

Моделирование образования тромба в кавернах и углублениях

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

butakov.id@phystech.edu

Институт вычислительной математики имени Г. И. Марчука РАН

17.10.2025

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

○ 2000 г. ● 2019 г.



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.

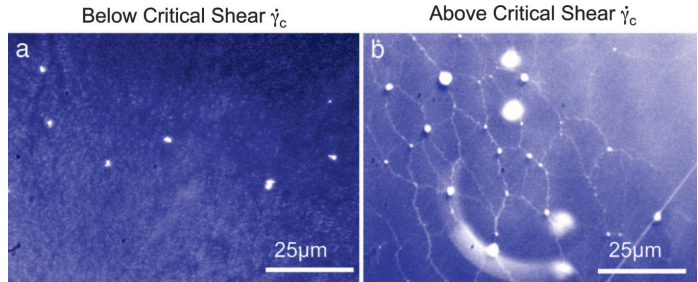
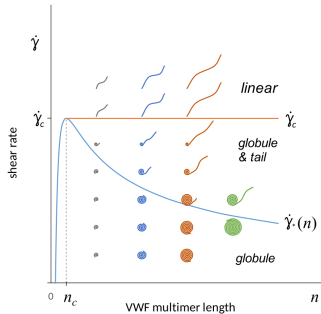
Тромбоцитарный тромб

Тромбоцитарный (белый) тромб — сгусток слипшихся тромбоцитов, обычно образуется в быстром течении 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

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

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \operatorname{div} (\mathbf{u} \mathbf{u}^T - \boldsymbol{\tau}(\mathbf{u}) + p \mathbf{I}) + \frac{\nu}{K} \mathbf{u} = \mathbf{0} & \text{в } \Omega, \\ \operatorname{div} (\mathbf{u}) = 0 & \\ \alpha \mathbf{u} + \beta (\boldsymbol{\tau}(\mathbf{u}) - p \mathbf{I}) \mathbf{n} = \mathbf{r} & \text{на } \partial\Omega, \end{array} \right.$$
$$\boldsymbol{\tau}(\mathbf{u}) = 2\nu \mathbf{D}(\mathbf{u}), \quad \mathbf{D}(\mathbf{u}) = \frac{1}{2} (\mathbf{u} \nabla^T + \nabla \mathbf{u}^T).$$

Модель агрегации тромбоцитов

Проницаемость моделируется уравнением Козени-Кармана.

Размер (d_p) и сферичность (Ψ_p) тромбоцитов берутся из данных для человека в случае неактивированного состояния. Максимальная плотность упаковки ($\phi_{\max}$) берётся из задачи о плотной упаковке сфер.

$$K = \frac{\Psi_p^2 \cdot d_p^2 \cdot (\phi_{\max} - \phi_d)^3}{150 \cdot \phi_d^3},$$

Модель агрегации тромбоцитов

Компартменты: две пассивные примеси (ϕ_f, ϕ_a — свободные и «липкие» тромбоциты), одна статичная примесь (ϕ_d — осевшие тромбоциты).

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

Модель агрегации тромбоцитов

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

Для начала рассмотрим случай постоянной во времени ϕ_a . Тогда системе 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.

