

На правах рукописи

Рухленко Алексей Сергеевич

**Математическое моделирование процессов
тромбообразования в интенсивных потоках
крови**

Специальность 05.13.18 – Математическое моделирование, численные
методы и комплексы программ

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата физико-математических наук

Долгопрудный – 2013

Работа выполнена на кафедре физики живых систем
Московского физико-технического института
(государственного университета)

Научный руководитель:

доктор физико-математических наук, профессор

Гурия Георгий Теодорович

Официальные оппоненты:

Лобанов Алексей Иванович, доктор физико-математических наук,
профессор, кафедра вычислительной математики МФТИ, профессор

Мухин Сергей Иванович, доктор физико-математических наук, профессор,
кафедра вычислительных методов факультета ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова,
профессор

Ведущая организация:

Институт прикладной математики им. М.В. Келдыша Российской академии
наук

Защита состоится «_____» _____ 2013 г. в _____ часов на заседании
диссертационного совета Д 212.156.05 при Московском физико-техническом
институте (государственном университете) по адресу: 141700, Московская
область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9, ауд. 903 КПМ

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке МФТИ (ГУ).

Автореферат разослан «_____» _____ 2013 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Федько О.С.

Общая характеристика работы

Актуальность работы. Математическое моделирование процессов свертывания крови представляется крайне важной задачей в связи с поиском путей диагностики и лечения широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний¹.

Поведение системы свертывания в бесконвективных условиях и условиях медленного кровотока (при значениях числа Рейнольдса $Re \ll 1$) исследовано достаточно подробно². Математическое моделирование процессов свертывания крови в интенсивных течениях ($Re > 10$) до настоящего времени ограничивалось исследованием поведения системы свертывания в прямооточных сосудах³.

В то же время известно, что процессы тромбообразования в крупных жизненно важных кровеносных сосудах, как правило, имеют место в стенозированных, содержащих локальные сужения, сосудах. Стенозирование в каком-либо артериальном сосуде зачастую является результатом формирования в нем атеросклеротических бляшек. Разрыв атеросклеротических бляшек при интенсификации внутрисосудистого течения также как и изменение проницаемости покрывающих бляшки фиброзных капсул с неизбежностью влечет за собой попадание в кровоток веществ, активирующих процессы свертывания крови. Исследование указанного круга проблем методами математического моделирования и вычислительного эксперимента представляется актуальной задачей.

В настоящей работе рассматривается математическая модель, учитывающая влияние характера внутрисосудистого течения в склерозированных сосудах на увеличение проницаемости сосудистых стенок. В частности, речь идет об управлении граничными условиями на стенках сосуда потоком внутри со-

¹Компьютерные модели и прогресс медицины / Под. ред. О.М. Белоцерковского и А.С. Холодова. М.:Наука, 2001

²А.Л. Чуличков, А.В. Николаев, А.И. Лобанов, Г.Т. Гурия // Мат. мод. 12, 76–95 (2000); А.П. Гузевых, А.И. Лобанов, Г.Т. Гурия // Мат. мод. 12, 39–60 (2000)

³G.Th. Guria, M.A. Herrero, K.E. Zlobina // J. Eng. Math. 66, 293–310 (2010)

суда. При этом в центре внимания оказываются процессы гидродинамической активации внутрисосудистого тромбообразования, в ходе которых формируются сгустки со сложной структурой границы раздела фаз, в том числе имеющие нитевидную форму.

Цель и задачи исследования. Основной целью настоящей работы является разработка математической модели, описывающей развитие процессов свертывания крови в интенсивных течениях в стенозированных сосудах и исследование на основании разработанной модели характерных сценариев тромбообразования численными методами.

В соответствии с этим были поставлены следующие задачи:

1. Разработать математическую модель процессов активации свертывания крови в стенозированных сосудах, проницаемость стенок которых регулируется особенностями внутрисосудистого течения.
2. Адаптировать методы построения неструктурированных сеток для исследования процессов тромбообразования в течениях с нетривиальной топологией и разработать комплекс программ для проведения вычислительных экспериментов.
3. Исследовать условия пороговой гидродинамической активации системы свертывания крови в стенозированных сосудах и построить параметрические диаграммы устойчивости жидкого состояния крови.
4. Исследовать типичные сценарии локализованного и делокализованного развития процессов тромбообразования в интенсивных течениях.

Основные положения выносимые на защиту отображены в основных результатах и выводах диссертации, приведенных в конце автореферата.

Научная новизна и практическая значимость работы. В работе предложена новая постановка задачи о внутрисосудистой активации процессов тромбообразования в результате изменения проницаемости сосудистых стенок при интенсификации течения крови.

На основе скейлингового подхода к динамике фибриновых полимер-

ных цепей⁴ и асимптотических методов сращивания⁵, впервые проведено комплексное исследование механизмов формирования рыхлых фибриновых структур, лишенных четкой границы раздела фаз, с применением современной технологии математического моделирования и вычислительного эксперимента.

Обнаружено, что в интенсивных течениях процессы нуклеации и роста фибриновых сгустков существенным образом зависят от топологии течения крови. Показано, что учет этого обстоятельства возможен, если численное исследование задачи проводится на неструктурированной сетке, учитывающей топологическую структуру течения. Благодаря разработке программного комплекса, впервые открылась возможность определять пороговые значения параметров, при которых имеет место формирование флотирующих в потоке крови рыхлых фибриновых структур в виде нитей и своеобразных кос.

Результаты работы позволяют существенно расширить представления о механизмах активации системы свертывания в реальных интенсивных течениях крови. В частности, они свидетельствуют в пользу необходимости критического пересмотра показаний к операциям эндоваскулярной хирургии, в том числе и к операциям стентирования. Делается вывод, что тромботическая опасность небольших атеросклеротических бляшек, перекрывающих менее 50% просвета сосуда, в настоящее время сильно недооценивается.

В результате проведенной работы удалось установить, что фибриновые нитевидные структуры, детектируемые экспериментально с помощью ультразвуковых методов в окрестности атеросклеротических бляшек, могут рассматриваться в качестве *ранних предвестников* развития макроскопических тромботических процессов, угрожающих окклюзией сосуда или формированием эмболов.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на следующих конференциях и семинарах: научных школах “Нелинейные волны – 2010”

⁴де Жен, П. *Идеи скейлинга в физике полимеров* (Мир, Москва, 1982)

⁵Найфэ, А. Х. *Методы возмущений* (Мир, Москва, 1976)

и “Нелинейные волны – 2012”, Нижний Новгород, Россия; 15-ой международной Пущинской школе-конференции молодых ученых “Биология – наука XXI века”, Пущино, 2011; международной научной конференции “Современные проблемы математики и ее приложения в естественных науках и информационных технологиях”, Харьков, 2011; 1-ой международной конференции “Модели инновационного развития фармацевтической и медицинской промышленности на базе интеграции университетской науки и индустрии”, Долгопрудный, 2011; 54-ой научной конференции МФТИ, Долгопрудный 2011; 19-ой международной конференции “Математика. Компьютер. Образование”, Дубна, 2012; XVIth Research Workshop “Nucleation Theory and Applications”, Дубна, 2012; International Conference “Instabilities and Control of Excitable Networks: From macro- to nano-systems”, Долгопрудный, 2012; International Workshop “Diffusion, Stress, Segregation and Reactions”, Черкассы – Киев, 2012; IV Съезде биофизиков России, Нижний Новгород, 2012; Шестой Всероссийской конференции “Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии” (с международным участием), Москва, 2013; семинарах лаборатории криобиофизики клеток крови и лаборатории математического моделирования биологических процессов Гематологического научного центра (Москва, 2011-2013); семинарах кафедры физики живых систем МФТИ (Москва, 2012-2013); научном семинаре Института Системной Биологии СПб (Москва, 2012); научном семинаре Института прикладной математики им. М.В. Келдыша РАН (Москва, 2012); научном семинаре факультета ВМК МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, 2012).

