

Math-Net.Ru

Общероссийский математический портал

А. П. Гузеватых, А. И. Лобанов, Г. Т. Гурья, Активация внутрисосудистого тромбообразования вследствие развития стеноза, *Матем. моделирование*, 2000, том 12, номер 4, 39–60

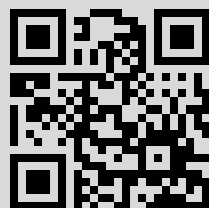
Использование Общероссийского математического портала Math-Net.Ru подразумевает, что вы прочитали и согласны с пользовательским соглашением

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

Параметры загрузки:

IP: 128.72.155.160

20 августа 2015 г., 22:26:17



МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ И ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ

АКТИВАЦИЯ ВНУТРИСОСУДИСТОГО ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ ВСЛЕДСТВИЕ РАЗВИТИЯ СТЕНОЗА

© А.П. Гузеватых, А.И. Лобанов*, Г.Т. Гурия

Гематологический научный центр РАМН, Москва, 125167, Ново-Зыковский проезд, 4а
*Московский физико-технический институт, Долгопрудный, 141700, Институтский пер., 9
E-mail: guria@blood.ru

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

Построена математическая модель, описывающая процессы пороговой активации внутрисосудистого свертывания вследствие нарушения гемодинамических условий течения. Исследованы процессы внутрисосудистого тромбообразования, вызываемого прогрессирующим стенозом, спазмом и падением давления. Найдены условия устойчивости жидкого (текучего) состояния крови и типичные сценарии тромбообразования при потере устойчивости. Обсуждается возможное клиническое значение полученных результатов.

THERSHOLD INTERVASCULAR BLOOD COAGULATION AS A RESULT OF STENOSIS DEVELOPMENT

A.P. Guzevatykh, A.I. Lobanov, G.Th. Guria

National Scientific Centre for Haematology RAMS, Moscow, 125167, Russia
*Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, 141700, Russia
E-mail: guria@blood.ru

Mathematical model describing a threshold activation of the intervascular blood coagulation under the influence of disorders in hemodynamics conditions is designed. Analysis of the intervascular thrombi formation phenomena triggering by progressive stenosis, vascular spasm and diminishing of the pressure is presented. The critical stability conditions of liquid-moveable blood state and typical scenario of the stability loosing and thrombi growing are found. Probable clinical meaning of the results received is discussed.

Введение

Одним из наиболее распространенных заболеваний, поражающих артерии эластического и мышечно-эластического типа, является атеросклероз. При этом во внутренней оболочке сосудов возникают одиночные или множественные очаги липидных, преимущественно холестериновых, отложений [1]. Последующее разрастание соединительной ткани и кальциноз стенки сосуда влечет за собой прогрессирующую деформацию и сужение просвета сосуда – стенозирование, развивающееся в ряде случаев вплоть до полной закупорки (облитерации) сосуда. Обычно это вызывает хроническую постепенно нарастающую недостаточность кровоснабжения органа, питаемого через пораженную артерию [2]. Однако в некоторых случаях развитие стеноза сопровождается острой внезапной закупоркой (окклюзией) просвета артерии тромбом, рост которого активируется в области стеноза [3-6].

Целью настоящей работы является теоретическое изучение влияния развивающегося во времени стеноза на пороговую активацию системы свертывания крови. Представляется важным предвидеть клинические последствия, вызываемые изменением характеристик течения крови в области стеноза.

Математическое моделирование динамики кровотока в сосудистом русле началось с известной работы Пуазейля [7]. Сегодня исследованию течения крови в сосудах со сложной геометрией (гемодинамике) посвящена обширная литература [8-12]. Сформировалась самостоятельная научная дисциплина – реология крови [13], в рамках которой изучаются вязкостные и вязкоупругие свойства крови как сплошной среды. Однако до самого последнего времени изменения формы сосудистого русла рассматривались вне связи с возможными биохимическими процессами, в том числе процессами тромбообразования. Недавно появились работы, в которых анализировалось влияние конвективного переноса активированных факторов системы свертывания крови на регуляцию пространственного роста тромба [14, 15]. Было показано, что свертывание крови существенно зависит от параметров конвективного переноса. В то же время предполагалось, что по мере роста внутрисосудистых тромбов не происходит существенных изменений конвективных потоков. Применительно к реальным живым системам такое допущение не представляется убедительным, так как физиологической целью процессов тромбообразования является остановка кровотоков, т.е. кардинальное изменение кровотока [16].

Рост тромба, вызванный процессами активации системы свертывания крови во внутрисосудистом пространстве, влечет за собой изменение области течения, т.е. фактически изменение профиля сосуда. При внутрисосудистом тромбообразовании скорость роста тромба не только влияет на структуру внешнего течения, но и сама по себе определяется складывающимися условиями обтекания тромба жидкой фазой и содержанием в последней факторов свертывания. Вследствие изложенного выше динамику кровотока при активации системы свертывания в сосудистом русле необходимо описывать моделями, учитывающими не только гидродинамические свойства крови, но и кинетику процессов тромбообразования.

