

# 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 (инфаркт – второе место в мире).
- ▶ Вредно давать большие дозы лекарств, но рисковать нельзя.

## Основные причины смерти в мире

○ 2000 г. ● 2019 г.

1. Ишемическая болезнь сердца

2. Инсульт

3. Хроническая обструктивная болезнь легких

4. Инфекции нижних дыхательных путей

5. Неонатальные патологические состояния

6. Рак трахеи, бронхов, легких

7. Болезнь Альцгеймера и другие виды деменции

8. Кишечные инфекции

9. Сахарный диабет

10. Заболевания почек

Число случаев смерти (млн)

● Неинфекционные заболевания ● Инфекционные болезни ● Травматизм

Источник: WHO Global Health Estimates.

# Актуальность

- ▶ Значительная доля всех смертей вызвана тромбами (инфаркт – 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

○ 2000 г. ● 2019 г.

1. Ишемическая болезнь сердца

2. Инсульт

3. Хроническая обструктивная болезнь легких

4. Инфекции нижних дыхательных путей

5. Неонатальные патологические состояния

6. Рак трахеи, бронхов, легких

7. Болезнь Альцгеймера и другие виды деменции

8. Кишечные инфекции

9. Сахарный диабет

10. Заболевания почек

Число случаев смерти (млн)

● Неинфекционные заболевания ● Инфекционные болезни ● Травматизм

Источник: WHO Global Health Estimates.

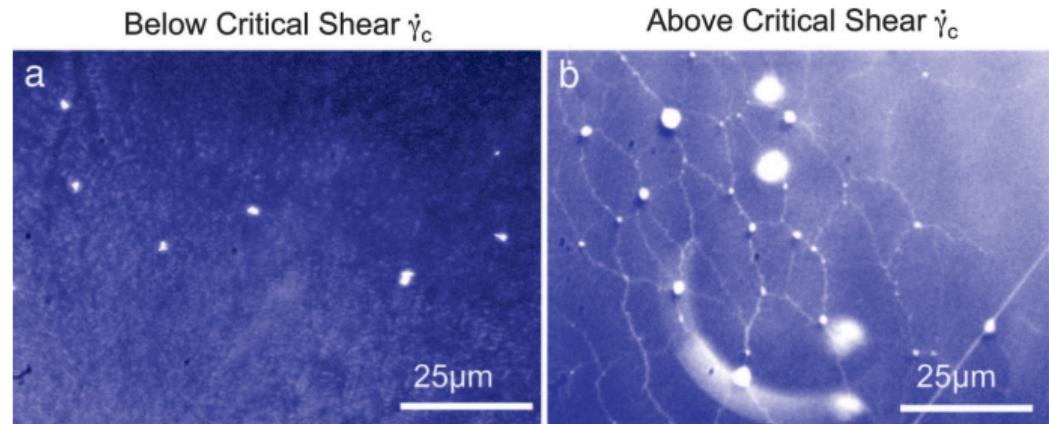
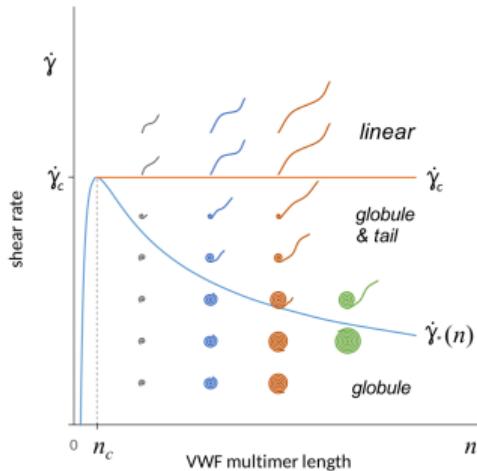
# Тромбоцитарный тромб

**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 развернутом 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).

$$\begin{cases} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \operatorname{div}(\mathbf{u}\mathbf{u}^T - \boldsymbol{\tau}(\mathbf{u}) + p\mathbf{I}) + \frac{\nu}{K}\mathbf{u} = \mathbf{0} & \text{в } \Omega, \\ \operatorname{div}(\mathbf{u}) = 0 \\ \alpha\mathbf{u} + \beta(\boldsymbol{\tau}(\mathbf{u}) - p\mathbf{I})\mathbf{n} = \mathbf{r} & \text{на } \partial\Omega, \end{cases}$$

$$\boldsymbol{\tau}(\mathbf{u}) = 2\nu\mathbf{D}(\mathbf{u}), \quad \mathbf{D}(\mathbf{u}) = \frac{1}{2}(\mathbf{u}\nabla^T + \nabla\mathbf{u}^T).$$

# Модель агрегации тромбоцитов

Проницаемость моделируется уравнением Козени-Кармана.

Размер ( $d_p$ ) и сферичность ( $\Psi_p$ ) 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 ( $\phi_f$ ,  $\phi_a$  – свободные и «липкие» тромбоциты), одна статичная примесь ( $\phi_d$  – 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  $\phi_a$ . Тогда систему реакций можно решить аналитически:

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

Далее можно совершить подгонку аналитического решения под экспериментальные данные.

