

Моделирование образования тромба в кавернах и углублениях

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

Институт вычислительной математики имени Г. И. Марчука РАН

01.12.2025

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



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.

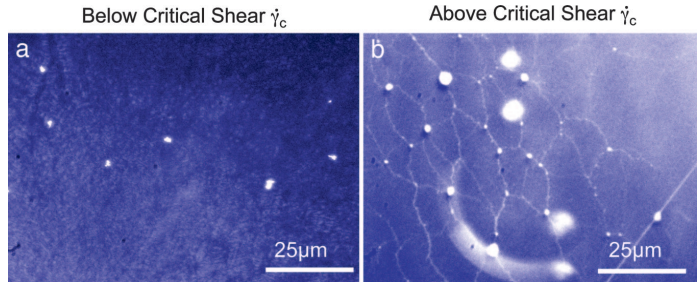
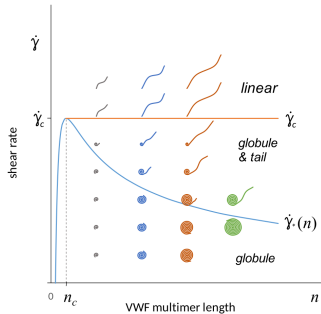
Тромбоцитарный тромб

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 (ϕ_{\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.

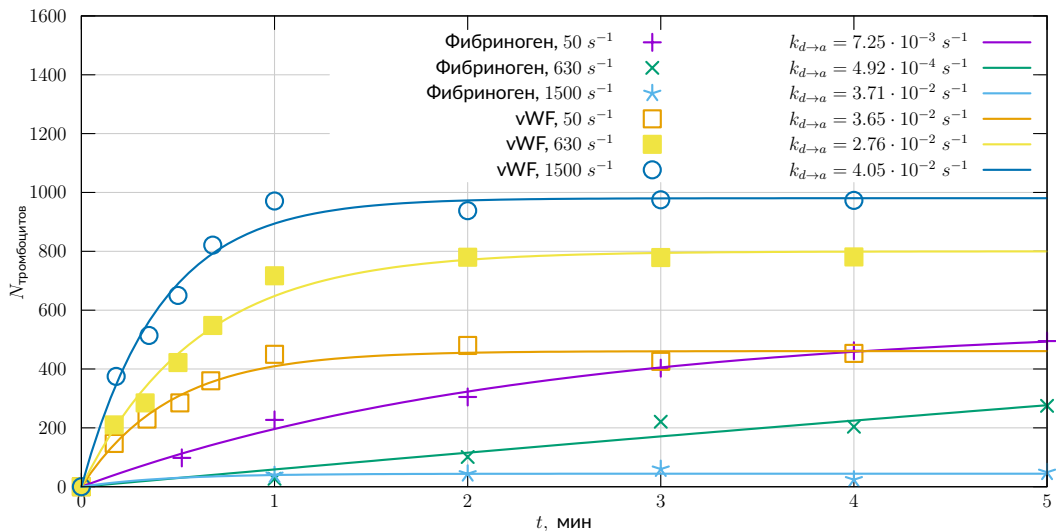


Рис. 1: Число осевших тромбоцитов в зависимости от времени, сдвигового напряжения и связывающего фактора.

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.

