



# Влияние воспаления на лёгочное кровообращение

А.С.Мозохина, А. Bouchnita, В.А.Вольперт

XIII конференция

«Математические модели и численные методы в биологии и медицине»,  
онлайн, 2 – 3 ноября 2021 г.

# Свёртывание крови

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157

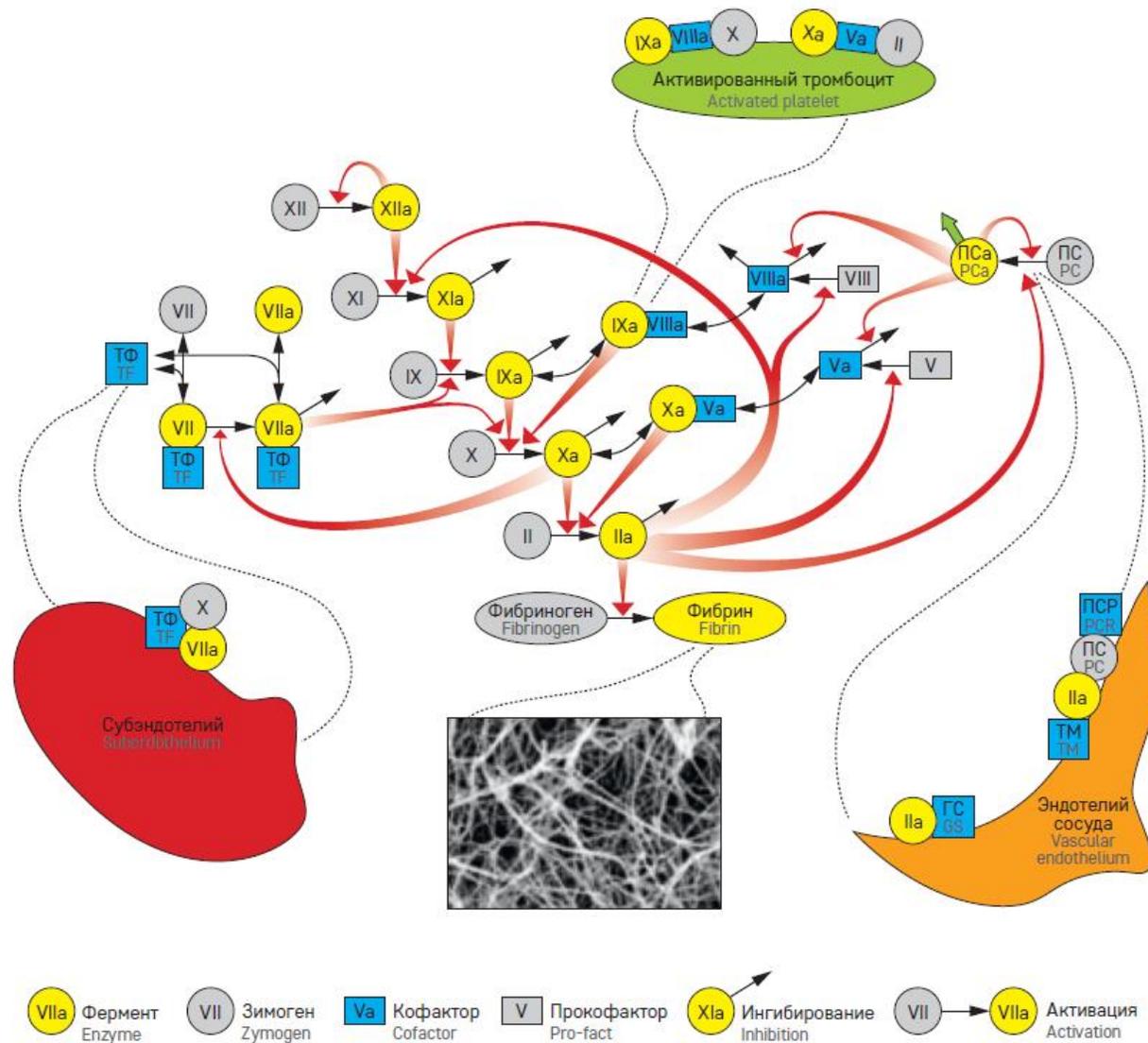
## Свертывание крови в XXI веке: новые знания, методы и перспективы для терапии

Н.А. Подоплелова<sup>1,2</sup>, В.Б. Сулимов<sup>3,4</sup>, А.С. Тащилова<sup>3,4</sup>, И.С. Ильин<sup>3,4</sup>,  
М.А. Пантелеев<sup>1,2,5,6</sup>, И.В. Леденева<sup>7</sup>, Х.С. Шихалиев<sup>7</sup>

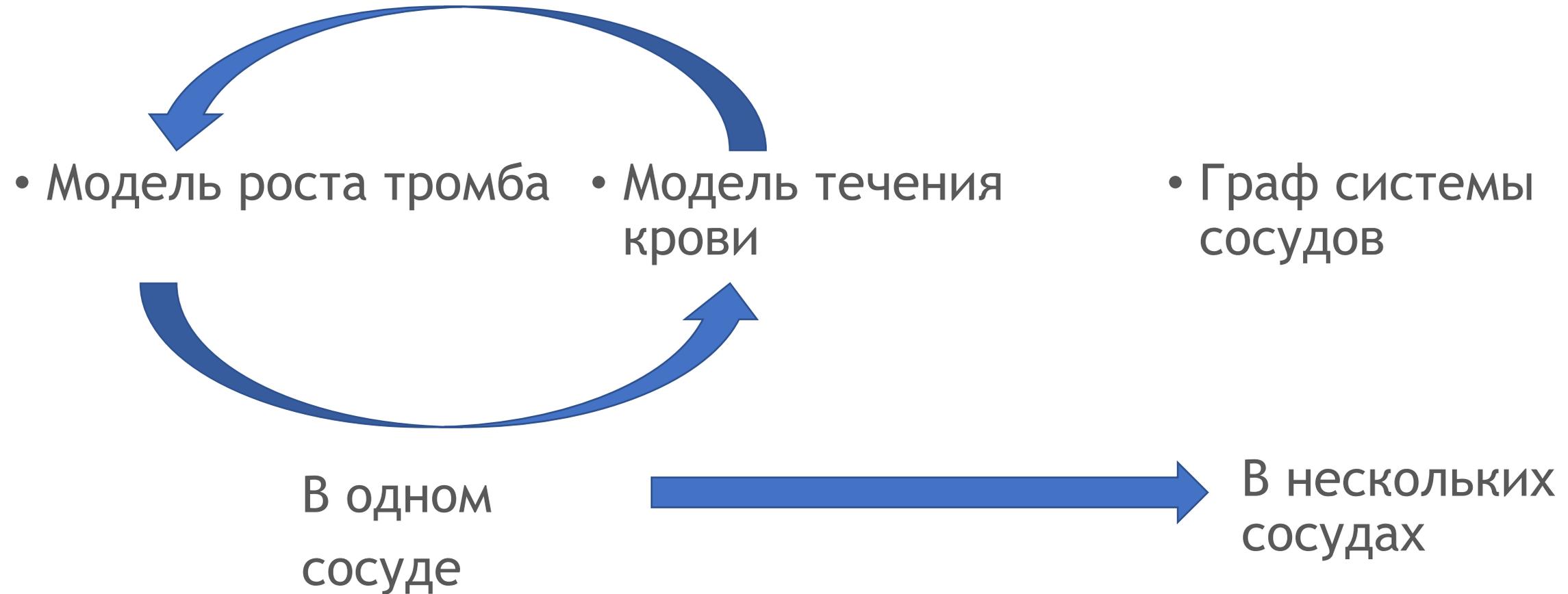
## Blood coagulation in the 21st century: existing knowledge, current strategies for treatment and perspective

N.A. Podoplelova<sup>1,2</sup>, V.B. Sulimov<sup>3,4</sup>, I.S. Ilin<sup>3,4</sup>, A.S. Tashilova<sup>3,4</sup>, M.A. Pantelev<sup>1,2,5,6</sup>,  
I.V. Ledeneva<sup>7</sup>, Kh.S. Shikhaliev<sup>7</sup>

DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-1-139-157



# Модель воспаления в системе сосудов



# Модель роста тромба

$$\frac{\partial T}{\partial t} = D\Delta T + \left( k_2 U_{10} + \overline{k_2} \frac{k_{510}}{h_{510}} U_{10} U_5 \right) \left( 1 - \frac{T}{T_0} \right) - h_2 T,$$