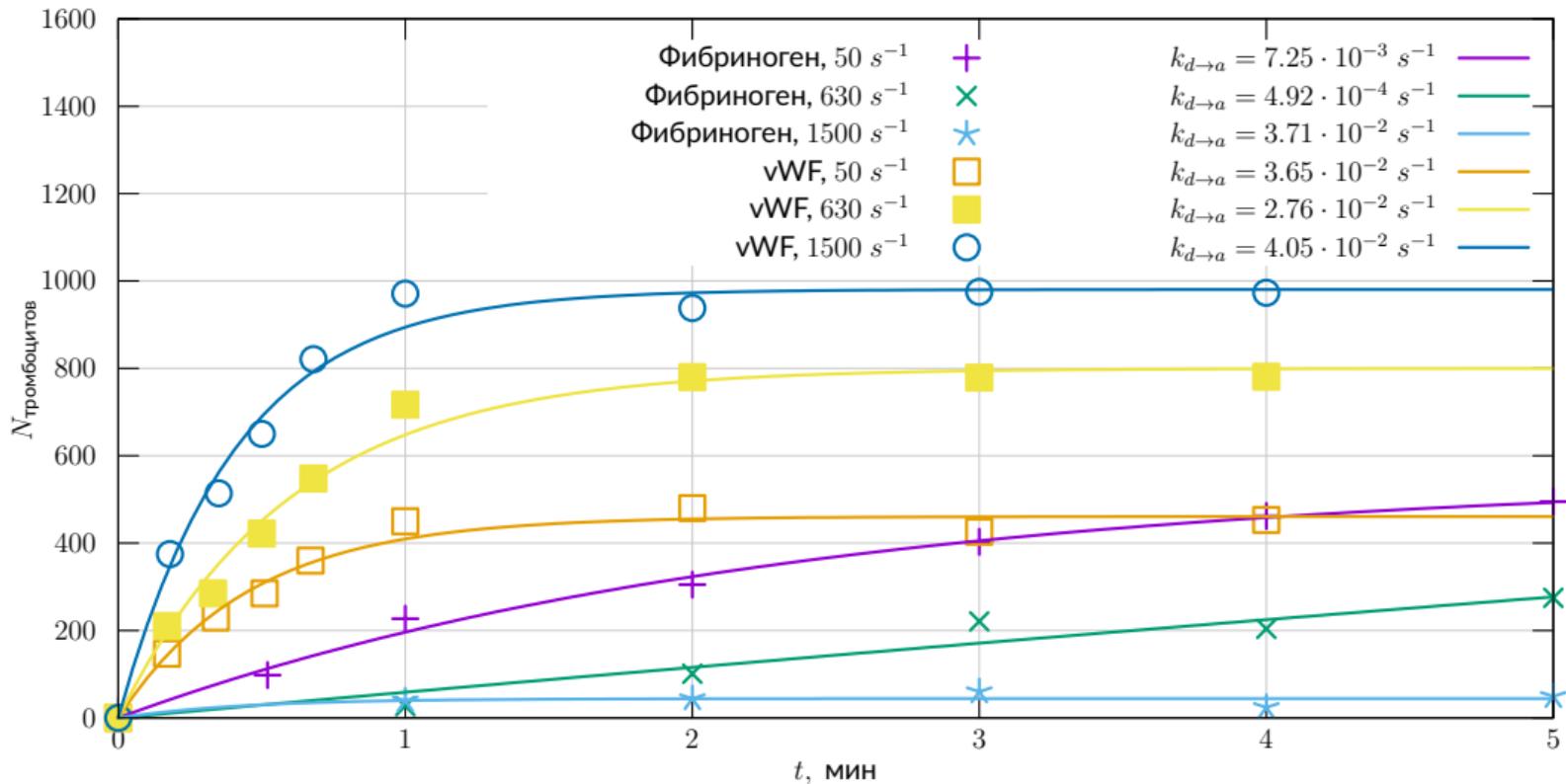


Рис. 1: Число осевших тромбоцитов в зависимости от времени, сдвигового напряжения и связывающего фактора.