Публикации. Материалы диссертации опубликованы в 12 печатных работах, из них 2 статьи в журналах, входящих в перечень ВАК [1, 2].

Личный вклад автора. Как содержание диссертации, так и основные положения, выносимые на защиту, отражают личный вклад автора в опубликованные по теме диссертации работы. Все представленные в диссертации результаты получены лично автором.

Структура и объем диссертации. Работа состоит из введения, ше-

сти глав основного текста, заключения, четырех приложений и списка цитируемой литературы. Работа содержит 148 страниц текста, 18 рисунков и 1 таблицу. Библиография включает 271 наименование.

Содержание работы

Во Введении формулируется цель и задачи исследования, обосновывается их актуальность.

Глава I представляет собой обзор публикаций и состоит из пяти частей. В первой части даются общие представления о системе свертывания крови. Во второй части обсуждаются известные математические модели системы свертывания крови. В третьей части представлен краткий обзор математических моделей реологии полимерных расплавов и обсуждается применимость существующих моделей для описания свойств фибриновой полимерной сети. В четвертой части представлен краткий обзор численных методов, используемых при математическом моделировании химических реакций, развивающихся на фоне гидродинамических течений⁶.

В пятой части главы I подводятся итоги обзора литературных источников, обсуждаются ограничения, свойственные проанализированным моделям и их релевантность процессам свертывания в интенсивных течениях. В частности, анализ представленных в обзоре литературы современных математических моделей системы свертывания показал, что в настоящее время ни одна из них не пригодна для корректного описания процессов свертывания крови в интенсивных ($Re \sim 100$) течениях. Ряд предположений, на которых базируются развитые до настоящей работы модели, не всегда выполняется в системах с интенсивным массопереносом. А именно:

- Допущение о том, что поток крови не может существенно влиять на скорость поступления прокоагулологических факторов в сосуд из окружающей ткани, на самом деле, справедливо далеко не всегда, а только при низких значениях пристеночного касательного напряжения ($\ll 1$ дин/см²).

⁶В.Г. Левич. Физико-химическая гидродинамика М.:ФИЗМАТГИЗ, 1959; Д.А. Франк-Каменецкий. Диффузия и теплопередача в химической кинетике М.:Изд-во АН СССР, 1947

- В развитых ранее подходах не принималось во внимание, что в потоках крови могут формироваться совершенно различные по плотности и проницаемости для потока фибриновые структуры. Наиболее часто полагалось, что сгусток крови должен все время иметь четкую границу раздела фаз (т.е. что сгусток является всегда со́лидным). В рамках других подходов полагалось, что образующиеся в потоках крови сгустки (в том числе и микросгустки) вовсе не изменяют течения. Однако, как показали недавние экспериментальные работы⁷, в интенсивных течениях наблюдается широкий спектр фибриновых структур с разной степенью пространственной структурированности: от “метели” дисперсных микросгустков до флотирующих структур и плотных со́лидных макроскопических сгустков, механизмы формирования которых заслуживают тщательного физико-математического изучения.

Численным методам, использованным ранее для исследования процессов свертывания крови, свойственны определенные ограничения. Так, численные расчеты проводились на равномерных сетках. В то же время при моделировании процессов свертывания в интенсивных течениях возникает необходимость построения численных сеток, в которых размер ячеек определяется топологией самого течения. Это особенно важно, когда речь идет о возможном образовании вторичных течений, в частности, о формировании застойных зон. Дело в том, что в определенных областях таких зон локально могут складываться наиболее благоприятные условия для нуклеации процессов полимеризации фибрина. Это приводит к необходимости построения сеток, в которых размер ячеек в такого рода областях должен соответствующим образом измельчаться.

В **Главе II** сформулирована математическая модель плазменного звена системы свертывания крови, учитывающая влияние потока крови на проницаемость сосудистых стенок и пригодная для феноменологического описания

⁷S.G. Uzlova, K.G. Guria, G.Th. Guria // Philos Trans R Soc A 366, 3649–3661 (2008); С.Г. Узлова, К.Г. Гурия, А.А. Шевелев, С.А. Васильев, Г.Т. Гурия // Бюлл. ИЦССХ 9, 55–64 (2008)

процессов тромбообразования в интенсивных течениях. Явный учет влияния тромбоцитарного звена системы свертывания крови на процессы тромбообразования в рамках настоящей работы не производился⁸. Кровь полагалась вязкой ньютоновской жидкостью с кинематической вязкостью ν и плотностью ρ . Задача о пороговой активации внутрисосудистого тромбообразования в стенозированных сосудах исследовалась в двумерном (2D) приближении, при этом стенки сосуда полагались недеформируемыми. Атеросклеротическая бляшка, вызывающие стенозирование, аппроксимировалась препятствием на нижней стенке сосуда Γ_- гауссовой формы:

$$y = L_y(1 - s)e^{-\frac{x^2}{2d^2}}, \quad (1)$$

где ось x полагалась направленной вдоль сосуда, ось y — поперек, параметр L_y отображает поперечный размер сосуда, s отражает свободный просвет сосуда в месте максимального перекрытия сосуда бляшкой, а d — продольный размер бляшки.