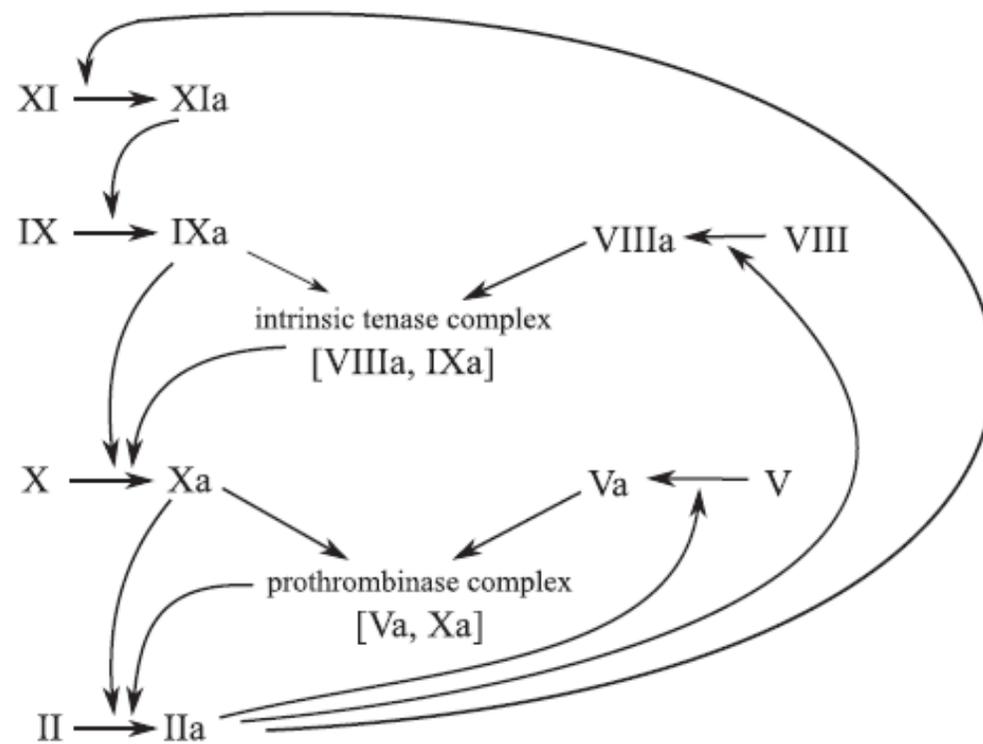
$$\frac{\partial U_5}{\partial t} = D\Delta U_5 + k_5 T - h_5 U_5,$$

$$\frac{\partial U_8}{\partial t} = D\Delta U_8 + k_8 T - h_8 U_8,$$

$$\frac{\partial U_9}{\partial t} = D\Delta U_9 + k_9 U_{11} - h_9 U_9,$$

$$\frac{\partial U_{10}}{\partial t} = D\Delta U_{10} + k_{10} U_9 + \overline{k_{10}} \frac{k_{89}}{h_{89}} U_9 U_8 - h_{10} U_{10},$$

$$\frac{\partial U_{11}}{\partial t} = D\Delta U_{11} + k_{11} T - h_{11} U_{11}.$$



# Редукция модели

- полная модель =>
  - редуцированная (1 уравнение)

$$\frac{\partial T}{\partial t} = D \frac{\partial^2 T}{\partial y^2} + \Phi(T, y),$$

$$\Phi(T, y) = (k_3 T + k_4 T^2 + k_5 T^3) (P_0 - T) - k_6 A_0 T - \alpha u T,$$

$$\xi = y + ct,$$

$$cT' = DT'' + \Phi(T, u).$$

$$c = \frac{\int_0^{T^*} \Phi(T, u) dT}{\int_{-\infty}^{+\infty} (T')^2 d\xi}.$$

Правая часть

- настройка по результатам

Bulletin of Mathematical Biology (2021) 83:50  
<https://doi.org/10.1007/s11538-021-00890-8>

## Patient-Specific Modelling of Blood Coagulation

N. Ratto<sup>1</sup> · A. Bouchnita<sup>2</sup> · P. Chelle<sup>3,4</sup> · M. Marion<sup>1</sup> · M. Panteleev<sup>6,7,8</sup> ·  
D. Nechipurenko<sup>6,7,8</sup> · B. Tardy-Poncet<sup>4,5</sup> · V. Volpert<sup>9,10,11</sup>

- Для используемых параметром используется следующее приближение для правой части:
- $F(T, y) = k_5 T^3 (P_0 - T) - \alpha u T$
- $\alpha u = \frac{u}{l}$ ,  $l$  - длина тромба

# Влияние течения крови на рост тромба

DOI 10.1002/cnm.2850

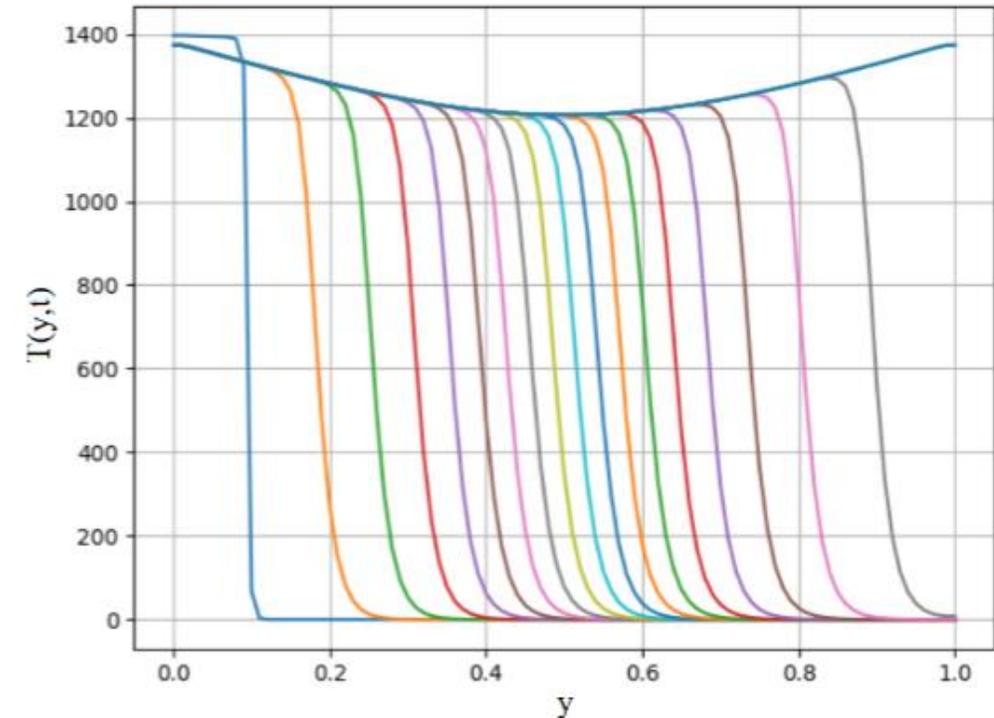
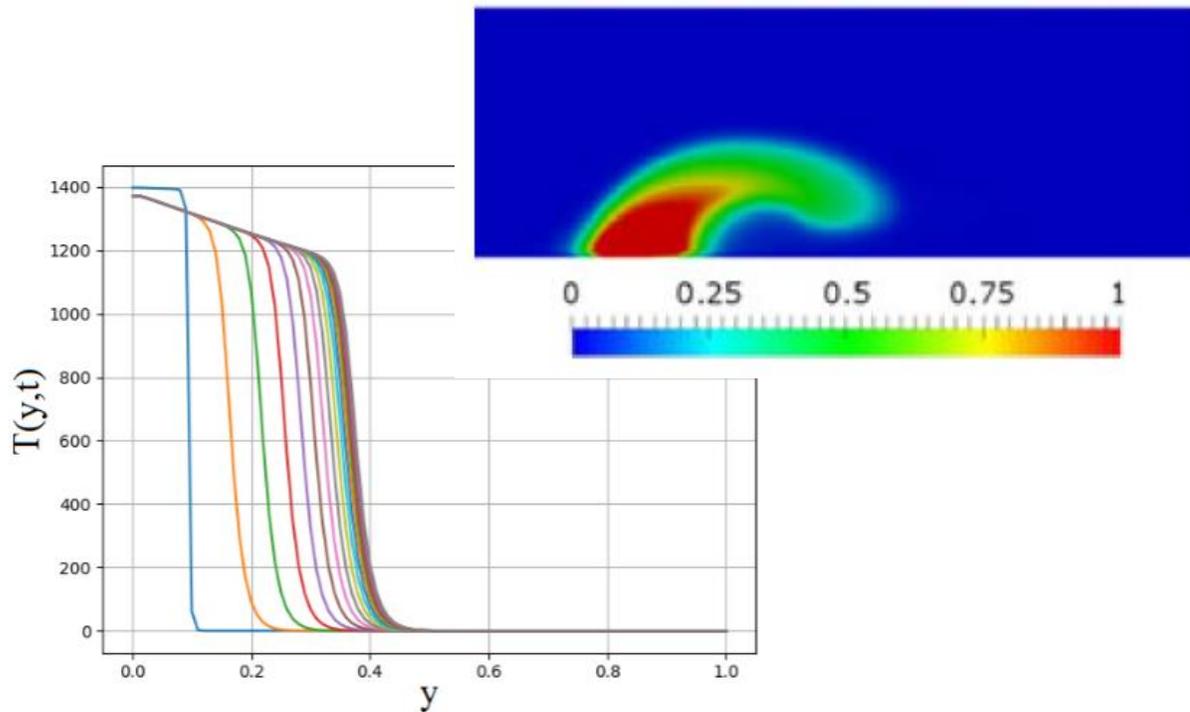
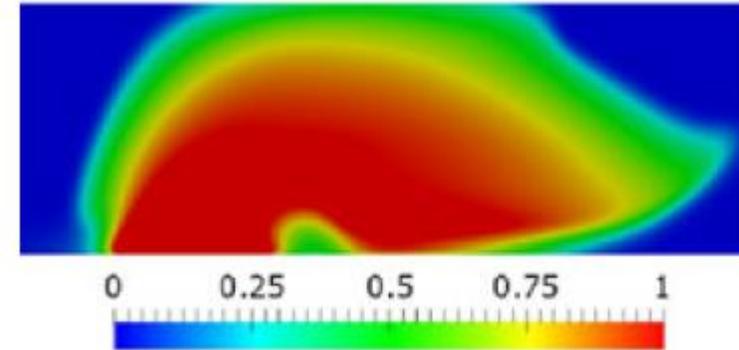
WILEY