# 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.

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

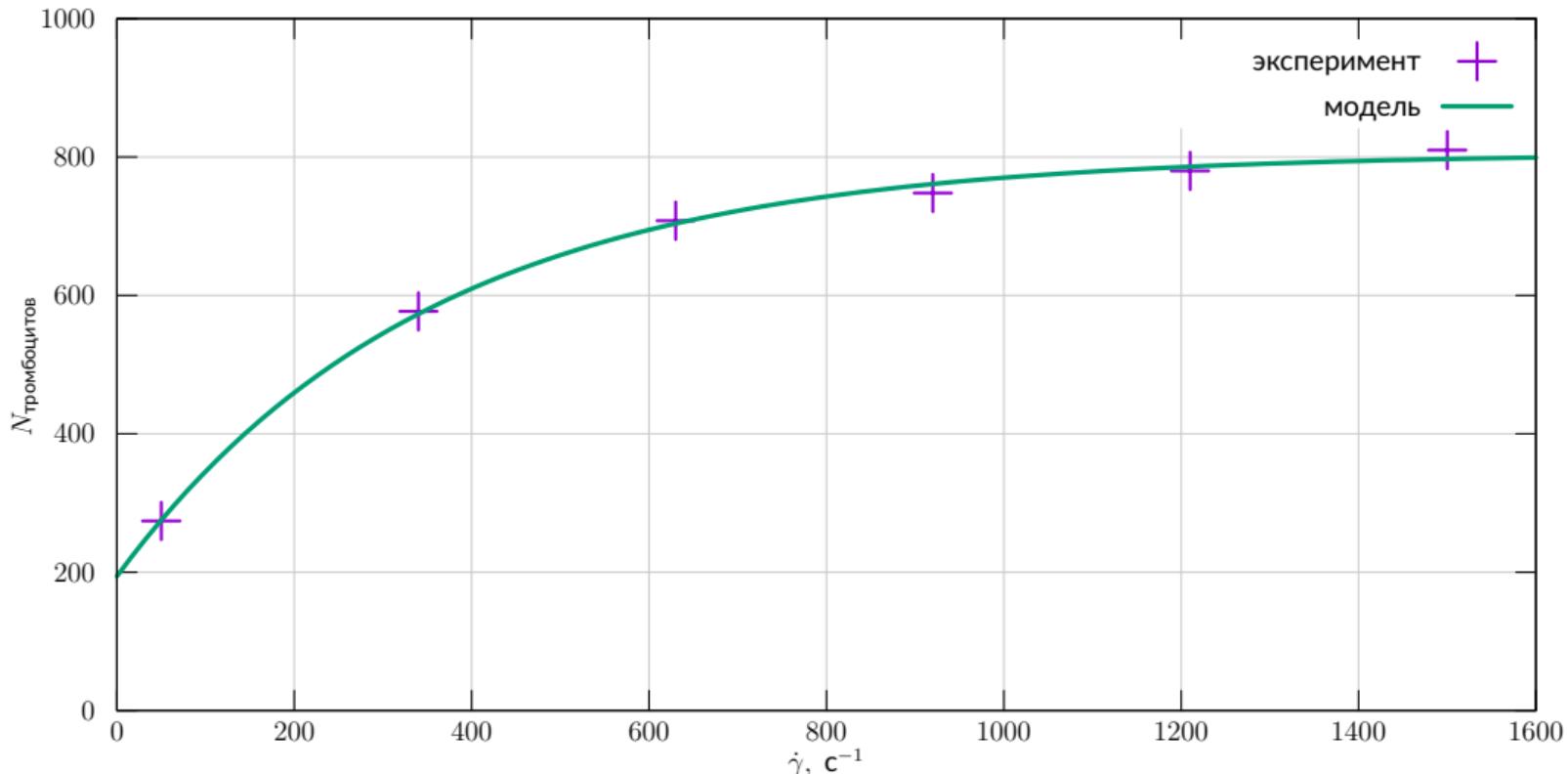


Рис. 2: Предельное число осевших тромбоцитов как функция сдвиговой скорости.

# Модель агрегации тромбоцитов

Тромб растёт по слойно. В конечно-объёмной аппроксимации:

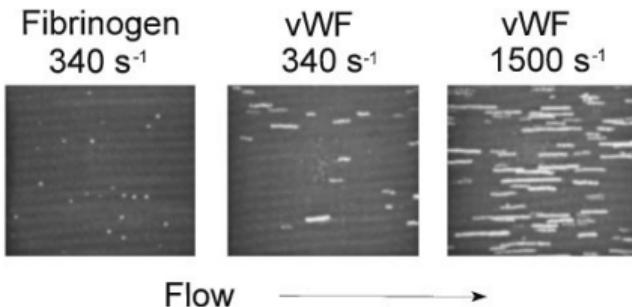
$$k_{a \rightarrow d} \sim (\alpha_c \cdot S_d + \alpha_b \cdot S_b) / V_{\text{cell}},$$

где  $S_d$  — площадь контакта ячейки  $\text{cell}$  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.) находятся подгонкой под эксперименты.

# Модель агрегации тромбоцитов

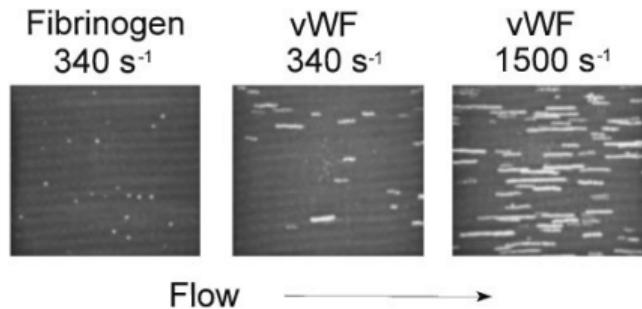
**Проблема:** фактически наблюдается «перекатывание» налипших тромбоцитов. Также при определённых условиях наблюдается срыв.