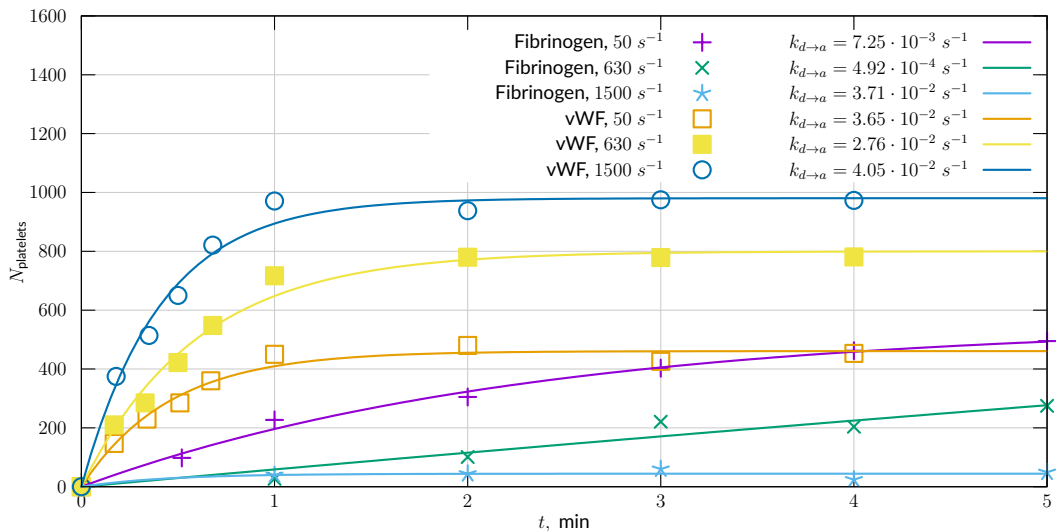


Рис. 1: Число осевших тромбоцитов в зависимости от времени, сдвигового напряжения и связывающего фактора.

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 $k_{a \rightarrow f} = k_{d \rightarrow a}$.

Сдвиговая скорость не влияет на интенсивность дизагрегации $\Rightarrow$ можно получить зависимость интенсивности агрегации от сдвиговой скорости по данным о предельной концентрации осаждённых тромбоцитов.

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

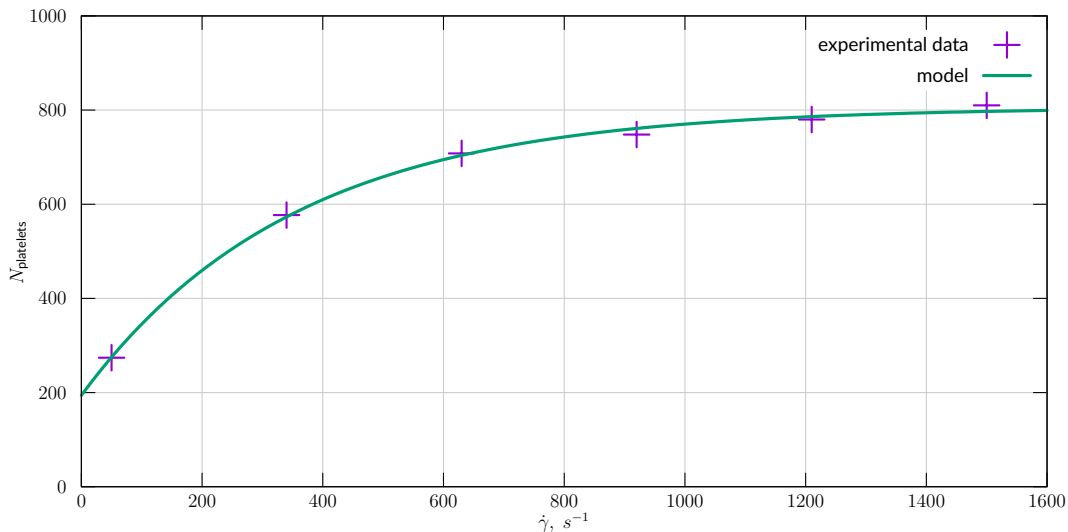


Рис. 2: Предельное число осевших тромбоцитов как функция сдвиговой скорости.

Модель агрегации тромбоцитов

Тромб растёт послойно. В конечно-объёмной аппроксимации:

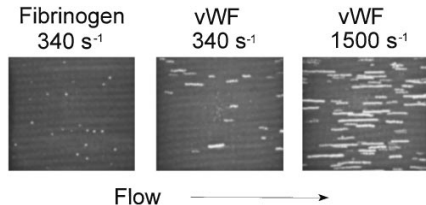
$$k_{a \rightarrow d} \sim (\alpha_c \cdot S_d + \alpha_b \cdot S_b) / V_{\text{cell}},$$

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

Оставшиеся параметры (4 шт.) находятся подгонкой под эксперименты.