CMBE15: SELECTED PAPERS FROM THE 4TH INTERNATIONAL CONFERENCE ON COMPUTATIONAL & MATHEMATICAL BIOMEDICAL ENGINEERING 2015

## Conditions of microvessel occlusion for blood coagulation in flow

A. Bouchnita<sup>1,2,3</sup> | T. Galochkina<sup>1,4,5</sup> | P. Kurbatova<sup>1,2</sup> | P. Nony<sup>2,6</sup> | V. Volpert<sup>1,7,8</sup>

$$F(T, y) = k_5 T^3 (P_0 - T) - \alpha u T$$



# Модель течения крови

- Уравнения Навье-Стокса в одном сосуде:

$$\frac{dp}{dx} = \mu \frac{d^2 u_x}{dy^2},$$

$$u_x = u_x(y) = ay(H - y), \quad x \in [0, L_1] \cup [L_1 + l, L],$$

$$u_x = u_x(y) = \begin{cases} b(y - h + d)(H - y), & y \geq h, \\ 0, & y < h \end{cases}, \quad x \in (L_1, L_1 + l),$$

$$u_y = 0, \quad (1.18)$$

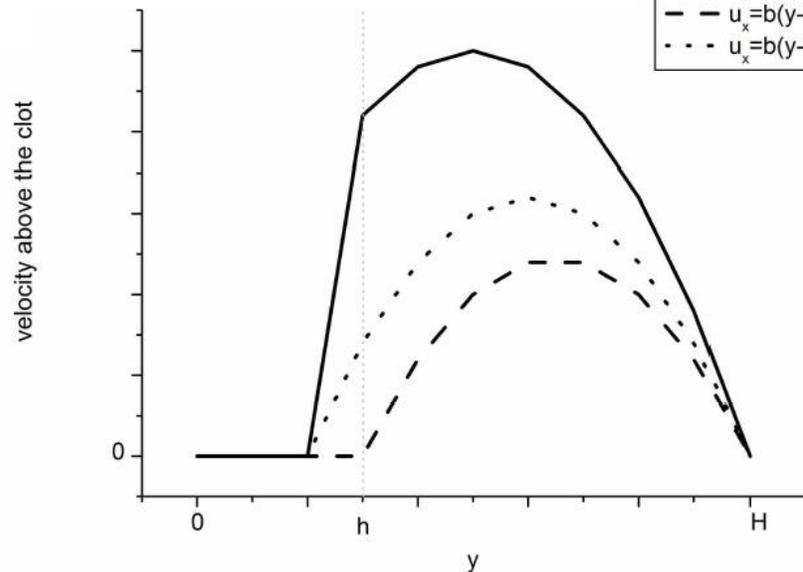
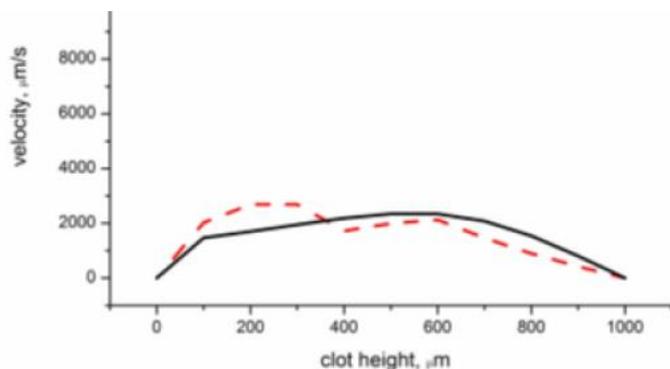
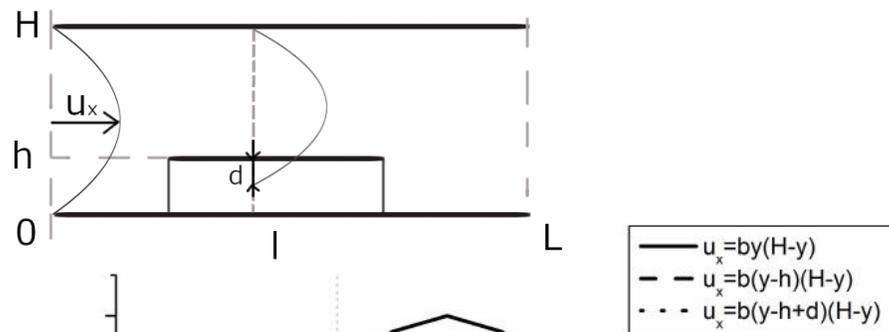
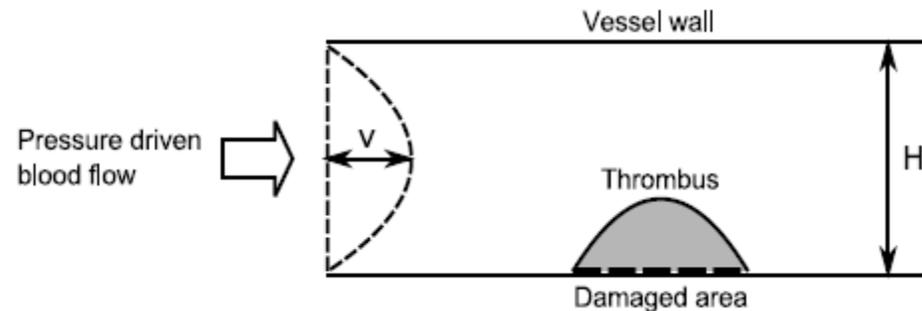
$$u_{clot} = u_x|_{y=h} = akd(H - y)$$

$$u_{av} = \frac{a}{6} \frac{H^3}{H - h}$$

$$a = \frac{\beta}{L - l + lk},$$

$$\beta = \frac{\Delta p}{2\mu},$$

$$k = \frac{H^3}{(H - h)^2(H - h + 3d)} = \frac{1}{(1 - \frac{h}{H})^2 (1 - \frac{h}{H} + 3\frac{d}{H})},$$



# Модель течения крови в сети сосудов

## • Расчёты в Cardio-Vascular Simulation System (CVSS)

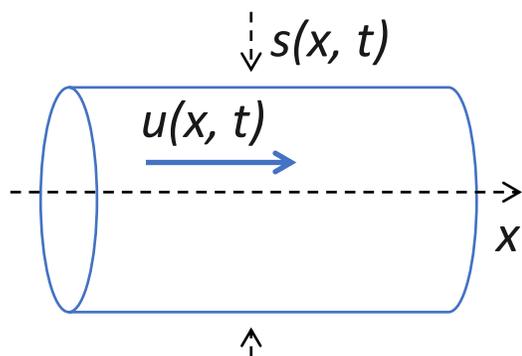
CVSS:

1997 Mathematical model of the hemodynamics of the cardio-vascular system

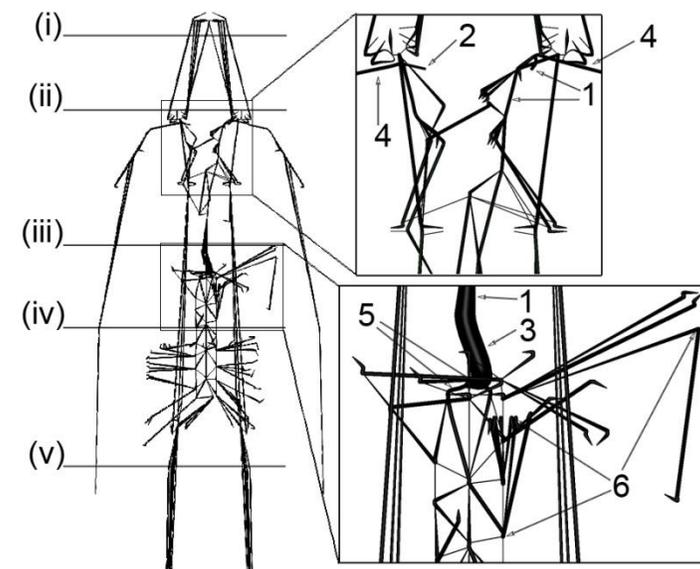
Abakumov M.V., Gavrilyuk K.V., Esikova N.B., Lukshin A.V., Mukhin S.I., Sosnin N.V., Tishkin V.F., Favorskii A.P.