# Модель агрегации тромбоцитов

**Проблема:** фактически наблюдается «перекатывание» 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

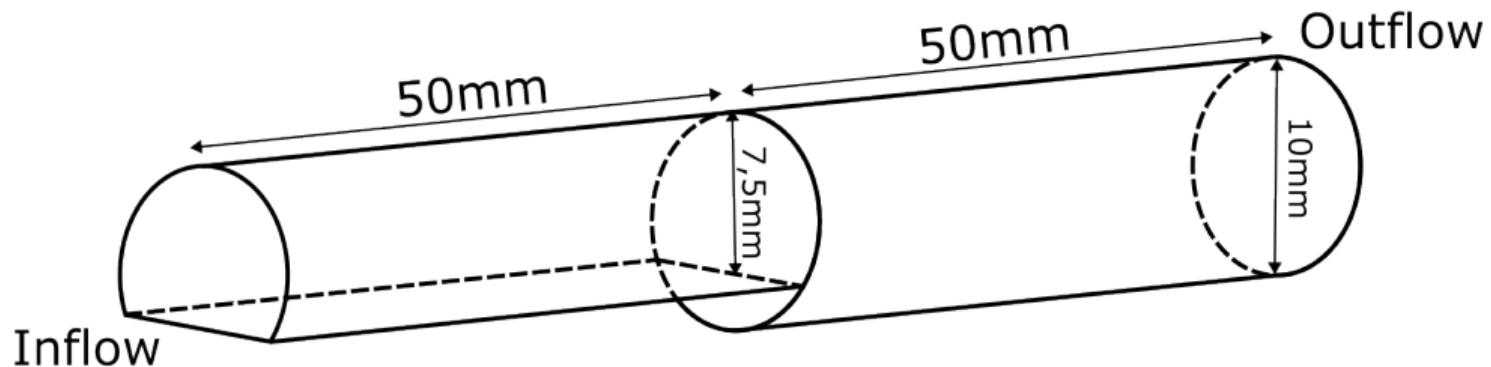
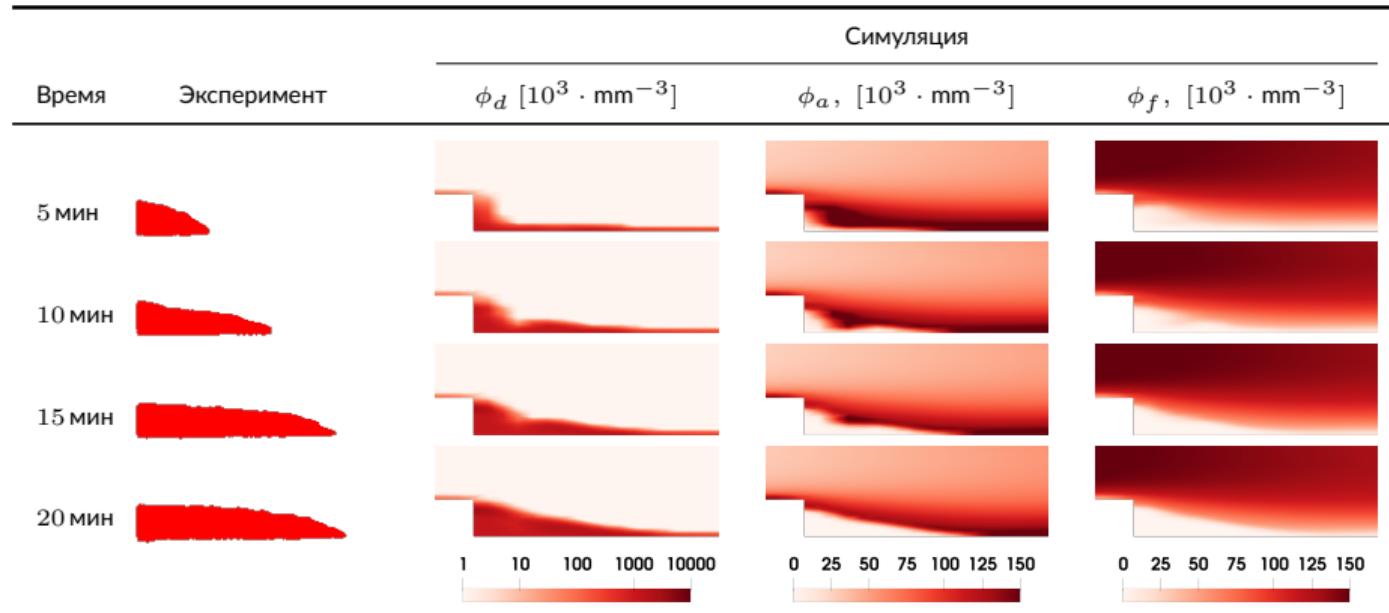


Рис. 3: Расчётная область в задаче со ступенькой.

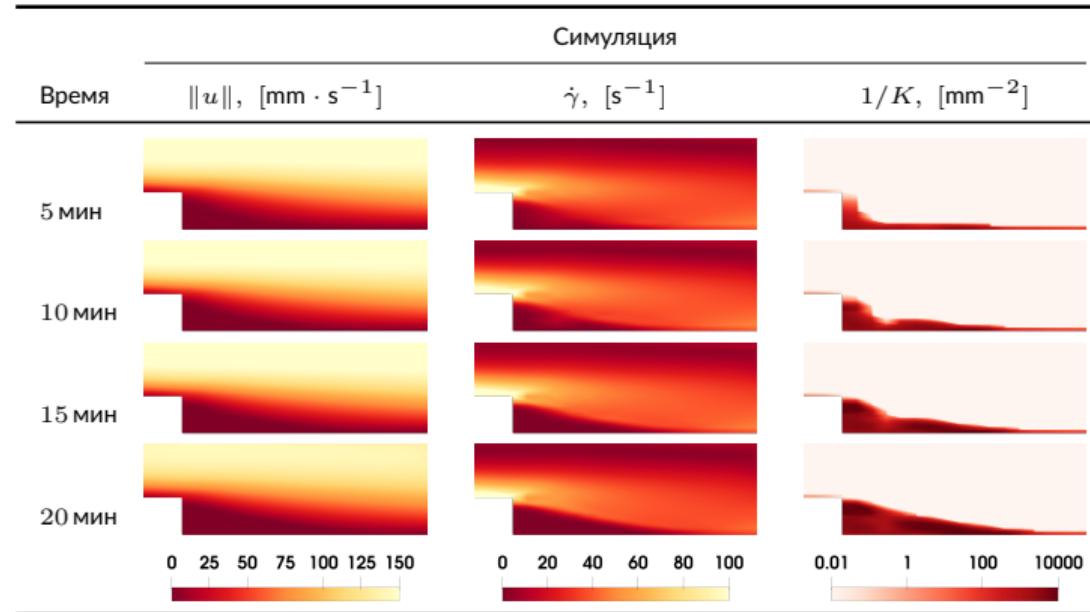
# Трубка со ступенькой

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).



