

Math-Net.Ru

Общероссийский математический портал

А. Л. Чуличков, А. В. Николаев, А. И. Лобанов,
Г. Т. Гурия, Пороговая активация свертывания
крови и рост тромба в условиях кровотока, *Ма-
тем. моделирование*, 2000, том 12, номер 3, 75–96

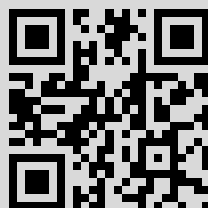
Использование Общероссийского математического портала Math-
Net.Ru подразумевает, что вы прочитали и согласны с пользователь-
ским соглашением

<http://www.mathnet.ru/rus/agreement>

Параметры загрузки:

IP: 128.72.155.160

20 августа 2015 г., 22:31:40



МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

ПОРОГОВАЯ АКТИВАЦИЯ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ И РОСТ ТРОМБА В УСЛОВИЯХ КРОВОТОКА

© А.Л.Чуличков, А.В.Николаев*, А.И.Лобанов[#], Г.Т.Гурия

Гематологический научный центр РАМН, Москва, 125167, Россия

[#]Московский физико-технический институт, Долгопрудный, 141700, Россия

*Институт физиологии им. А.А. Богомольца, Киев, 252024, Украина

E-MAIL: guria@blood.ru

Работа выполнена при поддержке РФФИ (гранты № 99-04-48759, 99-01-01145, 96-04-55009).

Сформулирована и исследована математическая модель, описывающая динамику тромбообразования в кровотоке. Численно найдены условия активации системы свертывания в пристеночной внутрисосудистой области. Их выполнение делает возможным процессы, ведущие к формированию в кровотоке как локализованных, так и множественных фибриновых тромбов (в том числе, за пределами области исходного очага повреждения сосудистой стенки). Выяснение критических условий пороговой активации тромбообразования проливает свет на динамические закономерности ряда патологических процессов, лежащих в основе известных нарушений системы кровообращения.

THRESHOLD ACTIVATION OF BLOOD COAGULATION AND THROMBUS GROWTH UNDER FLOW CONDITIONS

A.L.Chulichkov, A.V.Nikolaev, A.I.Lobanov[#], G.T.Guria*

National Scientific Centre for Hematology, Moscow, 125167, Russia

[#] Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, 141700, Russia

*Bogomolets Institute of Physiology, Kiev, 252024, Ukraine

E-MAIL: guria@blood.ru

Mathematical model of intravascular thrombus formation under blood flow conditions is formulated. Analysis revealed that under certain critical conditions blood is converted from liquid to polymerized state in a threshold manner. Critical conditions of blood coagulation activation were numerically de-

terminated. Localized and disseminated clot formation phenomena are found. Probable medical applications are discussed.

Введение

Система свертывания крови относится к числу важнейших физиологических систем организма [1,2]. Ее функционирование обеспечивает, в норме, поддержание крови в жидком текучем состоянии, а также локальное свертывание крови – тромбообразование – в окрестности мест повреждения сосудов. По своему эволюционному происхождению система свертывания относится к числу наиболее древних защитных систем биологических организмов. Особенностью системы свертывания крови является способность обеспечивать быструю местную реакцию организма в ответ на локальные нарушения нормальных условий течения. Физиологическое значение высокой скорости реакций активации системы свертывания состоит в поддержании целостности системы кровообращения. Быстрота этих реакций обеспечивается каскадными биохимическими механизмами усиления сигнала из очага повреждения сосудистой стенки [3–5].

К настоящему времени каскад биохимических реакций активации системы свертывания крови достаточно полно изучен. Разработан ряд математических моделей, описывающих кинетику активации *in vitro* ключевых метаболитов системы свертывания крови [6–10]. Появились работы, в которых анализируются пространственные аспекты динамики свертывания крови *in vitro* [11–13]. В работах этого направления, помимо кинетики локального производства основных активаторов и ингибиторов свертывания, принималась во внимание их диффузия. Изучение соответствующих реакционно-диффузионных моделей позволило теоретически проанализировать условия и механизмы формирования *in vitro* фибриновых структур – тромбов – в одномерных и двумерных системах [14,15].

В кровеносных сосудах *in vivo* рост тромбов, как правило, происходит при непосредственном взаимодействии с потоком крови. Процесс тромбообразования имеет своей физиологической целью остановку местного кровотока, т.е. течения в области, прилегающей к поврежденному участку. Взаимодействие процессов свертывания крови с массопереносом обсуждается в недавно опубликованном обзоре [16]. С точки зрения математического описания речь идет о приложении к проблемам описания системы свертывания крови методов теории пограничного слоя [17]. Не вдаваясь в детали, укажем одну причину, по которой эти методы могут использоваться лишь в качестве первого приближения. Тромбообразование представляет собой процесс, в ходе которого организм решает задачу остановки кровотока. Иными словами тромб в норме должен перекрывать или все сечение сосуда, или его заметную часть. Это значит, что размер тромба должен быть соизмерим с поперечным размером сосуда. Имея это в виду, представляется, вообще говоря, неправомерным делать выводы о механизмах остановки кровотока на основе анализа тромбообразования в пристеночной области (малой по сравнению с характерным размером оставшегося вне ее течения).

Недавно появилась работа [18], в которой анализируется влияние конвективного переноса на распределение по пространству факторов системы свертывания, непосредственно влияющих на рост тромба. При этом обратное влияние растущего тромба на изменение течения вокруг него не учитывалось.

В данной работе формулируется математическая модель, описывающая кинетику производства и деструкции основных метаболитов системы свертывания, их перенос потоком и распространение за счет диффузии в сосудистом русле. Рост тромбов определяется условиями их обтекания, а характеристики течения, в свою очередь – формой и размерами растущих тромбов. Модель описывает движение жидкости в сосуде с изменяющейся во времени границей, причем это изменение, само по себе определяется характером течения. Речь идет о самосогласованной динамике растущего тромба и обтекающего его потока.

Исследованы качественные зависимости условий активации тромбообразования в потоке крови от ее свойств (таких, как вязкость), условий течения в данной области (перепад давлений на участке сосуда) и химического состава, т.е. содержания про- и антикоагулогических факторов. В центре рассмотрения находятся критические пороговые явления, которые наиболее ярко проявляются в клинической практике. К ним относится, в частности, внезапный переход системы свертывания из режима формирования локализованных пристеночных тромбов к множественному тромбообразованию. Такие явления обычно имеют место при шоке или внезапном падении давления. Резкое снижение проводимости сосудов часто является следствием внутрисосудистого роста красных тромбов. В таких ситуациях врачи имеют дело с эффектами, которые легко провоцируются в определенных (околокритических) условиях относительно небольшими кратковременными воздействиями, а затем стремительно (менее чем за 10 минут) развиваются [19–21]. Именно сверхбыстрая динамика делает их особенно опасными.

В то же время, пороговый характер возбуждения и быстрая самоускоряющаяся динамика процессов свидетельствует о нарушении устойчивости регуляции системы свертывания. Стремительное развитие событий при свертывании крови делает возможным автономное (независимое от динамики других систем организма) рассмотрение явлений тромбообразования. Собственно, вследствие этого, и открывается возможность применить физико-математический подход к описанию процессов внутрисосудистого тромбообразования.

Математическая модель

Рост тромба в сосуде представляет собой формирование макроскопического образования – плотного фибринового полимерного сгустка, препятствующего конвективному переносу вещества. При этом кровотоки оказываются вытесненным из области, в которой сформировался фибриновый сгусток. Вообще говоря, течение не только участвует в переносе по пространству ключевых метаболитов системы свертывания крови, но и оказывает непосредственное воздействие на тромб, деформируя его. При некоторых условиях, упругие напряжения в тромбе, в принципе, могут вызывать локальные разрушения, сопровождающиеся отрывом тромба с его последующим увлечением потоком. В данной работе мы не будем касаться вопросов о внутренних вязкоупругих и деформационных свойствах тромбов, считая последние недеформируемыми.

Прежде чем перейти к математическому описанию задачи о росте тромба в потоке, отметим, что в механике сплошных сред течение жидкостей с нетривиальными реологическими свойствами в сосудах заданной геометрии неоднократно изучалось, в том числе применительно к течению крови [22–24]. Пожалуй, наиболее широкую известность среди специалистов получила классическая работа французского врача Пуазейля о течении крови в сосуде цилиндрической формы [25], которая и по сей день не утратила своего значения [1,2].

Применительно к крови, можно уверенно утверждать, что она существенным образом меняет свои свойства (в том числе и эффективную вязкость) в результате изменения своего коагулогического статуса, например в результате изменения в ней относительного содержания активированных факторов свертывания. В данной работе, являющейся первым этапом исследования, направленного на изучение динамики тромбообразования в кровотоке, рассматриваются простейшие модели каскада химических реакций свертывания, а кровь в жидком состоянии считается несжимаемой, обладающей постоянной вязкостью.

В рассматриваемой нами модели принимаются во внимание биохимические процессы взаимодействия ключевых метаболитов, управляющих свертыванием крови. При исследовании динамики роста макроскопических образований – тромбов – в кровотоке интерес представляют переходы от одного типа характерного пространственно-временного поведения к качественно другому. В частности, нас будет интересовать, при каких условиях ассоциированные с

повреждением процессы активации системы свертывания влекут формирование локализованного тромба, а при каких они недостаточны для стимуляции тромбообразования. Отдельно исследуется вопрос об условиях, при которых локализованное тромбообразование сменяется множественным.

Для описания макроскопических эффектов при тромбообразовании в кровотоке мы будем использовать построенную ранее реакционно-диффузионную модель процессов регуляции свертывания крови *in vitro*, дополнив ее членами, учитывающими конвективный перенос метаболитов [12,26].

