

Математическое моделирование тромбообразования в артериях печени

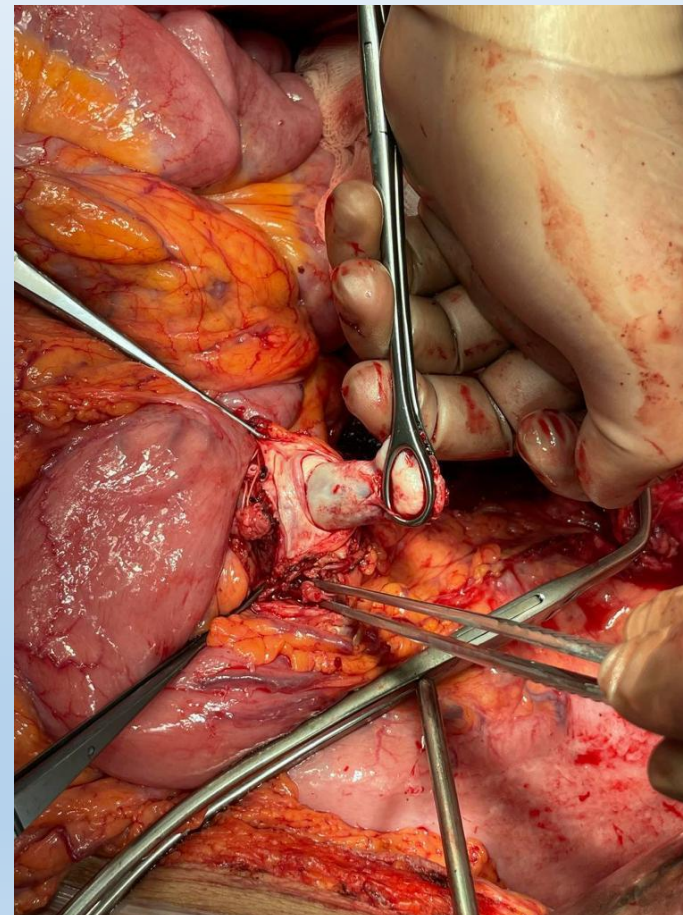
А.И. Лобанов (МФТИ (НИУ))

М.Д. Калугина (ООО «Тесис»)

Б.И. Яремин, К.Ф. Алекберов (НИИ СП им. Н.В. Склифосовского)

Актуальность проблемы

- Пример - тромбоз воротной вены (ТВВ) – это форма венозного тромбоза, вызывающего нарушение или прекращение кровотока в воротной вене.