# Каверна

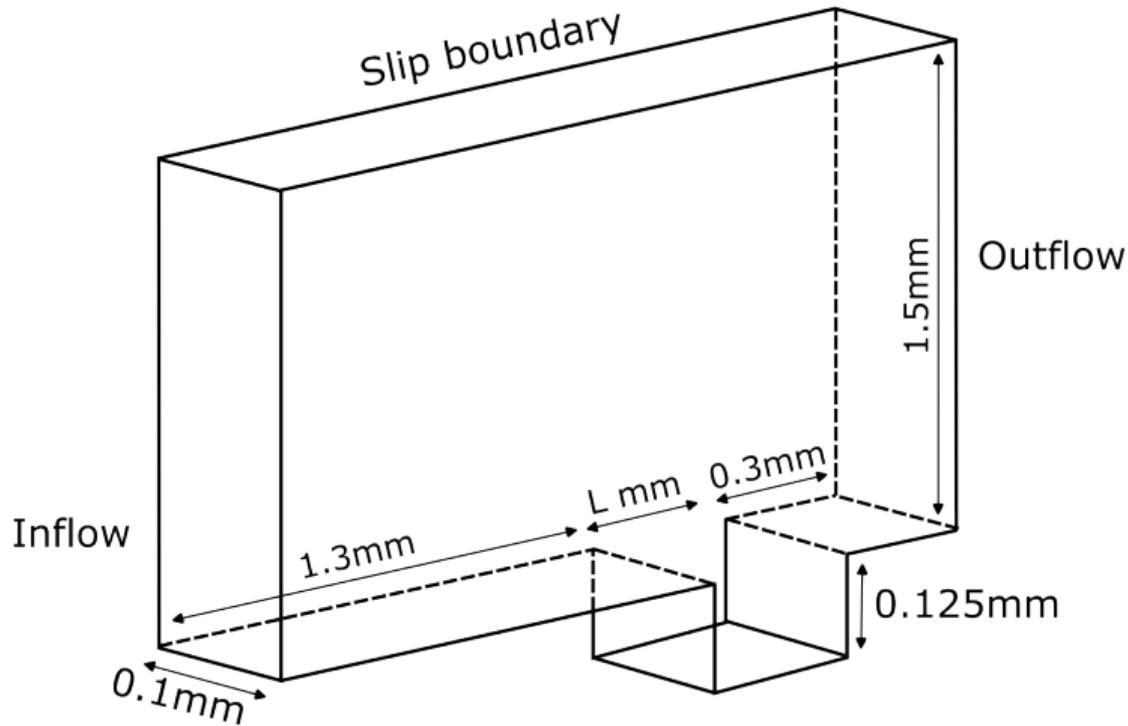


Рис. 4: Расчётная область в задаче с каверной.

Таблица 3: Образования тромба в каверне.