Система уравнений, описывающих динамику процессов тромбообразования, выглядят следующим образом:

$$\frac{\partial \vec{V}}{\partial t} + (\vec{V}, \vec{\nabla}) \vec{V} = -\frac{1}{\rho} \vec{\nabla} p + \nu \nabla^2 \vec{V} - \alpha_p(M_1, M_2) \cdot \nu \vec{V} \quad (2)$$

$$(\vec{\nabla}, \vec{V}) = 0, \quad (3)$$

$$\frac{\partial u}{\partial t} = -k_d u + D_u \nabla^2 u - (\vec{V}, \vec{\nabla}) u, \quad (4)$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = k_u u + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \chi_1 \theta - \gamma \theta \varphi + D_\theta \nabla^2 \theta - (\vec{V}, \vec{\nabla}) \theta, \quad (5)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \beta \theta \left(1 - \frac{\varphi}{c}\right) \left(1 + \left(\frac{\varphi}{\varphi_0}\right)^2\right) - \chi_2 \varphi + D_\varphi \nabla^2 \varphi - (\vec{V}, \vec{\nabla}) \varphi, \quad (6)$$

$$\frac{\partial F_g}{\partial t} = -k_g F_g \theta - \epsilon_g (F_g - F_g^0) + D_g \nabla^2 F_g - (\vec{V}, \vec{\nabla}) F_g, \quad (7)$$

$$\frac{\partial M_1}{\partial t} = k_g F_g \theta - k_r M_1 + D_f(M_1, M_2) \cdot \nabla^2 M_1 - b_p(M_1, M_2) \cdot (\vec{V}, \vec{\nabla}) M_1, \quad (8)$$

$$\frac{\partial M_2}{\partial t} = k_g F_g \theta + 4k_p(M_2 + M_1)^2 - \frac{k_b}{3} \left(\frac{M_2^2}{M_1} - M_1\right) - k_r M_2 +$$

⁸Область применимости этого упрощения анализируется в разделе 1.1 и в приложении 2.3. Ограничения модели, представленной в настоящей работе, подробно обсуждаются в конце диссертации.

$$+ D_f(M_1, M_2) \cdot \nabla^2 M_2 - b_p(M_1, M_2) \cdot (\vec{V}, \vec{\nabla}) M_2. \quad (9)$$

Здесь \vec{V} — скорость потока, p — давление, u — внутрисосудистая концентрация первичного прокоагулянта, который проникает в сосуд из окружающей ткани, в которой он образуется вследствие развития в ней патологических процессов, θ и φ — концентрации тромбина и феноменологического ингибитора свертывания, F_g — концентрация фибриногена, M_1 и M_2 — первый и второй моменты распределения полимеров фибрина, которые выражаются через концентрации k -меров c_k следующим образом:

$$M_n = \sum_{k=1}^{\infty} k^n c_k, \quad n = 1, 2. \quad (10)$$

Общее количество мономерных молекул фибрина во всех полимерных формах в выделенном элементе объема пропорционально M_1 , а среднее⁹ количество мономерных звеньев в полимерных клубках N_w равно $N_w = M_2/M_1$. Полагалось, что гель способен формироваться, лишь когда величина N_w превышает определенное пороговое значение N_w^{pol} , которое соответствует ситуации касания полимерными клубками друг друга¹⁰. По мере дальнейшего роста N_w гель загустевает, т.е. подвижность отдельных полимерных цепей (описываемая коэффициентами D_f и b_p) падает. Величина N_w^{pol} оценивалась исходя из предположений, что фибрин-полимерные клубки ведут себя как гауссовы, а их нуклеация происходит на примесях¹¹. Из этих соображений в работе получено выражение:

$$N_w^{pol} \equiv \frac{1}{n_0^{2/3} l_0^2 K} \quad (11)$$

где K — количество мономеров, составляющих куновский сегмент, l_0 — размер мономера фибрина, а n_0 — концентрация примесей.

Уравнения (2)-(3) описывают распределение полей скоростей и давлений в течении крови. Член α_p в уравнении (2) отражает фильтрационное сопротивление формирующегося фибринового геля. Используя скейлинговый⁴ подход

⁹ в физике полимеров используется термин “средневесовое”

¹⁰ Фактически, речь идет о формировании полуразбавленного раствора, см.⁴

¹¹ Иными словами, полагалось, что в системе доминирует гетерогенная нуклеация. При этом в качестве таких примесей, по-видимому, выступают фосфолипиды, см. З.С. Баркаган, А.П. Момот. Основы диагностики нарушений гемостаза М.:Ньюдиамед, 1999

к оценке характерного размера ячейки в полуразбавленном растворе, для коэффициента фильтрационного сопротивления α_p было получено следующее выражение:

$$\alpha_p(M_1, M_2) = \begin{cases} 0, & N_w < N_w^{pol} \\ k_{num} N_a^2 M_1^2 K^2 l_0^4, & N_w \geq N_w^{pol} \end{cases} \quad (12)$$

где k_{num} — коэффициент пересчета размерностей длины, N_a — число Авогадро.

Уравнение (4) описывает деградацию в кровотоке первичных прокоагулянтов, поступающих в сосуд из окружающей ткани³. Уравнения (5)-(6) описывают кинетику реакций каскада свертывания (система “активатор–ингибитор”¹²). Кинетика концентрации фибриногена описывается уравнением (7).

Процессы полимеризации, фрагментации и деградации системы мономеров, олигомеров и полимеров фибрина описываются уравнениями (8)-(9)¹³.

При $N_w > N_w^{pol}$, вследствие переплетения полимерных цепей между собой, массоперенос полимерных молекул существенно замедляется, но не прекращается вовсе. Степень их подвижности характеризуется коэффициентом диффузии моментов фибрина, для последнего в работе использовалось следующее аппроксимационное выражение:

$$D_f = D \cdot \frac{1}{N_w} \cdot \frac{1}{1 + N_w/N_w^{pol}}, \quad (13)$$

дающее в пределе малых N_w зависимость, соответствующую свободному движению полностью протекаемых полимерных клубков, а в пределе больших N_w — зависимость, хорошо известную в теории репаций⁴. Неполное увлечение полимерных цепей потоком учитывалось с помощью введения в уравнения (8)-(9) коэффициента увлечения моментов потоком b_p . Величина b_p была оценена на основании известного соотношения Эйнштейна о взаимосвязи коэффициентов подвижности и диффузии:

$$b_p = \frac{1}{1 + N_w/N_w^{pol}}, \quad (14)$$

¹²Ф.И. Атауллаханов, Г.Т. Гурия, А.Ю. Сафрошкина // Биофизика 39, 97–104 (1994)

¹³G.Th. Guria, M.A. Herrero, K.E. Zlobina // Discr Cont Dyn Syst A 25, 175–194 (2009)

Попадание первичных прокоагулологических факторов (первичных прокоагулянтов) в кровоток из окружающей сосуд ткани описывалось следующим граничным условием на стенке сосуда Γ_- :

$$-D \frac{\partial u}{\partial \vec{n}} \Big|_{\Gamma_-} = \mu(|\gamma_{sh}|) (u_0 - u|_{\Gamma_-}) \quad (15)$$

где u_0 — концентрация первичных прокоагулянтов в ткани непосредственно у стенки сосуда, а μ — проницаемость стенки сосуда для первичных прокоагулянтов, зависящая от абсолютной величины касательного напряжения $|\gamma_{sh}|$. Зависимость $\mu(|\gamma_{sh}|)$ аппроксимировалась кусочно-линейной функцией:

$$\mu = \begin{cases} \mu_1, & |\gamma_{sh}| \leq \gamma_1, \\ \frac{|\gamma_{sh}| - \gamma_1}{\gamma_2 - \gamma_1} (\mu_2 - \mu_1) + \mu_1, & \gamma_1 < |\gamma_{sh}| < \gamma_2, \\ \mu_2, & |\gamma_{sh}| \geq \gamma_2. \end{cases} \quad (16)$$

Было проведено обезразмеривание системы и определено число управляющих параметров задачи.

