

# Простая модель тромбоцитарного тромба

Бутаков И. Д., Терехов К. М., Василевский Ю. В.

butakov.id@phystech.edu

Институт вычислительной математики имени Г. И. Марчука РАН

31.10.2024

# Содержание

Актуальность

Тромбоцитарный тромб

Модель агрегации тромбоцитов

Валидация на экспериментальных данных

Заключение

# Актуальность

- ▶ Значительная доля всех смертей вызвана тромбами (инсульт – второе место в мире).
- ▶ Вредно давать большие дозы лекарств, но рисковать нельзя.

## Основные причины смерти в мире



Источник: WHO Global Health Estimates.

# Актуальность

- ▶ Значительная доля всех смертей вызвана тромбами (инсульт – второе место в мире).
- ▶ Вредно давать большие дозы лекарств, но рисковать нельзя.

## Требуется уметь

- ▶ выявлять людей в группе риска;
- ▶ рассчитывать минимально эффективную дозу лекарств.

## Основные причины смерти в мире



Источник: WHO Global Health Estimates.

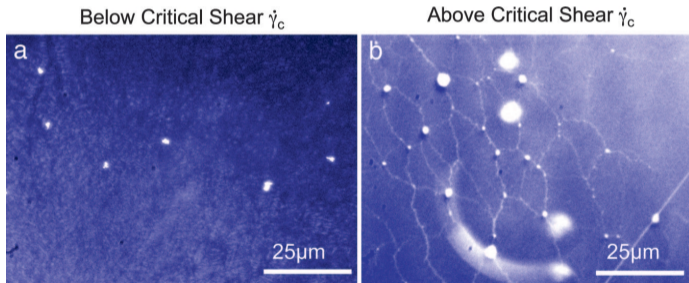
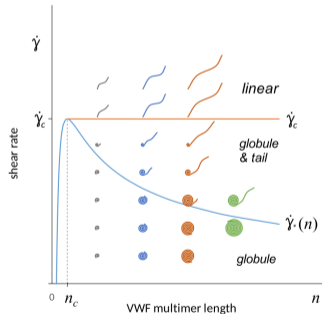
# Тромбоцитарный тромб

**Тромбоцитарный (белый) тромб** — сгусток слипшихся тромбоцитов, обычно образуется при быстром токе крови.

В местах с изменёнными характеристиками потока крови (патологии сосудов, места сочленения имплантов, подвижные части имплантов и т.д.) вероятность образования белого тромба выше.

# Тромбоцитарный тромб

При повышении сдвигового напряжения происходит разворачивание фактора фон Виллебранда (vWF). В развёрнутом виде оголяется участок A1, способный связываться с рецептором GPIb у тромбоцитов.



# Модель агрегации тромбоцитов

Классический подход — моделирование разворачивания фактора и, затем, агрегации тромбоцитов.

**Проблема:** vWF полностью разворачивается при сдвиговых скоростях порядка  $5 \cdot 10^3 \text{ с}^{-1}$ , но образование белого тромба начинается гораздо раньше — при сдвиговых скоростях порядка  $50 - 500 \text{ с}^{-1}$ .

Предлагается моделировать закон слипания тромбоцитов напрямую.

# Модель агрегации тромбоцитов

За основу модели взяты уравнения Навье-Стокса с законом Дарси (для учёта пористой структуры тромба).

Агрегация моделируется двумя пассивными примесями ( $\phi_f$ ,  $\phi_a$  — свободные и «липкие» тромбоциты), одной статичной примесью ( $\phi_d$  — осевшие тромбоциты) и соответствующей системой реакций:

$$\begin{cases} \frac{\partial \phi_f}{\partial t} + \operatorname{div}(\mathbf{u}\phi_f - D\nabla\phi_f) & = k_{a \rightarrow f} \cdot \phi_a - k_{f \rightarrow a} \cdot \phi_f \\ \frac{\partial \phi_a}{\partial t} + \operatorname{div}(\mathbf{u}\phi_a - D\nabla\phi_a) & = k_{f \rightarrow a} \cdot \phi_f - (k_{a \rightarrow f} + k_{a \rightarrow d}) \cdot \phi_a \\ \frac{\partial \phi_d}{\partial t} & = k_{a \rightarrow d} \cdot \phi_a - k_{d \rightarrow a} \cdot \phi_d \end{cases}$$



# Модель агрегации тромбоцитов

Параметры  $k_{* \rightarrow *}$  находятся по результатам in-vitro экспериментов.