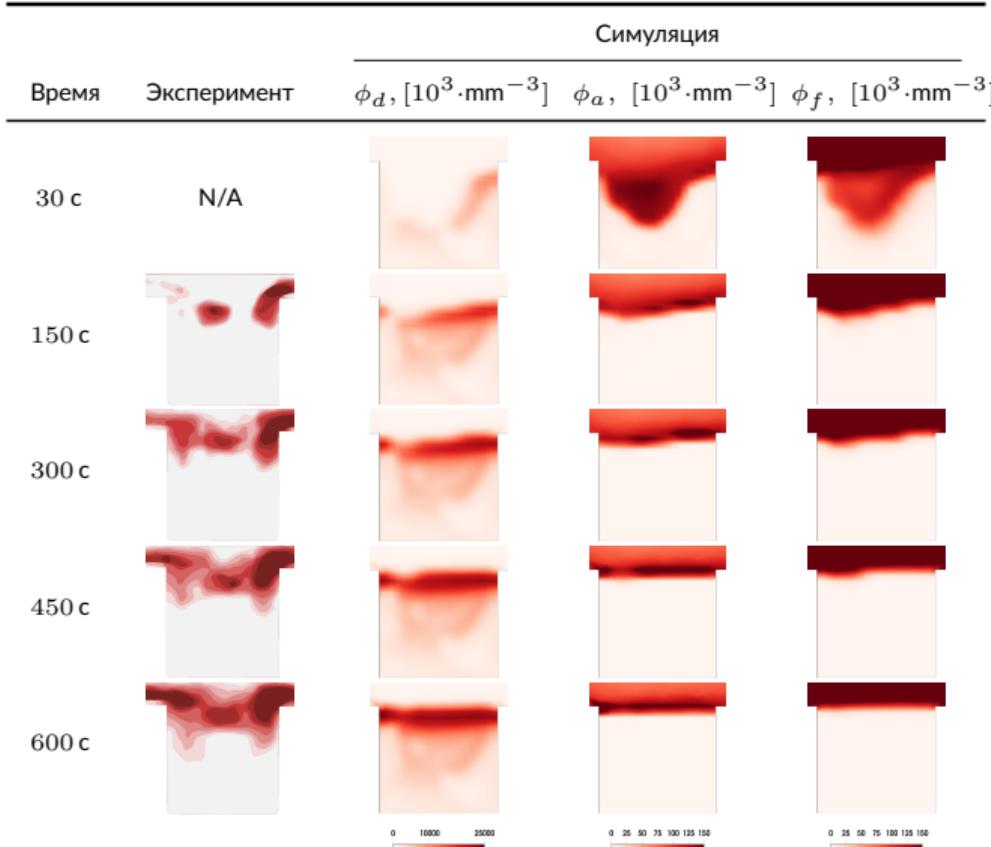
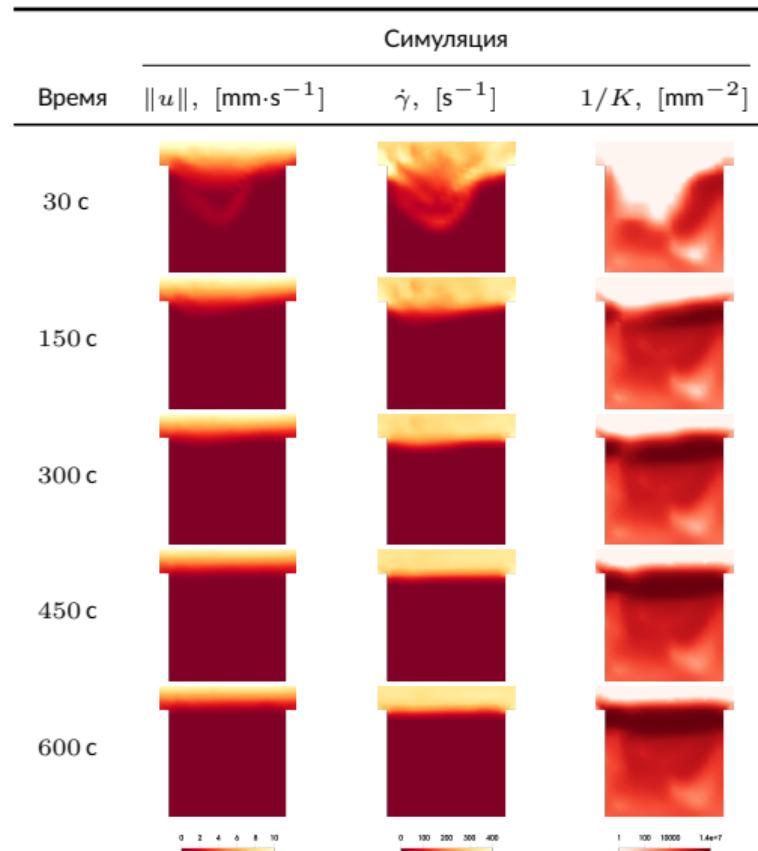


Таблица 4: Образования тромба в каверне (дополнительные данные).