Система уравнений и граничные условия

Рассмотрим формирование тромба на участке сосуда с твердыми стенками (рис. 1). Жидкость втекает слева, вытекает справа. При отсутствии повреждений на стенках сосуда активации системы свертывания не происходит. Тромбообразование отсутствует. Течение крови описывается стационарными (осредненными по времени) уравнениями динамики вязкой несжимаемой жидкости [25]. При наличии локального повреждения на стенке сосуда соответствующий участок поверхности будет выступать в качестве места активации каскада биохимических реакций системы свертывания крови. В реальных системах активация свертывания в области повреждения эндотелия является следствием проникновения в сосудистое русло прокоагуляционных факторов [27,28].

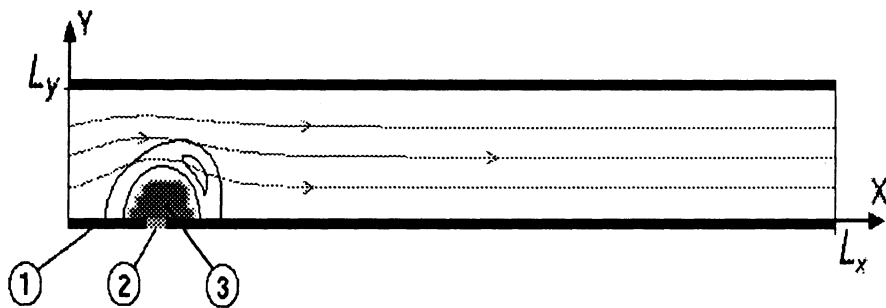


Рис. 1. Участок сосуда. Черные сплошные полосы сверху и снизу (1) – сосудистая стенка. Место повреждения сосудистой стенки отмечено светло-серым цветом (2). Фибриновый сгусток, формирующийся в окрестности места повреждения, показан темно-серым цветом (3). Сплошные светлые линии со стрелками изображают линии тока. Темными сплошными линиями обозначены изолинии распределения активатора.

Размер области повреждения и интенсивность активации свертывания в этой области выступают в качестве параметров задачи. Локальная активация системы свертывания запускает процесс формирования первичного фибринового сгустка, его рост приводит к вытеснению течения из области тромба.

Течение вязкой жидкости описывается стационарными уравнениями Навье–Стокса:

$$\nabla(\rho \mathbf{V}) = 0, \quad (1)$$

$$(\mathbf{V} \nabla) \mathbf{V} = -\frac{1}{\rho} \nabla P + \nu \Delta \mathbf{V}, \quad (2)$$

где \mathbf{V} – скорость движения жидкости, ν – кинематическая вязкость, ρ – плотность. Образование, распад и распространение по пространству ключевых метаболитов описывается уравнениями вида

$$\frac{\partial c_k}{\partial t} + \nabla(\mathbf{V}_k c_k - D_k \nabla c_k) = F_k(c_1, \dots, c_m), \quad (3)$$

где D_k – коэффициент диффузии k -го метаболита, c_k – его концентрация, $F_k(c_1, \dots, c_m)$ – член, описывающий кинетику локального производства данного вещества, \mathbf{V}_k – скорость его конвективного переноса. Далее будет полагаться, что скорость переноса каждого из основных метаболитов дается выражением

$$\mathbf{V}_k = b_k \mathbf{V}. \quad (4)$$

Для фибрина-полимера b_k и D_k полагаются равными нулю, а для всех растворимых метаболитов b_k – единице. В области фибрин-полимерного сгустка с плотностью мономерных звеньев, превышающей определенное значение ψ^c , течение полагается отсутствующим. Скорость течения на границе фибрин-полимерного сгустка считается равной нулю.

Во всех сколько-нибудь полных схемах описания процессов коагуляции – фрагментации, быстрота агрегационного перехода формально определяется скоростью роста второго корреляционного момента в ходе перехода золь-гель [29]. Последняя в условиях достижения критической концентрации мономеров формально обращается в бесконечность [30–31]. Это означает, что рождение супермакромолекулы, т.е. собственно желирование, происходит сверхбыстро, как бы мгновенно после того, как концентрация мономеров достигает критического значения (без какой-либо задержки во времени). Это обстоятельство и предопределило выбор граничного условия $\psi = \psi^c$.

Концентрация звеньев ψ^c , отвечающая точке желирования (агрегации) фибрина, определяется константами скоростей реакций агрегации и фрагментации фибриновых олиго- и полимеров. В данной работе ради простоты мы использовали для величины ψ^c грубую оценку $10 \text{ нМ} < \psi^c < 100 \text{ нМ}$ [32]. При выполнении расчетов в качестве ψ^c бралось значение, близкое к среднему из максимальной и минимальной оценки (см. Таблицу).

Таблица значений параметров модели.

α	2.0 мин^{-1}	β	0.0015 мин^{-1}
γ	$5 \text{ мин}^{-1} \text{ нМ}^{-1}$	θ_0	5 нМ
φ_0	0.05 нМ	C	5 нМ
χ_1	0.05 мин^{-1}	χ_2	0.35 мин^{-1}
D_1	$6 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2 \text{ мин}^{-1}$	D_2	$6 \cdot 10^{-6} \text{ см}^2 \text{ мин}^{-1}$
ψ^c	45 нМ	k	1.0 мин^{-1}
A_m	10 нМ	$\Delta x \times \Delta y$	$0.06 \text{ мм} \times 0.03 \text{ мм}$
L_x	2.4 мм	L_y	0.3 мм
ν	$1.2 \text{ см}^2 \text{ мин}^{-1}$	ΔP	$20 \text{ гсм}^{-1} \text{ мин}^{-2}$

В то же время, молекулярная диффузия основных метаболитов системы свертывания в полимерном сгустке характеризуется теми же коэффициентами диффузии, что и в жидкой фазе. Эксперименты показывают, что это справедливо в отношении таких факторов системы свертывания, как тромбин, фактор XIa и протейн C [33,34]. Поврежденные участки сосудистых стенок, вообще говоря, являются проницаемыми для активаторов и ингибиторов свертывания. Соответствующие граничные условия на стенках сосуда имеют вид

$$\frac{\partial c_k}{\partial n} \Big|_{\Gamma^\pm} = -\alpha_k^\pm \left(c_k^\pm - c_{k^\pm}^{ext} \right), \quad (5)$$

где производная берется по направлению внешней нормали к границе (рис. 1), α_k^{\pm} – коэффициенты для участков верхней и нижней стенки (для неповрежденных участков они полагаются равными нулю), c_k^{ext} – величина, характеризующая условия пристеночной активации k -го метаболита в области повреждения сосудистой стенки. В некоторых случаях мы будем полагать, что в сосуд в области повреждения импульсно (фактически мгновенно) вводится активатор. В этом случае задается локальное повышение концентрации активатора вблизи области повреждения в начальный момент времени.

В настоящей работе использованы уравнения, описывающие производство, распад и пространственный перенос активатора и ингибитора, а также локальное производство фибрина, которые имеют вид [14,26]

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = D_1 \Delta \theta - \operatorname{div}(\mathbf{V}\theta) + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \gamma \theta \phi - \chi_1 \theta, \quad (6)$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D_2 \Delta \phi - \operatorname{div}(\mathbf{V}\phi) + \beta \theta \left(1 - \frac{\phi}{C} \right) \left(1 + \frac{\phi^2}{\phi_0^2} \right) - \chi_2 \phi, \quad (7)$$

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = k \theta. \quad (8)$$

Модель описывает образование в крови, вследствие химических реакций, ключевых регуляторов полимеризации фибрина – активатора свертывания (тромбина), концентрация которого обозначается $\theta = \theta(r, t)$ и ингибитора (предположительно протеина С), концентрация которого обозначается $\phi = \phi(r, t)$. Распределение обоих метаболитов по пространству управляет ростом тромба. В действительности тромбин катализирует реакцию превращения предшественника фибрина – фибриногена в фибрин – мономер, концентрация которого обозначена ψ , который в свою очередь, полимеризуется при $\psi > \psi^c$, давая тромб.

Наработка ингибитора, как следует из (7), запускается тромбином, то есть активатором полимеризации. Увеличение концентрации ингибитора, в свою очередь, влечет за собой инактивацию активатора (6). В модели неявно учитывается и активность иных постоянно присутствующих в крови ингибиторов, таких как антитромбин III (коэффициенты χ_1 и χ_2).

В силу несжимаемости возможно некоторое упрощение модели. Уравнение неразрывности принимает вид

$$\operatorname{div} \mathbf{V} = 0. \quad (9)$$

Уравнения (6)-(7) можно переписать в виде

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = D_1 \Delta \theta - \mathbf{V} \nabla \theta + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \gamma \theta \phi - \chi_1 \theta, \quad (10)$$

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D_2 \Delta \phi - \mathbf{V} \nabla \phi + \beta \theta \left(1 - \frac{\phi}{C} \right) \left(1 + \frac{\phi^2}{\phi_0^2} \right) - \chi_2 \phi. \quad (11)$$

Рассматриваемая модель (2),(5),(8)-(11) описывает в квазистатическом приближении изменение поля скоростей $\mathbf{V}(x, y)$ в результате роста тромба во внутрисосудистом русле. Предполагается, что релаксация поля скоростей происходит существенно быстрее развития кас-

кадных реакций, контролирующих тромбообразование. Такая ситуация имеет место при выполнении условия:

$$L_y \sqrt{\alpha D_1} / (4\pi^2 \nu) \ll 1. \quad (12)$$

Во всем физиологическом интервале параметров D_1 , ν , α , L_y условие (12) выполняется [1,24].