В **Главе III** описаны **численные методы**, использованные при исследовании системы.

Дискретизация уравнений на численной сетке проводилась с помощью метода конечных объемов¹⁴. При этом, существенно неравномерные неструктурированные сетки строились с помощью программы SALOME. Спецификой численного исследования была необходимость разрешения тонких, как правило, пограничных слоев, в которых могли иметь место большие концентрационные градиенты химических веществ⁶. Такие пограничные слои в ходе численных расчетов действительно были выявлены. Они наблюдались не только в пристеночной области, но и в окрестности сепаратис, разделяющих области пролетных и кольцевых траекторий жидких частиц. С целью эффективного описания явлений в этих областях, для расчетов строились сетки, состоящие как из треугольников, так и из четырехугольников, при этом размер ячеек различался на 2-3 порядка (см. рис. 1).

¹⁴Patankar, S. V. *Numerical Heat Transfer and Fluid Flow* (Taylor & Francis, 1980)

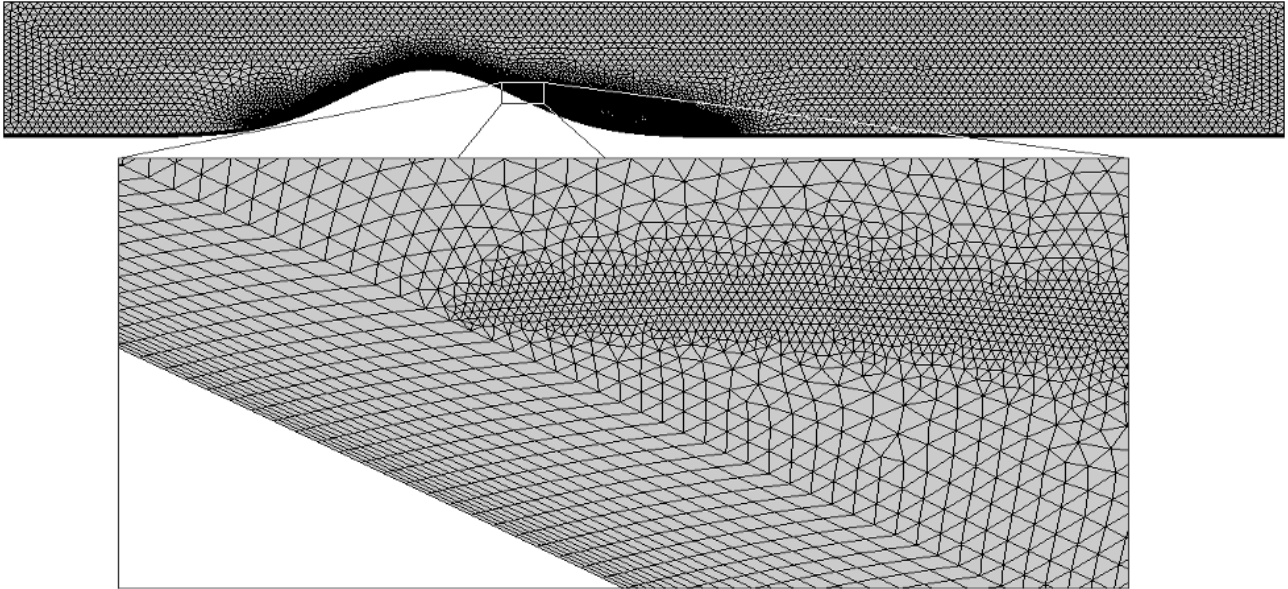


Рис. 1. Пример сетки, использованной для численных расчетов

Течение во все моменты времени полагалось установившимся¹⁵. Для решения уравнений (2)-(3) использовалась модификация алгоритма SIMPLE¹⁴. В исследованном диапазоне параметров эффектов турбулизации потока обнаружено не было.

Для исследования процессов свертывания крови в рамках сформулированной математической модели (уравнения (2)-(3)) использовался метод расщепления по физическим процессам¹⁶. На первом полушаге по неявной схеме рассчитывались процессы конвективного и диффузионного массопереноса, а на втором — химические реакции.

Метод расчета процессов конвекции в уравнениях (4)-(9) был отобран на основе пробных испытаний различных схем. Различные варианты нелинейных схем (такие как TVD-схемы¹⁷, NVA-схемы¹⁸ и др.) показали плохую сходимость на использованных в работе сетках, в то время как метод дифференцирования с разностями против потока сходился с удовлетворительной скоростью. Поэтому выбор был остановлен на последнем методе. При исполь-

¹⁵Справедливость этого приближения оправдывается тем, что скорость автоволны свертывания гораздо меньше скорости звука в среде, а, следовательно, процессы установления давлений в системе протекают гораздо быстрее, чем процессы полимеризации фибрина.

¹⁶Р.П. Федоренко. Введение в вычислительную физику М.:Издательство МФТИ, 1994; А.И. Лобанов, Т.К. Старожилова, Г.Т. Гурия // Мат. мод. 9, 83–95 (1997)

¹⁷Б. Оран, Д. Борис. Численное моделирование реагирующих потоков М.:Мир, 1990

¹⁸Jasak, H. PhD Thesis, Imperial College, London (1996)

зовании метода дифференцирования с разностями против потока представлялось важным следить за вкладом численной диффузии. Сделать численную диффузию, свойственную вычислительной схеме во всех элементах расчетной области меньше физической, к сожалению, не всегда удавалось. Однако, путем локального измельчения сетки удалось добиться, чтобы численная диффузия была сравнима с физической по крайней мере в областях нуклеации и первичного роста фибриновых сгустков. Это дало возможность корректно оценивать пороги локальной активации процессов внутрисосудистого тромбообразования и исследовать ранние этапы их развития.

Для расчета процессов диффузии применялся алгоритм второго порядка точности с центральными разностями. Для коррекции ошибок, вызванных неортогональностью сетки, применялась специальная процедура коррекции, т.н. “over-relaxed correction”¹⁸.

Полученные в результате численной дискретизации системы линейных уравнений решались с помощью метода бисопряженных градиентов, для preconditionирования использовалось неполное LU-разложение¹⁹.

Решение обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих кинетику протекания химических реакций, находилось с использованием методов дифференцирования назад¹⁷.

В **Главе IV** описываются результаты исследования условий пороговой активации процессов внутрисосудистого тромбообразования. Показано, что в отличие от ситуации, имеющей место в медленных течениях², в интенсивных течениях активация плазменного звена гемостаза, сопровождающаяся внутрисосудистым тромбообразованием, возможна не только при замедлении кровотока, но и при его интенсификации.