Модель агрегации тромбоцитов

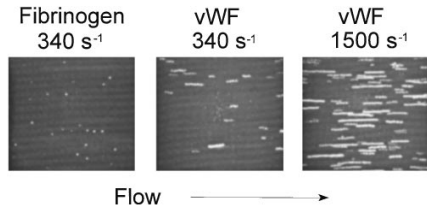
Проблема: фактически наблюдается «перекатывание» налипших тромбоцитов. Также при определённых условиях наблюдается срыв.



Модель агрегации тромбоцитов

Проблема: фактически наблюдается «перекачивание» налипших тромбоцитов. Также при определённых условиях наблюдается срыв.

Решение: добавить срыв, пропорциональный сдвиговому напряжению (аналогично некоторым другим моделям).



Модель агрегации тромбоцитов

Итоговые реакционные соотношения:

$$k_{\text{agg}} = 1 - a e^{-b\dot{\gamma}}, \quad a = 0.76, \quad b = 2.85 \cdot 10^{-3} [\text{s}]$$

$$k_{f \rightarrow a} = k_{\text{agg}} \cdot k_1$$

$$k_{a \rightarrow d} = k_{\text{agg}} \cdot (\alpha_c \cdot S_c + \alpha_b \cdot S_b) / |\omega|$$

$$k_{\text{disagg}} = 3.3 \cdot 10^{-2} [\text{s}^{-1}]$$

$$k_{d \rightarrow a} = k_{\text{disagg}} \cdot (\dot{\gamma} / \dot{\gamma}_0)$$

$$k_{a \rightarrow f} = k_{\text{disagg}},$$

Трубка со ступенькой

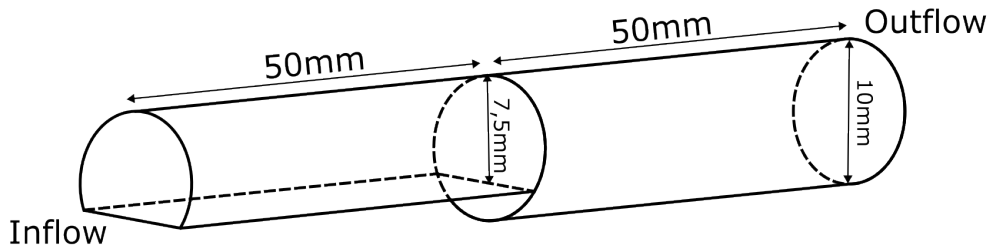
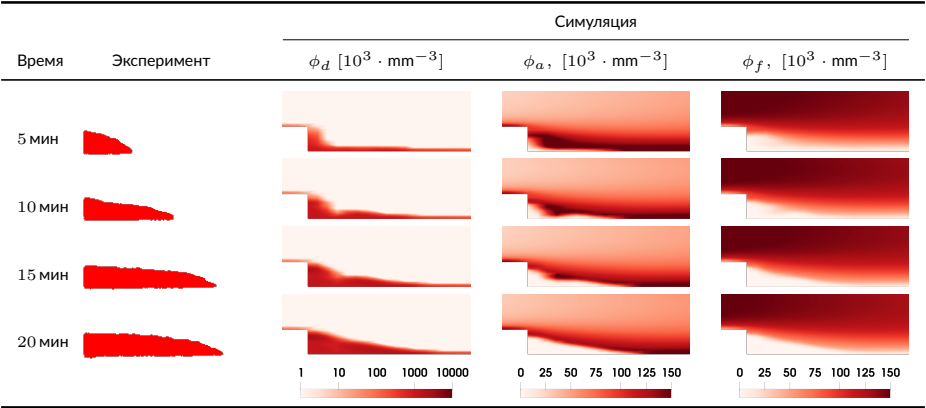


Рис. 3: Расчётная область в задаче со ступенькой.