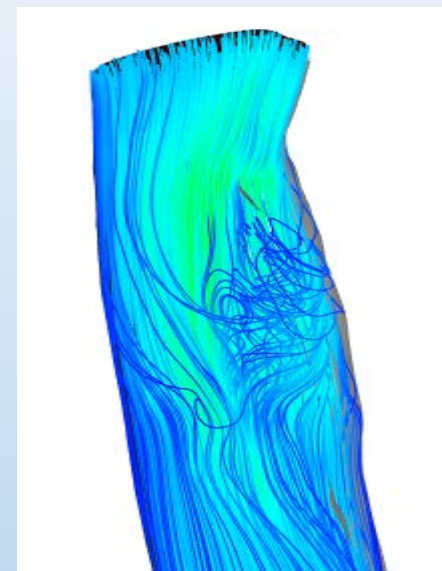
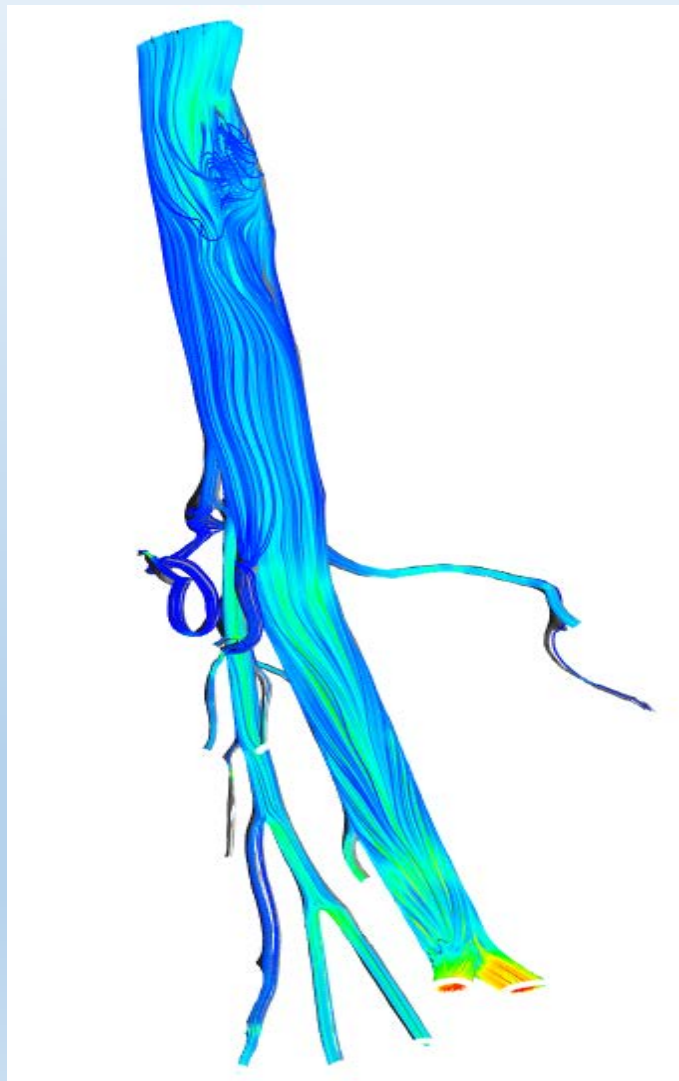
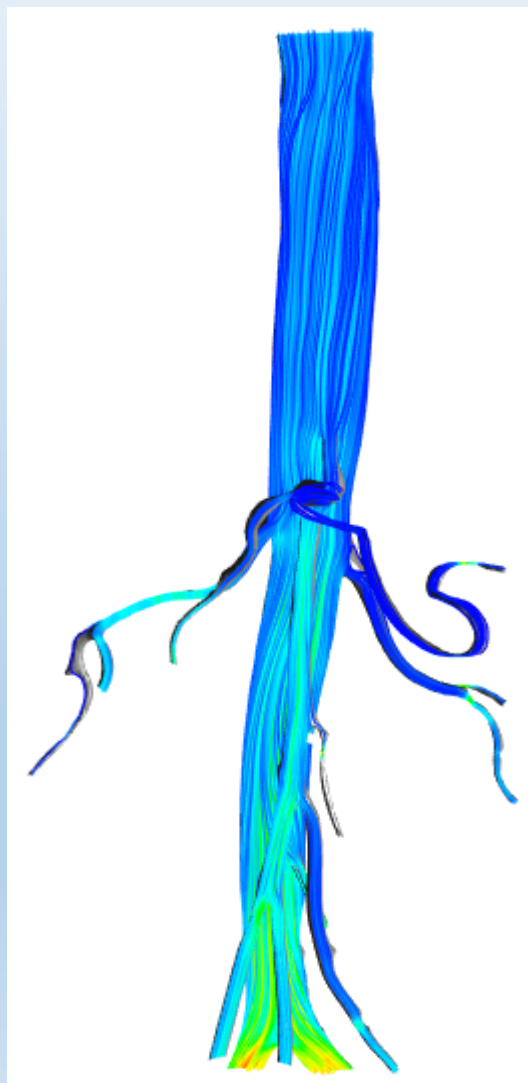
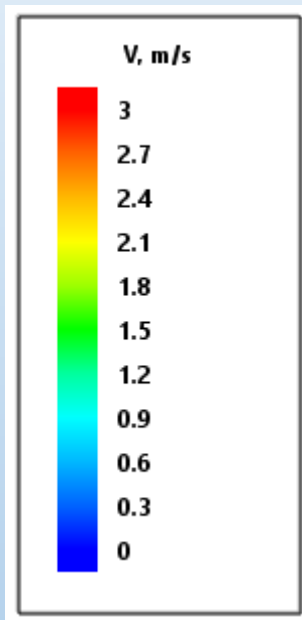