# Каверна

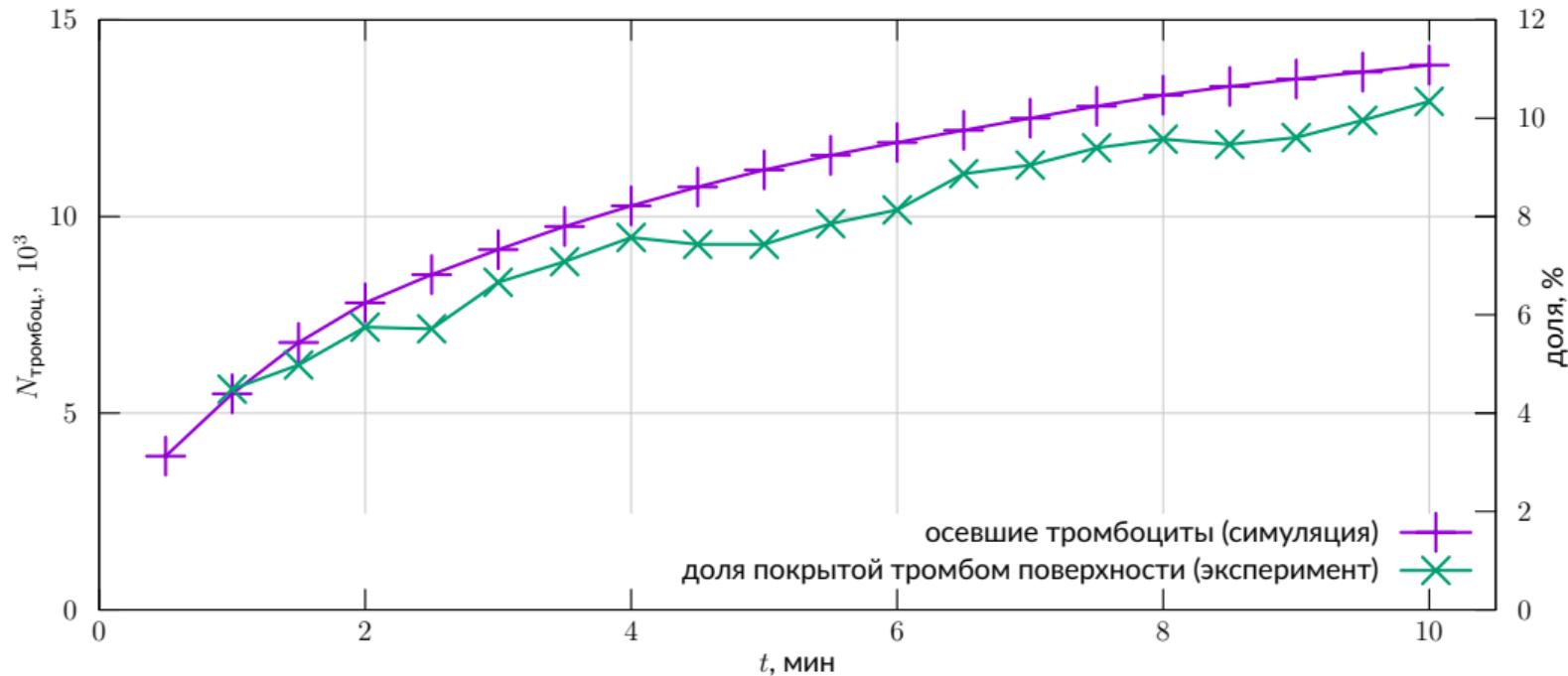


Рис. 5: Сравнение доли покрытой тромбом площади стенок каверны (эксперимент) и числа осевших тромбоцитов (симуляция).

## 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)

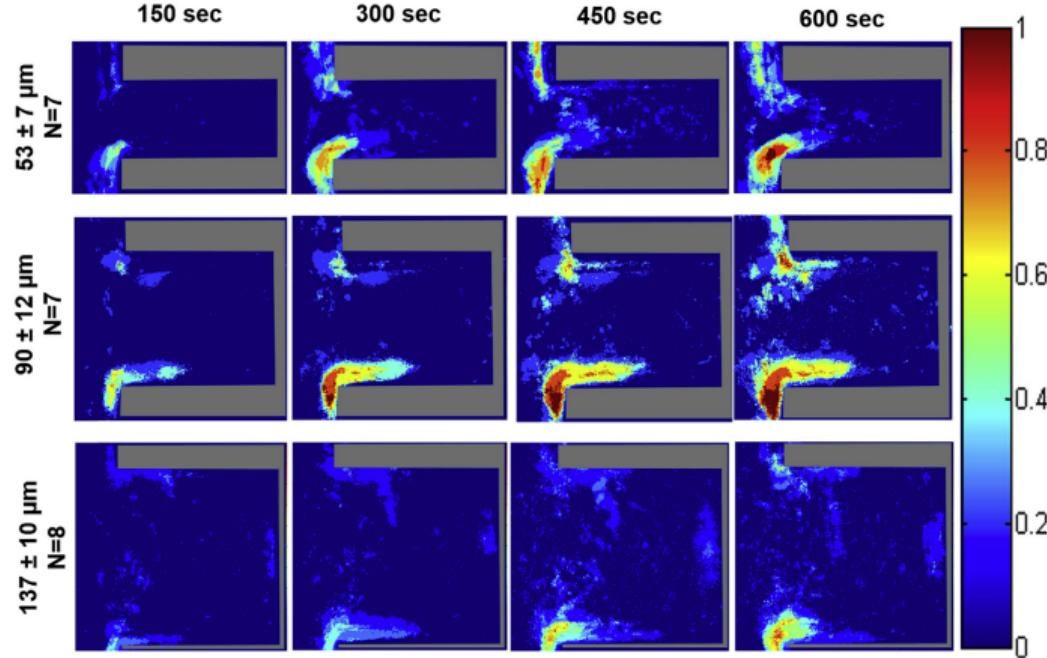


Рис. 6: “Интенсивность” прилипания тромбоцитов к стенке;  $\dot{\gamma} = 400 \text{ c}^{-1}$ , разная ширина.

# Каверна (различные постановки)

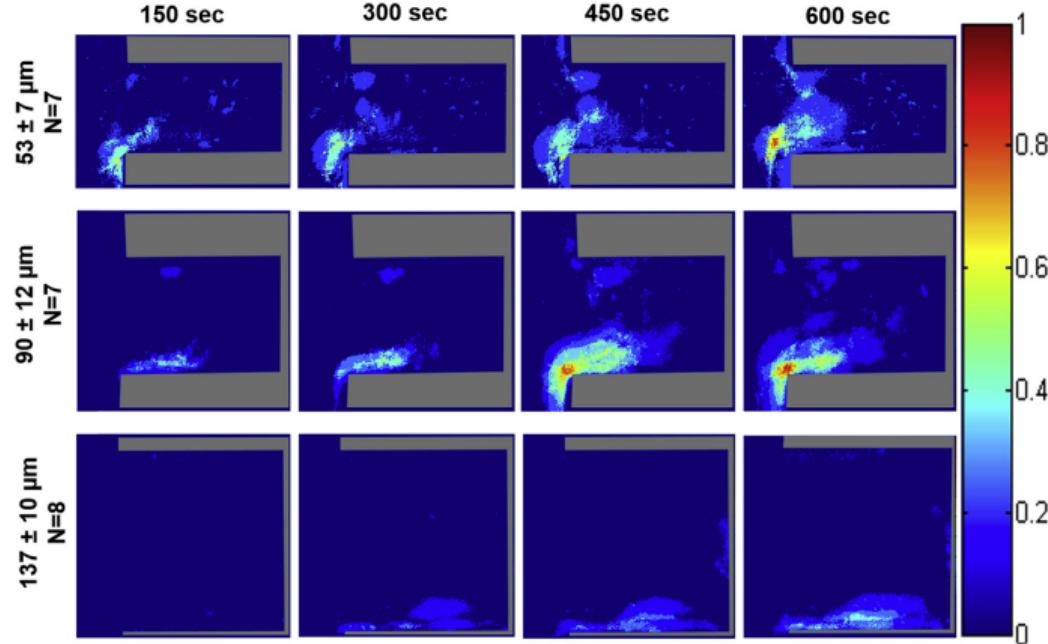


Рис. 7: “Интенсивность” прилипания тромбоцитов к стенке;  $\dot{\gamma} = 1000 \text{ c}^{-1}$ , разная ширина.