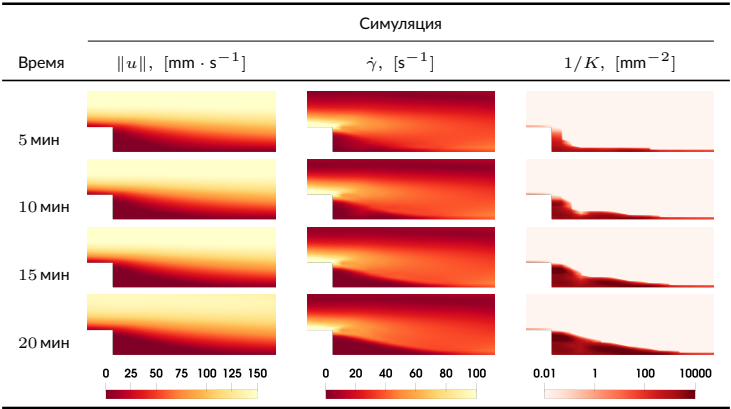
Трубка со ступенькой

Таблица 1: Экспериментальные данные и результат моделирования в задаче образования тромба в ступеньке.



Трубка со ступенькой

Таблица 2: Результат моделирования в задаче образования тромба в ступеньке (дополнительные данные).



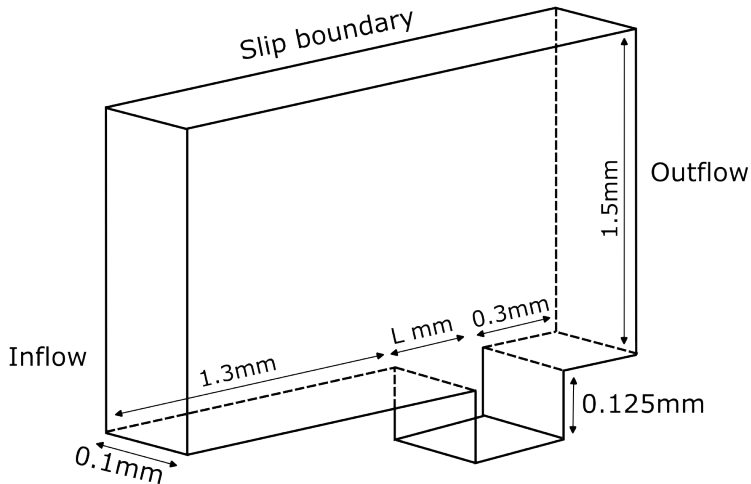


Рис. 4: Расчётная область в задаче с каверной.

Таблица 3: Образования тромба в каверне.

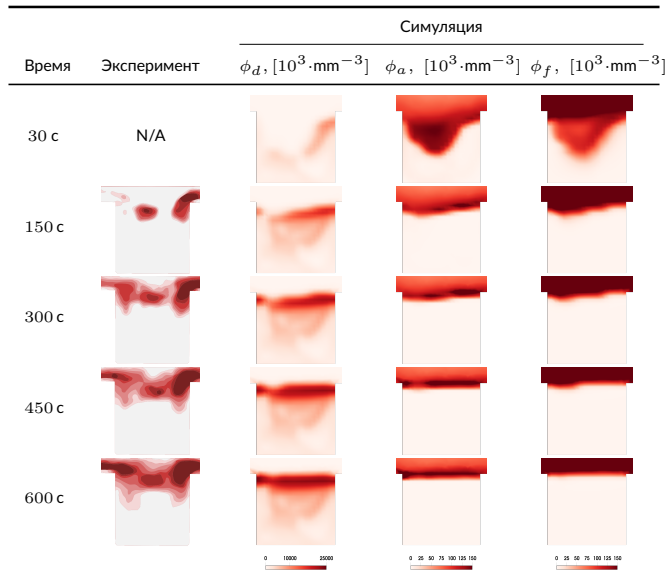
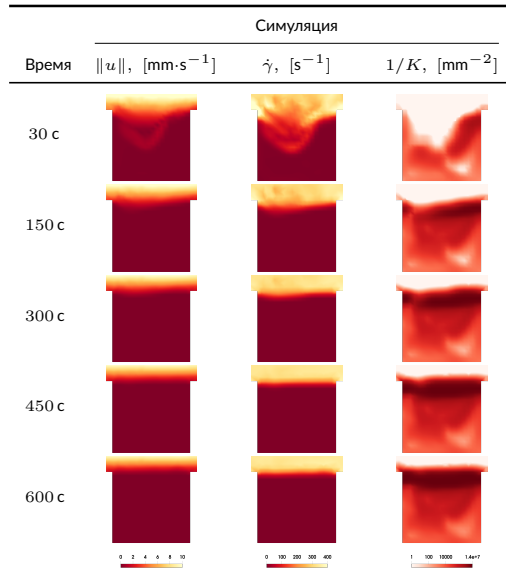