в журнале Differential Equations, издательство Pleiades Publishing, Inc. (New York, USA), том 33, № 7, с. 895-901

$$\frac{\partial s}{\partial t} + \frac{\partial us}{\partial x} = 0$$
$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = -8\pi v \frac{u}{s}$$
$$s = s(p)$$



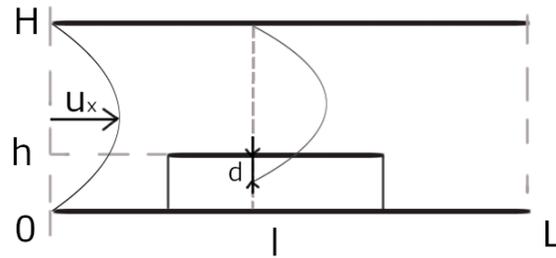
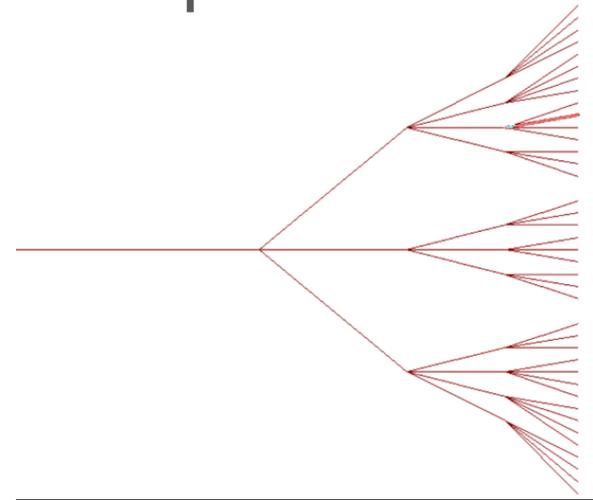
- $s(x, t)$  - площадь поперечного сечения
- $u(x, t)$  - скорость крови
- $p(x, t)$  - давление
- $\rho$  - плотность
- $v$  - коэффициент трения
- $x$  - пространственная координата
- $t$  - время



Mozokhina A.S., Mukhin S.I. (2018) Pressure Gradient Influence on Global Lymph Flow. In: Mondaini R. (eds) Trends in Biomathematics: Modeling, Optimization and Computational Problems. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-91092-5\\_22](https://doi.org/10.1007/978-3-319-91092-5_22)

# Оценка итогового размера тромба в системе сосудов

- уровень сети -> средняя скорость
- уровень сосуда -> скорость на тромбе
- уровень сосуда, вертикальное сечение -> знак скорости распространения волны тромбина
- принятие решения о том, растёт ли тромб
  - $c = 0 \Rightarrow$  не растёт
  - $c > 0 \Rightarrow$



$$\frac{\partial s}{\partial t} + \frac{\partial us}{\partial x} = 0$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial p}{\partial x} = -8\pi\nu \frac{u}{s}$$

$$s = s(p)$$

$$u$$

$$u_{clot} = \frac{6du_{av}}{H - h + 3d}$$

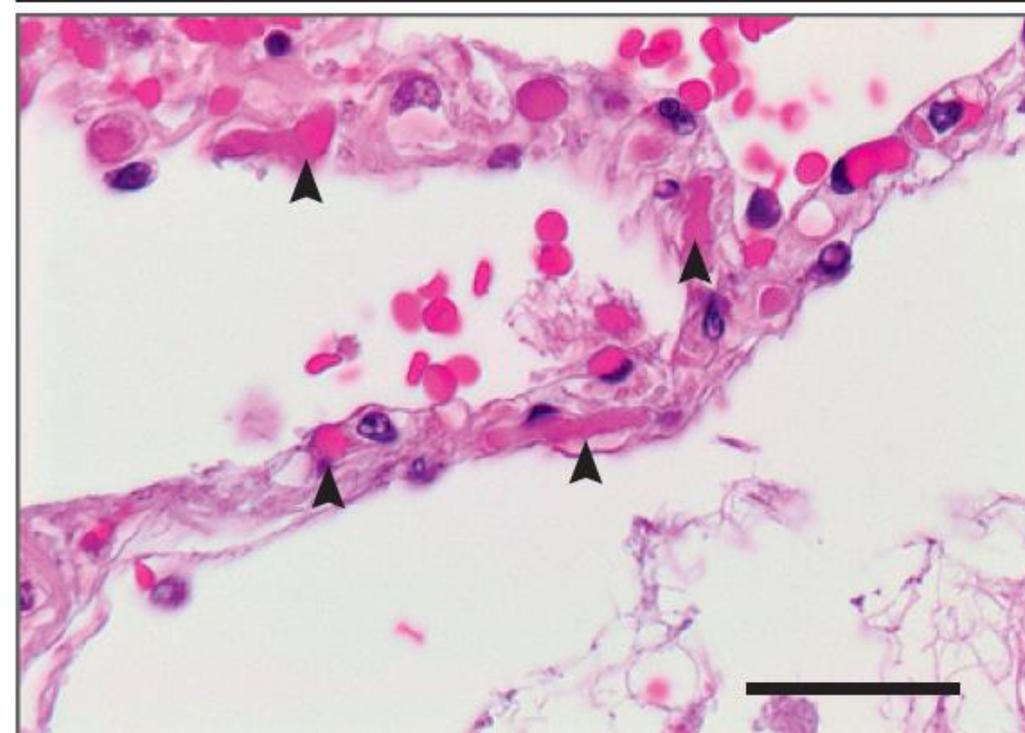
$$\Phi(T, y) = k_5 T^3 (P_0 - T) - \alpha u T$$

$$c = \frac{\int_0^{T^*} \Phi(T, u) dT}{\int_{-\infty}^{+\infty} (T')^2 d\xi}$$

$$S = S - \delta S$$

# Образование тромбов при COVID-19

- тяжёлая лёгочная недостаточность
- воспаление
- обструктивный тромбоз в малых сосудах лёгких



*The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE*

ORIGINAL ARTICLE

## Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19

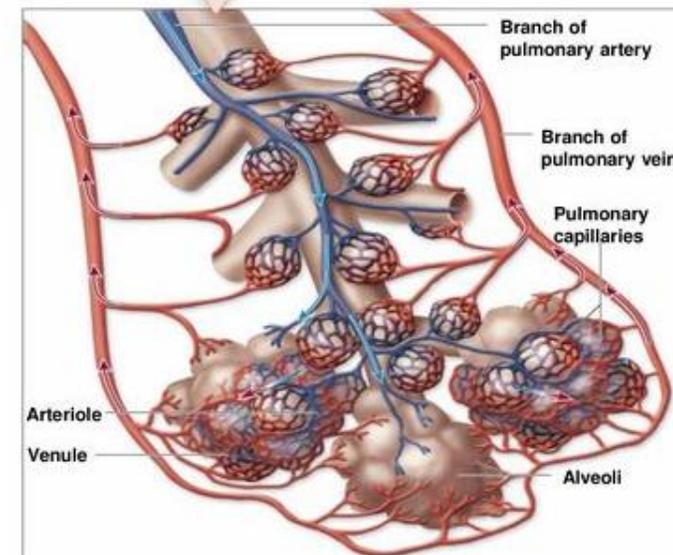
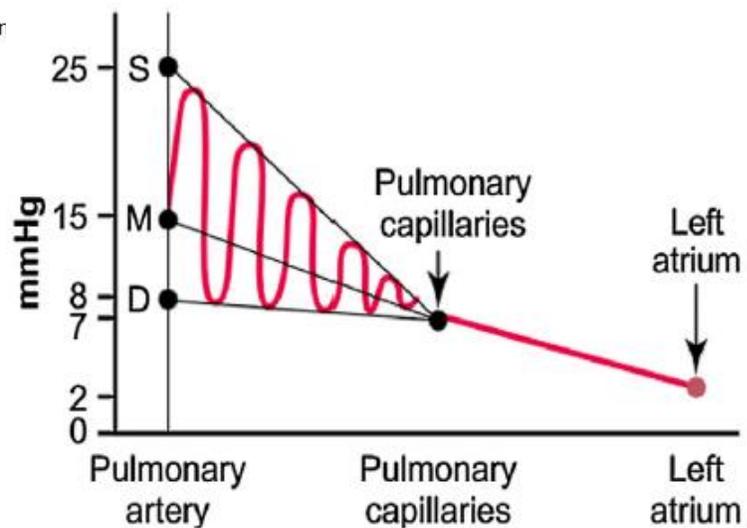
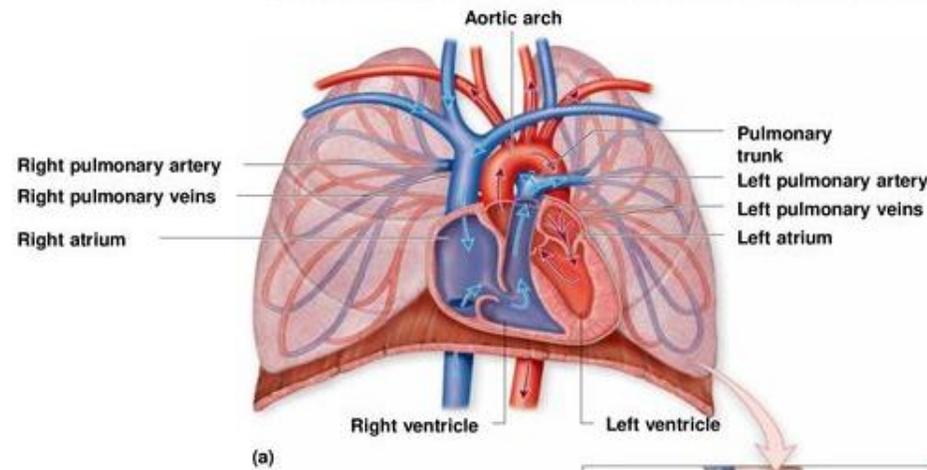
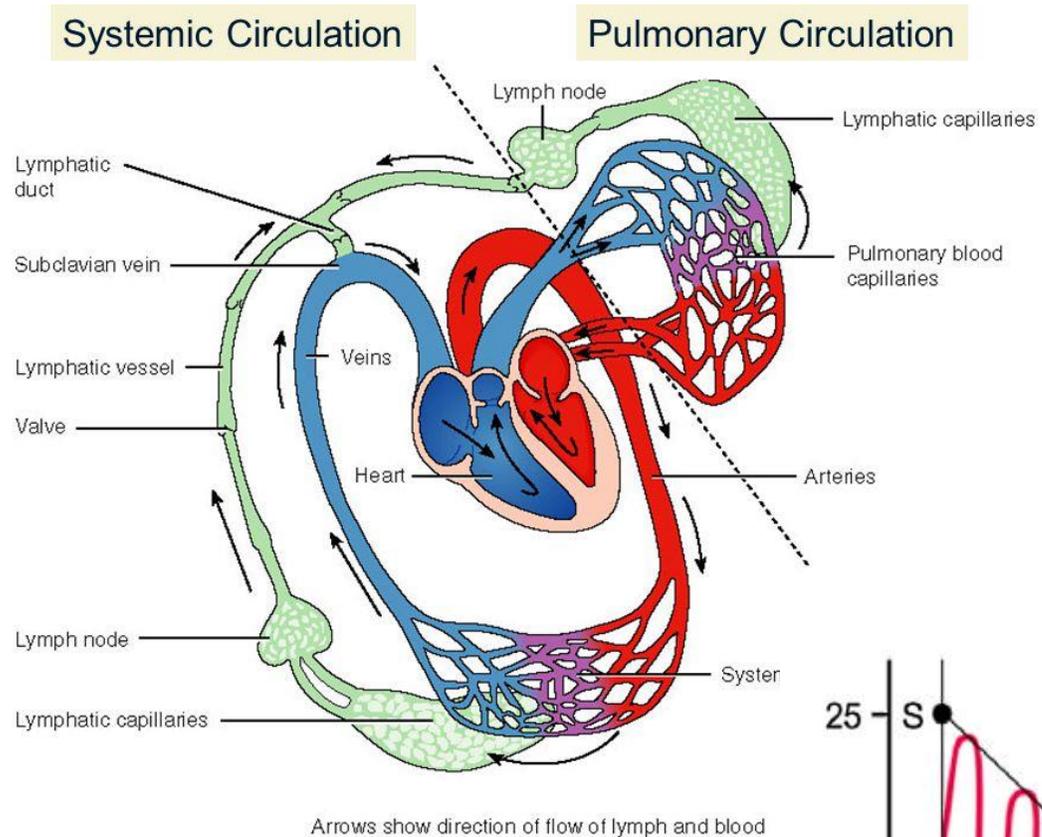
Maximilian Ackermann, M.D., Stijn E. Verleden, Ph.D., Mark Kuehnel, Ph.D.,  
Axel Haverich, M.D., Tobias Welte, M.D., Florian Laenger, M.D.,  
Arno Vanstapel, Ph.D., Christopher Werlein, M.D., Helge Stark, Ph.D.,  
Alexandar Tzankov, M.D., William W. Li, M.D., Vincent W. Li, M.D.,  
Steven J. Mentzer, M.D., and Danny Jonigk, M.D.