В безразмерных переменных условие (12) принимает вид $Re \ll 4\pi^2 \sqrt{Pe M}$, где Re – число Рейнольдса, Pe – число Пекле, а M – имеет смысл "химического" числа Маха (см. Приложение).

Граничные условия для уравнений Навье–Стокса принимались следующими: на сосудистых стенках и поверхности тромба брались условия прилипания $V_\tau = V_n = 0$, где V_τ , V_n – тангенциальная и нормальная к границе расчетной области составляющие скорости соответственно. На левой и правой границах рассматриваемой области сосудистого русла задавались значения давлений. Величина перепада давления считалась постоянной, что подразумевает наличие коллатерального кровотока. Как правило, мелкие и средние сосуды объединены в достаточно развитые сети, в которых каждый отдельный сосуд оказывается эффективно шунтированным. На входе сосуда полагалось $V_y = 0$, на выходе граничные условия считались свободными [35].

Так как даже после сделанных упрощений задача остается достаточно сложной для численного исследования, в данной работе рассматривалась двумерная постановка. Сосуд заменялся отрезком плоского канала с теми же гидродинамическими характеристиками. Отметим, что такая замена возможна лишь в силу использования стационарных уравнений Навье – Стокса. При рассмотрении нестационарных уравнений, описывающих развитие тромба в приближении плоского канала, возможна потеря устойчивости ламинарного течения в области умеренных значений числа Рейнольдса ($Re \sim 1$).

Методы исследования математической модели

Система уравнений модели, включающая уравнения (2),(8)-(11), решалась численно методом расщепления по физическим процессам. Для решения уравнений Навье–Стокса в области фиксированной геометрии применялась аппроксимация на разнесенной сетке: давление определялось в центрах соответствующих ячеек, скорости относились к серединам соответствующих ребер. Полученная дискретная система решалась методом простой итерации.

Для решения уравнений типа реакция–диффузия–конвекция применялась неявная разностная схема второго порядка аппроксимации по пространственным переменным. В качестве основных расчетных величин на этом этапе фигурировали полные потоки веществ. Потоки, как и соответствующие скорости, относились к центрам соответствующих граней. Для аппроксимации конвективного потока использовались разности "против потока". Ввиду того, что кинетическая часть системы является жесткой, первая итерация распределения растворимых метаболитов находилась из решения в каждой ячейке системы ОДУ однократно диагонально-неявным А-устойчивым методом Рунге–Кутты второго порядка аппроксимации [36]. Затем на каждом шаге по времени решалось уравнение (6), описывающее производство фибрина. Если вследствие роста тромба менялась форма доступной течению расчетной области, то поле скоростей определялось вновь на основе решения уравнений Навье–Стокса.

Результаты и их обсуждение

Характерный сценарий развития пристеночного тромба представлен на рис.2. Видно, что инициация свертывания за счет локального запорогового повышения концентрации ак-

тиватора – тромбина сопровождается формированием полимерного сгустка – тромба, вытесняющего кровоток из области, прилегающей к месту первичного повреждения.

Динамика тромбообразования в полном соответствии с развитыми ранее представлениями [11,12] определяется взаимодействием двух концентрационных волн – активатора и ингибитора – между собой и с гидродинамическим потоком. Приведенный на рис. 2 сценарий развития событий соответствует относительно невысоким скоростям кровотока. В этом случае первичная волна активации свертывания, в конечном счете, гасится волной ингибитора, вследствие этого рост тромба останавливается. Иными словами, имеет место локализованное тромбообразование в окрестности места повреждения сосудистой стенки.

Представленные на рис. 2 результаты расчетов показывают, что пороговая активация системы свертывания в пристеночной области размером $\Delta x \times \Delta y = 0.06 \text{ мм} \times 0.03 \text{ мм}$, в которой амплитуда A_m возмущения стационарного состояния по активатору в начальный момент времени полагалась равной 10 нМ, сопровождается ростом полимерного сгустка. Формирование последнего сопровождается вытеснением кровотока из области, прилегающей к месту повреждения. Сформировавшийся в конечном счете тромб перекрывает до одной трети поперечного размера сосуда L_y .

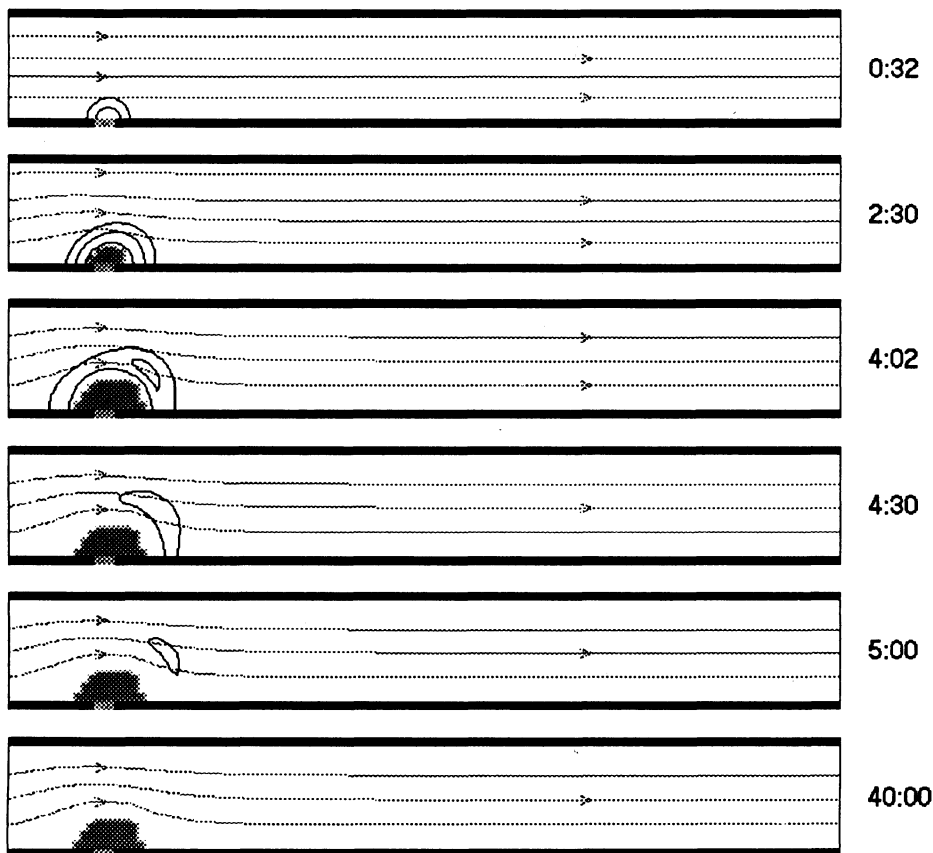


Рис. 2. Последовательные стадии формирования тромба ($\Delta P = 5 \text{ г см}^{-1} \text{ мин}^{-2}$).

При заданном перепаде давления $\Delta P = 5 \text{ г см}^{-1} \text{ мин}^{-2}$ максимальная скорость на входе представленного на рис. 2 участка сосуда составляла $V = 2 \cdot 10^{-3} \text{ см мин}^{-1}$. Соответствующие

числа Рейнольдса $Re=L_y V/\nu$ и Пекле $Pe=L_y V/D$ были равны $0.5 \cdot 10^4$ и 10 соответственно (см. Приложение).

В связи с тем, что рост тромба определяется взаимодействием между концентрационной автоволной тромбина, движущейся в безконвективных условиях с характерной скоростью $V_c = \sqrt{(\alpha - \chi_1)D}$ [12] и гидродинамическим течением с характерной скоростью V , представляется уместным ввести специфический для данной задачи безразмерный параметр $Gu = V/\sqrt{(\alpha - \chi_1)D}$ (см. Приложение). Представленный на рис. 2 сценарий соответствует случаю, когда $Gu=0.6$.

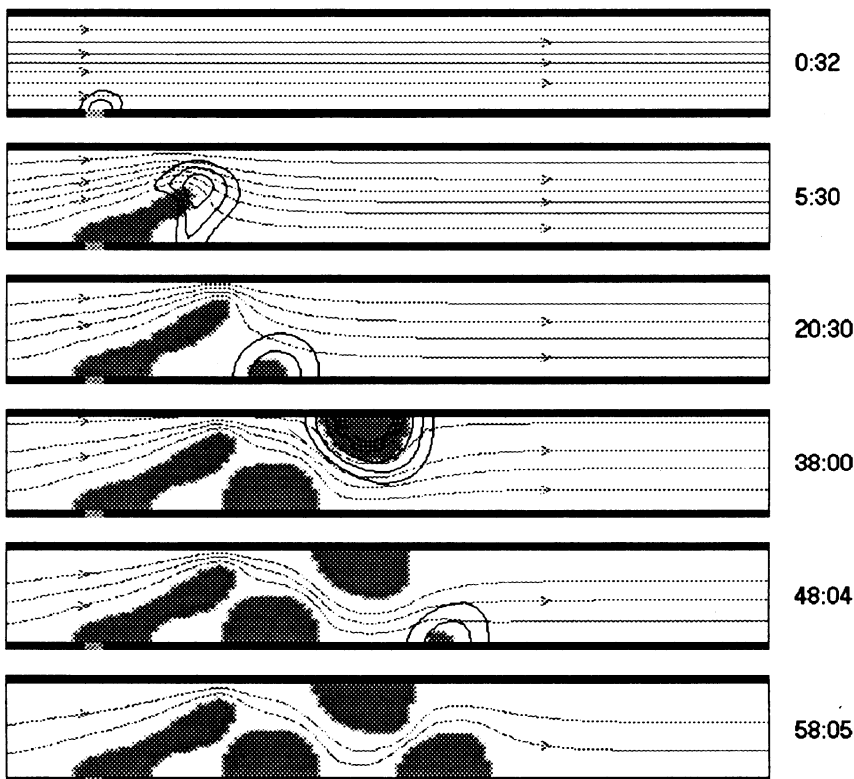


Рис. 3. Последовательные стадии формирования фибринового тромба в потоке ($\Delta P=20 \text{ г см}^{-1} \text{ мин}^{-2}$).