Проблемы моделирования

- Большинство факторов свертывания крови синтезируется печенью
- Понижено содержание тромбоцитов
- Норма – 300 000
- «Пациенты» - 30 000

Математическая модель

- Течение вязкой жидкости в сосуде сложной формы.
- В исходной модели смотрелись сосуды диаметром 1 см и более, поток существенно нестационарный, расходы большие. Это соответствует течению в крупных артериях (аорта, сонные артерии и т.п).
- Кровь представляет собой реологически сложную жидкость (модели Куемады, Каро и т.п.). На начальном этапе исследований используем модель ньютоновской жидкости и уравнения Навье-Стокса.



Математическая модель

Блок свертывания

- В крупных артериях образуются в основном медленно растущие белые (тромбоцитарные) тромбы.

Белый тромб

- Артерии
- Медленный рост
- Состоит из тромбоцитов и фибриновых волокон



Основные уравнения математической модели

$$\frac{\partial vPl}{\partial t} + \mathbf{v} \operatorname{grad} vPl = -\operatorname{div}(-D_{Pl} \operatorname{grad} vPl) - K_{pl}S$$

$$\frac{\partial vAP}{\partial t} + \mathbf{v} \operatorname{grad} vAP = -\operatorname{div}(-D_{Pl} \operatorname{grad} vAP) + K_{pl}S$$

Основные уравнения математической модели

$$\begin{aligned} \frac{\partial II_a}{\partial t} + (v\nabla)II_a &= \nabla(D\nabla II_a) \\ &+ \frac{k_9}{h_9 h_{10}} XI_a \left(k_{10} + \frac{k_8 k_{10}^- k_{89}}{h_{89}} \frac{II_a}{h_8 + k_a PC_a} \right) \left(k_2 \right. \\ &+ \left. \frac{k_2^- k_5^- k_{510}}{h_{510}} \frac{II_a}{h_5 + k_a PC_a} \right) \times \left(1 - \frac{II_a}{PT_0} \right) - h_2 II_a \end{aligned}$$

- Zarnitsina V. I. et al. Dynamics of spatially nonuniform patterning in the model of blood coagulation //CHAOS. – 2001. – Т. 11. – №. 1

Малые концентрации тромбина

- Вместо RRT – «усеченное» уравнение для тромбина (малые концентрации, участок медленного роста)

$$\frac{\partial II_a}{\partial t} + (v\nabla)II_a = \nabla(D\nabla II_a) + \frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} XI_a$$

Физический смысл RRT

● $\frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} \frac{X I_a}{I I_a}$ — величина, обратная времени.

Физический смысл RRT

$$\bullet \frac{k_9 k_{10} k_2}{h_9 h_{10}} \frac{XI_a}{II_a} T_{cc} = \frac{1}{RRT}$$

- Безразмерный параметр, характеризующий риск роста белого тромба в течение одного сердечного цикла

Основные уравнения модифицированной математической модели

$$\frac{\partial \rho v_2}{\partial t} + \nabla(\mathbf{v} \rho v_2) + \nabla(-D_{RT} \nabla \rho v_2) = k_{II} \rho v_{pro}$$

Уравнение для тромбоцитов

$$\bullet \frac{\partial vPl}{\partial t} + \mathbf{v} \operatorname{grad} vPl = -\operatorname{div}(-D_{Pl} \operatorname{grad} vPl) - K_{pl} S$$

$$D_{Pl} = 1,9 \cdot 10^{-13} + 7 \cdot 10^{-13} I_2$$

Уравнение для тромбоцитов

$$\bullet \frac{\partial vPl}{\partial t} + \mathbf{v} \operatorname{grad} vPl = -\operatorname{div}(-D_{Pl} \operatorname{grad} vPl) - K_{pl} S$$