# Каверна (различные постановки)

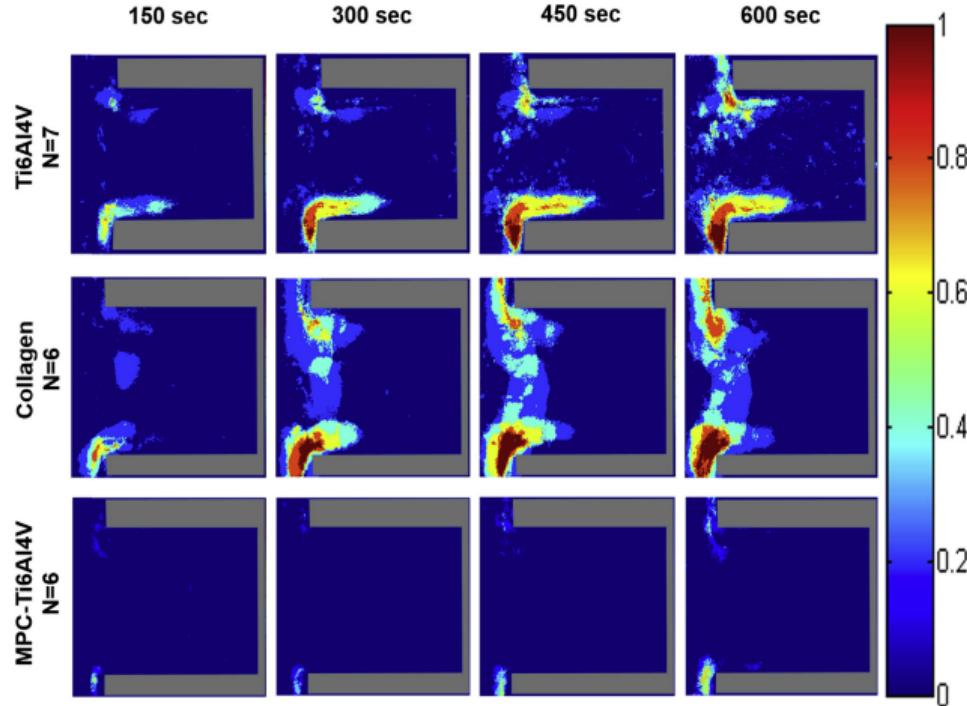


Рис. 8: “Интенсивность” прилипания тромбоцитов к стенке;  $\dot{\gamma} = 400 \text{ с}^{-1}$ , разный материал, ширина — 90 мкм.

# Каверна (различные постановки)

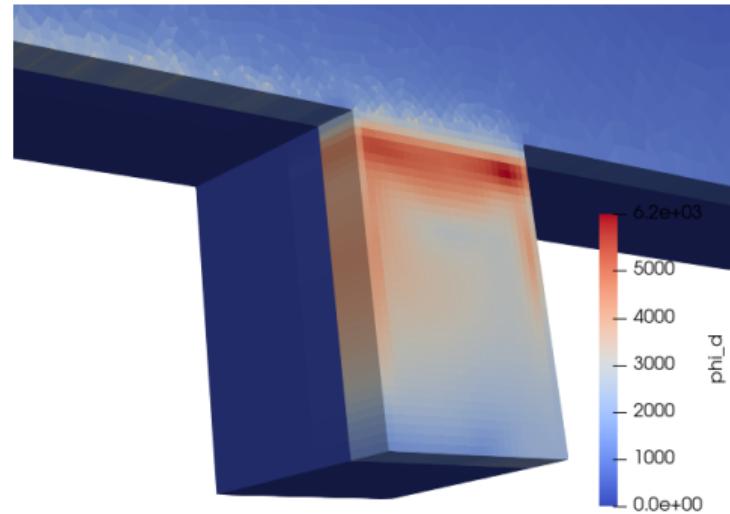
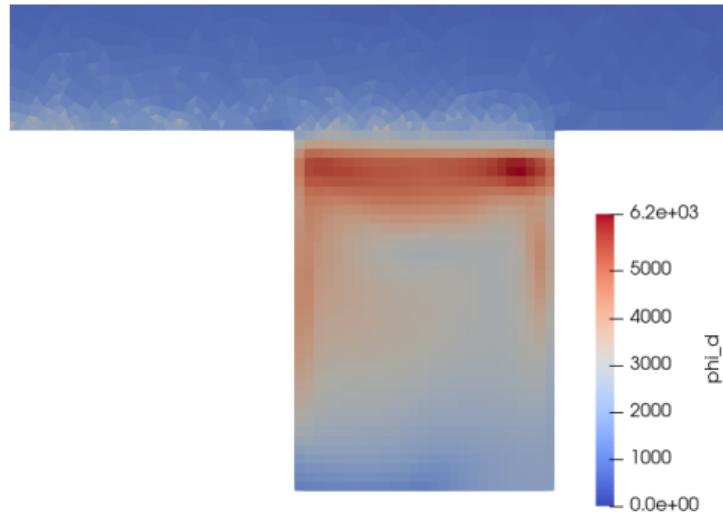


Рис. 9: Результаты текущей модели на одном из тестов с трёхмерной каверной.

# 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.