Иначе развиваются события, если скорость кровотока превышает определенное пороговое значение. На рис. 3 представлен типичный сценарий последовательного формирования цепочки тромбов вниз по потоку от области первичной инициации свертывания. Картина тромбообразования сильно отличается от представленной на рис. 2. Физической причиной столь драматических изменений сценария тромбообразования является неспособность волны противосвертывания (т. е. волны ингибитора) остановить (ослабить до подпорогового уровня) волну свертывания в условиях более интенсивного кровотока и, следовательно, больших скоростей сдвига. Представленные на рис. 3 результаты получены при тех же значениях параметров, что и на рис. 2, только величина перепада давления ΔP полагалась в 4 раза большей. Безразмерные параметры в этом случае имеют значения $Re=2.0 \cdot 10^4$, $Pe=40$, $Gu=2.4$.

Таким образом, увеличение интенсивности кровотока способно приводить к качественной смене характера тромбообразования. Локализованное тромбообразование (рис. 2) сменяется множественным (рис. 3). Существенно то, что вторичные тромбы возникают в сосудистом русле вдали от места первичного повреждения сосудистой стенки, в окрестности которого собственно и имеет место первичная активация системы свертывания.

Формирование каждого очередного вторичного сгустка дополнительно повышает сопротивление рассматриваемого участка сосуда – R , вследствие чего снижается интенсивность полного кровотока в сосуде – Q ($Q=\Delta P/R$) (рис. 6).

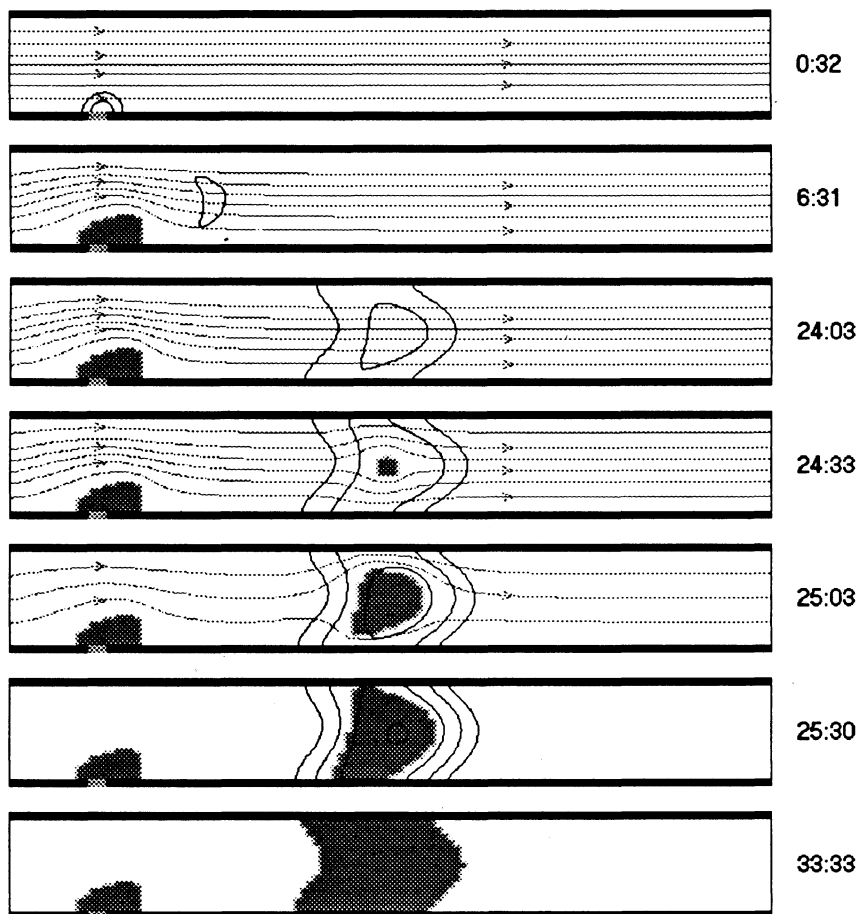


Рис. 4. Последовательные стадии формирования фибринового тромба в потоке ($\Delta P=12 \text{ г см}^{-1} \text{ мин}^{-2}$).

На рис. 4 представлен характерный сценарий тромбообразования, при котором рост вторичного тромба полностью останавливает кровоток в сосуде. Закупорка сосуда тромбом является результатом взаимодействия гидродинамического течения с системой свертывания. Расчет производился при тех же значениях параметров, что и приведенный на рис. 2, лишь величина перепада давления ΔP полагалась в 2,4 раза большей. Для соответствующих безразмерных параметров имеем: $Re=1,2 \cdot 10^4$, $Pe=24$, $Gu=1,4$. Сравнение рис.4 и 3 показывает,

что при меньшей интенсивности кровотока процесс формирования вторичного тромба занимает большее время. Конечная масса образующегося тромба тоже оказывается заметно выше.

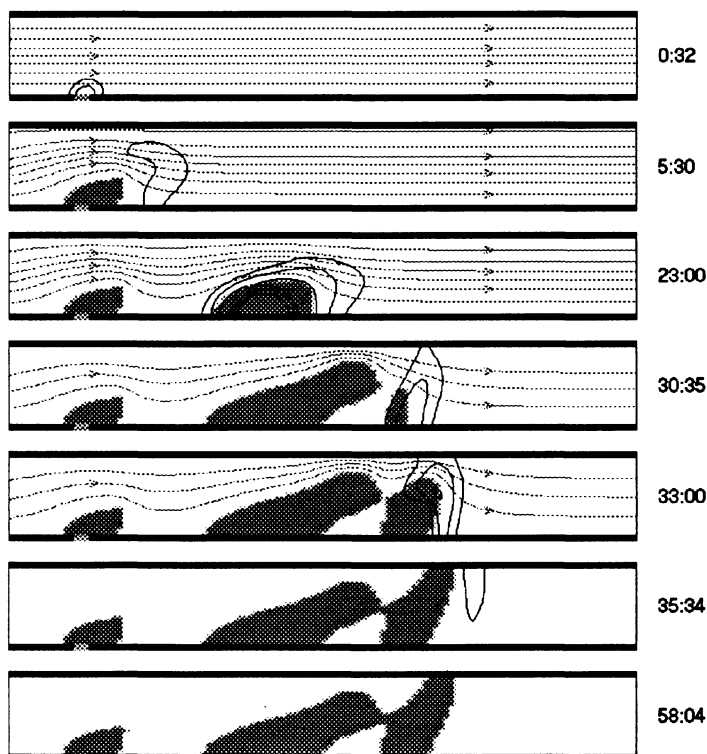


Рис. 5. Последовательные стадии формирования фибринового тромба в потоке ($\Delta P = 15 \text{ г см}^{-1} \text{ мин}^{-2}$).

На рис. 5 показана динамика тромбообразования интересная с той точки зрения, что структура образующегося в конечном итоге тромба является "пористой". Внутри полимерного сгустка остаются области с несвернувшейся жидкостью.

На рис. 6 кривая d показывает, как ведет себя во времени гидродинамическое сопротивление рассматриваемого участка сосуда. Налицо кризис гидродинамического сопротивления. (Под сопротивлением R здесь понимается отношение разности давлений ΔP к расходу Q .) Сценарий тромбообразования зависит от кровотока в сосуде, с одной стороны, и амплитуды (и, вообще говоря, формы) первичного стимула, с другой.

На рис. 7 представлены полученные расчетные кривые, разделяющие плоскость параметров, характеризующих кровотока и начальное возмущение, на части, соответствующие качественно отличным режимам тромбообразования. Видно, что при запороговых амплитудах локальной стимуляции малым скоростям кровотока отвечает локальное тромбообразование (область III на рис. 7). В широкой области параметров свертывание крови сопровождается множественным тромбообразованием (область II на рис. 7). И, наконец, при достаточно больших скоростях тромбообразование не наблюдается вовсе. Кровь остается жидкой, несмотря на импульсную активацию свертывания в пристеночной области (область I).

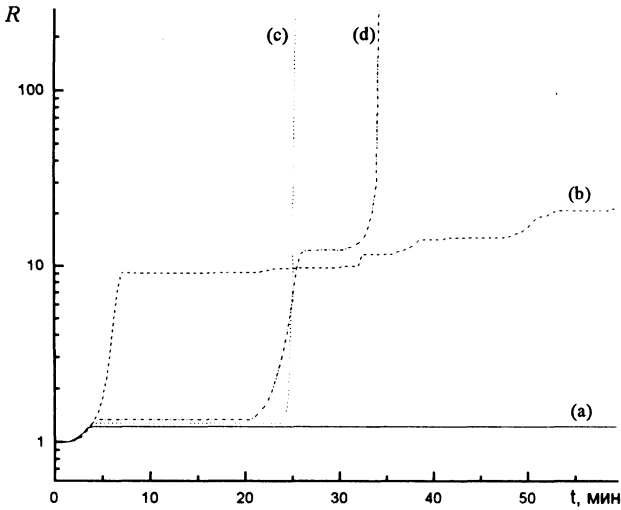


Рис.6. Нормированная зависимость гидродинамического сопротивления участка сосуда – R от времени t , прошедшего после активации системы свертывания. Линия (а) соответствует режиму, представленному на рис.2, линия (b) – рис.3, линия (c) – рис.4, (d) – рис.5.