# COVID-19



The green areas show damage to the lung tissue. Pic: George Washington University Hospital

# Лёгочное кровообращение



# Граф дерева лёгочных сосудов

Huang, W.; Yen, R. T.; McLaurine, M. & Bledsoe, G.  
 Morphometry of the human pulmonary vasculature *Journal of Applied Physiology, American Physiological Society, 1996, 81, 2123-2133*  
 (doi: [10.1152/jappl.1996.81.5.2123](https://doi.org/10.1152/jappl.1996.81.5.2123))

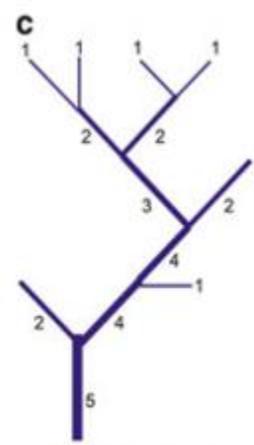


Table 5. Computation of corrected total number of elements in pulmonary arterial tree of left lung and pulmonary venous tree of right lung

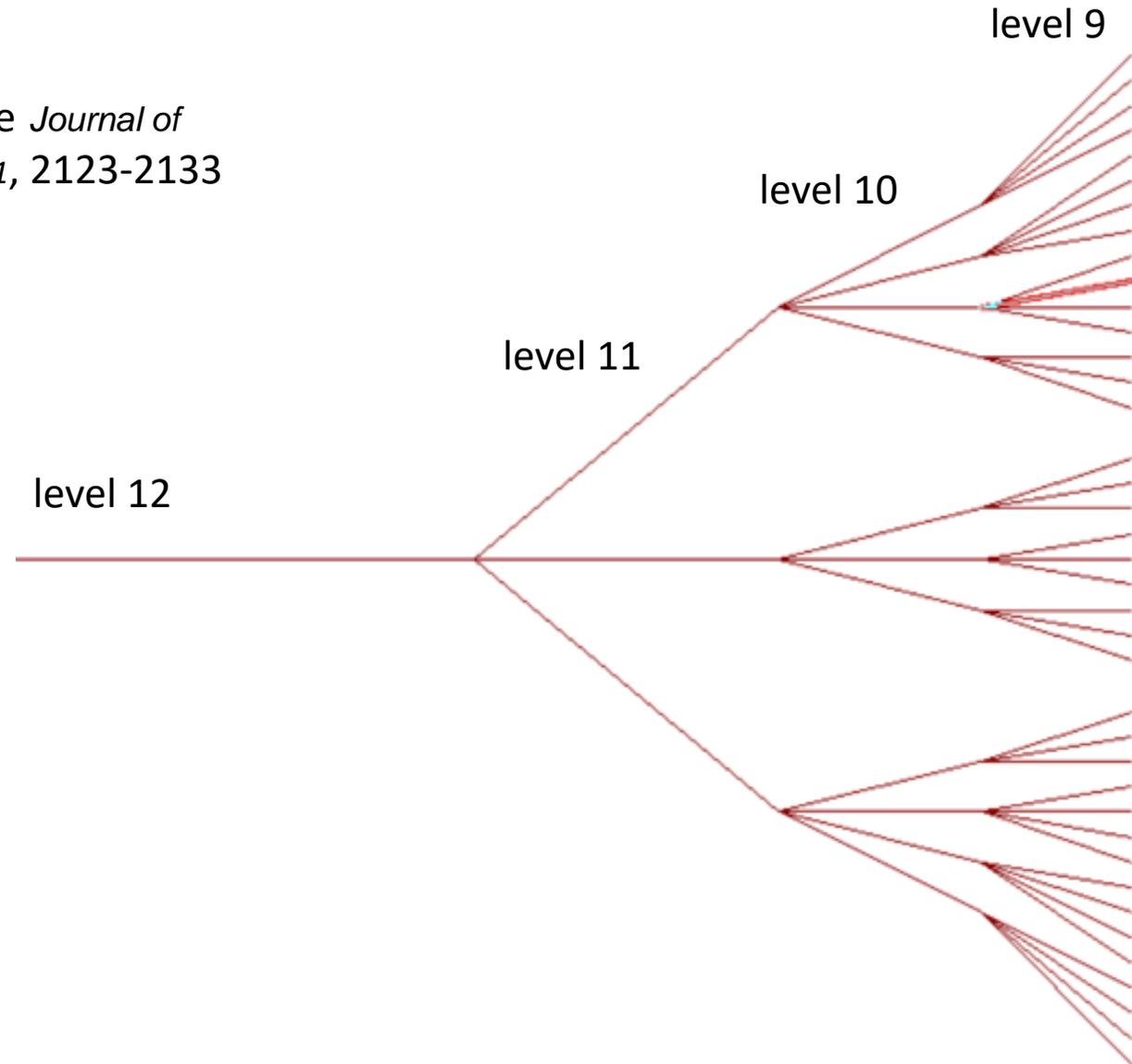
Order	No. Intact	No. Cut	No. of Extrapolations	Corrected Total
<i>Arteries</i>				
+15	2	0	0	2
+14	6	1	0	7
+13	21	15	7	43
+12	49	9	69	127
+11	99	52	299	450
+10	153	223	1,348	1,724
+9	132	464	5,629	6,225
+8	134	612	21,258	22,004
+7	179	716	85,125	86,020
+6	173	776	284,823	285,772
+5	102	719	673,348	674,169
+4	34	858	2,255,954	2,256,846
+3	27	233	5,101,643	5,101,903
+2	35	105	14,057,057	14,057,197
+1	69	81	51,205,662	51,205,812
<i>Veins</i>				
-1	124	121	39,823,308	39,823,553
-2	122	151	8,493,972	8,494,245
-3	125	283	2,165,925	2,166,333
-4	195	732	452,124	453,051
-5	147	543	72,335	73,025
-6	83	501	14,983	15,567
-7	50	337	3,334	3,721
-8	33	197	837	1,067
-9	62	170	203	435
-10	77	21	45	143
-11	41	10	12	63
-12	25	1	5	31
-13	9	2	0	11
-14	4	0	0	4
-15	2	0	0	2

No. of extrapolations is computed by Eq. 7. Corrected total is sum in previous 3 columns of the given order. Left lung was from 44-yr-old man; right lung was from 24-yr-old man.