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

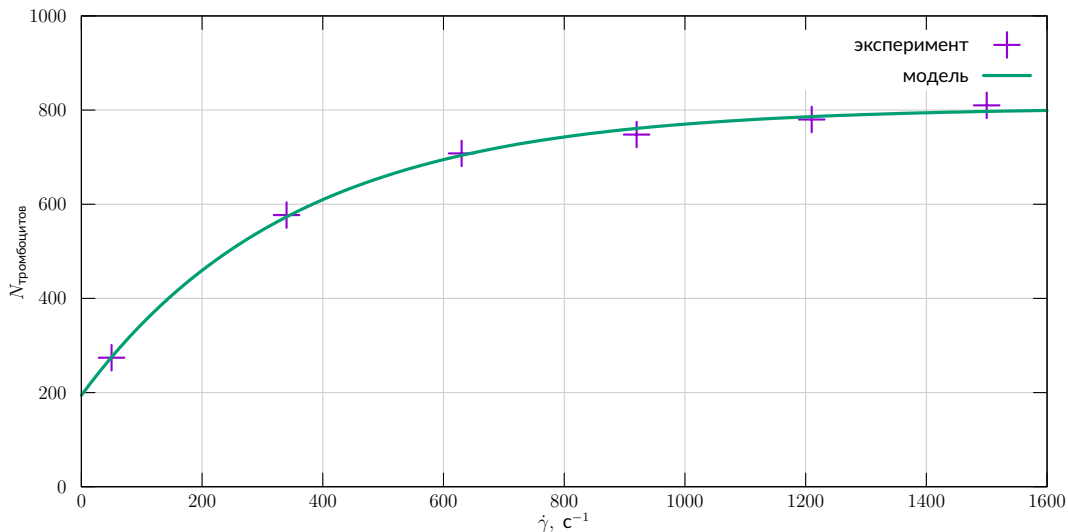


Рис. 2: Предельное число осевших тромбоцитов как функция сдвиговой скорости.

Модель агрегации тромбоцитов

Тромб растёт послойно. В конечно-объёмной аппроксимации:

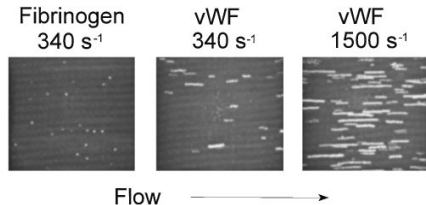
$$k_{a \rightarrow d} \sim (\alpha_c \cdot S_d + \alpha_b \cdot S_b) / V_{\text{cell}},$$

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

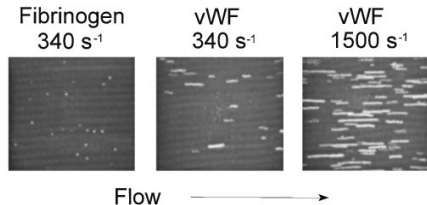
Проблема: фактически наблюдается «перекатывание» налипших тромбоцитов. Также при определённых условиях наблюдается срыв.



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:

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

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

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

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

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

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

Трубка со ступенькой

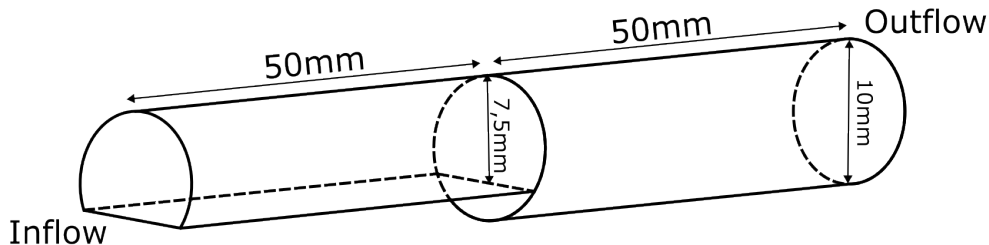
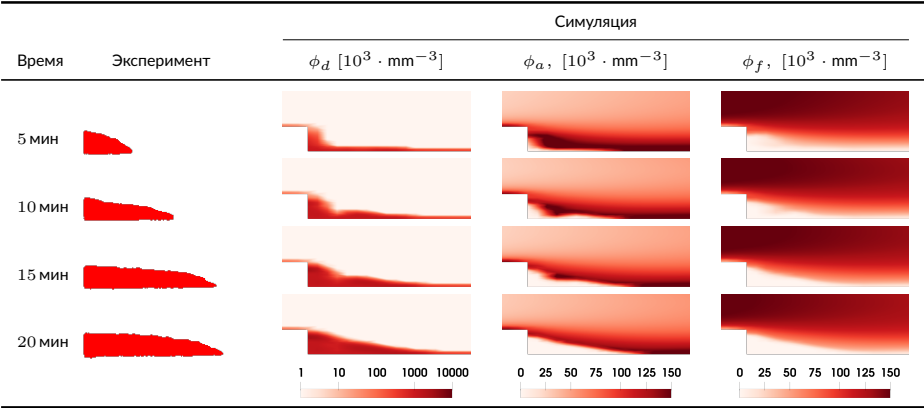


Рис. 3: Расчётная область в задаче со ступенькой.