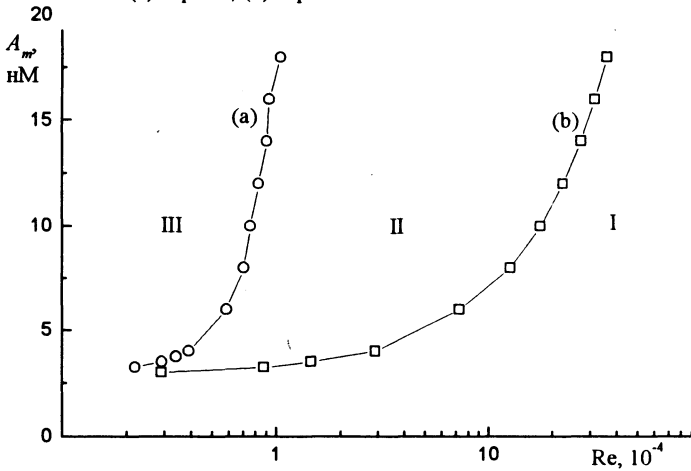


Рис.7. Разбиение параметрической плоскости (Re, A_m) (где Re – число Рейнольдса – варьировалось за счет изменения ΔP , A_m – начальная амплитуда поступившего в сосуд активационного стимула) на части, отвечающие качественно различным сценариям тромбообразования. Область III отвечает локализованному тромбообразованию, область II – множественному и локализованному формированию тромбов, область I – несвертыванию крови. Кривая (а) изображает границу локализованный–множественный тромб, кривая (b) – границу наличие тромбов – отсутствие тромбов.

Для целей эффективного прогнозирования возможных нарушений гемостаза в реальных системах нами была построена параметрическая классификация типичных сценариев

динамики тромбообразования в зависимости от легко измеряемых в клинических условиях характеристик системы кровообращения. На рис. 8 представлено разбиение параметрической плоскости (v, α) на области, отвечающие различным режимам функционирования системы свертывания крови. (Заметим, что величина параметра α обратно пропорциональна характерному времени срабатывания системы свертывания крови – активированному частичному тромбопластиновому времени – АЧТВ).

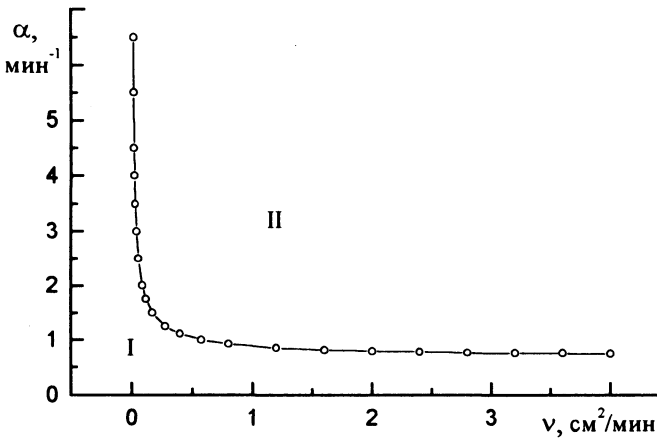


Рис.8. Разбиение параметрической плоскости (v, α) на области, соответствующие жидкому состоянию системы – I и активации тромбообразования – II ($\Delta P=20 \text{ г см}^{-1} \text{ мин}^{-2}$).

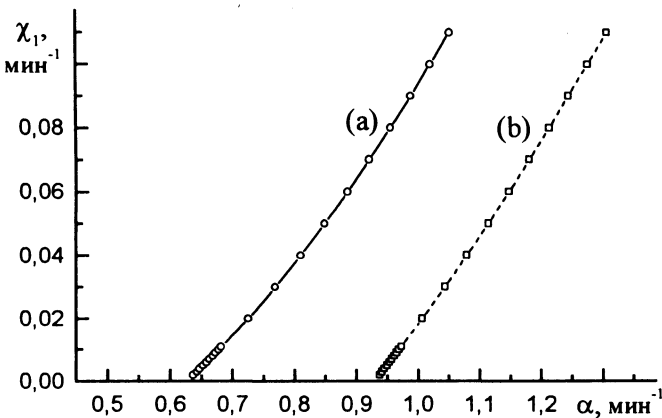


Рис.9. Разбиение параметрической плоскости (χ_1, α) на части. Область параметров над соответствующей кривой отвечает жидкому состоянию, под кривой – свернувшемуся. Кривая (a) посчитана при $v=1.2 [\text{см}^2 \text{ мин}^{-1}]$, а кривая (b) при $v=0.4 [\text{см}^2 \text{ мин}^{-1}]$.

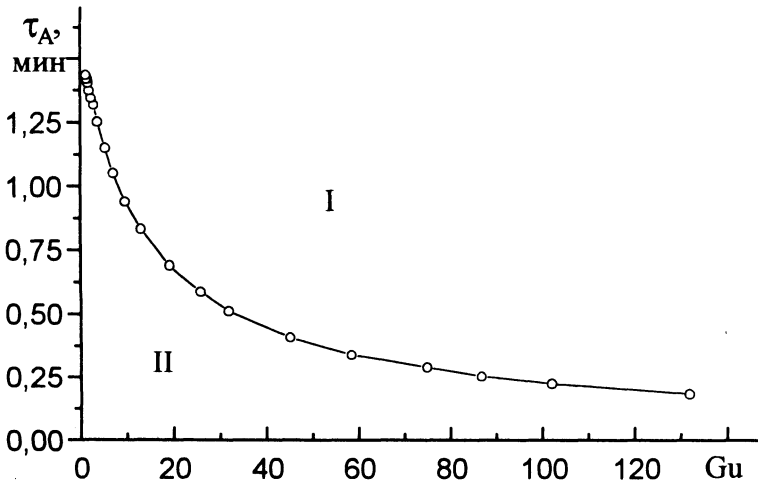


Рис. 10. Зависимость критического времени свертывания $\tau_A = 1/(\alpha - \chi_1)$ от безразмерного параметра $Gu = V/\sqrt{(\alpha - \chi_1)D}$. Область над кривой соответствует жидкому состоянию, под ней – запolyмеризованному. Кривая интерполируется формулой $\tau_A = \tau_C(1 + A/(B + Gu))$. Значения параметров интерполяции τ_C , A и B равны соответственно 0.04, $5.43 \cdot 10^2$ и 14.33.

В связи с тем, что коррекция системы гемостаза часто осуществляется за счет введения пациентам гепарина, который, выступает в качестве активатора антитромбина III (АТ III), нам представлялось интересным исследовать условия активации системы свертывания от параметра χ_1 . Последний в нашей модели отображает активность АТ III в кровотоке. На рис. 9 представлено разбиение параметрической плоскости (α, χ_1) кривыми (а) и (б), которые соответствуют критическим условиям начала тромбообразования в потоке при различных значениях вязкости. При значениях параметров над соответствующей кривой тромбообразование не активируется. Другими словами из нашего рассмотрения следует, что увеличение параметра χ_1 снижает риск активации системы свертывания.

Дискуссия

В работе рассмотрены механизмы пороговой активации тромбообразования в условиях кровотока. Ранее пороговые эффекты в кинетике системы свертывания крови изучались теоретически [6,8] и экспериментально [37] в связи с анализом систем с полным перемешиванием. Условия пороговой активации тромбообразования в бесконвективных условиях *in vitro* (в реакционно-диффузионных системах) изучались в [11-15]. В частности, было показано, что размер критического активационного зародыша L_* определяется величиной коэффициента диффузии активатора и скоростью автокаталитических процессов наработки тромбина: $L_* = \sqrt{D/\alpha_*}$ [15]. Проведенный в данной работе анализ показал, что в присутствии кровотока порог активации свертывания возрастает. Для запуска

внутрисосудистого тромбообразования требуется (при прочих равных условиях) больший активационный стимул, чем для активации свертывания в бесконвективном случае (рис. 7).

Барьер активации внутрисосудистого тромбообразования Ω в сосуде может быть выражен через безразмерные параметры задачи:

$$\Omega \sim \left(\frac{\tau_A}{\tau_C} - 1 \right) (B + Gu) - A. \quad (13)$$

Значения параметров τ_C , B и A указаны в подписи к рис. 10. Величина активационного барьера тем выше, чем больше характерное время свертывания τ_A и чем интенсивнее кровоток (больше величина $Gu = V/V_*$).

Тромбообразование в кровотоке может быть порогово активировано как за счет параметрических неустойчивостей при изменении характерных параметров задачи α , χ_1 , ν , ΔP (см. рис. 8–10), так и за счет вариации величины начального стимула (рис. 7). Кривые потери устойчивости жидкого состояния крови при импульсной пристеночной стимуляции свертывания представляют интерес в связи работами по экспериментальному изучению динамики тромбообразования в кровотоке [38–40].

Биохимическая система регуляции процессов свертывания представляет собой достаточно сложную каскадную систему реакций, в которой важную роль играют петли положительных и отрицательных обратных связей [1, 5, 11]. Поддержание крови в жидком состоянии обеспечивается за счет баланса между комплексом прокоагулогических реакций и системой реакций противосвертывания [41]. Последние могут играть важную роль в процессах остановки роста тромба в бесконвективных условиях *in vitro* [11, 12]. Проведенные ранее расчеты [14, 15] и эксперименты *in vitro* [13, 26] продемонстрировали, что многообразие различных форм пространственной полимеризации фибрина может быть описано и объяснено в рамках реакционно-диффузионных моделей, описывающих производство, распад и диффузионное распространение ключевых про- и антикоагулянтов.