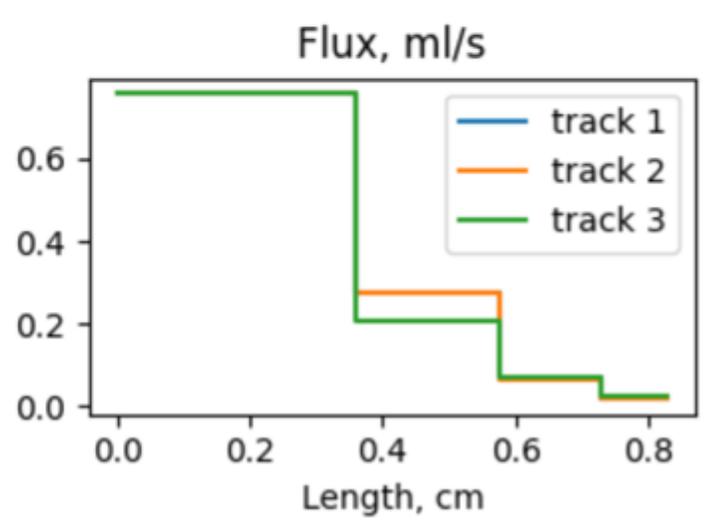
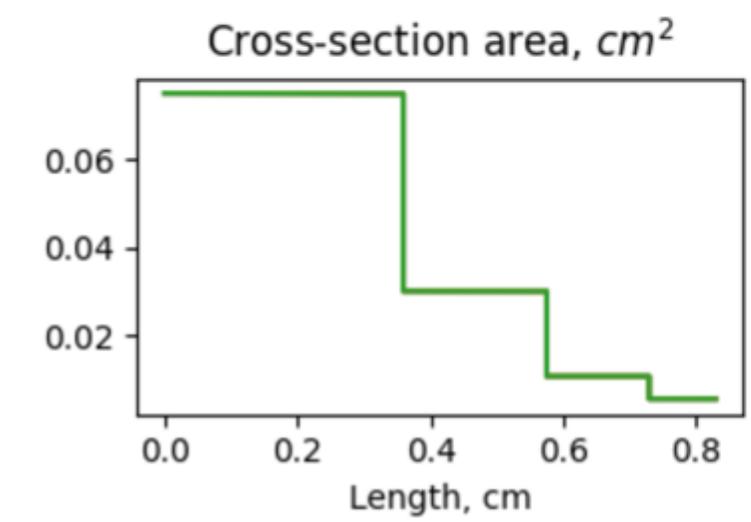
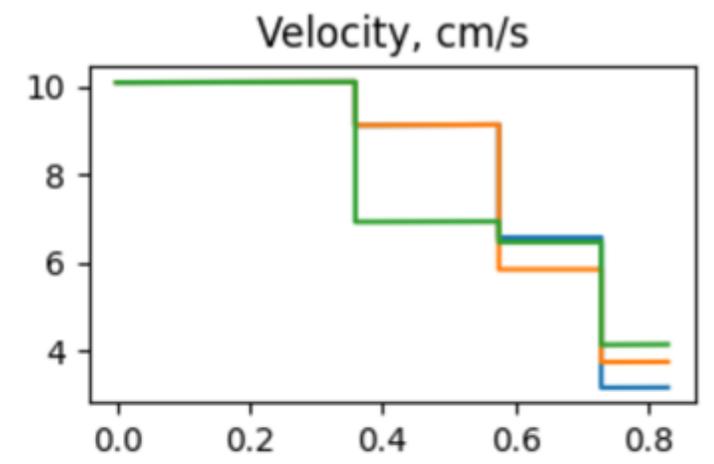
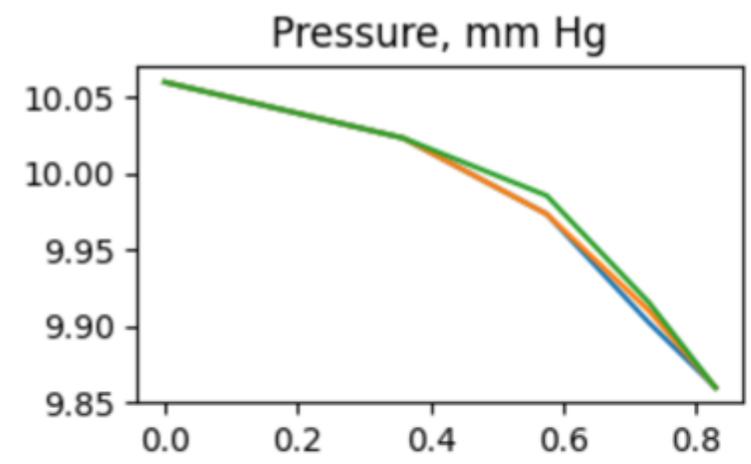
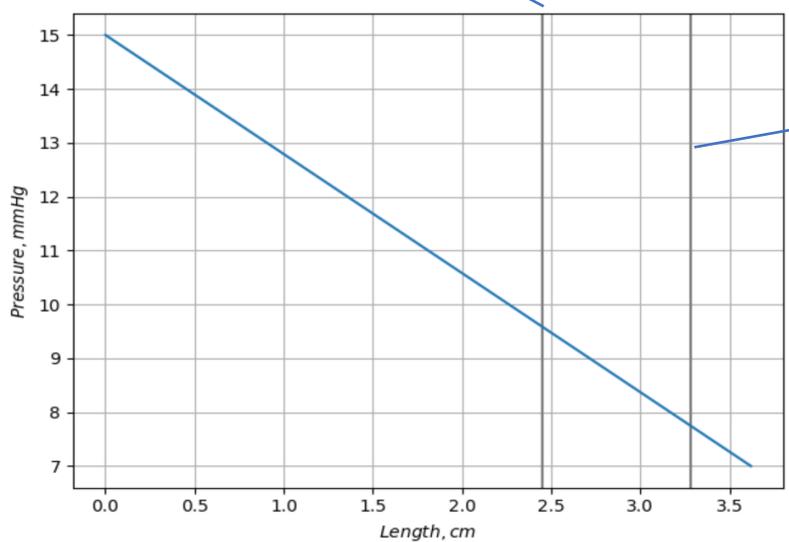
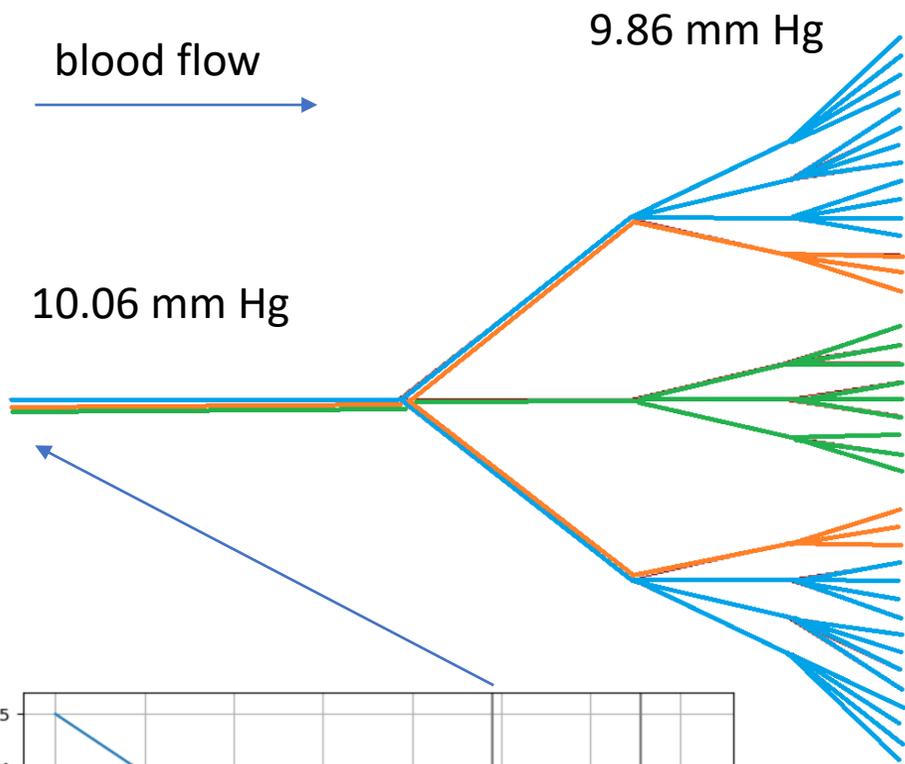
Table 6. Diameter and length of segments of pulmonary arteries and veins of two human lungs

