

В поиске математической модели образования фибриновых и тромбоцитарных тромбов

И.Д. Бутаков, К.М. Терехов, Ю.В. Василевский (ИВМ РАН)
butakov.id@phystech.edu

Структура доклада

- Постановка задачи
- Модель образования фибринового тромба
 - Обзор
 - Ограничения
- Модель образования тромбоцитарного тромба
 - Сторонние модели
 - Инициация тромбообразования и рост тромба
- Заключение

Постановка задачи

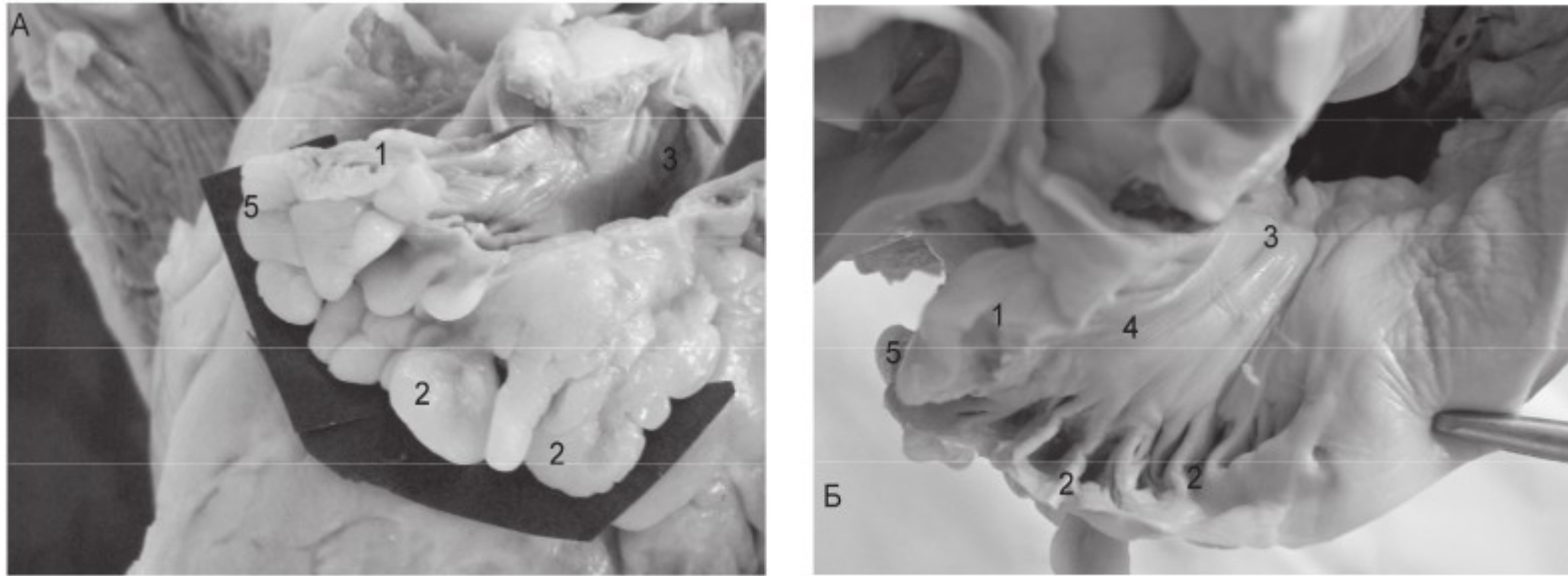


Рис. 2. Внешний (А) и внутренний (Б) вид левого ушка при митральном пороке. 1 – верхний край, 2 – нижний край с куполоподобными полостями, 3 – устье, 4 – тело, 5 – верхушка.

При патологиях в сердце характер течения в придатке левого предсердия меняется, повышается риск образования в нем тромба.

Постановка задачи

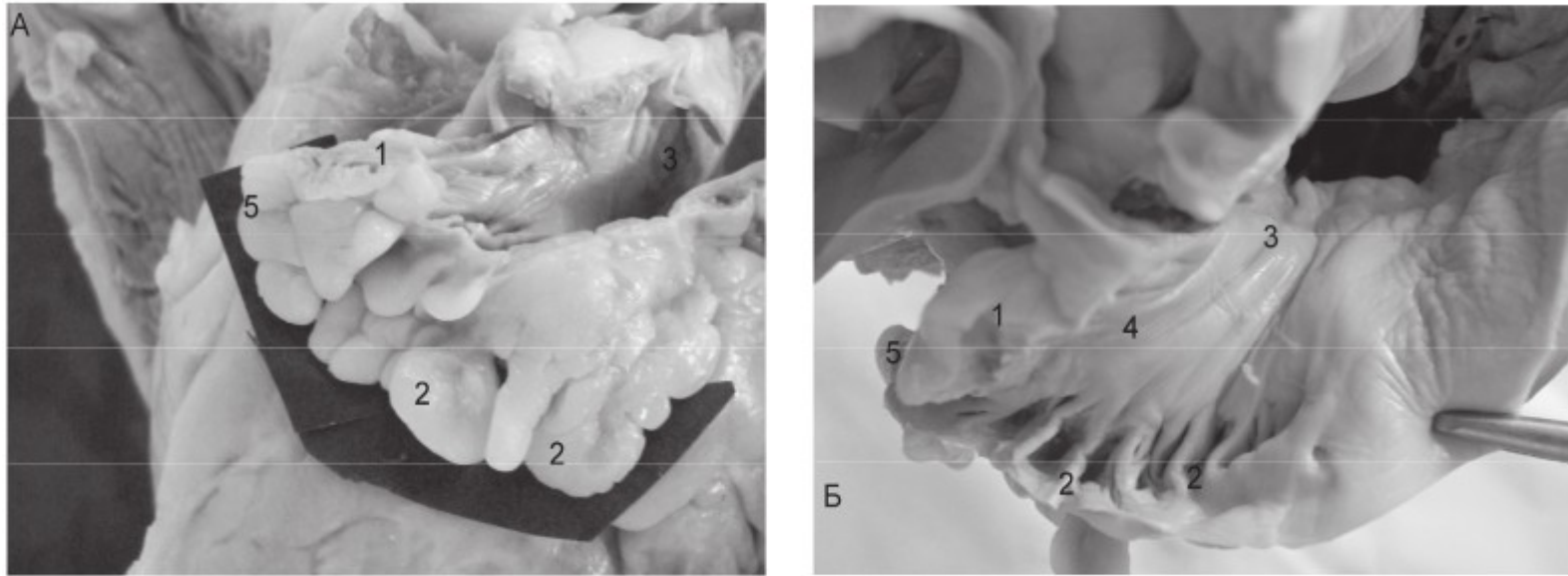


Рис. 2. Внешний (А) и внутренний (Б) вид левого ушка при митральном пороке. 1 – верхний край, 2 – нижний край с куполоподобными полостями, 3 – устье, 4 – тело, 5 – верхушка.