В кровотоке (так же как и в бесконвективной среде) может иметь место локализованное в области первичной инициации тромбообразование (рис. 2). Но, вследствие конвекции, образующиеся тромбы имеют, вообще говоря, неправильную форму. Во многих случаях в окрестности тромбов формируются возвратные течения, вносящие свой вклад в распределение по пространству молекул активаторов и ингибиторов тромбообразования.

Представленные на рис. 3–5 данные свидетельствуют, что, регулируя интенсивность кровотока, можно качественно менять характер пространственного тромбообразования. Так увеличение интенсивности потока может, при прочих равных условиях, явиться причиной множественного тромбообразования (рис. 3). В этом случае влияние конвективного переноса на баланс взаимодействий про- и антикоагуляционных факторов приводит к образованию вторичных тромбов вниз по потоку от области исходной активации свертывания. Такие сценарии множественного (диссеминированного) внутрисосудистого тромбообразования хорошо известны на практике [42, 43]. Проведенный анализ показал, что диссеминированное свертывание может наблюдаться в широкой области параметров (область II на рис. 7). Такие эффекты следует рассматривать как типичное следствие нарушений гемодинамических условий. Понятно, что в реальности соответствующие нарушения нормальных условий, например, скачки давления, могут представлять серьезную угрозу организму.

Картина пространственного тромбообразования, представленная на рис. 4, внешне весьма напоминает закупорку артериального кровотока при инсульте. Формирование вторичного тромба влечет за собой полную закупорку сосуда.

В ряде случаев свертывание крови имело своим результатом «пористые» тромбы (рис. 5). При этом внутри полимерного фибринового тромба сохраняются области жидкой кро-

ви, не связанные с основным кровотоком. Сложная топологическая структура таких тромбов является результатом нелинейных взаимодействий факторов системы свертывания крови (активаторов и ингибиторов) между собой и потоком в условиях меняющейся геометрии.

Мы намеренно ограничиваемся обсуждением типичных картин тромбообразования, оставляя за рамками рассмотрения наиболее причудливые сценарии развития событий. Это связано с тем, что используемая модель построена на ряде допущений. Она ни в коей мере не претендует на детальное описание. В модели не учитывается явным образом вклад различных клеток крови в реологические и коагулогические характеристики, не принимаются во внимание неньютоновские эффекты при малых скоростях сдвига и процессы фибринолиза. Учет этих факторов в рамках единой модели – дело будущего. Более того, даже те эффекты, которые учитывались в модели (наличие порогов в кинетике активации тромбина, автокатализичность его производства, взаимодействие петель положительных и отрицательных обратных связей, пространственный перенос), анализировались нами в рамках упрощенной плоской задачи.

Вследствие этого, при описании внутрисосудистого тромбообразования мы можем претендовать лишь на получение качественных выводов и заключений о свойствах рассматриваемой системы. К числу таких грубых свойств относится монотонность кривых, построенных на рис. 7–10. Значение этих результатов состоит в том, что они позволяют на основе качественной информации о состоянии системы свертывания и тенденциях ее изменения во времени уверенно судить о возможности осложнений.

Ключевую роль в остановке тромбом кровотока играет полимеризация фибрина. Именно реакции полимеризации обеспечивают рост тромба в кровотоке. Остановка кровотока определяется ростом фибринового тромба, а его рост, в свою очередь, — условиями полимеризации фибрин-мономера в фибрин-полимер на границе тромба. От распределения фибрина в жидкой среде в непосредственной близости от границы растущего тромба зависит скорость роста последнего. Условия массопереноса и производства фибрин-мономера в жидкой фазе определяют динамику его пространственного роста, но (это ключевой момент данной работы) растущий тромб, в свою очередь, оказывает обратное влияние, изменяя характеристики окружающего его кровотока. Тем самым процесс роста тромба оказывается самосогласованным. Решающим элементом, определяющим самосогласованный рост тромба, является условие непосредственно на границе агрегатного перехода [32]. От характера задания этого условия практически полностью зависит и пространственно-временная динамика каждого сгустка.

Сделанное нами допущение, что желирование наступает непосредственно в тот момент, как только концентрация фибрин-мономерных звеньев превышает пороговое значение ψ^c , является довольно грубым упрощением, позволившим сформулировать задачу о росте тромба. Современная статистическая теория гелеобразования [30, 31, 44], к сожалению, не может быть легко обобщена на случай гелеобразования непосредственно в потоке жидкой фазы.

Выбор другого значения для величины ψ^c , повлек бы за собой деформацию кривых, представленных на рис. 7–10 и, возможно, видоизменение некоторых из типичных сценариев. Однако форма критических кривых, характер их монотонности, качественный вид останутся неизменными. Сделанные качественные выводы о вкладе изменений вязкости, давления, времени свертывания в регуляцию высоты барьера активации тромбообразования останутся в силе.

Отметим некоторые особенности использованных методов численного интегрирования. Рассматриваемая модель в силу жесткости реакционной части системы является достаточно трудной для численной реализации. При реализации модели использованы разностные схемы, в которых основными расчетными величинами являются потоки вещества (градиенты концентраций). Такой подход близок к разработанному в [45, 46]. Введение потоков в качестве рас-

четной величины позволяет строить консервативные разностные схемы для системы уравнений типа «реакция - диффузия - конвекция».

Вместе с тем, в работе использован достаточно простой метод решения уравнений Навье–Стокса (в предельном случае, Стокса). Как показывают расчеты, в диапазоне малых чисел Рейнольдса граница области всегда является гладкой, не имеет входящих углов и связанных с ними особенностей решения. При этом, правда, возможно нарушение односвязности области течения (рис. 5). Так как используемая консервативная схема не предполагает численного дифференцирования скоростей на этапе вычисления концентраций метаболитов на каждом временном шаге, то для вычисления поля скоростей использован метод, хорошо воспроизводящий само решение, но приводящий к значительным погрешностям при вычислении его производных. Поскольку при каждом следующем изменении формы тромба известно достаточно хорошее приближение для поля скоростей и давлений, то скорость сходимости метода оказывается удовлетворительной. Описанный в статье численный метод позволяет получать результаты при использовании ЭВМ класса Pentium с тактовой частотой процессора 180–466 МГц.

В заключение обсудим вопрос о том, насколько общими являются полученные результаты, насколько велика сфера их потенциального применения. Анализ размерности и соображения подобия (см. Приложение) показывают, что рассматриваемая задача характеризуется тремя общими критериями подобия: числами Re , Pe и Gu . На них налагаются условия: $Re \ll Gu < Pe$. Множество сосудов, отвечающее этим условиям, не является пустым. По крайней мере, в него входят мелкие венозные сосуды периферической части системы кровоснабжения и артериолы. Явления тромбообразования в таких сосудах хорошо известны [47]. Понижение числа Gu влечет за собой увеличение риска тромбогенности (рис. 10): Причина этого кроется в изменении (уменьшении) диапазона устойчивости крови в отношении перехода из текучего состояния в полимеризованное, вызванное сменой «стиля жизни».

В данной работе получили свое дальнейшее развитие сформулированные нами ранее представления о крови, как о сплошной среде, функционирующей в организме в условиях, близких к фазовому переходу из жидкого состояния в запolyмеризованное [11]. При этом поддержание крови в текучем состоянии в сосудах, отличающихся по размерам, условиям течения и степени активированности каскада системы свертывания может обеспечиваться различными средствами. Чем мельче сосуд по диаметру, тем большим должно быть характерное время свертывания τ_A , чтобы система имела примерно прежний порог активации тромбообразования. Снижение перепада давления выступает в качестве фактора риска повышенной тромбогенности. В связи с этим особого внимания заслуживает изучение в будущем гидродинамических путей пороговой активации тромбообразования, в том числе, в сосудах сложной геометрии.

Авторы благодарят В.А. Атопкова за плодотворные обсуждения, Б.Е. Мовшева за ценные замечания, Ю.В. Горбунову, А.П. Гузевых и С.С. Шевкопляса за техническое содействие, а также директора ГНЦ РАМН академика А.И. Воробьева за поддержку работы.

Выражаем искреннюю признательность компании Demos Internet (Россия) за информационную поддержку.

Приложение. Анализ размерности. Обезразмеривание

Процессы, происходящие в жидкой фазе, описываются уравнениями (2),(5),(8)-(11). Стандартная процедура обезразмеривания этой системы предполагает выбор характерных масштабов: концентраций θ_0 и φ_0 , линейного размера L (например, диаметр рассматриваемого сосуда L_y) и характерного масштаба скорости V . В качестве V можно взять, например, максимальную скорость набегающего потока [48]. Выбором соответствующей системы единиц для массы обеспечивается также $\rho \equiv 1$.