Order	<i>n</i>	Diameter, mm	Length, mm	$N_S/N_E$
<i>Arteries</i>				
+15	5	15.12 ± 1.81	10.12 ± 9.64	2.50 ± 0.71
+14	19	7.31 ± 1.38	9.39 ± 5.37	3.80 ± 0.45
+13	83	4.33 ± 0.68	5.01 ± 3.18	5.19 ± 3.04
+12	181	2.81 ± 0.46	3.59 ± 2.67	5.03 ± 3.38
+11	481	1.78 ± 0.25	2.16 ± 1.38	5.73 ± 3.41
+10	608	1.17 ± 0.14	1.54 ± 1.19	3.34 ± 2.99
+9	681	0.77 ± 0.10	1.00 ± 0.66	3.74 ± 2.63
+8	818	0.51 ± 0.08	0.78 ± 0.51	5.78 ± 2.17
+7	941	0.35 ± 0.09	0.64 ± 0.33	2.99 ± 1.65
+6	636	0.22 ± 0.03	0.54 ± 0.32	2.02 ± 1.25
+5	254	0.15 ± 0.02	0.48 ± 0.24	1.41 ± 0.66
+4	73	0.096 ± 0.015	0.31 ± 0.15	1.46 ± 0.79
+3	65	0.056 ± 0.005	0.26 ± 0.16	1.35 ± 0.60
+2	112	0.036 ± 0.006	0.19 ± 0.10	1.38 ± 0.56
+1	121	0.020 ± 0.003	0.20 ± 0.08	1.07 ± 0.26
<i>Veins</i>				
-1	37	0.018 ± 0.002	0.12 ± 0.01	1.03 ± 0.17
-2	50	0.032 ± 0.006	0.13 ± 0.10	1.61 ± 0.67
-3	79	0.066 ± 0.012	0.18 ± 0.15	2.08 ± 1.19
-4	475	0.13 ± 0.03	0.43 ± 0.24	2.44 ± 1.26
-5	431	0.23 ± 0.04	0.52 ± 0.26	2.87 ± 1.57
-6	291	0.39 ± 0.06	0.81 ± 0.43	3.59 ± 2.46
-7	192	0.63 ± 0.08	1.25 ± 0.69	3.84 ± 2.83
-8	131	0.90 ± 0.08	1.71 ± 0.99	3.97 ± 3.79
-9	323	1.39 ± 0.19	2.23 ± 1.38	5.05 ± 2.86
-10	446	2.01 ± 0.26	2.62 ± 1.88	5.65 ± 3.30
-11	255	2.90 ± 0.26	2.95 ± 2.20	6.07 ± 4.31
-12	145	4.08 ± 0.52	4.57 ± 3.52	5.80 ± 3.84
-13	19	5.95 ± 0.48	9.23 ± 3.71	2.11 ± 1.05
-14	14	8.75 ± 0.99	10.00 ± 6.23	3.50 ± 1.29
-15	2	12.97 ± 1.70	35.68 ± 7.36	1.00 ± 0.00

Values are means ± SD; *n*, no. of segments measured.  $N_S/N_E$ , segment-to-element ratio.

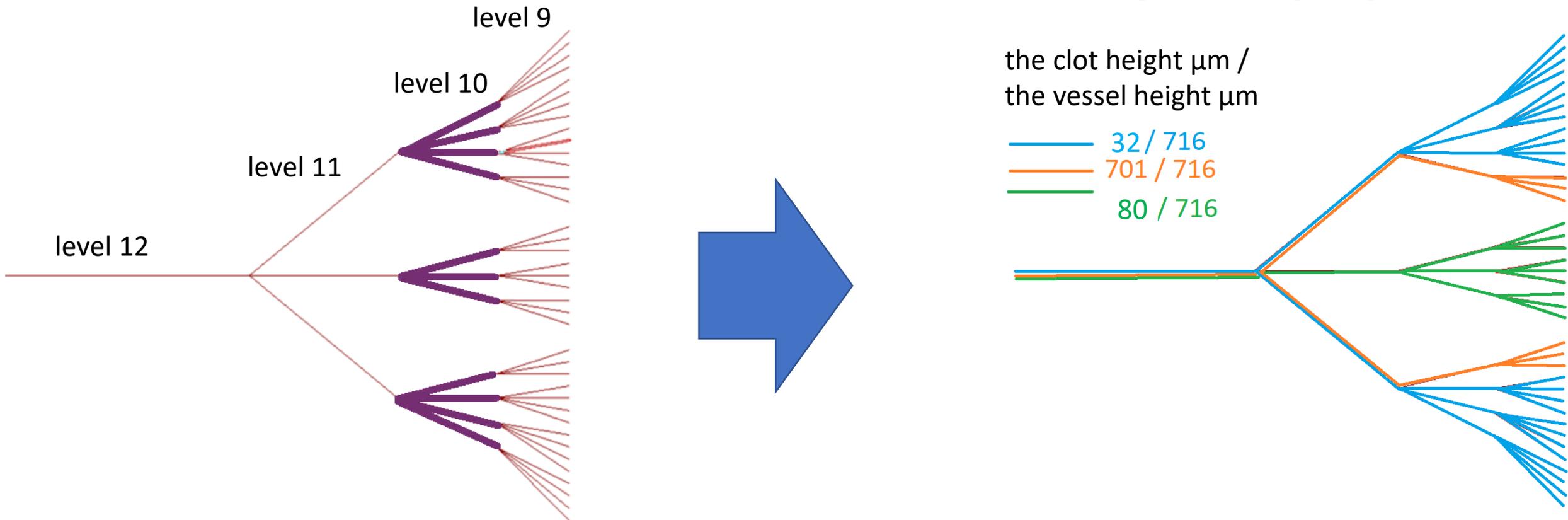


# Течение крови в сети без воспаления



Output flux = 96 ml/s (should be 80-100 ml/s)

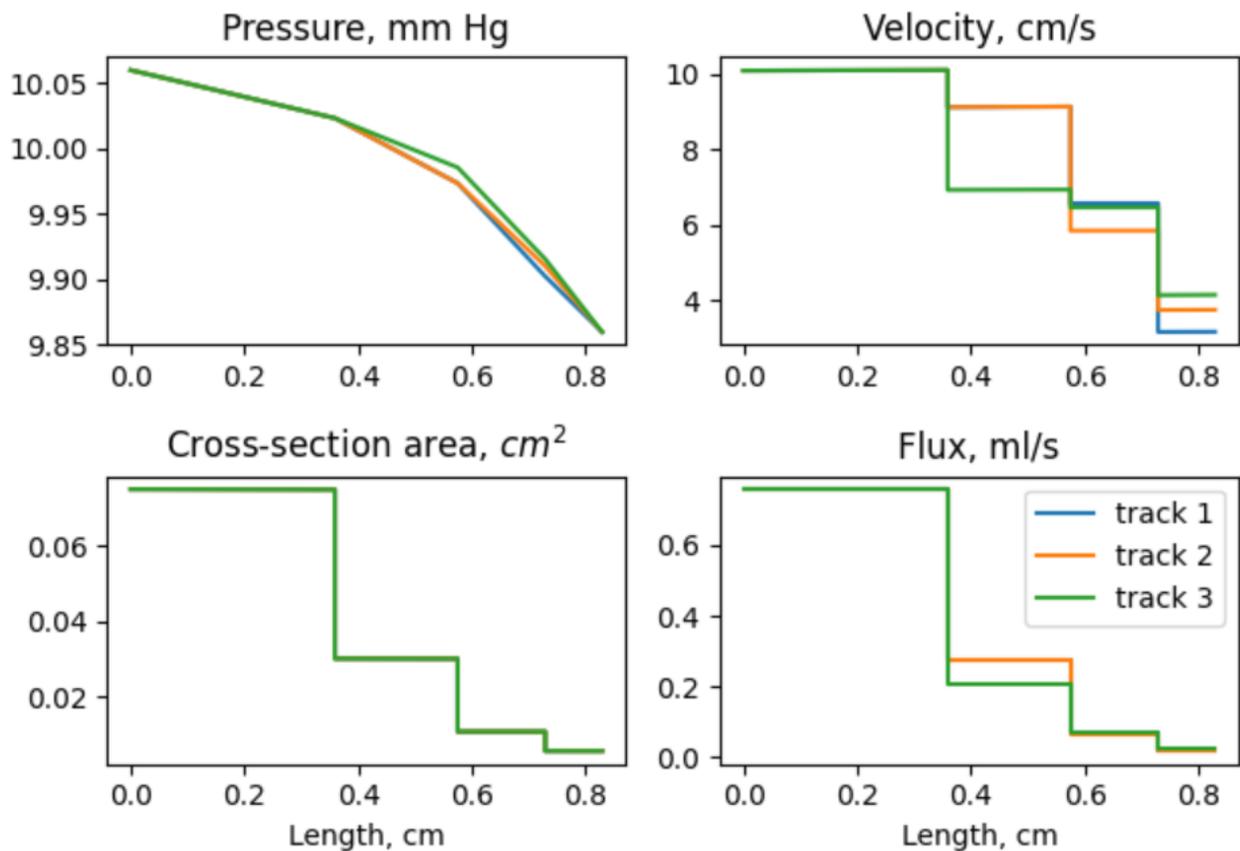
# Течение в сети с воспалением - итоговый размер тромбов