Для начала рассмотрим случай постоянной во времени  $\phi_a$ . Тогда систему реакций можно решить аналитически:

$$\frac{\partial \phi_d}{\partial t} = k_{a \rightarrow d} \cdot \phi_a - k_{d \rightarrow a} \cdot \phi_d \quad \Longrightarrow \quad \phi_d(t) = \phi_a \frac{k_{a \rightarrow d}}{k_{d \rightarrow a}} - e^{-k_{d \rightarrow a} \cdot t} \left( \phi_a \frac{k_{a \rightarrow d}}{k_{d \rightarrow a}} - \phi_d(0) \right)$$

Далее можно совершить подгонку аналитического решения под экспериментальные данные.

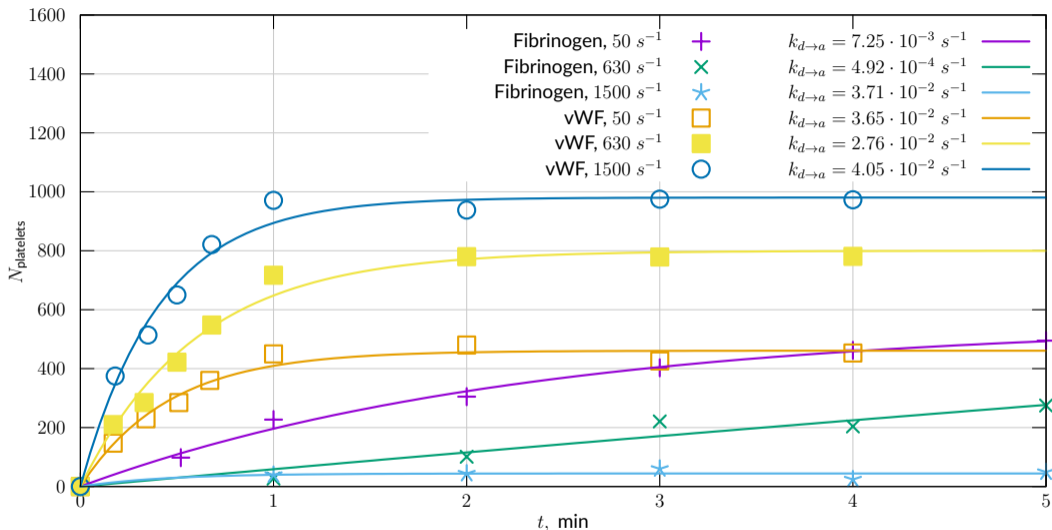


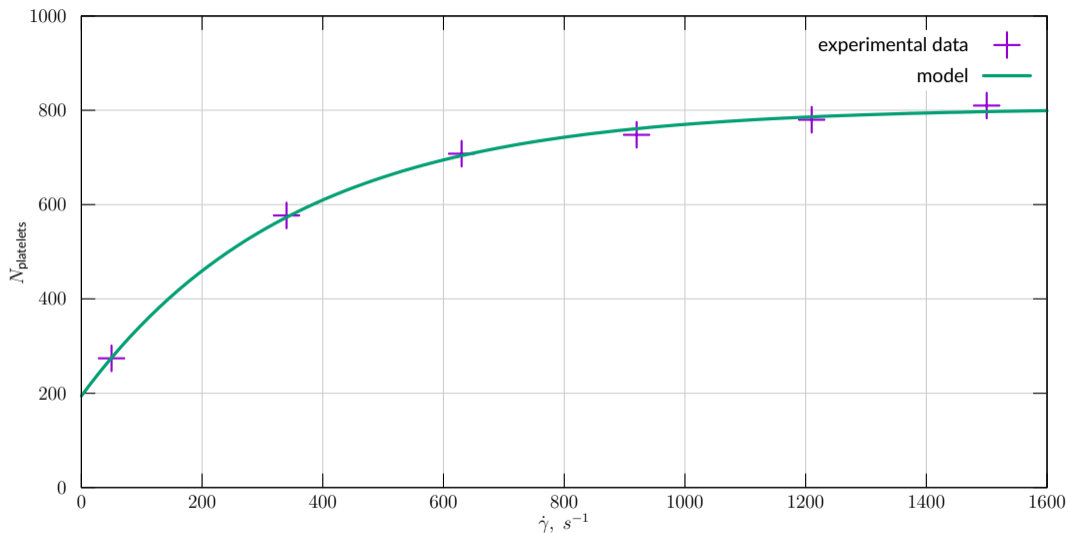
Рис. 1: Число осевших тромбоцитов в зависимости от времени, сдвигового напряжения и связывающего фактора.