Регуляция процессов остановки кровотоков и процессов поддержания крови в жидком состоянии обеспечивается в организме специальной системой свертывания крови [17, 18]. В последнее время появился ряд публикаций, в которых разрабатываются математические модели, описывающие кинетику наработки основных факторов системы свертывания [19-23]. Проведенные недавно эксперименты, направленные на изучение пространственных аспектов тромбообразования в бесконвективных условиях *in vitro*, показали, что целый ряд предсказаний, сделанных на основе изучения простейших феноменологических математических моделей, нашел свое экспериментальное подтверждение [23, 24].

Наличие глубокой внутренней взаимосвязи между биохимическим составом крови (определяющим ее коагулологический статус) и ее гемодинамическими свойствами представляется достаточно очевидным из общих биологических соображений. Отвечающие этим требованиям уравнения, описывающие кинетику производства, диффузионный и конвективный перенос

основных метаболитов (активаторов и ингибиторов) системы свертывания крови исследовались в работах [23, 25-27]. Распределение по пространству ключевых метаболитов управляет процессом полимеризации фибрина, вызывая рост агрегационного сгустка и, как следствие, изменение области течения. Наиболее полно описана пороговая активация системы свертывания, происходящая вследствие поступления первичных активаторов в кровоток из окружающих тканей, или же в результате внутренних автокаталитических процессов непосредственно в крови [27].

В основе развиваемого в данной работе подхода лежат представления о крови, как сплошной несжимаемой среде, которая всюду в организме (за исключением сердца, прилегающих к нему участков аорты, где $Re > 1000$, и капилляров, диаметр которых меньше характерного размера эритроцитов) движется ламинарно по сосудам. В настоящей работе предпринимается попытка, следуя [27], построить математическую модель динамики крови, как среды, чей коагулологический потенциал непосредственно определяет её гемодинамические свойства. Полагается, что состав крови и распределение по пространству концентраций содержащихся в ней факторов системы свертывания (ингибиторов и активаторов) не только определяется характером течения, но и непосредственно влияет на способность крови переходить из жидкого (текучего) состояния в полимеризованное при тромбообразовании.

Основной вопрос, обсуждаемый в данной работе – каким образом нарушения условий гемодинамических течений, вызываемых локальным сужением сосудов (стенозом), активируют взрывные биохимические процессы регуляции свертывания крови с последующим внутрисосудистым тромбообразованием. При этом явно принимается во внимание тот факт, что локальное развитие склеротических бляшек и тромбов в сосудистом русле влечет за собой вытеснение жидкой фазы за их пределы. Тем самым учитывается, что развитие стеноза, как и рост тромба, меняет эффективное сечение сосуда, т.е. создает дополнительное гидродинамическое сопротивление на рассматриваемом участке системы кровообращения. Ставится цель выяснить критические условия и типичные сценарии пороговой активации внутрисосудистого тромбообразования вследствие клинически характерных нарушений внутрисосудистой динамики.

1. Математическая модель

Пространственно-временная динамика распределения основных метаболитов системы свертывания при развитии стеноза описывается в соответствии с [23, 26, 27] следующей системой уравнений:

$$\frac{\partial \theta}{\partial t} = \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \chi_1 \theta - \gamma \theta \varphi - \operatorname{div}(\mathbf{V} \theta - D_a \operatorname{grad} \theta), \quad (1)$$

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \beta \theta \left(1 - \frac{\varphi}{c}\right) \left(1 + \left(\frac{\varphi}{\varphi_0}\right)^2\right) - \chi_2 \varphi - \operatorname{div}(\mathbf{V} \varphi - D_{inh} \operatorname{grad} \varphi), \quad (2)$$

$$\frac{\partial U_g}{\partial t} = -k_m \theta U_g - \operatorname{div}(\mathbf{V} U_g - D_g \operatorname{grad} U_g), \quad (3)$$

$$\frac{\partial \Psi_m}{\partial t} = k_m \theta U_g - k_p \Psi_m \Psi_p - k_d \Psi_m^2 - \operatorname{div}(\mathbf{V} \Psi_m - D_m \operatorname{grad} \Psi_m), \quad (4)$$

$$\frac{\partial \Psi_p}{\partial t} = k_p \Psi_m \Psi_p + k_d \Psi_m^2 - \frac{k_{lys} P_m \Psi_p}{1 + \Psi_p / \Psi_p^0} - \operatorname{div}(\mathbf{V} \Psi_p - D_p \operatorname{grad} \Psi_p), \quad (5)$$

$$\operatorname{div} \mathbf{V} = 0, \quad (6)$$

$$(\mathbf{V}, \nabla)\mathbf{V} = -\frac{\nabla P}{\rho} + \nu \Delta \mathbf{V}, \quad (7)$$