По геометрии сердца пациента и другим данным требуется составить математическую модель для предсказания риска тромбообразования и выработки рекомендаций по лечению

Постановка задачи

Особенности:

- Персонификация
- Инициация тромбообразования вследствие особых характеристик потока
- Учёт антикоагулянтов

Фибриновый тромб

Модель описывается уравнением **переноса-диффузии-реакции**.

$$\frac{\partial \mathbf{x}}{\partial t} = \operatorname{div}(D \nabla \mathbf{x}) - \operatorname{div}(\vec{v} \mathbf{x}) + R$$

Фибриновый тромб

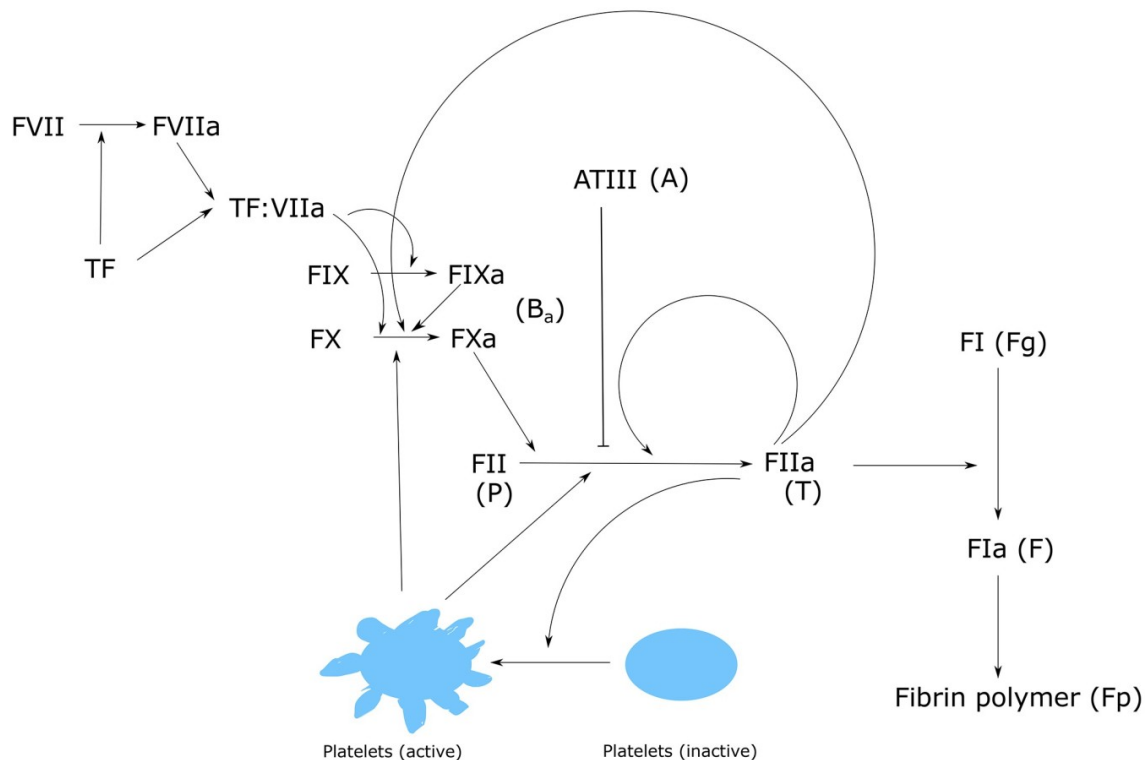


Схема используемой модели системы реакции
(модель существенно упрощённая)

Фибриновый тромб

$$\begin{aligned} \frac{\partial P}{\partial t} &= - (k_1\phi_c + k_2B_\alpha + k_3T + k_4T^2 + k_5T^3) P, \\ \frac{\partial T}{\partial t} &= (k_1\phi_c + k_2B_\alpha + k_3T + k_4T^2 + k_5T^3) P - k_6AT, \\ \frac{\partial B_\alpha}{\partial t} &= (k_7\phi_c + k_8T) (B^0 - B_\alpha) - k_9AB_\alpha, \quad \frac{\partial A}{\partial t} = -k_6AT - k_9AB_\alpha, \\ \frac{\partial F_g}{\partial t} &= -\frac{k_{10}TF_g}{K_{10} + F_g}, \quad \frac{\partial F}{\partial t} = \frac{k_{10}TF_g}{K_{10} + F_g} - k_{11}F, \quad \frac{\partial F_p}{\partial t} = k_{11}F, \\ \frac{\partial \phi_c}{\partial t} &= - (k_{12}T - k_{13}\phi_c) \phi_f, \quad \frac{\partial \phi_f}{\partial t} = (k_{12}T - k_{13}\phi_c) \phi_f. \end{aligned}$$

Коэффициент	k_1	k_2	k_3	k_4	k_5	k_6	k_7
Значение	$1.5 \cdot 10^{-4}$	$7.5 \cdot 10^{-6}$	$1.5 \cdot 10^{-5}$	$8 \cdot 10^{-6}$	10^{-10}	$4.817 \cdot 10^{-6}$	10^{-9}

Коэффициент	k_8	k_9	k_{10}	K_{10}	k_{11}	k_{12}	k_{13}	B^0
Значение	$5.2173 \cdot 10^{-5}$	$2.223 \cdot 10^{-9}$	0.005	3160	0.1	0.002	$4 \cdot 10^{-9}$	200

Фибриновый тромб

Ограничения:

- не воспроизводит тромбоцитарный тромб;
- не учитывает механизмы формирования тромбоцитарного тромба;
- тромб полагается стационарным.

Тромбоцитарный тромб

- Решающий фактор инициации тромбообразования — сдвиговые напряжения и другие особые характеристики потока
- Решающий фактор роста тромба — слипание тромбоцитов
- На этапе формирования тромб вязкий, подвижный

Тромбоцитарный тромб

Существующие модели:

1. **Sorensen et al. (1999)**, Computational Simulation of Platelet Deposition and Activation: I. Model Development and Properties
2. **Goodman et al. (2004)**, Computational Model of Device-Induced Thrombosis and Thromboembolism
3. **Wu et al. (2017)**, Multi-Constituent Simulation of Thrombus Deposition
4. **Bouchnita et al. (2021)**, Multiphase continuum modeling of thrombosis in aneurysms and recirculation zones