# Модель агрегации тромбоцитов

Получилось, что скорость дизагрегации тромбоцитов не зависит от сдвигового напряжения и равна  $3.3 \cdot 10^{-2} \text{ с}^{-1}$ . В силу симметрии также полагаем  $k_{a \rightarrow f} = k_{d \rightarrow a}$ .

Теперь, зная, что сдвиговая скорость не влияет на интенсивность дизагрегации, можно получить зависимость интенсивности агрегации от сдвиговой скорости по данным о предельной концентрации осаждённых тромбоцитов.

$$k_{f \rightarrow a}, k_{a \rightarrow d} \sim 1 - a e^{-b\dot{\gamma}}, \quad a = 0.76, b = 2.85 \cdot 10^{-3} \text{ с},$$



**Рис. 2:** Предельное число осевших тромбоцитов как функция сдвиговой скорости.

# Модель агрегации тромбоцитов

Также предположим, что тромб растёт послойно. В конечно-объёмной аппроксимации:

$$k_{a \rightarrow d} \sim (\alpha_c \cdot S_d + \alpha_b \cdot S_b) / V_{\text{cell}},$$

где  $S_d$  — площадь контакта ячейки cell с растущим тромбом,  $S_b$  — площадь контакта со стенкой сосуда, и  $V_{\text{cell}}$  — объём ячейки;  $\alpha_*$  — скорость налипания на соответствующую поверхность.

Оставшиеся параметры (4 шт.) успешно находятся подгонкой под другие in-vitro эксперименты: рост тромба в каверне и в трубке со ступенькой.

# Каверна

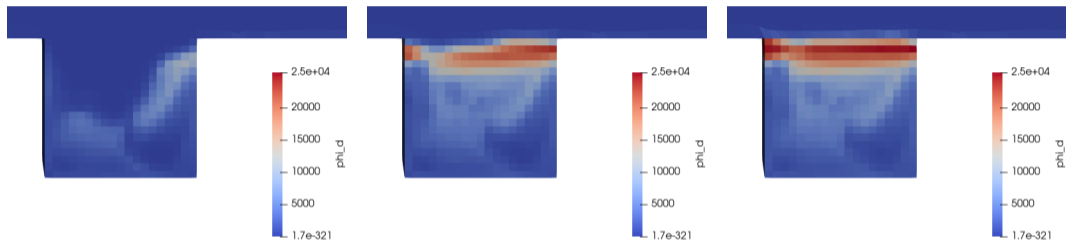


Рис. 3: Рост тромба в каверне через равные промежутки времени.

