Austin, USA





Vitaly Volpert

Institut Camille Jordan, University Lyon 1
INRIA Team Dracula, France
RUDN University, Moscow, Russia