$$D_{Pl} = 1,9 \cdot 10^{-13} + 7 \cdot 10^{-13} I_2$$

Уравнения модели

$$\frac{\partial C}{\partial t} + \mathbf{v} \operatorname{grad} C = -\operatorname{div}(-D_{\text{eff}} \operatorname{grad} C) + k_c \varphi_c \varphi_\gamma$$

$$\varphi_c = f(BP)$$

Диффузионный характер образования тромба

$$\dot{M} = -D_{Pl}\varphi \frac{\partial \rho v_{AP}}{\partial n}$$

Демонстрационный расчет

Соответствует математической модели течения в артериоле кремастера мыши

- (T. Marar et al, Thrombin spatial distribution determines protein C activation during hemostasis and thrombosis. Blood, 2022, vol. 139 No 12)

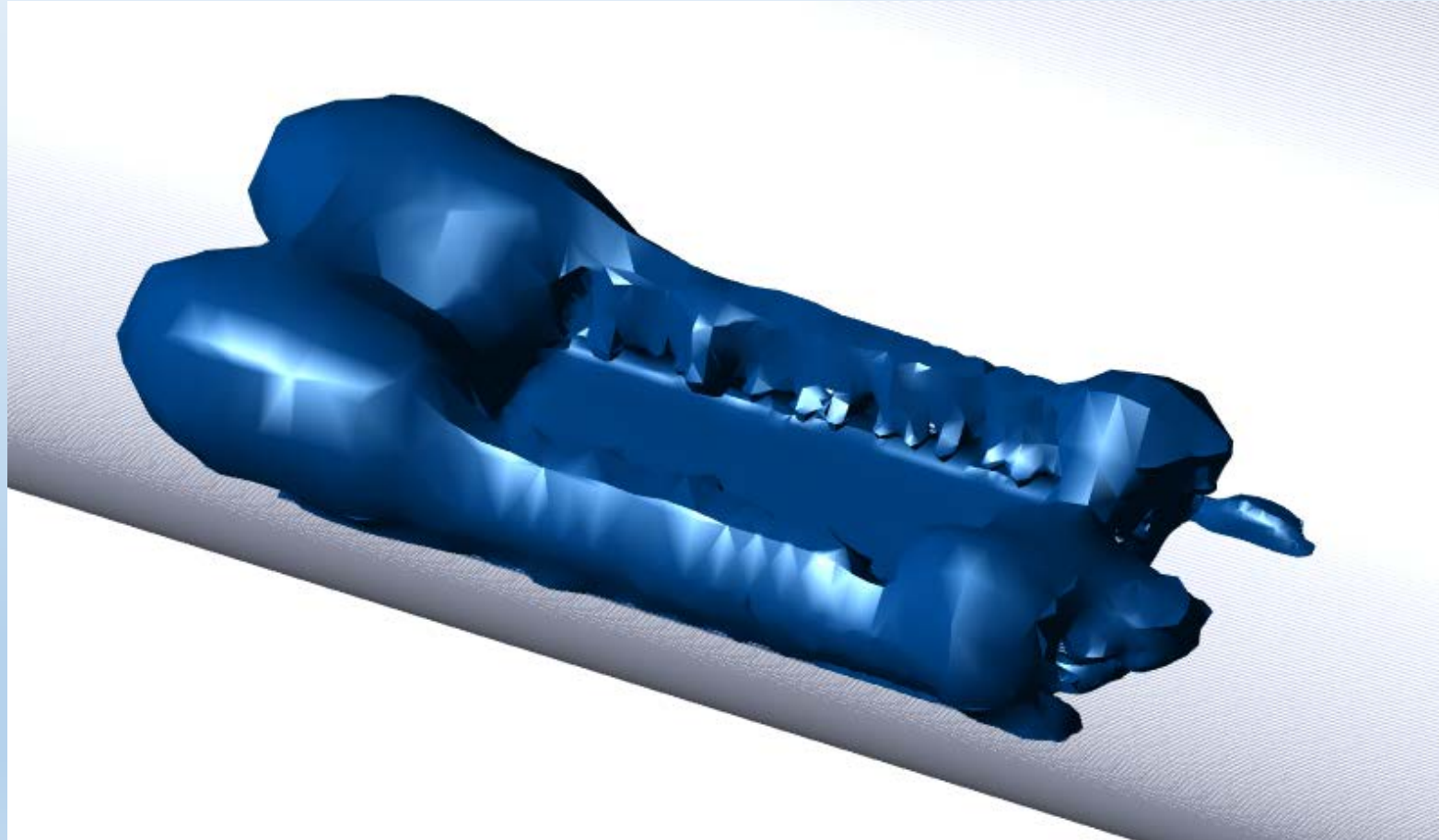
Тестовые расчеты

Цилиндрический сосуд, диаметр 30 мкм, длина 20 мм

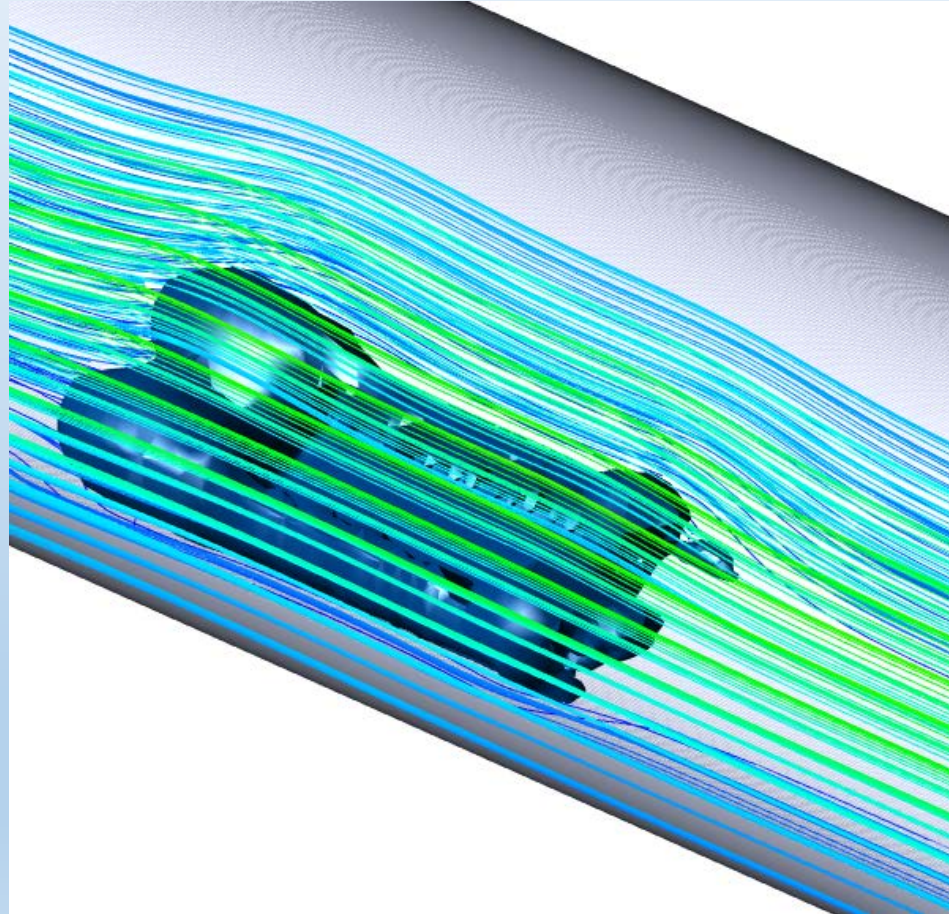
Два характерных повреждения – 20 и 50 мкм

- Ньютоновская жидкость
- Стационарное течение (пренебрегалось пульсовыми волнами)
- Конечное время 180 с