С учетом этого уравнения (1),(2) примут вид

$$\operatorname{div} \mathbf{V} = 0, \quad (\text{П-1})$$

$$(\nabla \nabla) \mathbf{V} = -\nabla P + \frac{1}{\operatorname{Re}} \Delta \mathbf{V}, \quad (\text{П-2})$$

где $\operatorname{Re} = LV/\nu$ – число Рейнольдса данного сосуда. Выбор характерных масштабов размера L и скорости V определяет характерный “гидродинамический” масштаб времени $T = LV^{-1}$ [24]. С учетом этого, уравнения, описывающие перенос реагентов, примут вид

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \frac{1}{\operatorname{Pe}} \Delta \theta - \operatorname{div}(\theta \mathbf{V}) + \frac{1}{M} \left(\frac{\theta(\theta - \tilde{\chi}_1)}{\theta + 1} - \tilde{\gamma} \theta \varphi \right), \quad (\text{П-3})$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \frac{1}{\operatorname{Pe}} \Delta \theta - \operatorname{div}(\varphi \mathbf{V}) + \frac{1}{M} \left(b \theta (1 - \varepsilon \varphi) (1 + \varphi^2) - \tilde{\chi}_2 \varphi \right), \quad (\text{П-4})$$

где $\operatorname{Pe} = LV/D$, $M = V/\alpha_* L$ – химический аналог числа Маха ($\alpha_* = \alpha - \chi_1$). Безразмерные константы в уравнениях (П-3) и (П-4) связаны с размерными соотношениями:

$$\tilde{\gamma} = \gamma \varphi_0 / \alpha_*; \quad \tilde{\chi}_1 = \chi_1 / \alpha_*; \quad b = \beta \theta_0 / (\varphi_0 \alpha_*); \quad \varepsilon = \varphi_0 / c; \quad \tilde{\chi}_2 = \chi_2 / \alpha_*.$$

Заметим, что в контексте данной работы случаи $M > 1$ не представляют интереса, так как активация свертывания в рассматриваемой области оказывается невозможной. Активатор выносится за ее пределы быстрее, чем автокаталитические процессы обеспечивают его самовоспроизводство и наработку. Наибольший интерес представляют случаи, когда число Маха $M \lesssim 1$ или $M < 1$.

Число Рейнольдса для венул и артериол принимает малые значения ($\operatorname{Re} \sim 10^{-4} - 10^{-1}$), а для мелких вен и артерий – умеренные ($\operatorname{Re} \sim 1 - 100$) [1]. В случае $M \lesssim 1$ число Рейнольдса для сосуда $\operatorname{Re} \lesssim \alpha_* L^2 / \nu$. Это дает возможность, зная число Рейнольдса, оценить характерное значение параметра α_* , при котором в данном сосуде возможна активация тромбообразования.

Рассматриваемый выше способ обезразмеривания не является единственным. Он применим для сосудов средних размеров, в то время как для крупных и мелких сосудов более предпочтительным представляются другие способы.

Заметим, что система уравнений типа «реакция - диффузия» обладает своими характерными масштабами длины и скорости:

$$V_* = \sqrt{D_1 \alpha_*}; \quad L_* = \sqrt{\frac{D_1}{\alpha_*}}. \quad (\text{П-5})$$

Тогда для числа Пекле справедлива оценка:

$$\operatorname{Pe} = \frac{LV}{D} \equiv \frac{LV \sqrt{\alpha_*}}{D \sqrt{\alpha_*}} = \frac{L}{L_*} \frac{V}{V_*}. \quad (\text{П-6})$$

В случае $\operatorname{Pe} \gg 1$ процессы переноса в системе превалируют над процессами диффузии. В случае быстрых течений ($M \sim 1$) можно существенно упростить постановку. Действительно, если

$$1 \sim \frac{\alpha_* L}{V} = \frac{\alpha_* \sqrt{DL}}{\sqrt{DV}} = \frac{V_* L}{VL_*} = \operatorname{Pe}^{-1} \left(\frac{L}{L_*} \right)^2, \quad (\text{П-7})$$

то $L \gg L_*$. В этом случае представляется более уместным рассматривать пристеночную область, "отодвинув" вторую границу на бесконечность. В качестве характерного размера выбирается $L_* = \sqrt{D/\alpha_*}$ - диффузионный размер структуры или, что эквивалентно, характерный размер критического зародыша, способного породить автоволну [15]. Тогда $\tilde{Re} = V\sqrt{D/\alpha_*}/\nu \ll 1$, и для описания движения возможно использовать уравнения Стокса вместо уравнений Навье-Стокса, что приводит к решению линейной задачи. Ввиду того, что $L \gg L_*$, можно полагать стенку плоской.

Итак, безразмерная постановка задачи при больших скоростях кровотока такова:

$$\operatorname{div} \mathbf{V} = 0, \quad (\text{П-8})$$

$$(\mathbf{V} \nabla) \mathbf{V} = -\nabla P + \frac{1}{\operatorname{Re}} \Delta \mathbf{V}, \quad (\text{П-9})$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \operatorname{Pe}^{-1} \Delta \theta - \operatorname{div}(\theta \mathbf{V}) + a \left(\frac{\theta(\theta - \chi_1)}{\theta + 1} - \tilde{\gamma} \theta \varphi \right), \quad (\text{П-10})$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \operatorname{Pe}^{-1} \Delta \varphi - \operatorname{div}(\varphi \mathbf{V}) + a \left(b \theta (1 - \varepsilon \varphi) (1 + \varphi^2) - \tilde{\chi}_2 \varphi \right), \quad (\text{П-11})$$

$$M^{-1} = a = \frac{\alpha_* L}{V} \text{ или, в случае } L \gg L_*, \tilde{M}^{-1} = a = \frac{\sqrt{D \alpha_*}}{V}; \quad (\text{П-12})$$

$$\operatorname{Re} = \frac{LV}{\nu}; \operatorname{Re} \sim \frac{\alpha_* L^2}{\nu} \text{ или, при } L \gg L_*, \tilde{\operatorname{Re}} \sim \frac{V \sqrt{D/\alpha_*}}{\nu}; \quad (\text{П-13})$$

$$\operatorname{Pe} = \frac{LV}{D} \text{ или, при } L \gg L_*, \tilde{\operatorname{Pe}} \sim \frac{V}{\sqrt{D \alpha_*}} = a^{-1}. \quad (\text{П-14})$$

При этом все безразмерные константы имеют порядок $O(1)$. Безразмерные параметры, помеченные знаком тильды, относятся к случаю $L \gg L_*$. В этом случае, как отмечено выше, $\tilde{Re} \ll 1$, а $M^{-1} = \operatorname{Pe}$. Очевидно, параметры подобия зависят от свойств сосуда (диаметр L) и свойств среды (обратное характерное время α_* , коэффициент диффузии D , коэффициент вязкости ν). В силу того, что в этом сосуде от скорости V зависят все безразмерные константы (кроме скоростей химических реакций), ее следует рассматривать основным управляющим (бифуркационным) параметром системы.

Это достаточно типичная картина при исследовании развития гидродинамических неустойчивостей: вид решения зависит от характерной скорости потока [49].

Система уравнений (П-8)–(П-14) описывает тромбообразование в средних и крупных сосудах. Отметим здесь, что случай крупного кровеносного сосуда ($L \gg L_*$) с точки зрения моделирования легче, чем случай среднего сосуда, так как предполагает решение линейной задачи для определения поля скоростей.

Рассмотрим теперь подробнее случай медленных движений жидкости по сосудам, когда выполняется условие $M \ll 1$ и, следовательно, $V \ll \alpha L$. Тогда из (П-5), (П-6) следует, что

$$\operatorname{Pe} \ll \frac{L^2 \alpha_*}{D} = \left(\frac{L}{L_*} \right)^2. \quad (\text{П-15})$$

Как правило, характерный размер области L бывает больше характерного размера образующей в ней структуры L^* , число Пекле $Re \gg 1$.

Для мелких сосудов (вен, венул, артериол) представляется уместным выбрать в качестве характерных масштабов $L = L_y$, $V = V_* = \sqrt{\alpha_* D}$. Специфика рассматриваемой задачи состоит в том, что концентрационная волна активатора, имеющая в безконвективных условиях характерную скорость $V_* = \sqrt{D_1 \alpha_*}$, формирует полимеризующийся сгусток, который, развиваясь, перекрывает кровоток, обладающий характерной скоростью V .

Как отмечалось ранее [11], остановка кровотока в результате роста тромба представляется априори возможной лишь в тех случаях, когда обе эти скорости, по крайней мере, соизмеримы по величине. Противодействие течения концентрационной автоволны свертывания может быть охарактеризовано безразмерным параметром:

$$Gu = V/V_* = V/\sqrt{\alpha_* D_1}.$$

Если характерный масштаб времени определить в соответствии с формулой $T = LV_*^{-1}$, то после обезразмеривания вместо системы (П-1) – (П-4) будем иметь:

$$\operatorname{div} \mathbf{V} = 0, \quad (\text{П-16})$$

$$(\mathbf{V} \nabla) \mathbf{V} = -\nabla P + \frac{1}{Re^*} \Delta \mathbf{V}, \quad (\text{П-17})$$

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \frac{1}{Pe^*} \Delta \theta - \operatorname{div}(\theta \mathbf{V}) + Pe^* \left(\frac{\theta(\theta - \tilde{\chi}_1)}{\theta + 1} - \tilde{\gamma} \theta \varphi \right), \quad (\text{П-18})$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \frac{1}{Pe^*} \Delta \varphi - \operatorname{div}(\varphi \mathbf{V}) + Pe^* \left(b \theta (1 - \varepsilon \varphi) (1 + \varphi^2) - \tilde{\chi}_2 \varphi \right), \quad (\text{П-19})$$

где $Re^* = Re/Gu$, $Pe^* = Pe/Gu$. При выводе использовано соотношение $Gu = \sqrt{PeM}$.

Выбранный способ обезразмеривания позволяет сократить число явно фигурирующих в системе уравнений безразмерных параметров с трех (Re , Pe , M) до двух (Re^* , Pe^*).