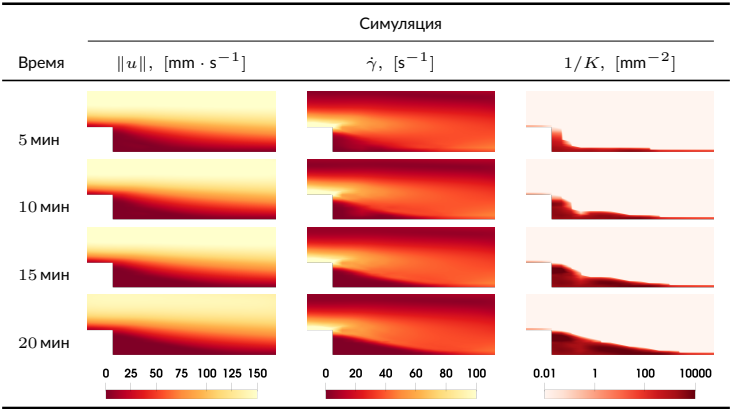
Трубка со ступенькой

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).



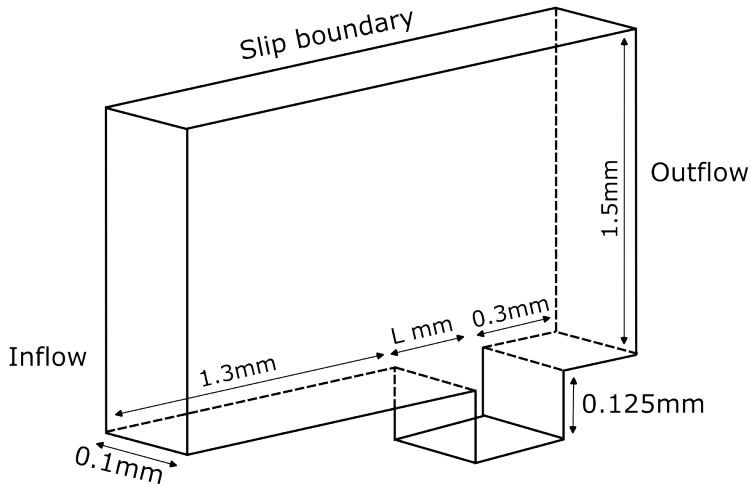


Рис. 4: Расчётная область в задаче с каверной.

Таблица 3: Образования тромба в каверне.