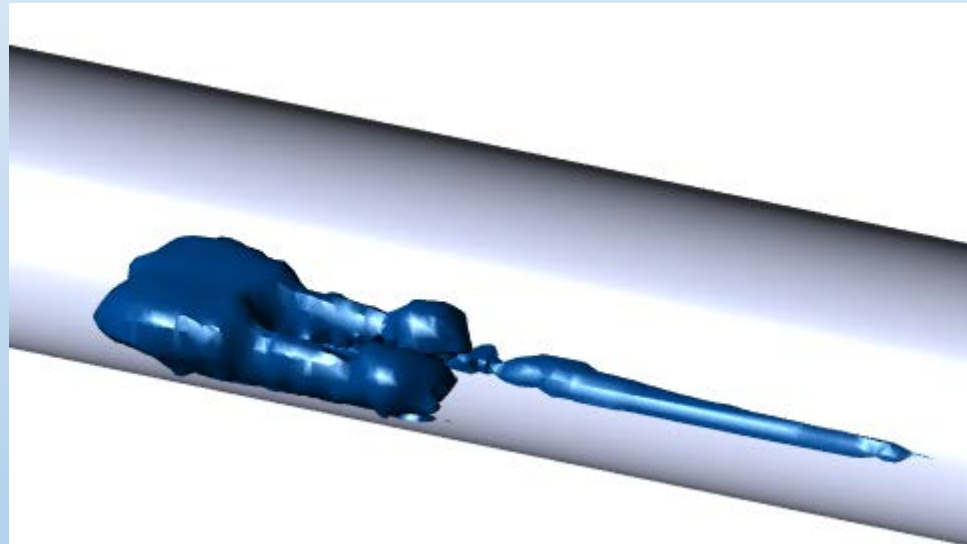
Динамика роста тромба для повреждения 20 мкм. 60 с



Динамика роста тромба для повреждения 20 мкм. 60 с



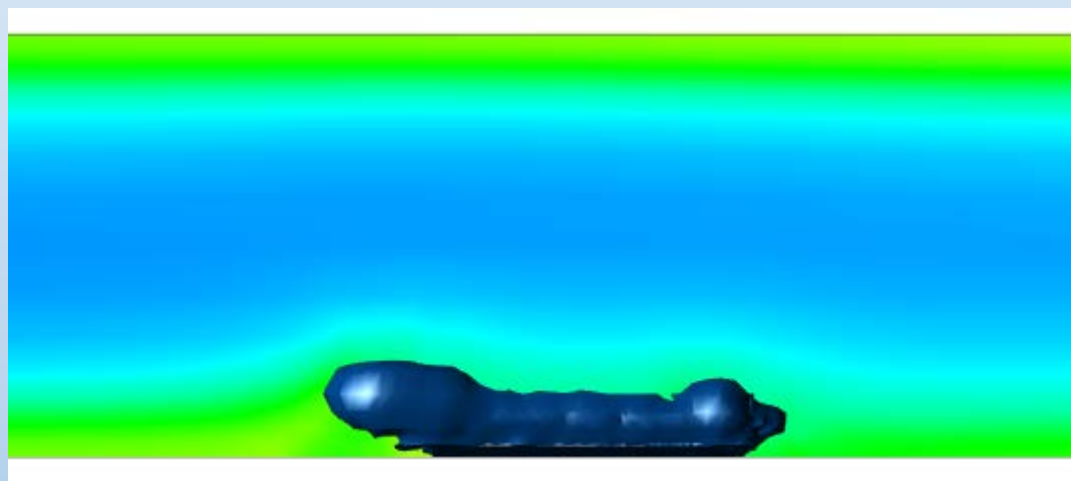
Динамика роста тромба для повреждения 20 мкм. 180 с