Оба параметра имеют ясный физический смысл. Действительно:

$$Re^* = \frac{Re}{Gu} = \frac{V_* L}{v} = \frac{L^2}{V} \left(\frac{\sqrt{\alpha_* D}}{L} \right) = \frac{\tau_v}{\tau_c}, \quad (\text{П-20})$$

$$Pe^* = \frac{Pe}{Gu} = \frac{V_* L}{D} = L \sqrt{\frac{\alpha_*}{D}} = \frac{L}{L_*}, \quad (\text{П-21})$$

где использованы обозначения $\tau_c = L/\sqrt{\alpha_* D}$ для характерного времени распространения автоволны свертывания, $\tau_v = L^2/v$ – для времени вязкой релаксации, $L_* = \sqrt{D/\alpha_*}$ – для характерного размера критического зародыша, способного инициировать автоволну свертывания [15].

Результаты, представленные в настоящей работе, получены в предположении, что выполняются условия квазистатичности: $\tau_v/\tau_c \ll 1$ (12) и условие пристеночной активации свертывания $L_* L < 1$. Имея в виду (П-20) и (П-21), использованные нами допущения подразумевают выполнение условий: $Re^* \ll 1 < Pe^*$.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Физиология человека: В 3-х томах. Т. 2/ под ред Шмидта, М.: Мир, 1996, 641 с.
2. A.C. *Huyton, J.E. Hall*. Textbook of medical physiology, Ninth edition, W.B. Saunders Company, 1996, 1148 p.
3. E.W. *Davie, O.D. Ratnoff*. Waterfall sequence for intrinsic blood clotting// Science, 1964, v. 145(3638), p. 1310–1312.
4. R.G. *MacFarlane*. An enzyme cascade in the blood clotting mechanism, its function as a biochemical amplifier// Nature, 1964, v. 202(4931), p. 498–499.
5. В.П. *Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов, И.К. Тлепушук*. Физиология системы гемостаза. М.: Байер, 1995, 244 с.
6. M.A. *Khanin, V.V. Semenov*. A mathematical model of the kinetics of blood coagulation// J. Theor. Biol., 1989, v. 136, p. 127–134.
7. G.M. *Willems, T. Lindhout, W.T. Hermens and H.C. Hemker*. Simulation model for thrombin generation in plasma// Haemostasis, 1991, v. 21(1), p. 197–207.
8. E. *Beltrami, J. Jesty*. Mathematical analysis of activation thresholds in enzyme-catalyzed positive feedbacks: application to the feedbacks of blood coagulation// PNAS, 1995, v. 92(19), p. 8744–8748.
9. E.W. *Davie, K. Fujikawa, W. Kisiel*. The coagulation cascade: initiation, maintenance and regulation// Biochemistry, 1991, v. 30, p. 10363–10370.
10. E.W. *Davie*. Biochemical and molecular aspects of the coagulation cascade// Trombosis and haemostasis, 1995, v. 84, p. 1–6.
11. Ф.И. *Атауллаханов, Г.Т. Гурия*. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. I. Гипотеза// Биофизика, 1994, т. 39, вып. 1, с. 91–96.
12. Ф.И. *Атауллаханов, Г.Т. Гурия, А.Ю. Сафрошкина*. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. II. Феноменологическая модель// Биофизика, 1994, т. 39, вып. 1, с. 97–104.
13. Ф.И. *Атауллаханов, Р.И. Волкова, Г.Т. Гурия, В.М. Сарбаш*. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. III. Рост тромба *in vitro*// Биофизика, 1994, т. 40, вып. 6, с. 1320–1328.
14. А.И. *Лобанов, Т.К. Старожилова, Г.Т. Гурия*. Численное исследование структурообразования при свертывании крови// Математическое моделирование, 1997, т. 9, № 8, с. 83–95.
15. Г.Т. *Гурия, А.И. Лобанов, Т.К. Старожилова*. Формирование аксиально-симметричных структур в возбудимых средах с активным восстановлением// Биофизика, 1998, т. 43, вып. 3, с. 526–534.
16. D. *Basmadjian, M.V. Sefton, S.A. Baldwin*. Coagulation on biomaterials in flowing blood: some theoretical considerations: Review// Biomaterials, 1997, v. 18, p. 1511–1522.
17. Г. *Шлихтинг*. Теория пограничного слоя. М.: ИЛ, 1956, 528 с.
18. Ю.А. *Барынин, И.А. Старков, М.А. Ханин*. Математические модели физиологии гемостаза// Изв. РАН Серия биологическая, 1999, № 1, с. 59–66.
19. P. *Thorvaldsen, K. Asplund et al*. Stroke incidence, case fatality, and mortality in the WHO MONICA project// Stroke, 1995, v. 26, p. 361–367.
20. R. *Meldahl, R. Marshall, M. Scheinmann*. Identification of person at risk for sudden cardiac death// Med. Clin. N. Amer., 1988, v. 72, p. 1015–1031.
21. S. *Goldstein*. Mechanisms and prevention of sudden death in coronary heart disease// J.Clin Pharmac., 1989, v. 29, p. 413–414.
22. В.А. *Левтов, С.А. Регурер, Н.Х. Шадрин*. Реология крови. М.: Медицина, 1982, 272 с.
23. Т.Д. *Мюллер*. Применение численных методов к исследованию физиологических течений// В кн. Численные методы в динамике жидкостей. Под ред. Г. *Вирц, Ж. Смолдерен.*; М.: Мир, 1981, с. 80–151.
24. Т. *Педли*. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов М.: Мир, 1983, 290 с.
25. J. *Poiseuille*. Recherches experimentelles sur le mouvement des liquides dans les tubes de tres petits diametres// Comptes Rendus, 1840, v. 11, p. 961–1041.
26. F.I. *Ataullakhanov, G.T. Guria, V.I. Sarbash, R.I. Volkova*. Spatio-temporal dynamics of clotting and pattern formation in human blood// Biochimica et Biophysica Acta, 1998, v. 1425, p. 453–468.
27. R.W. *Colman*. Surface mediated defense reactions. The plasma contact system// J. Clin. Invest., 1984, v. 73, p. 1249–1253.

28. E.A. Vogler, J.G. Nadeau, J.C. Graper. Contact activation of the plasma coagulation cascade. III. Biophysical aspects of thrombin-binding anticoagulants// J. Biomed. Mater. Res., 1998, v. 40, p. 92–103.
29. М. Эрст. Кинетика образования кластеров при необратимой агрегации./ В кн. Фракталы в физике. М.; Мир, 1986, с. 399–453.
30. А.А. Лушников. Некоторые новые аспекты теории коагуляции// Изв. АН СССР, Физика атмосферы и океана, 1978, вып. 10, с. 1046–1055.
31. R.M. Ziff. Kinetics of polymerisations// J. Stat. Phys., 1980, v. 23, p. 241–263.
32. P. Wilzius, G. Dieller, W. Kanzig, V. Hoffman, A. Haberli, P.W. Straub. Fibrin aggregation before sol-gel transition// Biophys. J., 1982, v. 38, p. 123–132.
33. E.I. Sinauridze, R.I. Volkova, Yu.V. Krasotkina, V.I. Sarbash, F.I. Ataullakhanov. Dynamics of clot growth induced by thrombin diffusion into nonstirred citrate human plasma// Biochimica et Biophysica Acta, 1998, v. 1425, p. 607–616.
34. M.Y. Matveyev, S.P. Domogatsky. Penetration of macromolecules into contracted blood clot// Biophys. J., 1992, v. 63, p. 862–863.
35. О.М. Белоцерковский. Численное моделирование в механике сплошных сред. М.; Наука, 1984, 520 с.
36. Э. Хайпер, С. Нерсетт, Г. Ваннер. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Нежесткие задачи. М.: Мир, 1990, 512 с.
37. А.В. Похилко. Пороговые свойства системы свертывания крови/ Дисс. к.ф.-м.н., М., ГНЦ РАМН, 1994, 114 с.
38. M. Kaibara. Analysis of blood coagulation and thrombus formation in a vascular model system// J. Jpn. Soc. Biorheol., 1995, v. 9, p. 162–171.
39. H. Nakajima, M. Kaibara, Y. Suzuki. Influence of blood flow in the intravascular thrombus formation – in vivo study using hybrid vascular model// J. Jpn. Soc. Thromb. Hemost., 1995, v. 6, p. 105–118.
40. А.М. Galan, M.R. Hernandez, J. Bozzo, J.C. Reverter, J. Estelrich, T. Roy, R. Mazzara, A. Ordinas, G. Escolar. Preparation of synthetic phospholipids promote procoagulant activity on damaged vessels: studied under flow conditions// Transfusion, 1998, v. 38, p. 1004–1010.
41. Б.А. Кудряшов. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М.; Медицина, 1975, 488 с.
42. П.А. Воробьев. Синдромы диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови М.; Изд-во Ньюдиамед, 1996, 35 с.
43. А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, С.А. Васильев, Н.Р. Панченков, М.Д. Фомин. Острая массивная кровопотеря и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови// Терапевтический Архив, 1999, № 7, с.5–12.
44. С.И. Кучанов. Современные представления о статистической теории гелеобразования/ В кн.: Процессы студнеобразования в полимерных системах. Саратов; Изд-во СГУ, 1985, ч. 1, с. 61–78.
45. А.П. Фаворский. Об использовании вариационных принципов в численном моделировании./ В кн.: Современные проблемы математической физики и вычислительной математики. М.; Наука, 1982, с. 312–320.
46. Р.П. Федоренко. Введение в вычислительную физику М.; Изд-во МФТИ, 1994, 528с
47. В.С. Савельев, В.М. Кошкин. Критическая ишемия нижних конечностей М.; Медицина, 1997, 160 с.
48. Л.И. Седов. Методы подобия и размерности в механике М.; Наука, 1981, 360 с.
49. P. Рихтмайер. Принципы современной математической физики. 2./ Пер. с. англ. М.; Мир, 1984, 381 с.

Поступила в редакцию 15.11.99.