Таблица 4: Образования тромба в каверне (дополнительные данные).



Каверна

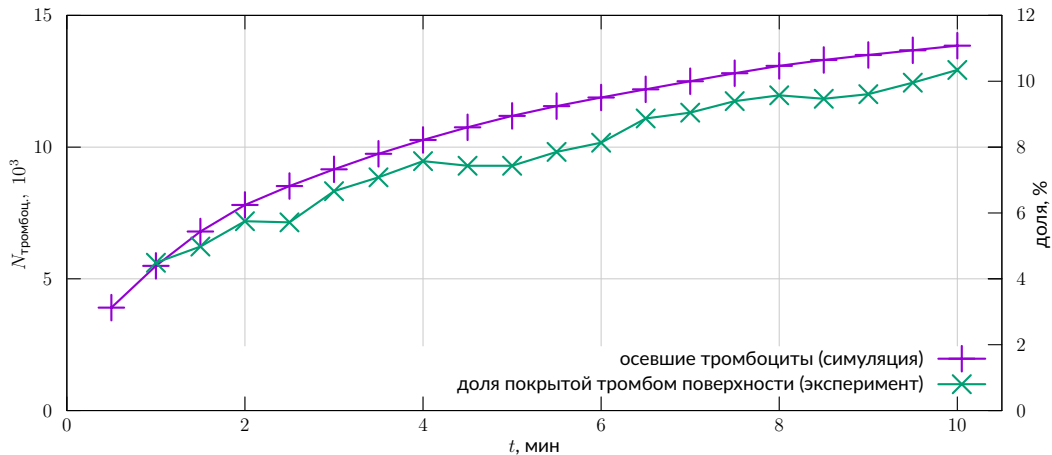


Рис. 5: Сравнение доли покрытой тромбом площади стенок каверны (эксперимент) и числа осевших тромбоцитов (симуляция).

Каверна (различные постановки)

В экспериментах на прошлых слайдах каверна предполагалась двумерной. Также не были учтены разные материалы разных стенок.

В исходных экспериментах были рассмотрены три ширины каверны, два значения сдвиговой скорости и три материала одной из стенок.

Каверна (различные постановки)

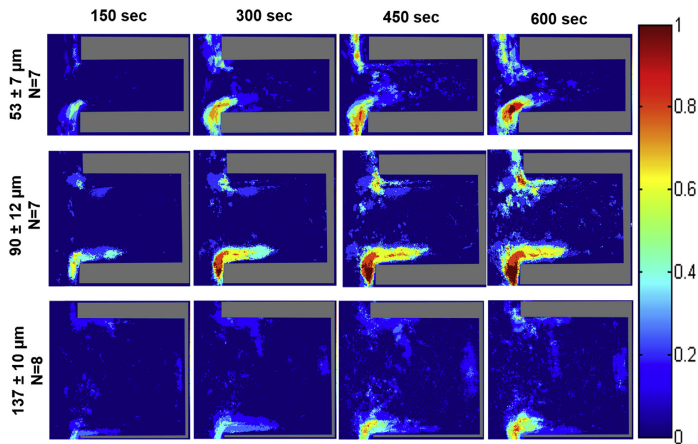


Рис. 6: Вероятность прилипания тромбоцита к стенке; $\dot{\gamma} = 400 \text{ s}^{-1}$, разная ширина.