Тромбоцитарный тромб

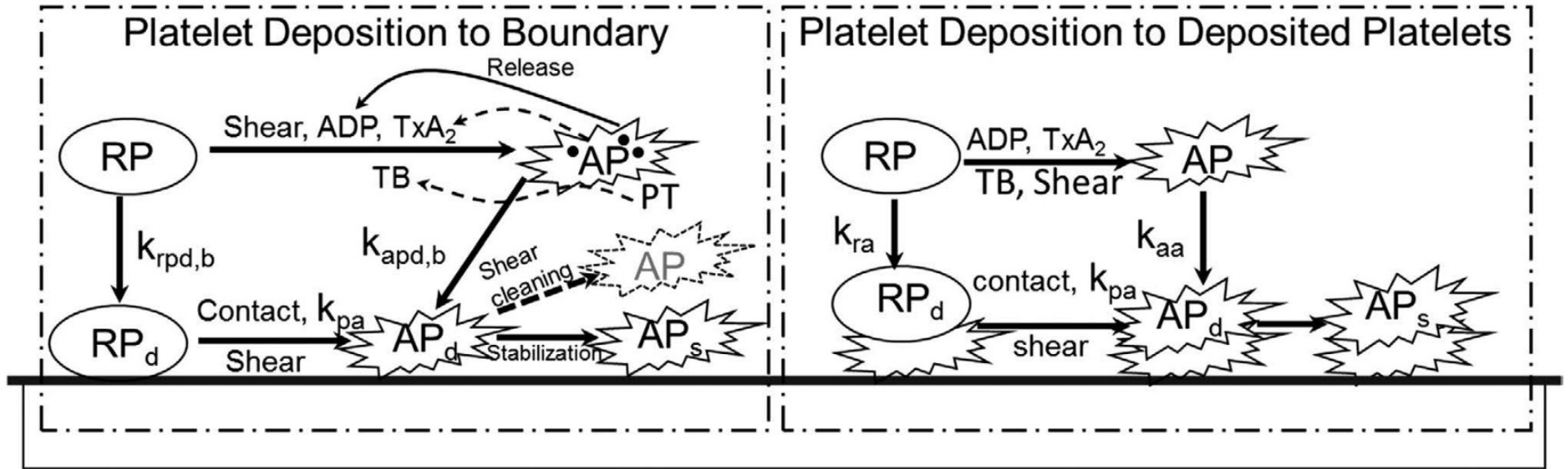


Иллюстрация к модели Wu et al. (2017)

Тромбоцитарный тромб

Разработка новой модели мотивирована

- необходимостью интеграции существующей модели образования фибринового тромба;
- желанием использовать меньше компонент для описания выпадения и слипания тромбоцитов;
- желанием описывать слипание тромбоцитов посредством меняющейся проницаемости или вязкости;
- желанием учесть новые модели разворачивания фактора фон Виллебранда.

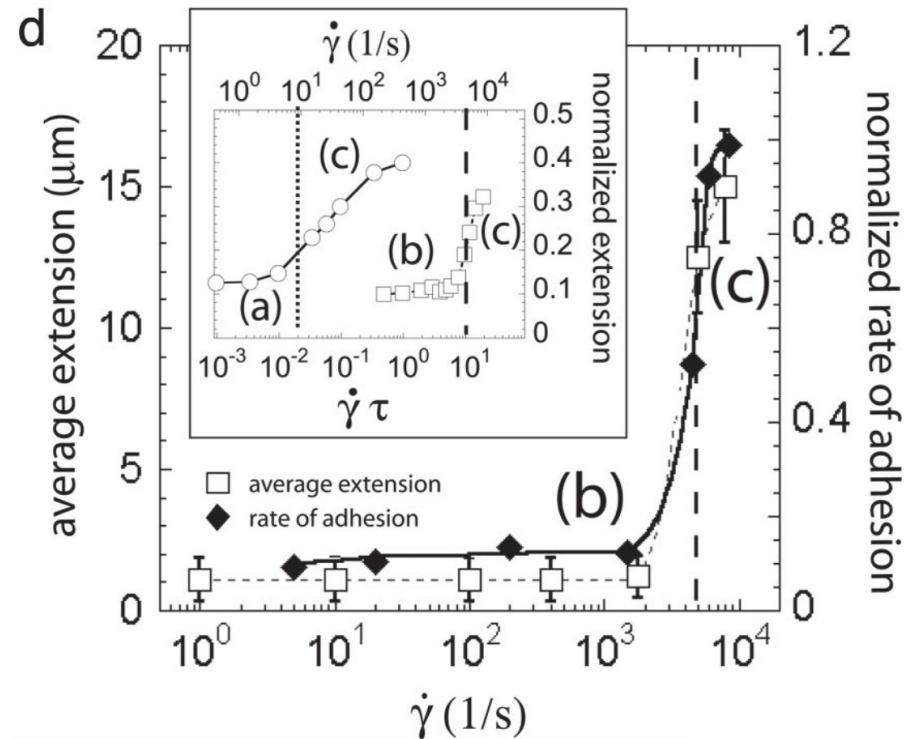
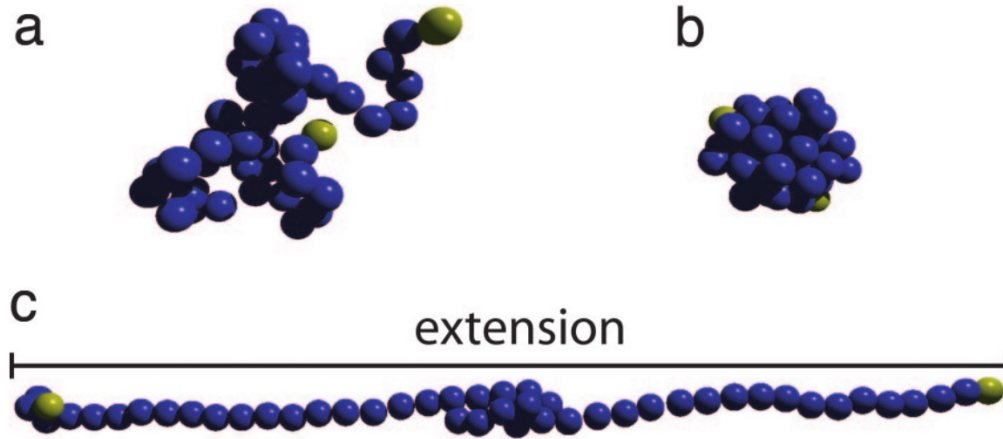
Тромбоцитарный тромб

Разворачивание фактора фон Виллебранда:

- под действием сдвигового напряжения;
- «сильное разворачивание» в определённых потоках при большом числе Вайсенберга.

Тромбоцитарный тромб

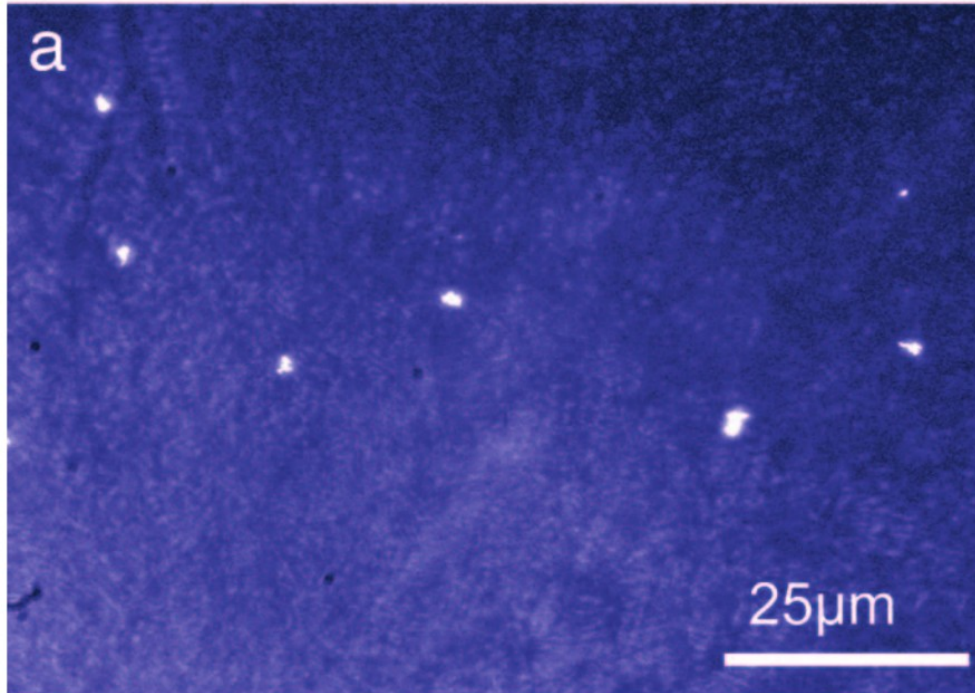
Schneider et al. (2007), Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers



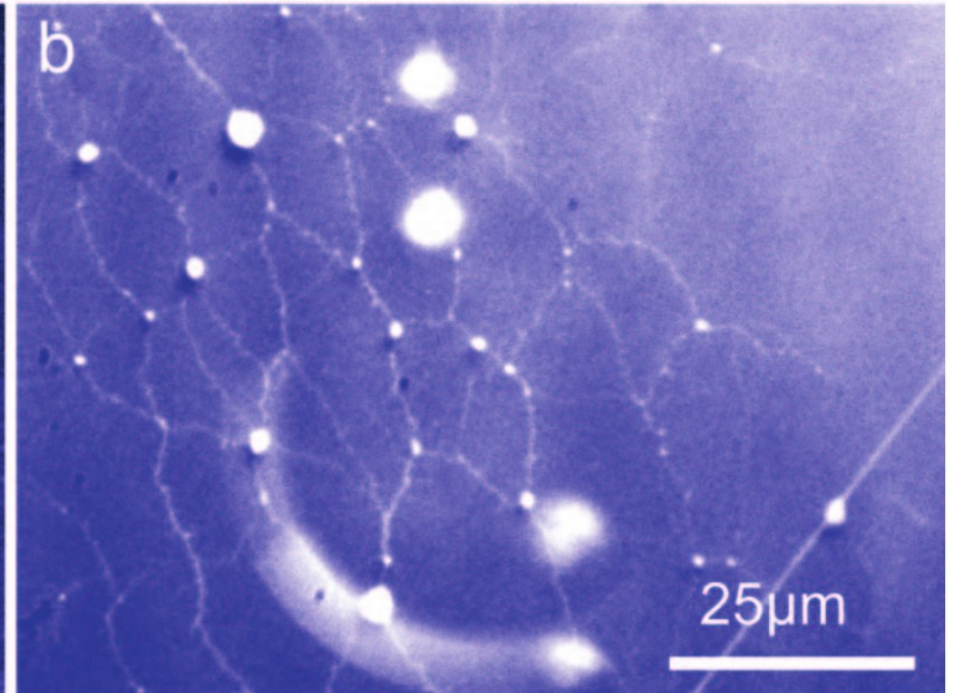
Тромбоцитарный тромб

Schneider et al. (2007), Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers

Below Critical Shear $\dot{\gamma}_c$

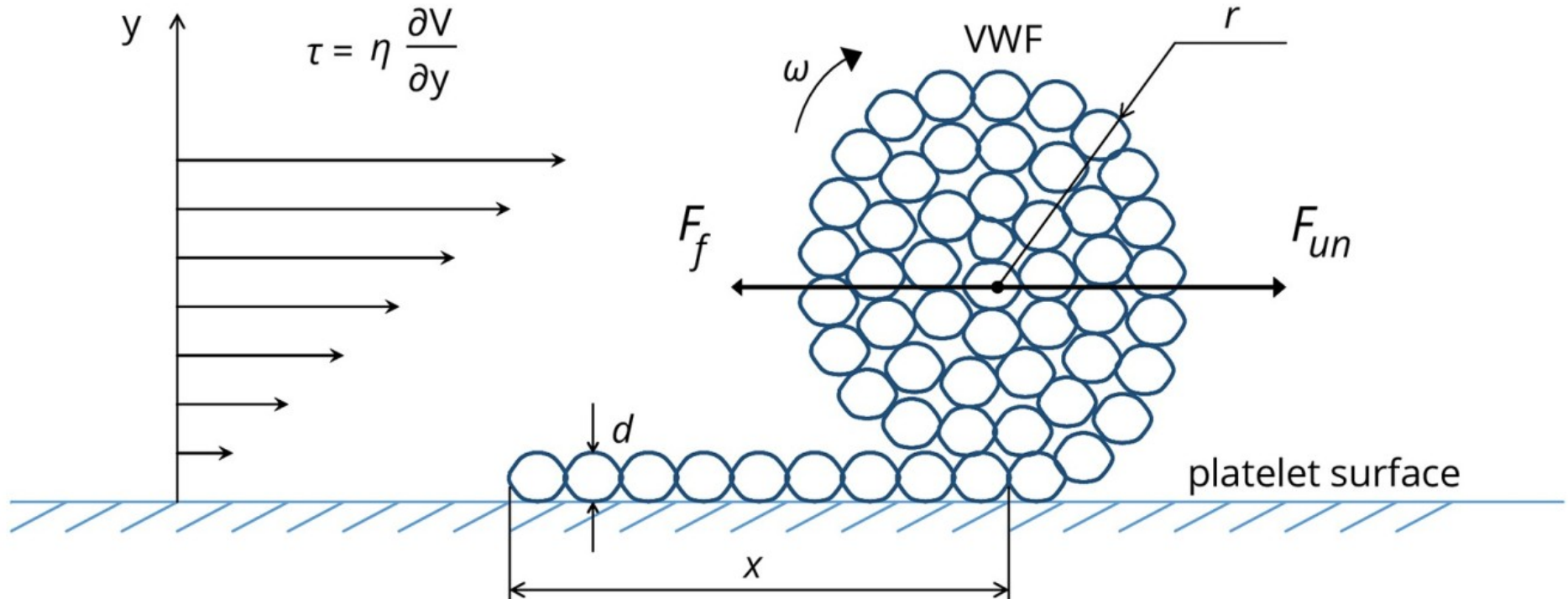


Above Critical Shear $\dot{\gamma}_c$



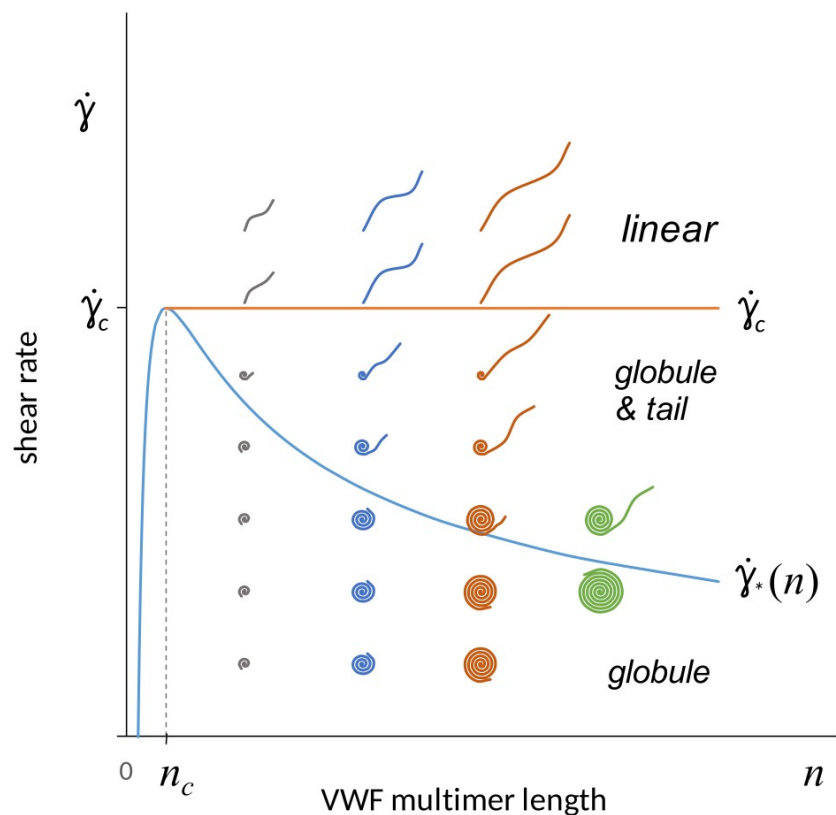
Тромбоцитарный тромб

Zlobina et al. (2016), Platelet activation risk index as a prognostic thrombosis indicator



Тромбоцитарный тромб

Zlobina et al. (2016), Platelet activation risk index as a prognostic thrombosis indicator



$$\dot{\gamma}_{cr} = \begin{cases} \dot{\gamma}_c & n_A < n < n_A + n_c \\ 3 \cdot \left(\frac{3}{2}\right)^{4/3} \cdot \dot{\gamma}_c \cdot \frac{(n - n_A)^{1/3} - (2/3)^{1/3}}{n - n_A} & n > n_A + n_c \end{cases}$$

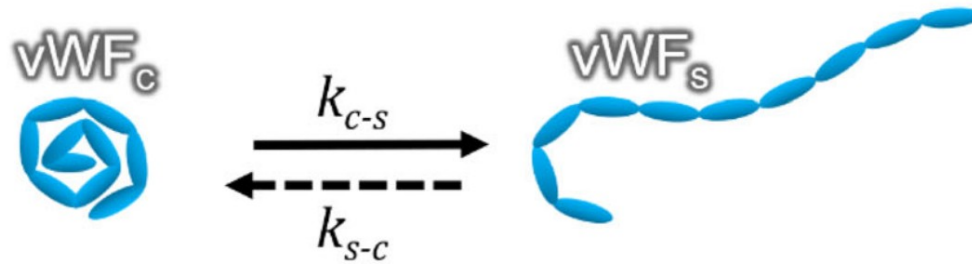
Формула зависимости критической величины сдвигового напряжения от числа мономеров n в vWF и констант $\dot{\gamma}_c$, n_A , n_c