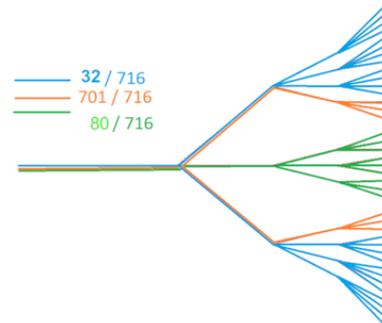
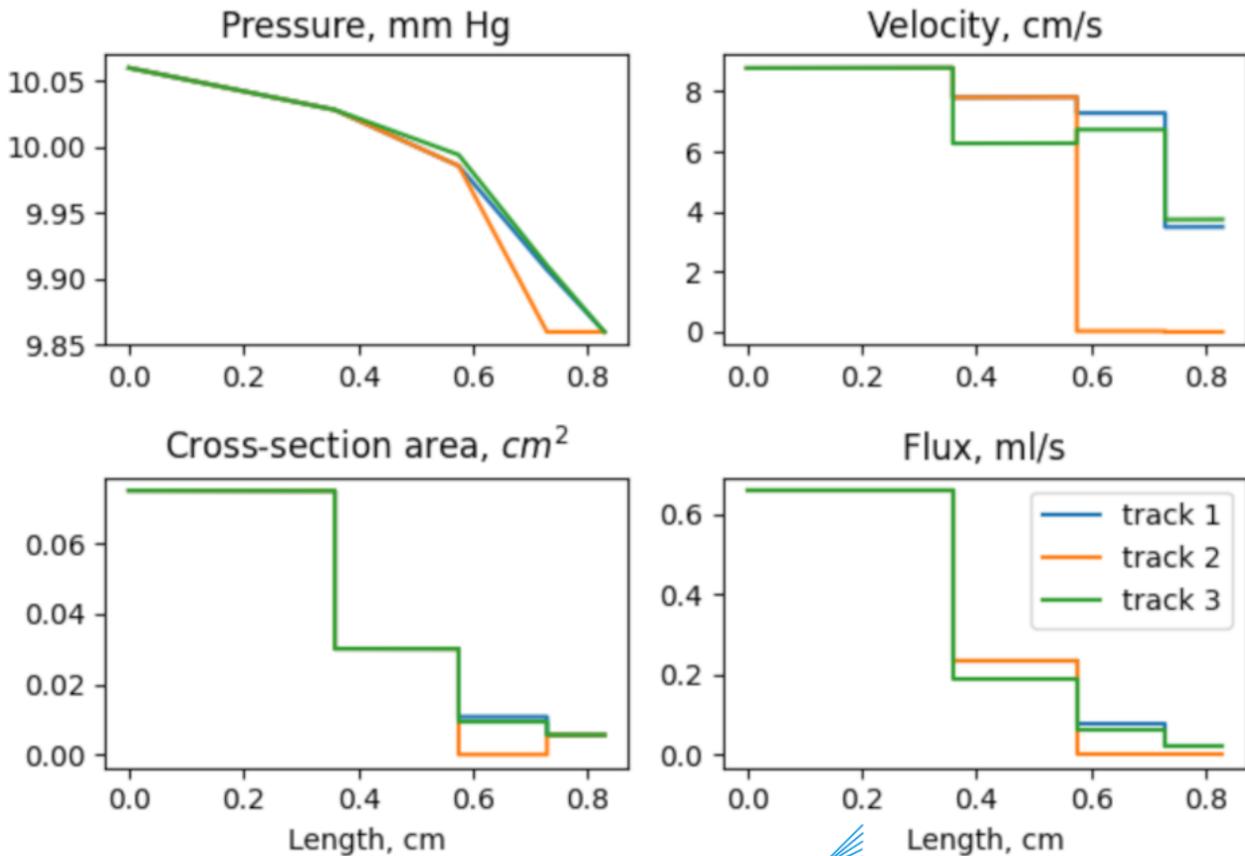
- Получено:
- Объём сети уменьшился с 0.0748 мл до 0.0708 мл (на 5%)
- Поток уменьшился с 0.758 мл/сек до 0.658 мл/сек (на 13%)

# Течение в сети с воспалением - распределение функций

• без воспаления



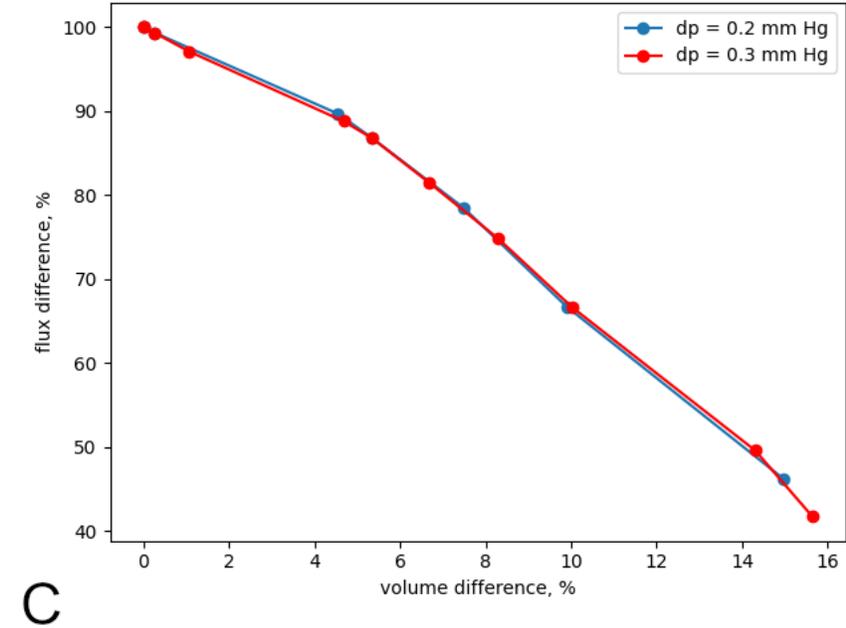
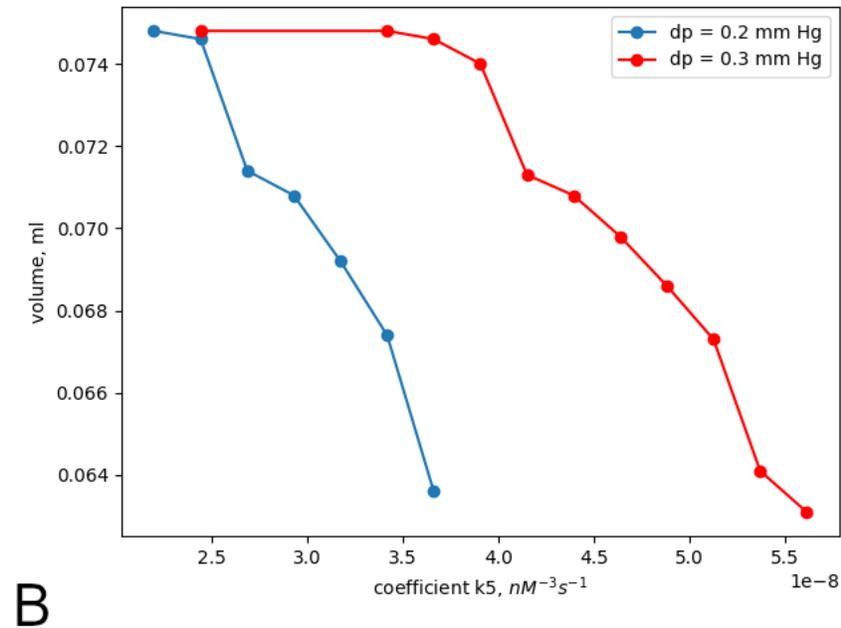
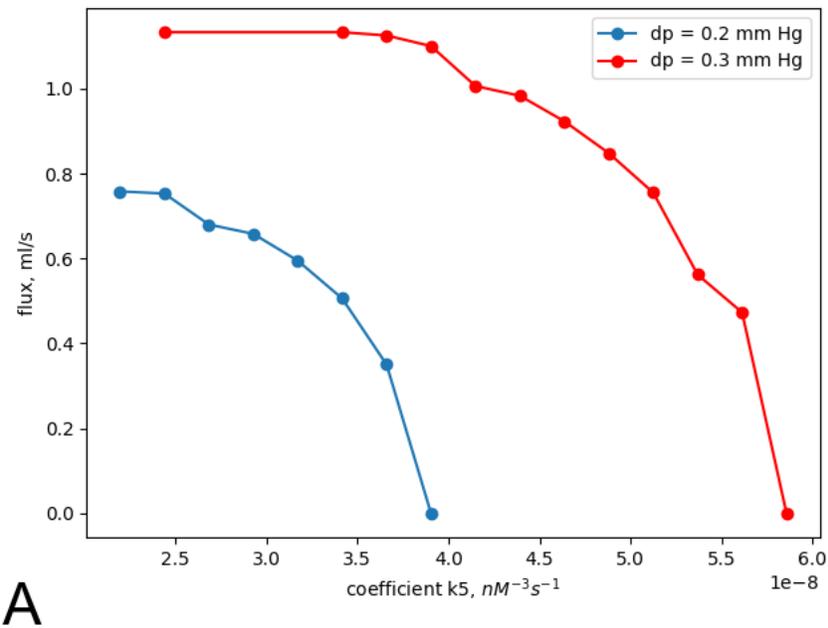
• с воспалением



# Влияние повышенной свёртываемости на рост тромба

$$\int_0^{T^*} \Phi(T, u) dT$$

$$\Phi(T, y) = k_5 T^3 (P_0 - T) - \alpha u T$$



# Заключение

- Даже малое изменение объёма сети может привести к большому падению потока
- Это падение потока можно оценить с помощью построенной модели
- Падение потока крови ведёт к снижению количества кислорода в крови, поэтому полученная оценка для падения потока является косвенной оценкой содержания кислорода в крови при разных степенях поражения лёгких

# Ссылки

This work is supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation: agreement no. 075-03-2020-223/3 (FSSF-2020-0018)

Open Access

Article

## Blood Clotting Decreases Pulmonary Circulation during the Coronavirus Disease

by  Anastasia Mozokhina <sup>1,\*</sup>  ,  Anass Bouchnita <sup>2</sup>   and  Vitaly Volpert <sup>1,3,4</sup> 

*Mathematics* 2021, 9(19), 2401; <https://doi.org/10.3390/math9192401>

**Спасибо за внимание!**