Каверна (различные постановки)

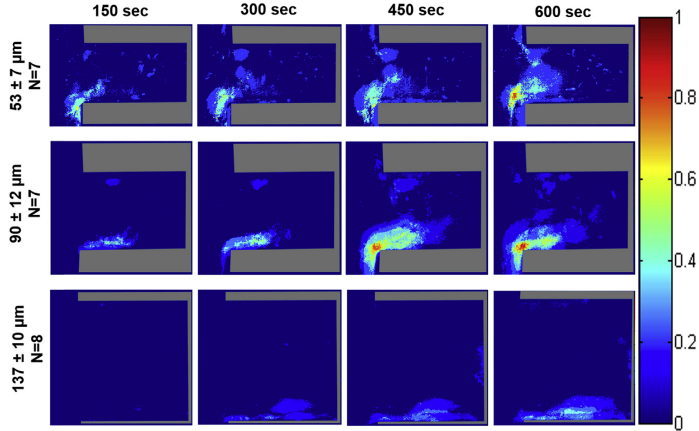


Рис. 7: Вероятность прилипания тромбоцита к стенке; $\dot{\gamma} = 1000 \text{ s}^{-1}$, разная ширина.

Каверна (различные постановки)

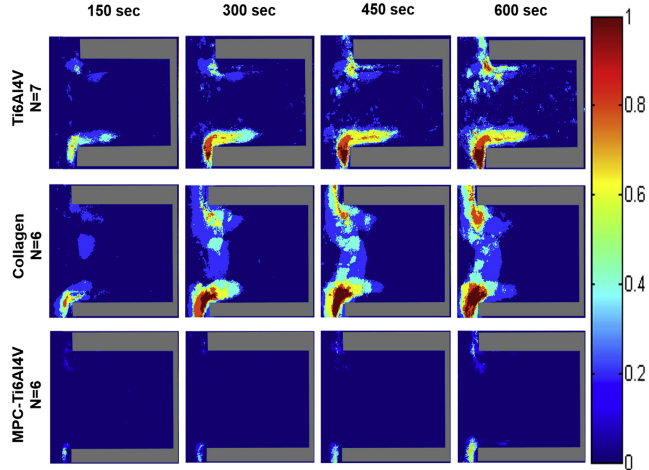


Рис. 8: Вероятность прилипания тромбоцита к стенке; $\dot{\gamma} = 400 \text{ c}^{-1}$, разный материал, ширина — 90 мкм.

Каверна (различные постановки)

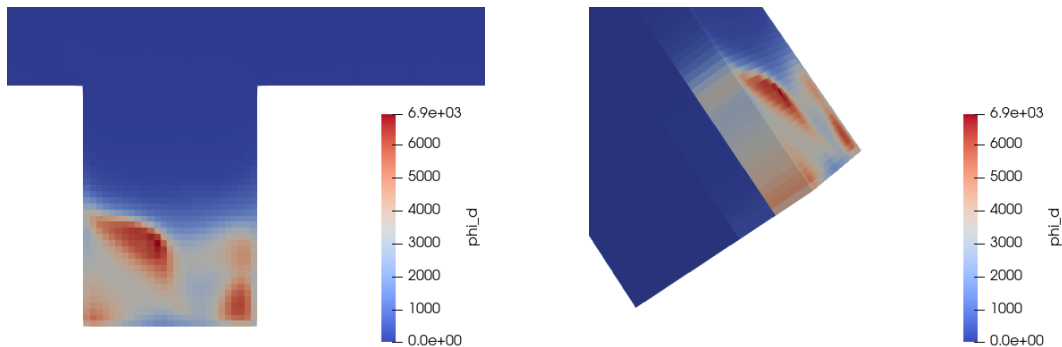


Рис. 9: Результат текущей модели на одном из тестов с трёхмерной каверной.

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.
- ▶ Трудности с воспроизведением в трёхмерном случае.