При превышении критического значения сдвигового напряжения запускается процесс слипания тромбоцитов

Тромбоцитарный тромб

Zhussupbekov et al. (2021), A Continuum Model for the Unfolding of von Willebrand Factor

(a)

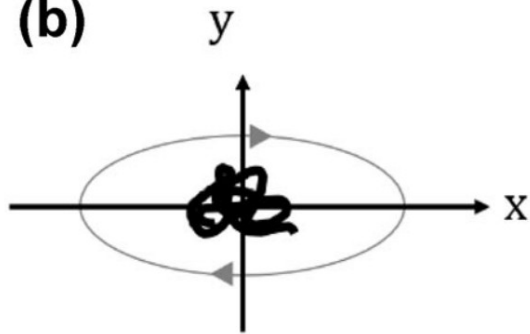


$$D = \frac{\nabla \vec{v} + (\nabla \vec{v})^T}{2}$$

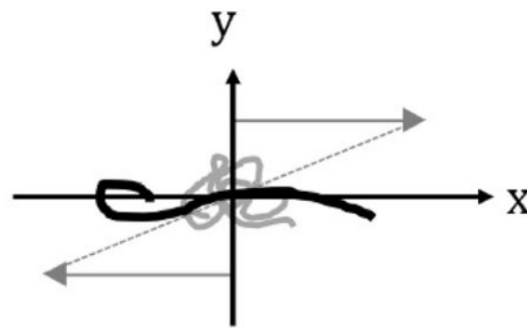
$$\Omega = \frac{\nabla \vec{v} - (\nabla \vec{v})^T}{2}$$

$$\lambda = \frac{\|D\| - \|\Omega\|}{\|D\| + \|\Omega\|}$$

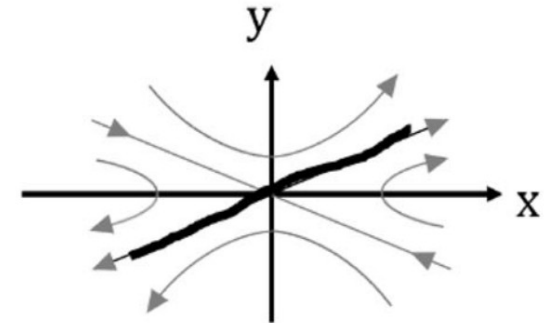
(b)



$\lambda < -\lambda_c$
collapsing



$-\lambda_c \leq \lambda < \lambda_c$
shear tumbling



$\lambda \geq \lambda_c$
unfolding

Тромбоцитарный тромб

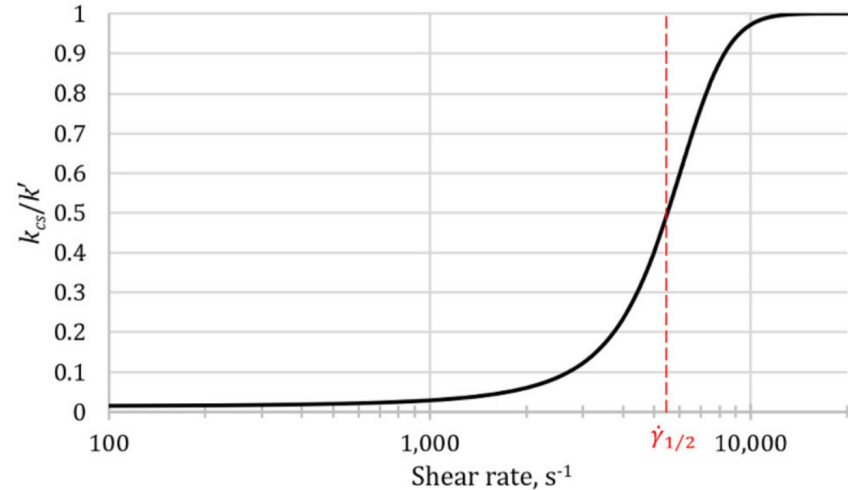
Zhussupbekov et al. (2021), A Continuum Model for the Unfolding of von Willebrand Factor