Сравнение с экспериментом по числу тромбоцитов

- Эксперимент – 200 000
- Оценка по расчетам – 300 000

Тромбин, 120 с



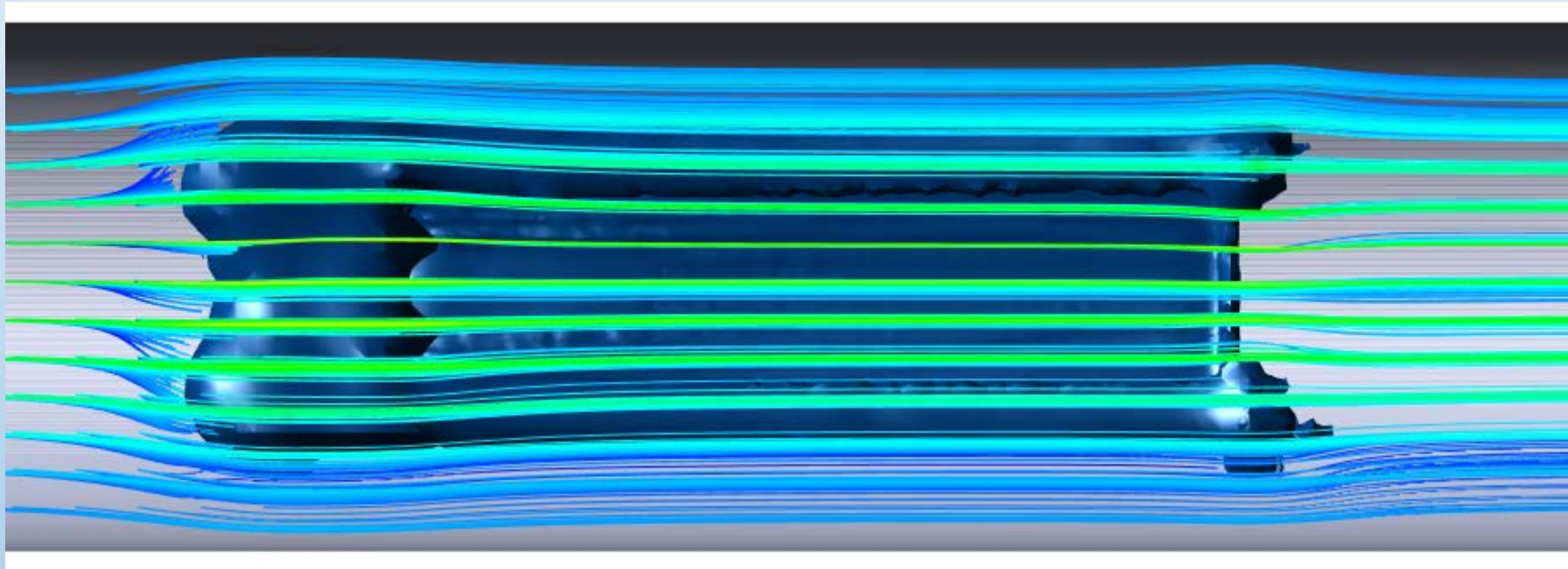
Динамика роста тромба для повреждения 50 мкм. 60 с



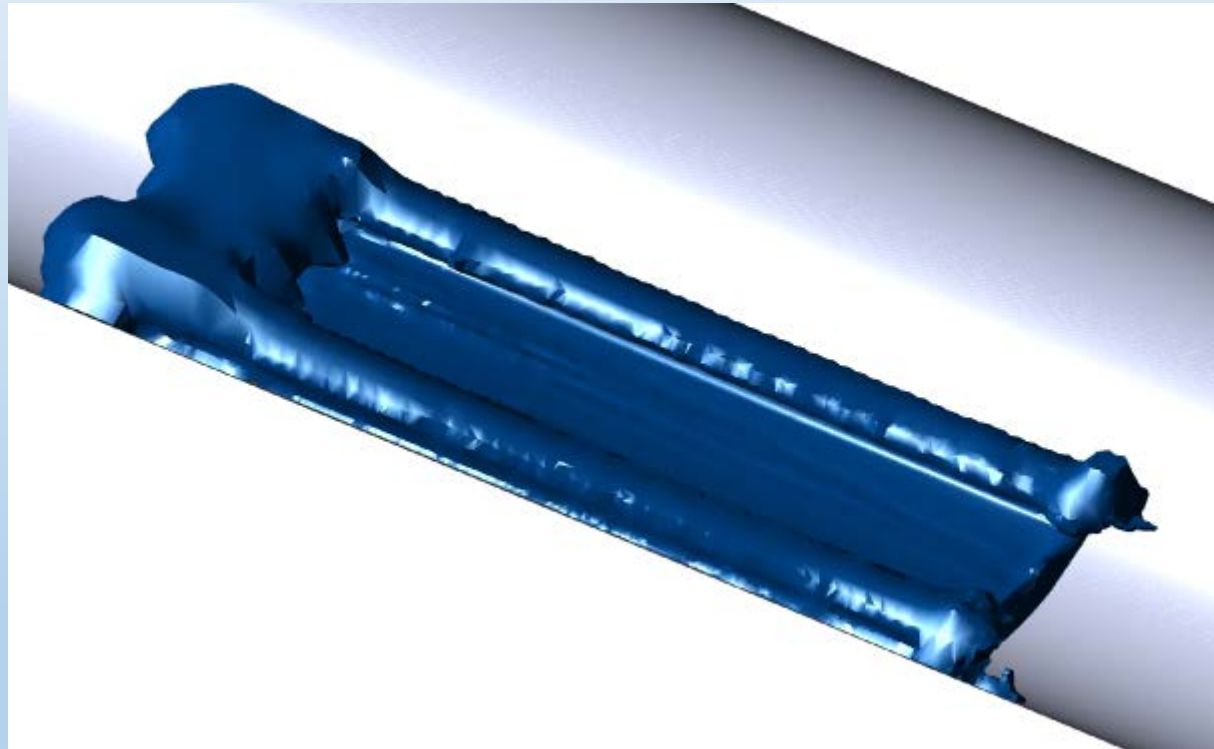
Динамика роста тромба для повреждения 50 мкм. 60 с