На рисунке 2 представлена параметрическая диаграмма режимов системы в координатах $(Re, \tilde{\mu}_2)$. Здесь Re — число Рейнольдса, а $\tilde{\mu}_2$ — безразмерный параметр, отражающий концентрацию первичных прокоагулянтов в ткани непосредственно у стенки сосуда:

¹⁹Y. Saad. Iterative Methods for Sparse Linear Systems (SIAM, 2003), 2nd edn

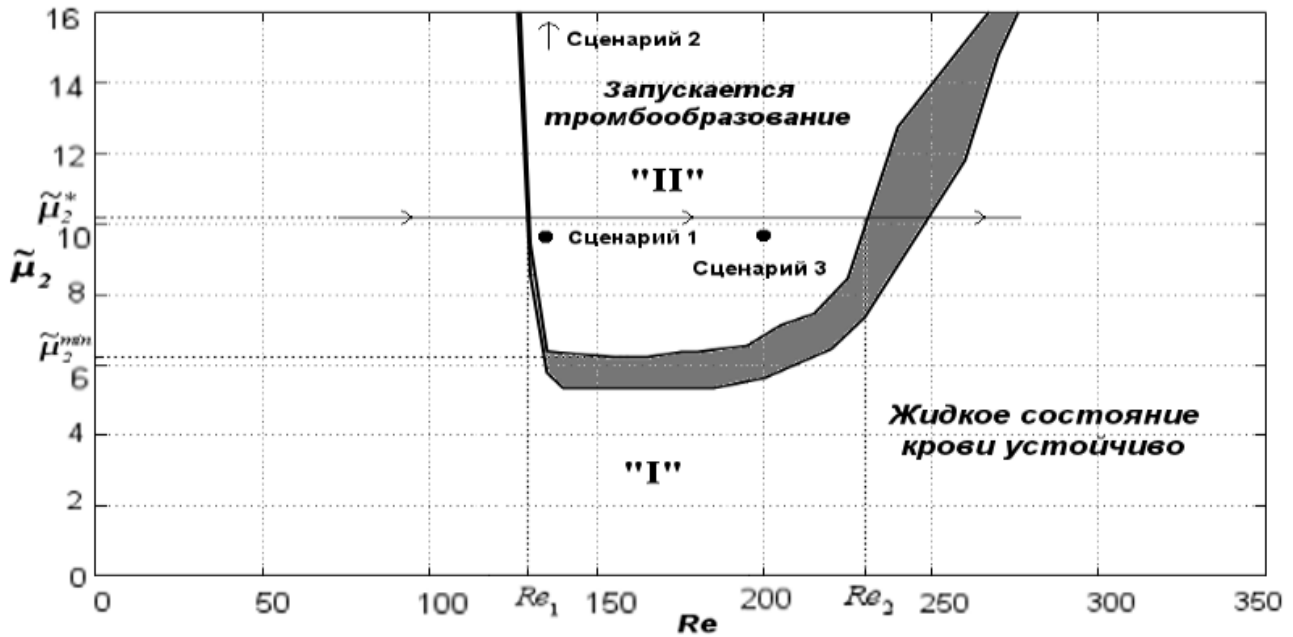


Рис. 2. Параметрическая диаграмма. Диаграмма отображает, при каких величинах интенсивности впрыска активирующих веществ (величина $\tilde{\mu}_2$) и каких скоростях потока (Re) имеет место пороговая активация системы свертывания. Область параметров, в которой жидкое состояние крови устойчиво (зона "I"), и область, в которой имеет место запуск процессов тромбообразования (зона "II"), разделены серой зоной, исследование которой затруднено. Параметры расчета: $s = 0.5$, $d = 0.5$ см.

$$\tilde{\mu}_2 = \mu_2 u_0 \cdot \frac{k_u}{L_y (\alpha - \chi_1)^2 \theta_0} \quad (17)$$

Как видно из рисунка 2, если $\tilde{\mu}_2$ достаточно мало, активации процессов тромбообразования не должно иметь место ни при каком значении числа Рейнольдса. Если же величина параметра $\tilde{\mu}_2$ больше определенного минимального значения $\tilde{\mu}_2^{min}$ (например, $\tilde{\mu}_2 = \tilde{\mu}_2^*$, см. рис. 2), то существует сразу два порога гидродинамической активации системы свертывания: нижний (Re_1 для $\tilde{\mu}_2 = \tilde{\mu}_2^*$) и верхний (Re_2 для $\tilde{\mu}_2 = \tilde{\mu}_2^*$). Если скорость потока достаточно мала ($Re < Re_1$), то на всей поверхности бляшки выполняется условие $|\gamma_{sh}| < \gamma_1$, показывающее что прокоагулогические факторы в такой ситуации практически не инфильтруются в кровоток. При увеличении скорости потока изображающая точка на диаграмме со временем перейдет в зону "II" (т.е. пересечет границу устойчивости жидкого состояния крови, см. рис. 2), то есть процессы тромбообразования должны активироваться. Если же скорость потока станет достаточно большой ($Re > Re_2$), то процессы конвективного сноса

веществ станут доминировать над автокаталитическими процессами наработки факторов свертывания. Макроскопическое тромбообразование при этом не запускается. Такого рода режимы можно ассоциировать с бессимптомными разрывами атеросклеротических бляшек.

Для ряда точек, принадлежащих области “II” (см. рис. 2), удалось вычислить время ожидания запуска процессов гелеобразования T^* . Оказалось, что для всякого фиксированного числа Рейнольдса (Re) T^* изменяется в соответствии с асимптотическим соотношением:

$$(\tilde{\mu}_2 - \tilde{\mu}_2^{crit})T^{*3} = C_1 = const, \quad (18)$$

Кроме того, оказалось, что для случаев, когда изображающая точка системы принадлежит области “II”, при приближении к левой границе области “II” при фиксированном $\tilde{\mu}_2$ справедливо:

$$(Re - Re_{crit})T^{*3} = C_2 = const \quad (19)$$

Из выражений (18) и (19) следует, что время запуска процессов гелеобразования степенным образом возрастает при приближении к границе устойчивости жидкого состояния крови. Этот вывод, помимо прочего, представляет интерес в свете общей теории фазовых переходов первого рода, в которой были получены схожие скейлинговые соотношения, связывающие степень пересыщения системы (т.е. ее метастабильности) и скорость образования в ней закритических зародышей (т.е. скорость нуклеации) новой фазы²⁰.

В работе специально уделено внимание исследованию влияния геометрических параметров бляшки на пороговую активацию системы свертывания крови. Для этого, при фиксированном $\tilde{\mu}_2$ было проведено сканирование плоскости (Re, s, \tilde{d}) , где $\tilde{d} = d/L_y$ (см. формулу (1)).

Оказалось, что в пространстве параметров (Re, s, \tilde{d}) области, в которых жидкое состояние крови устойчиво (зона “I”) и области, в которых имеет место запуск процессов тромбообразования (зона “II”), разделены седлообразной поверхностью. Три сечения этой поверхности плоскостями $\tilde{d} = const$ приведены на рисунке 3.