$$D = \frac{\nabla \vec{v} + (\nabla \vec{v})^T}{2}$$

$$\Omega = \frac{\nabla \vec{v} - (\nabla \vec{v})^T}{2}$$

$$\lambda = \frac{\|D\| - \|\Omega\|}{\|D\| + \|\Omega\|}$$

$$Wi_{\text{eff}} = \tau_{\text{relax}} \sqrt{\lambda} (\|D\| + \|\Omega\|)$$



$$k^{\text{shear}} = \frac{k'}{1 + \exp\left(-\frac{\dot{\gamma} - \dot{\gamma}_{1/2}}{\Delta \dot{\gamma}}\right)}$$

$$k^{\text{strong}} = \frac{k'}{\left[1 + \exp\left(-\frac{\lambda - \lambda_{1/2}}{\Delta \lambda}\right)\right] \cdot \left[1 + \exp\left(-\frac{Wi_{\text{eff}} - Wi_{\text{eff},1/2}}{\Delta Wi_{\text{eff}}}\right)\right]}$$

$$k = \text{soft max}\{k^{\text{shear}}, k^{\text{strong}}\}$$

Тромбоцитарный тромб

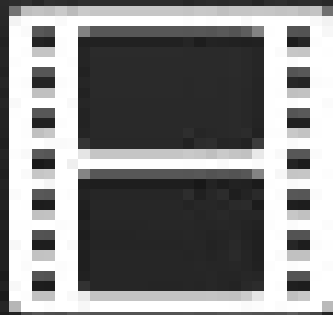
Добавив также простое пропорциональное **прилипание свободных тромбоцитов к осаждённым** (соответствует уменьшению длины свободного пробега с ростом плотности тромба), получаем итоговое уравнение:

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} \phi_{\text{free}} = -\phi_{\text{free}} \cdot (k + \alpha \phi_{\text{deposited}}) \\ \frac{\partial}{\partial t} \phi_{\text{deposited}} = \phi_{\text{free}} \cdot (k + \alpha \phi_{\text{deposited}}) \end{cases}$$

Тромбоцитарный тромб

Учтём, что выпавшие тромбоциты частично ведут себя как активированные (F — участок правой части из модели образования фибринового тромба)

$$\begin{cases} \frac{\partial}{\partial t} \phi_{\text{free}} = -F(\phi_{\text{free}}, \phi_{\text{active}} + \beta\phi_{\text{deposited}}) - \phi_{\text{free}} \cdot (k + \alpha\phi_{\text{deposited}}) \\ \frac{\partial}{\partial t} \phi_{\text{active}} = F(\phi_{\text{free}}, \phi_{\text{active}} + \beta\phi_{\text{deposited}}) - \phi_{\text{active}} \cdot (k + \alpha\phi_{\text{deposited}}) \\ \frac{\partial}{\partial t} \phi_{\text{deposited}} = (\phi_{\text{free}} + \phi_{\text{active}}) \cdot (k + \alpha\phi_{\text{deposited}}) \end{cases}$$



Тромбоцитарный тромб

- Подвижный
- Пластичный
- Пористый

Тромбоцитарный тромб

Wufsus et al. (2013), The Hydraulic Permeability of Blood Clots as a Function of Fibrin and Platelet Density

- Экспериментальные данные проницаемости для бычьей крови (фибрин + слипшиеся тромбоциты)
- Набор моделей для проницаемости
- Подгонка моделей

Тромбоцитарный тромб

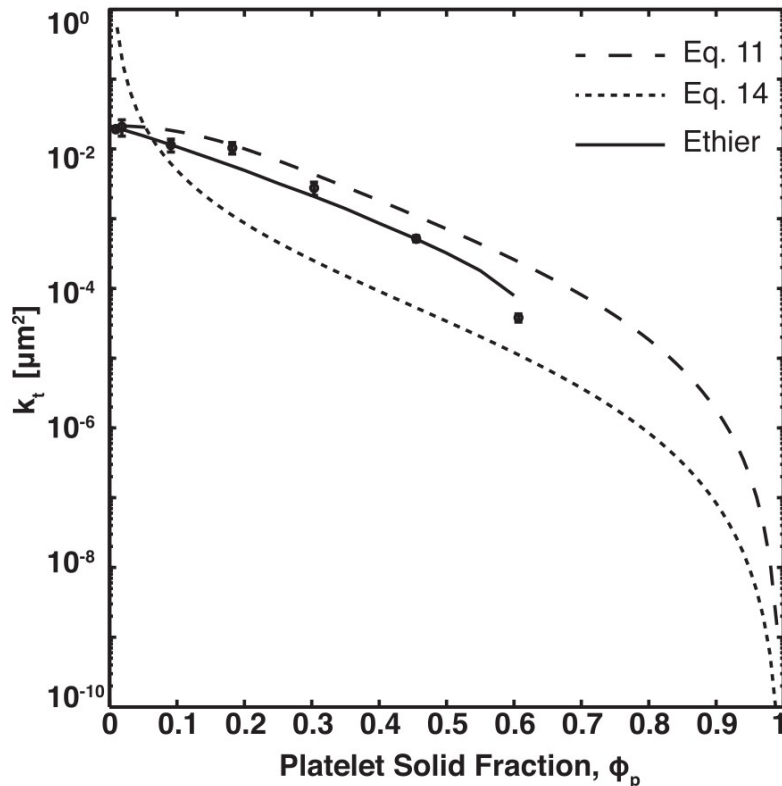
Wufsus et al. (2013), The Hydraulic Permeability of Blood Clots as a Function of Fibrin and Platelet Density

TABLE 2 Permeability of platelet-rich clots

Measured platelet volume fraction ϕ_p (SD)	Platelets density (platelets/ μL)	a_p (μm) (SD)	$\Delta P/L$ (Pa/m)	k_t (SE) ($\times 10^3 \mu\text{m}^2$)	Effective screening length (nm)
0.01 (0.004)	7×10^5	1 (0.2)	$3 \times 10^4 - 8 \times 10^4$	11 (0.98)	105
0.05 (0.01)	1×10^6	1 (0.3)	$3 \times 10^4 - 8 \times 10^4$	12 (0.96)	110
0.19 (0.02)	7×10^6	4 (4)	$3 \times 10^4 - 8 \times 10^4$	6.7 (0.83)	82
0.31 (0.04)	1×10^7	8 (3)	$3 \times 10^4 - 8 \times 10^4$	6.1 (0.69)	78
0.37 (0.05)	2×10^7	16 (5)	$6 \times 10^4 - 2 \times 10^5$	1.1 (0.53)	33
0.45 (0.02)	4×10^7	17 (6)	$1 \times 10^5 - 4 \times 10^5$	0.20 (0.020)	14
0.61 (0.06)	5×10^7	26 (6)	$1 \times 10^5 - 2 \times 10^6$	0.015 (0.0019)	4

Тромбоцитарный тромб

Wufsus et al. (2013), The Hydraulic Permeability of Blood Clots as a Function of Fibrin and Platelet Density