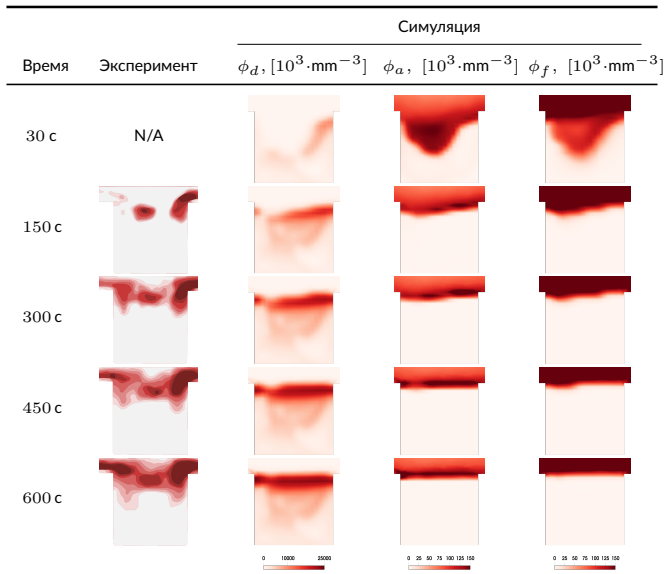
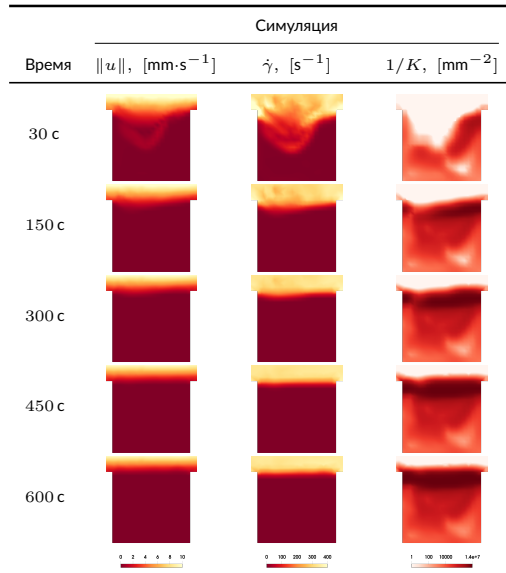


Таблица 4: Образования тромба в каверне (дополнительные данные).



Каверна

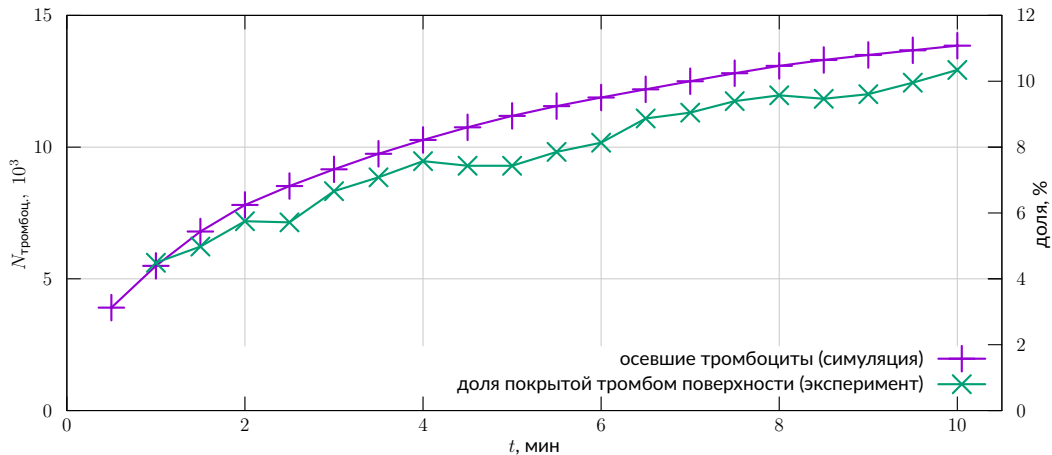


Рис. 5: Сравнение доли покрытой тромбом площади стенок каверны (эксперимент) и числа осевших тромбоцитов (симуляция).

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)

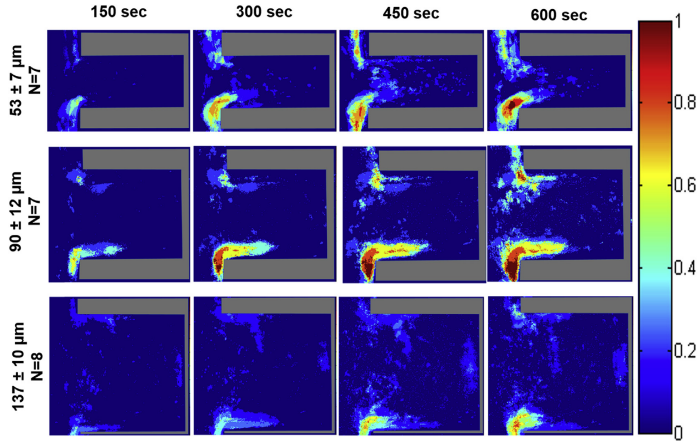


Рис. 6: “Интенсивность” прилипания тромбоцитов к стенке; $\dot{\gamma} = 400 \text{ s}^{-1}$, разная ширина.