# Трубка со ступенькой

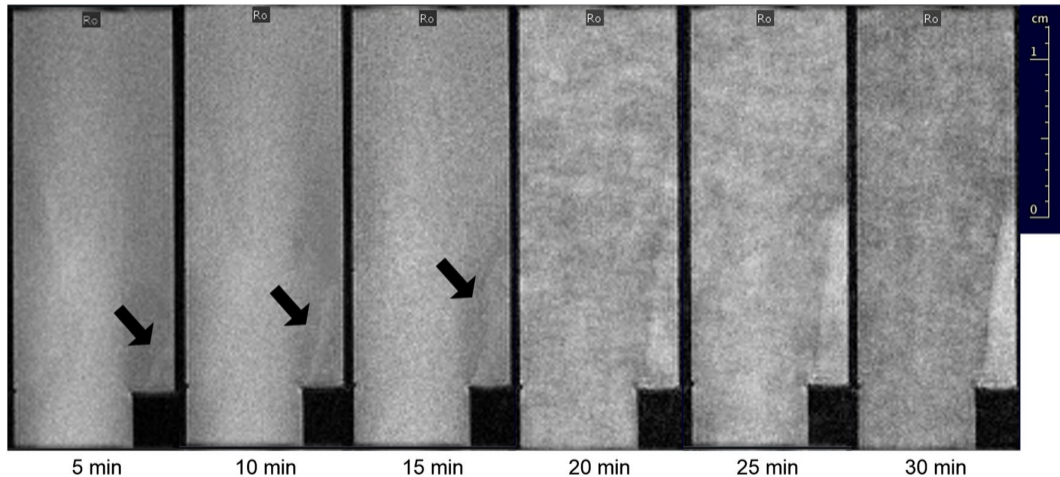


Рис. 4: Рост тромба в трубке со ступенькой через равные промежутки времени (эксперимент).

# Трубка со ступенькой



Рис. 5: Рост тромба в трубке со ступенькой через равные промежутки времени.



# Трубка со ступенькой

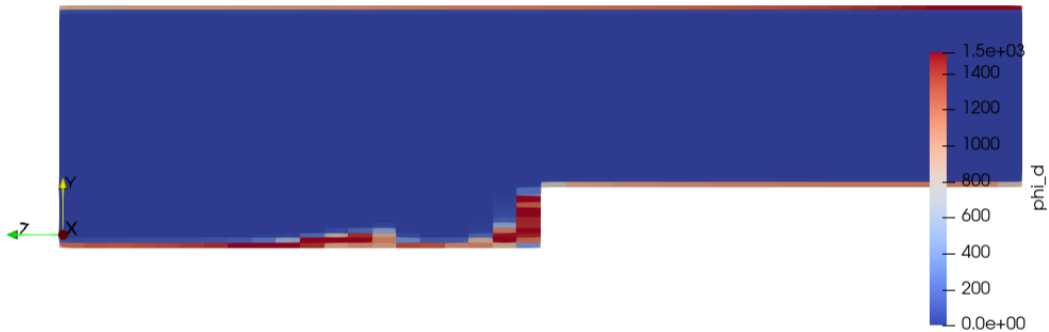


Рис. 5: Рост тромба в трубке со ступенькой через равные промежутки времени.

# Трубка со ступенькой

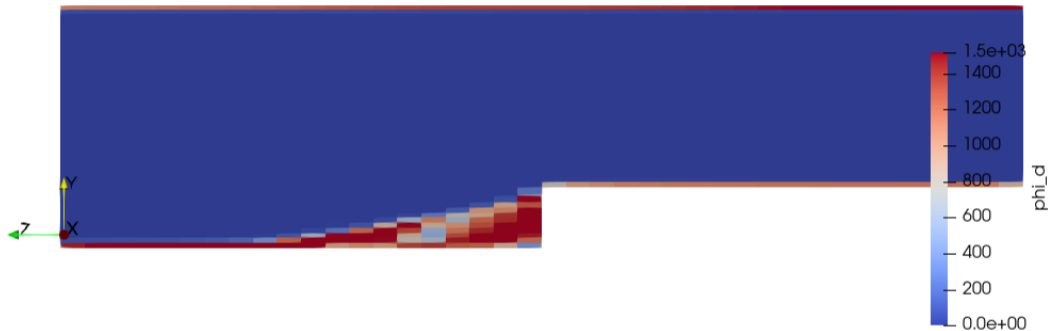


Рис. 5: Рост тромба в трубке со ступенькой через равные промежутки времени.

# Заключение

## Результаты:

- ▶ Предложена простая модель образования тромбоцитарного тромба.
- ▶ Параметры модели идентифицированы по результатам трёх экспериментов.

## Проблемы:

- ▶ Плотность тромба сильно варьируется.
- ▶ Есть артефакты в итоговом распределении тромбоцитов.