²⁰I.M. Lifshitz, V.V. Slyozov // J. Phys. Chem. Solids 19, 35–50 (1961); V.V. Slezov. Kinetics of First-Order Phase Transitions (John Wiley & Sons, 2009)

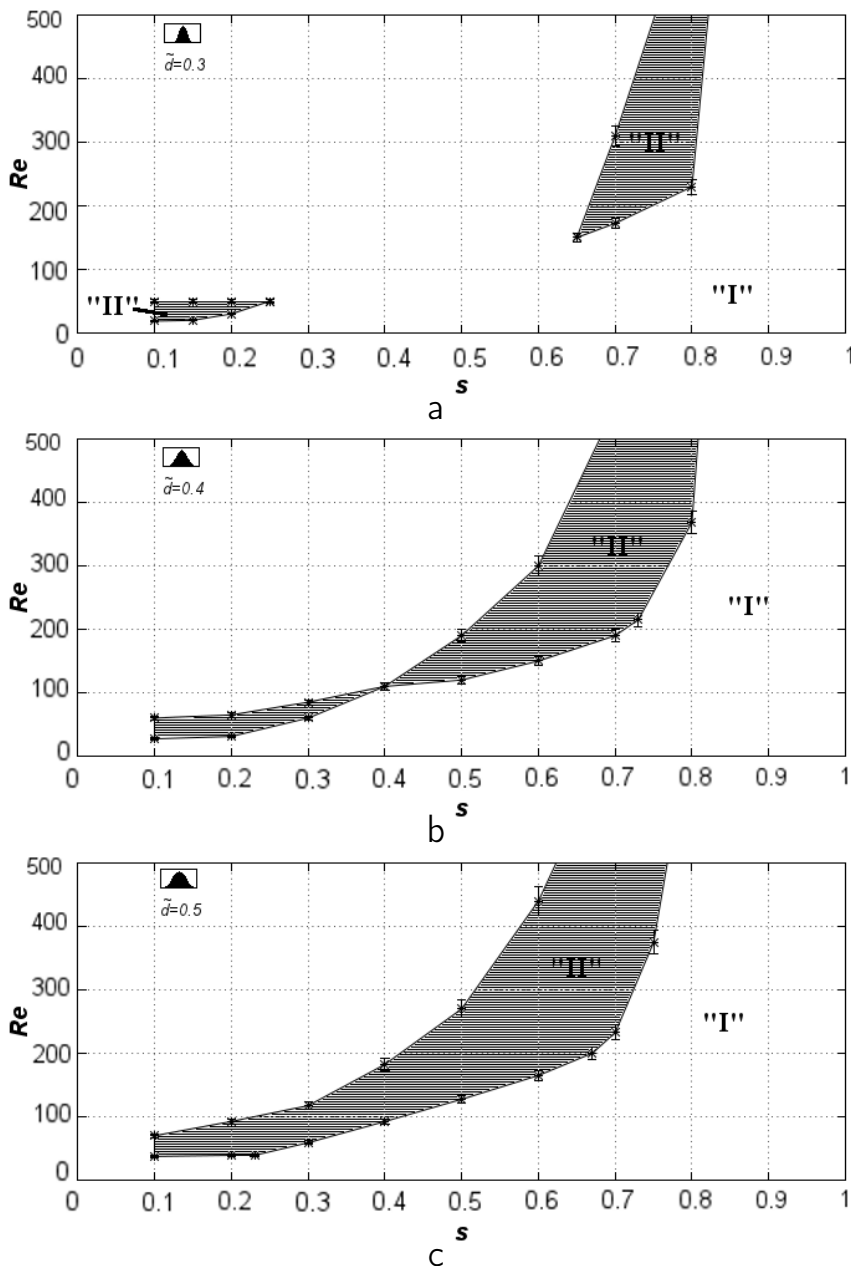


Рис. 3. Сечения поверхности потери устойчивости жидкого состояния крови плоскостями $\tilde{d} = const$ в пространстве (s, Re, \tilde{d}) . Зона "I" отвечают устойчивому жидкому состоянию крови, зона "II" (обозначена на рисунке штриховкой) — запуску процессов тромбообразования. а — $\tilde{d} = 0.3$, б — $\tilde{d} = 0.4$, в — $\tilde{d} = 0.5$. Плоскость $\tilde{d} = 0.4$ проходит через седловую точку. Расчет проводился при $\tilde{\mu}_2 = 19$.

Если же бляшка достаточно пологая ($\tilde{d} > \tilde{d}_{saddle}$), зона "II" — односвязна.

Стоит заметить, что как и в случае узких, так и в случае пологих бляшек,

²¹При этом зона "II" является двусвязной

Сечение пространства (Re, s, \tilde{d}) плоскостью $\tilde{d} = \tilde{d}_{saddle} = 0.4$ проходит через седловую точку поверхности, разграничивающей зоны "I" и "II". Из рисунка 3 видно, что если атеросклеротическая бляшка достаточно узкая (а именно, если $\tilde{d} < \tilde{d}_{saddle}$), то существует целый интервал значений степени перекрытия просвета сосуда (s), в котором макроскопическое тромбообразование не запускается (см. рисунок 3а)²¹. В этом случае запуск макроскопического тром-

бообразования возможен либо для достаточно малых бляшек ($s \approx 0.8 \dots 0.6$) либо для бляшек, практически перекрывающих сосуд ($s \approx$

диапазон гидродинамических параметров, при котором имеет место запуск процессов тромбообразования, значительно шире для небольших бляшек, чем для бляшек, практически перекрывающих сосуд. Это дает основания предположить, что, при прочих равных условиях, с точки зрения активации плазменного звена системы свертывания крови именно небольшие (в указанном выше смысле) бляшки могут представлять наибольшую опасность.

В **Главе V** описано несколько найденных численно характерных сценариев развития процессов тромбообразования.

В ряде случаев процессы формирования макроскопических сгустков в рассматриваемой системе не запускаются, в то время как имеет место формирование мелкодисперсных сгустков фибрина (*микросгустков*). При наличии застойной зоны микросгустки в основном скапливаются в ее окрестности. При этом в результате численных расчетов удалось установить, что в застойной зоне имеют место два локальных максимума концентрации молекул фибрина (M_1 и M_2).

В тех случаях, когда в системе наблюдался запуск процессов макроскопического тромбообразования, зародышеобразование новой фазы (полимерного геля) всегда стартовало из окрестностей одного из этих локальных максимумов. А именно — нуклеация всегда происходила в окрестности точки соприкосновения сепаратрисы с границей (*reattachment point*, см. рис. 4а). Вслед за нуклеацией, как показали численные расчеты, всегда наступала стадия формирования нитевидной фибриновой структуры, растущей вдоль сепаратрисы, разделяющей пролетные и кольцевые траектории движения жидких частиц (см. рис. 4б). Рост этой нитевидной структуры происходил за счет налипания на нее движущихся в потоке фибриновых микросгустков. После появления макроскопической фибриновой нити дальнейшие события, в зависимости от конкретных параметров задачи, могли развиваться следующими способами:

1. Рост нитевидной структуры вдоль сепаратрисы в определенный момент сменялся ее заворачиванием в зоне возвратного течения в клубок, после чего имело место полное желирование в застойной зоне. В итоге формиро-