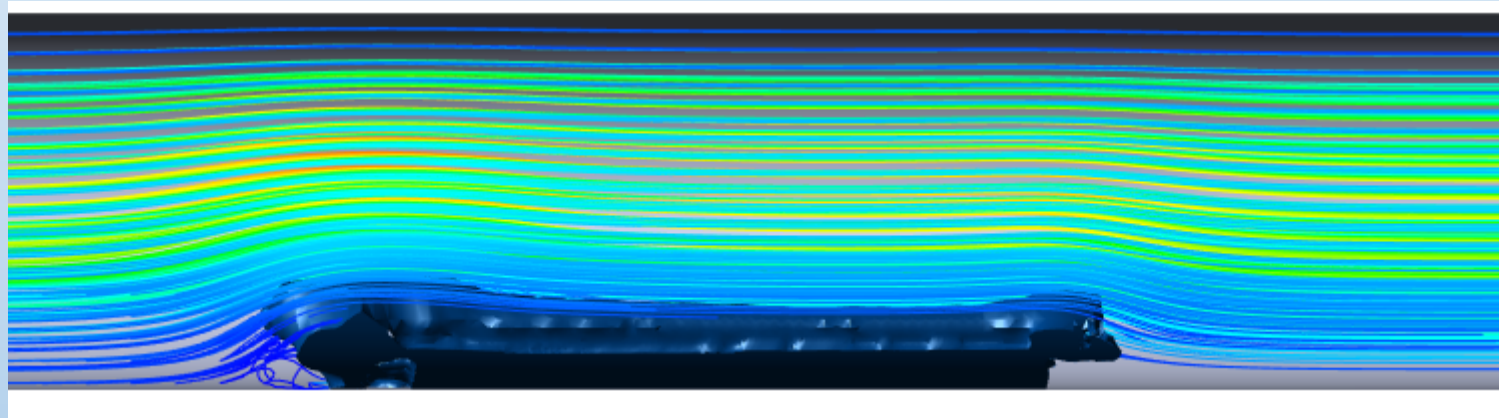
Динамика роста тромба для повреждения 50 мкм. 120 с



Динамика роста тромба для повреждения 50 мкм. 120 с



Динамика роста тромба для повреждения 50 мкм. 180 с



Ближайшие перспективы

- Тестовые расчеты для артериолы кремастера мыши с учетом пульсовых волн
- Расчеты образования тромба (реальная геометрия, анастомоз, нормальное содержание тромбоцитов)
- Расчеты образования тромба (реальная геометрия, анастомоз, тромбоцитопения)

Ваши вопросы?