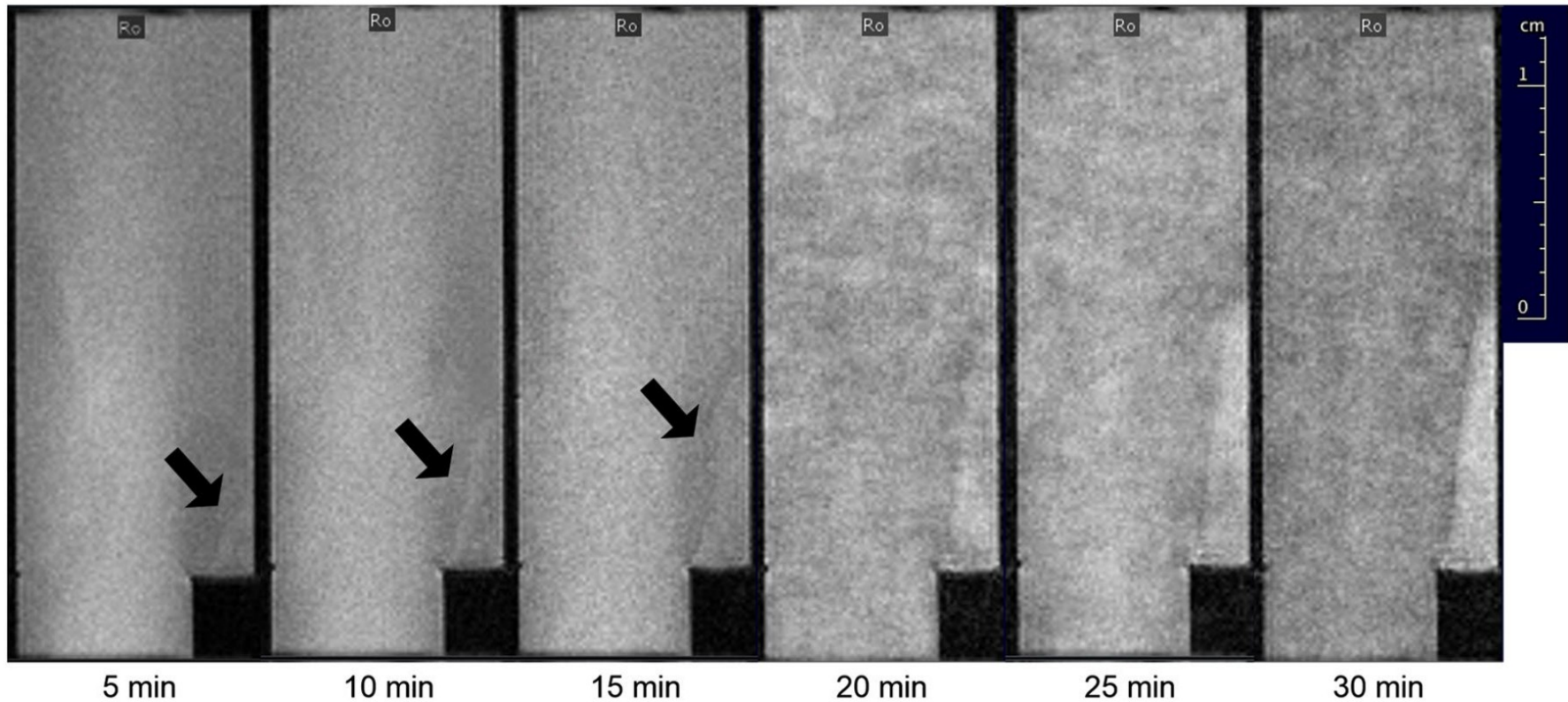


Сравнение моделей пористости с экспериментальными данными

Модели приведены в статье

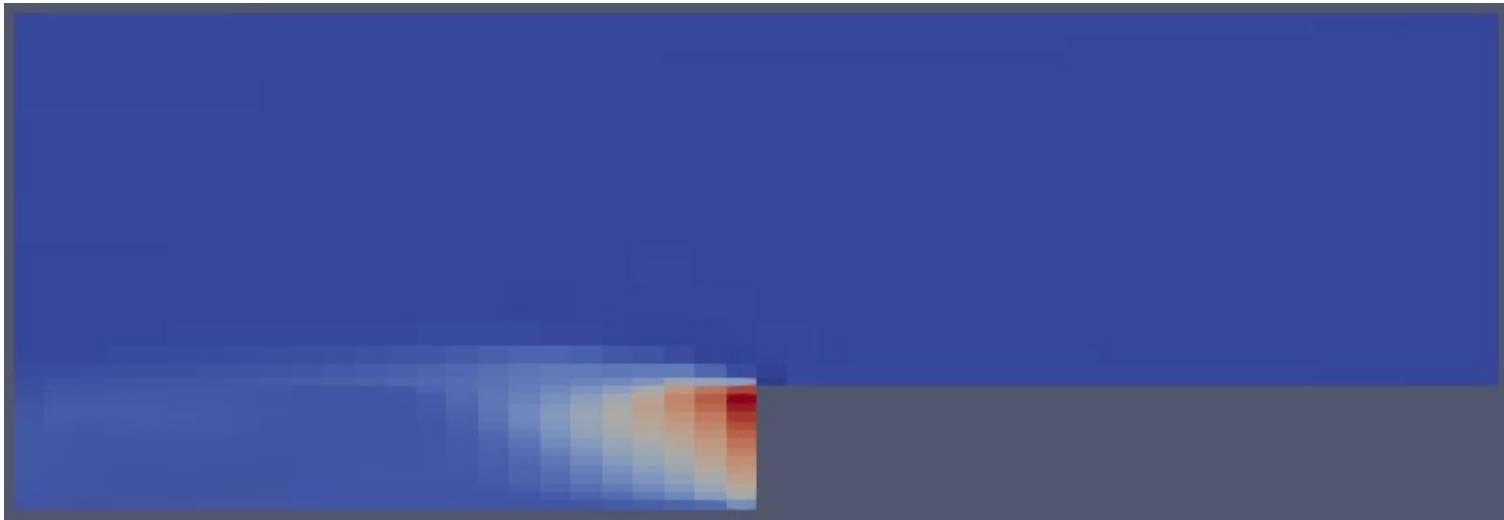
Тромбоцитарный тромб

Yang et al. (2020), In vitro real-time magnetic resonance imaging for quantification of thrombosis