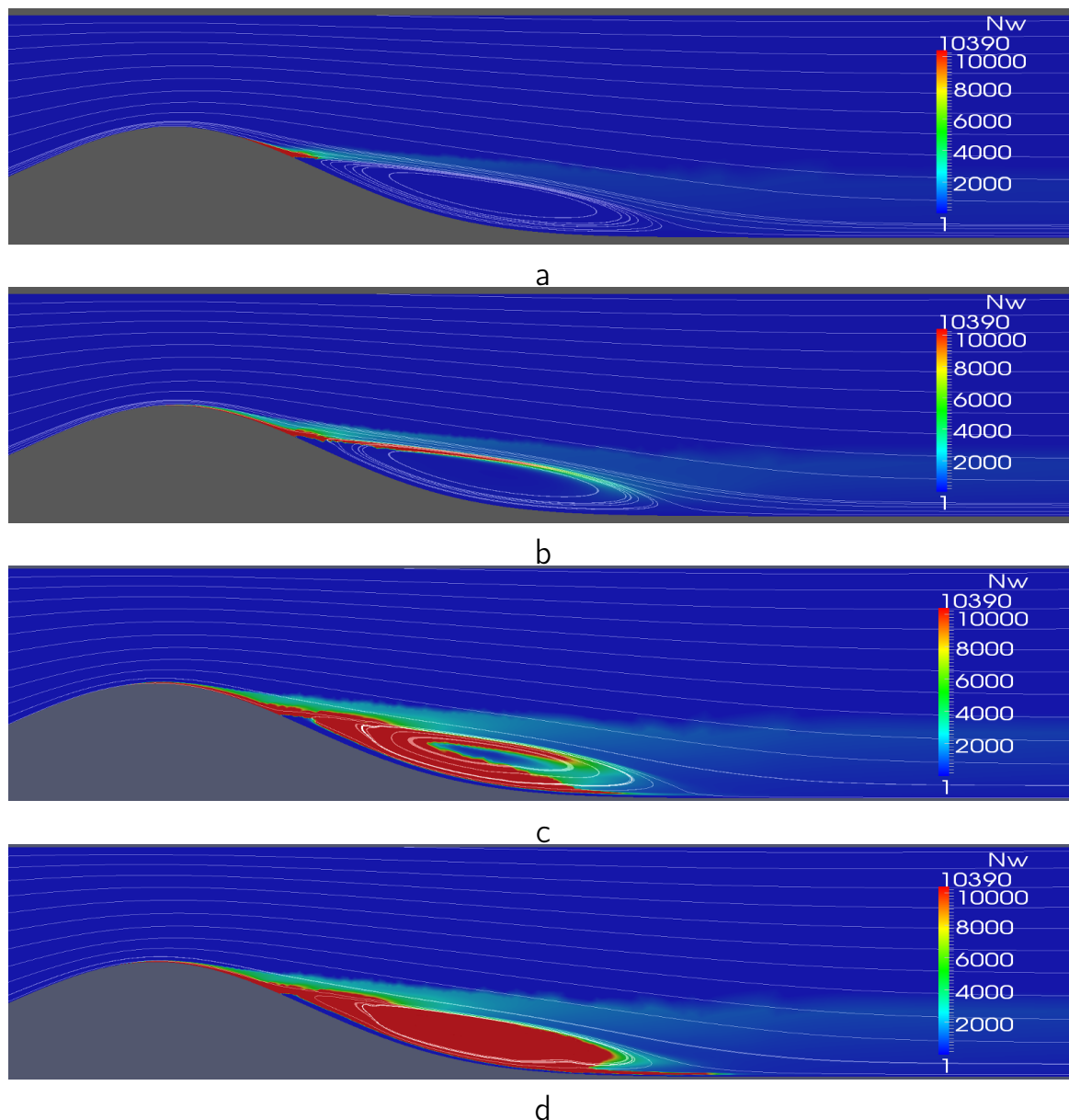


Рис. 4. Иллюстрации к описанию сценариев образования со́лидных тромбов в интенсивном течении. На рисунках градациями серого обозначено среднее значение количества мономеров в полимерных цепях фибрина N_w . Максимум шкалы соответствует условию образования геля (см. выражение (11)). а — нуклеация сгустка, б — образование нитевидной структуры, с — зарастание застойной зоны из двух центров, d — формирование со́лидного тромба.

вался крупный со́лидный тромб (см. рис. 4d).

2. Наряду с нитью, растущей вдоль сепаратрисы от исходного центра нуклеации, в определенный момент времени в застойной зоне появляется еще один центр полимеризации фибрина, расположенный в застойной зоне вблизи стенки сосуда (см. рис. 4c). Какое-то время продолжался рост обоих сгустков. В конечном итоге в застойной зоне формировался один крупный со́лидный сгусток (см. рис. 4d).

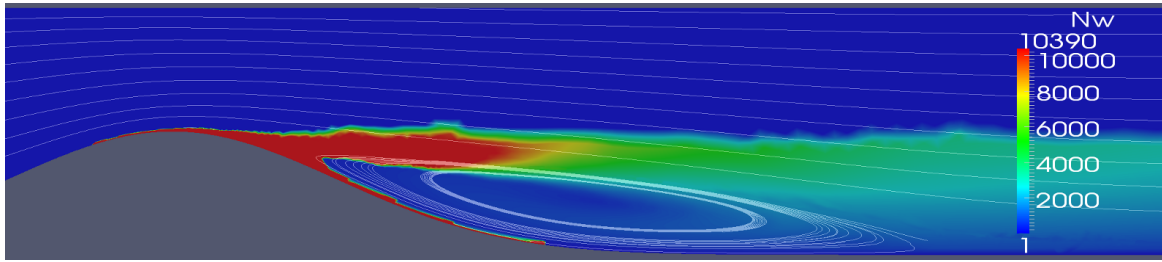


Рис. 5. Флотирующая фибриновая структура, образующаяся в интенсивном течении. На рисунке градациями серого обозначено среднее значение количества мономеров в полимерных цепях фибрина N_w . Максимум шкалы соответствует условию образования геля (см. выражение (11)).

3. Нитевидная структура со временем утолщалась, однако ее рост не привел в дальнейшем к формированию солидного тромба. Формировалась флотирующая в потоке фибриновая структура, лишенная четкой границы раздела фаз. Вслед за флотирующей структурой вниз по потоку тянулся шлейф микросгустков фибрина (см. рисунок 5).

Стоит заметить, что именно измельчение численной сетки не только в пристеночной области, но и вдоль сепаратрисы, разделяющей пролетные и кольцевые траектории жидких частиц (см. рис. 1), позволило выявить сам факт существования макроскопических фибриновых нитевидных структур и исследовать процессы их формирования.

Проведенные расчеты позволили установить типичные сценарии развития событий, имеющих место при активации системы свертывания в интенсивных течениях. Удалось выявить ключевые события, которые могут служить ранними индикативными предвестниками последующих тромботических осложнений. К числу таких ранних предвестников, безусловно, относится появление фибриновой нити (см. рис. 4b). Теоретические исследования процессов рассеяния звуковых волн на фибриновых структурах³ свидетельствуют в пользу того, что такая нить может поддаваться детектированию ультразвуковыми методами.

В **Главе VI** анализируются ограничения сформулированной математической модели и использованных численных методов, обсуждаются полученные результаты и их возможная практическая значимость.