Каверна (различные постановки)

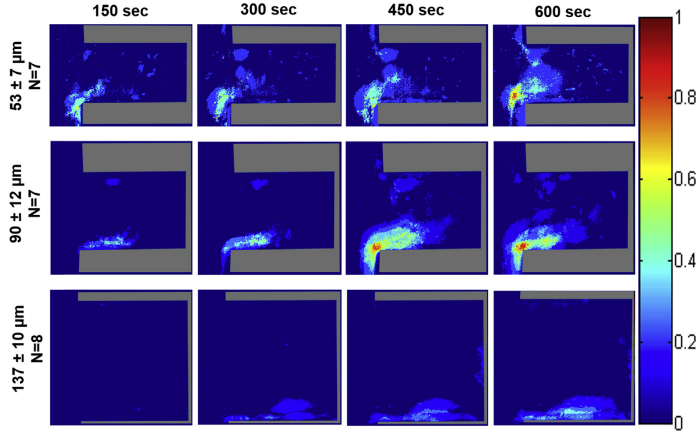


Рис. 7: “Интенсивность” прилипания тромбоцитов к стенке; $\dot{\gamma} = 1000 \text{ c}^{-1}$, разная ширина.

Каверна (различные постановки)

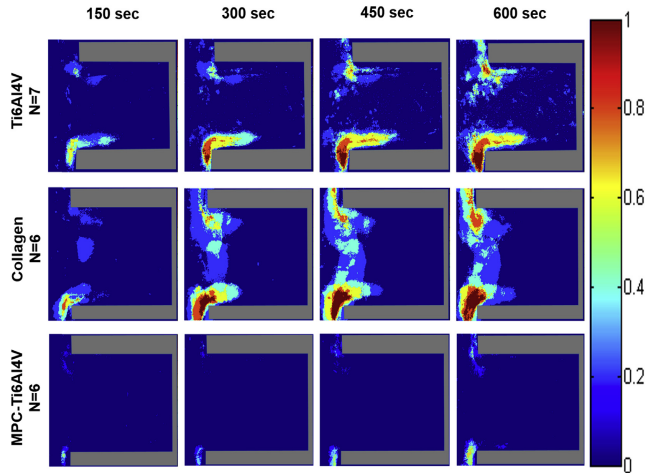


Рис. 8: “Интенсивность” прилипания тромбоцитов к стенке; $\dot{\gamma} = 400 \text{ с}^{-1}$, разный материал, ширина — 90 мкм.

Каверна (различные постановки)

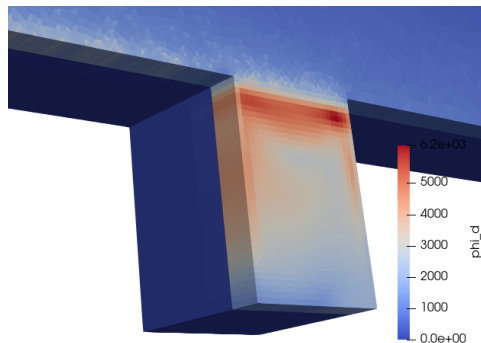
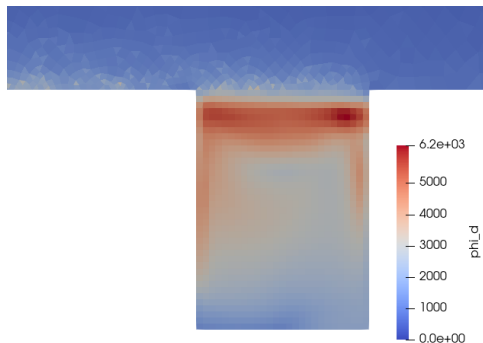


Рис. 9: Результаты текущей модели на одном из тестов с трёхмерной каверной.

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.