Тромбоцитарный тромб

Проблема: тромб нарастает в месте срыва



Концентрация слипшихся тромбоцитов

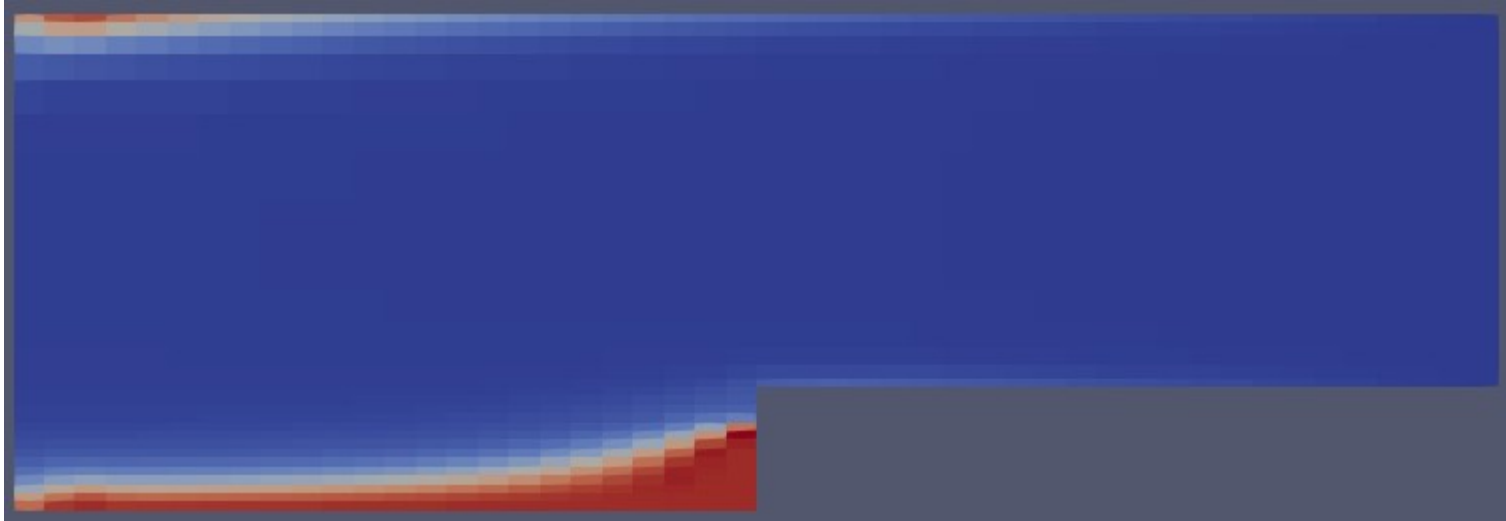
Тромбоцитарный тромб

Попробуем формально заменить пористость вязкостью. Для этого приравняем потоки в цилиндрических каналах с заданными параметрами

$$\bar{U}_{\text{nonl. visc.}} = \left(\frac{1}{2} \frac{\Delta P}{LK} R \right)^{1/n} \frac{nR}{3n+1} \equiv \frac{R^2 \Delta P}{\eta_0 L} \cdot \frac{k}{R^2} \frac{I_2(R/\sqrt{k})}{I_0(R/\sqrt{k})} = \bar{U}_{\text{perm}}$$

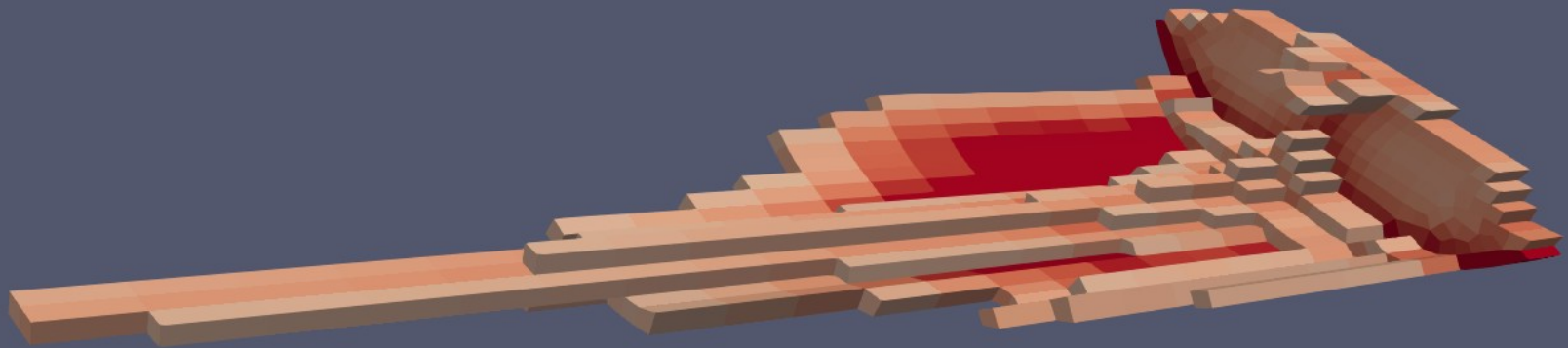
Синие параметры известны, **красные** необходимо подобрать

Тромбоцитарный тромб

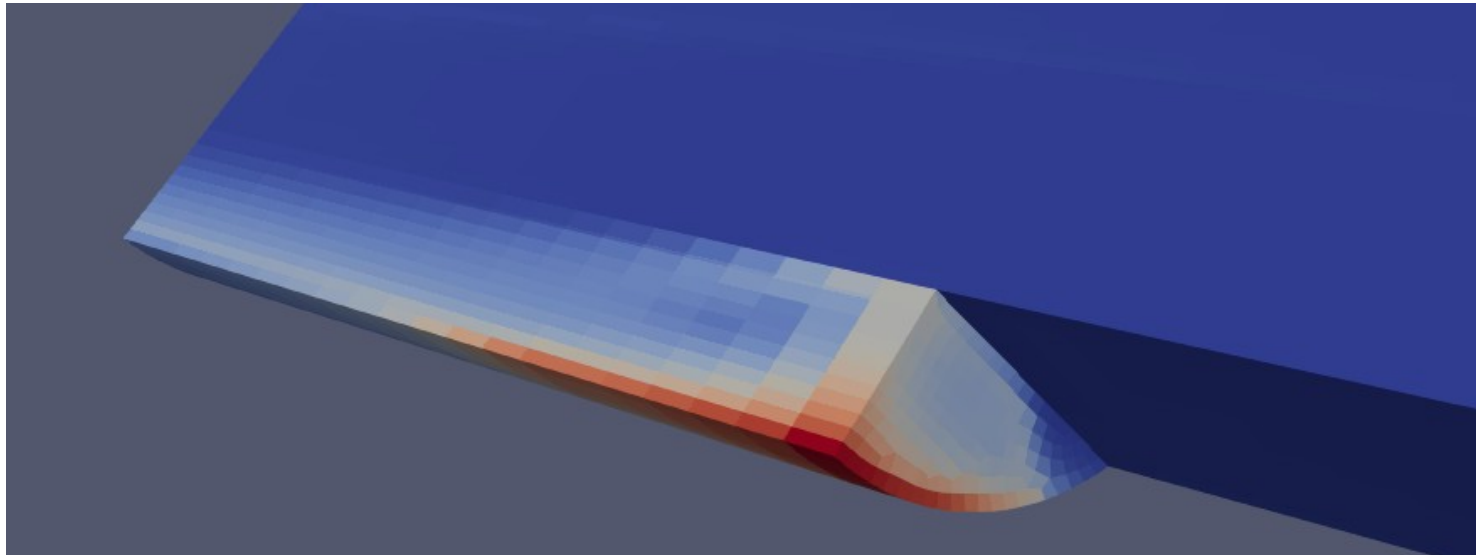


Концентрация слипшихся тромбоцитов

Тромбоцитарный тромб



Тромбоцитарный тромб



Концентрация слипшихся тромбоцитов

Заключение

- Есть потенциал для композиции физически-обусловленных моделей инициации образования белого тромба
- Использование пористости в чистом виде может давать странные результаты
- Открытым остаётся вопрос о вязкости тромба
- Есть проблемы в совмещении старой и новой модели