В **Заключении** приведены основные результаты диссертации.

В приложениях диссертации приводятся краткие обзоры современных представлений о влиянии внутрисосудистого кровотока на проницаемость сосудистых стенок и о влиянии атеросклероза на процессы тромбообразования, приводится безразмерный вид уравнений модели и таблица значений параметров модели.

Основные результаты диссертации

1. Проведено комплексное исследование процессов внутрисосудистого свертывания крови в стенозированных сосудах с учетом влияния характера внутрисосудистого кровотока на проницаемость сосудистых стенок по отношению к прокоагуляционным факторам с применением современной технологии математического моделирования и вычислительного эксперимента.
2. Предложены методы построения неструктурированных сеток, пригодные для численного исследования процессов тромбообразования в интенсивных течениях с нетривиальной топологией.
3. Предложенные методы и алгоритмы реализованы в виде комплекса программ для проведения вычислительных экспериментов.
4. Показано, что в интенсивных течениях потеря устойчивости жидкого состояния крови возможна как при интенсификации кровотока, так и при его замедлении. Диапазон скоростей кровотока, при которых имеет место активация процессов тромбообразования, ограничен как сверху, так и снизу.
5. Обнаружено три характерных сценария развития процессов тромбообразования в застойной зоне. Показано, что в зависимости от скорости кровотока и параметров бляшки активация процессов тромбообразования может приводить как к формированию со́лидных тромбов, так и флотирующих структур, лишенных четкой границы раздела фаз.
6. Показано, что для всех трех обнаруженных сценариев общей является стадия формирования нитевидной фибриновой структуры, растущей вдоль сепаратрисы, отделяющей застойную зону от области пролетных траекто-

рий жидких частиц.

7. Найдены скейлинговые соотношения, связывающие степень закритичности системы со временем ожидания начала процессов макроскопического тромбообразования.

Благодарности

Автор работы выражает искреннюю благодарность своему научному руководителю д.ф.-м.н., проф. Георгию Теодоровичу Гурия. Автор выражает благодарность д.ф.-м.н. К.Г. Гайнуллину за сотрудничество в рамках проекта МНТЦ №3744. Автор благодарит Prof. M.A. Herrero за проявленный к работе интерес. Автор выражает благодарность к.ф.-м.н. С.С. Симакову за критические замечания. Автор благодарит к.ф.-м.н. К.Е. Злобину и к.ф.-м.н. О.А. Дудченко за совместную работу и обсуждение постановки задачи и полученных результатов работы. Автор признателен всем сотрудникам лаборатории математического моделирования биологических процессов Гематологического научного центра за поддержку и благожелательное отношение.

Работа была выполнена при частичной поддержке гранта МНТЦ №3744 “Численное моделирование течения крови и явлений свертываемости в сердечно-сосудистой системе человека”.

Список публикаций соискателя по теме диссертации

1. Рухленко А. С., Дудченко О. А., Злобина К. Е., Гурия Г. Т. Пороговая активация внутрисосудистого свертывания крови вследствие повышения пристеночного касательного напряжения // Труды МФТИ. 2012. Т. 4, № 2. С. 192–201.
2. Рухленко А. С., Злобина К. Е., Гурия Г. Т. Гидродинамическая активация свертывания крови в стенозированных сосудах. Теоретический анализ // Компьютерные Исследования и Моделирование. 2012. Т. 4, № 1. С. 155–183.
3. Rukhlenko A. S., Zlobina K. E., Guria G. T. Threshold activation of blood coagulation cascade in intensive flow and formation of fibre-like fibrin polymer networks // Proceedings of the International Conference “Instabilities and Control of Excitable Networks: From macro- to nano-systems”. Moscow: MAKS Press, 2012. Pp. 113–125.
4. Рухленко А. С., Дудченко О. А., Гурия Г. Т. Теоретический анализ процес-

сов активации плазменного звена системы свертывания крови в условиях стеноза // Научная школа “Нелинейные волны – 2010”. Нижний Новгород: ИПФ РАН, 2010. С. 106–107.

5. Рухленко А. С., Дудченко О. А., Гурия Г. Т. Гидродинамическая активация свертывания крови в стенозированных сосудах. Теоретический анализ // 15-ая международная Пушчинская школа-конференция молодых ученых “Биология – наука XXI века”. Пушино: ПНЦ РАН, 2011. С. 216–217.
6. Рухленко А. С., Дудченко О. А., Гурия Г. Т. Гидродинамическая активация свертывания крови в сосудах со стенозом. Теоретический анализ // Международная научная конференция “Современные проблемы математики и ее приложения в естественных науках и информационных технологиях”. Харьков: Апостроф, 2011. С. 123–124.
7. Рухленко А. С., Дудченко О. А., Гурия Г. Т. Теоретический анализ гидродинамической активации системы свертывания крови // 54-ая научная конференция МФТИ. Долгопрудный: Изд-во МФТИ, 2011. С. 44–45.
8. Рухленко А. С., Дудченко О. А., Гурия Г. Т. Теоретический анализ гидродинамической активации системы свертывания крови в стенозированном сосуде // Научная школа “Нелинейные волны – 2012”. Нижний Новгород: ИПФ РАН, 2012. С. 111–112.
9. Рухленко А. С., Дудченко О. А., Гурия Г. Т. Теоретический анализ гидродинамической активации свертывания крови в стенозированных сосудах // XIX Международная конференция “Математика. Компьютер. Образование”. Дубна: РХД Ижевск, 2012. С. 63.
10. Rukhlenko A. S., Zlobina K. E., Guria G. T. Threshold activation of coagulation cascade in intensive flow and formation of fibre-like fibrin polymer networks // Book of Abstracts of the International Conference “Instabilities and Control of Excitable Networks: From macro- to nano-systems”. Moscow: MAKS Press, 2012. P. 46.
11. Рухленко А. С., Злобина К. Е., Гурия Г. Т. Теоретический анализ активации и ранних этапов развития процессов тромбообразования в стенозированном сосуде // IV Съезд Биофизиков России. Т. II. Нижний Новгород: Изд-во ННГУ, 2012. С. 124.
12. Рухленко А. С., Злобина К. Е., Гурия Г. Т. Пороговая активация системы свертывания крови и сценарии ранних этапов развития процессов тромбообразования в интенсивном кровотоке в стенозированных сосудах. Теоретический анализ // Материалы Шестой Всероссийской конференции “Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии” (с международным участием). Москва: Изд-во НЦССХ, 2013. С. 354–355.

Рухленко Алексей Сергеевич

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
ПРОЦЕССОВ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ В
ИНТЕНСИВНЫХ ПОТОКАХ КРОВИ**

Автореферат

Подписано в печать 12.04.2013. Формат 60 x 84 1/16. Усл. печ. л. 1,25.

Тираж 150 экз. Заказ No 118.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего профессионального образования “Московский физико-технический
институт (государственный университет)”

Отдел оперативной полиграфии “Физтех-полиграф”

141700, Московская обл., г. Долгопрудный, Институтский пер., 9