где $\theta = \theta(\mathbf{r}, t)$ – концентрация активатора системы свертывания (тромбина); $\varphi = \varphi(\mathbf{r}, t)$ – концентрация ингибитора, производство которого активируется тромбином; $U_g = U_g(\mathbf{r}, t)$ – концентрация фибриногена (присутствующего в плазме крови в качестве предшественника фибрина, нормальное физиологическое значение обозначается U_{g0}); $\Psi_m = \Psi_m(\mathbf{r}, t)$ – концентрация фибрин-мономера; $\Psi_p = \Psi_p(\mathbf{r}, t)$ – концентрация фибрин-полимерных звеньев; P_m – концентрация плазмينا. Кинетические параметры системы свертывания крови, следуя [23], обозначаются через $\alpha, \beta, \gamma, \chi_1, \chi_2, \theta_0, \varphi_0, c$ (см. таблицу 1).

Кроме того, использованы обозначения: Ψ_p^0 – константа Михаэлиса реакции тромболиза; k_{lys} – эффективная константа скорости реакции лизиса фибрин-полимера плазмином; k_m, k_d, k_p – скорости реакций образования фибрин-мономера, димера и фибрин-полимера соответственно (ради простоты димеры всюду полагаются простейшими полимерами); ν – эффективная кинематическая вязкость крови; P – давление; ρ – плотность; \mathbf{V} – вектор скорости.

В уравнениях (1)-(5), помимо кинетики локально протекающих реакционных процессов, учитываются конвективный перенос и диффузия компонентов. Конвективные потоки описываются членами вида: $(\mathbf{V} \cdot \mathbf{C}_i)$, где \mathbf{V} – скорость, а C_i обозначает одну из перечисленных выше концентраций метаболитов. Диффузионные потоки – членами вида $(-D_i \cdot \text{grad } C_i)$, где D_i – соответствующий коэффициент диффузии. При этом в уравнениях (1)-(5) используются обозначения $D_a, D_{inh}, D_g, D_m, D_p$ – для коэффициентов диффузии активатора, ингибитора, фибриногена, фибрин-мономера и фибрин-полимера соответственно. Полагается, что после желирования фибринового сгустка отдельные звенья не принимают участие в процессах переноса.

Величины всех параметров, используемых в модели, приведены в таблице 1.

Т а б л и ц а 1 .

Значения фигурирующих в математической модели размерных параметров.

$D_a, \text{см}^2 \cdot \text{мин}^{-1}$	$D_{inh}, \text{см}^2 \cdot \text{мин}^{-1}$	$D_g, \text{см}^2 \cdot \text{мин}^{-1}$	$D_m, \text{см}^2 \cdot \text{мин}^{-1}$	$D_p, \text{см}^2 \cdot \text{мин}^{-1}$
$6 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$	$6 \cdot 10^{-6}$
$\chi_1, \text{мин}^{-1}$	$\chi_2, \text{мин}^{-1}$	$k_m, (\text{мин} \cdot \text{нМ})^{-1}$	$k_d, (\text{мин} \cdot \text{нМ})^{-1}$	$k_p, (\text{мин} \cdot \text{нМ})^{-1}$
0.05	0.35	$3 \cdot 10^{-4}$	$1.5 \cdot 10^{-2}$	$1.5 \cdot 10^{-2}$
$\alpha, \text{мин}^{-1}$	$\beta, \text{мин}^{-1}$	$\gamma, (\text{мин} \cdot \text{нМ})^{-1}$	$c, \text{нМ}$	$P_m, \text{нМ}$
2.0	$1.5 \cdot 10^{-3}$	5.0	5.0	100.0
$\theta_0, \text{нМ}$	$\varphi_0, \text{нМ}$	$U_{g0}, \text{нМ}$	$\Psi_p^c, \text{нМ}$	$\Psi_p^0, \text{нМ}$
3.0	0.05	$9 \cdot 10^3$	30.0	30.0
$\theta^{\text{ext}}, \text{нМ}$	$k_{lys}, (\text{мин} \cdot \text{нМ})^{-1}$	$\mu, \text{см} \cdot \text{мин}^{-1}$	$\nu, \text{см}^2 \cdot \text{мин}^{-1}$	$\rho, \text{г} \cdot \text{см}^{-3}$
20.0	$3.3 \cdot 10^{-4}$	$[0 \div 1.2 \cdot 10^{-3}]$	1.2	1.0

Рассматривался кровоток в плоской области, моделирующей сосуд, граница которого полагалась изменяющей свою форму как за счет роста стеноза, так и за счет роста тромба (см. рис. 1).

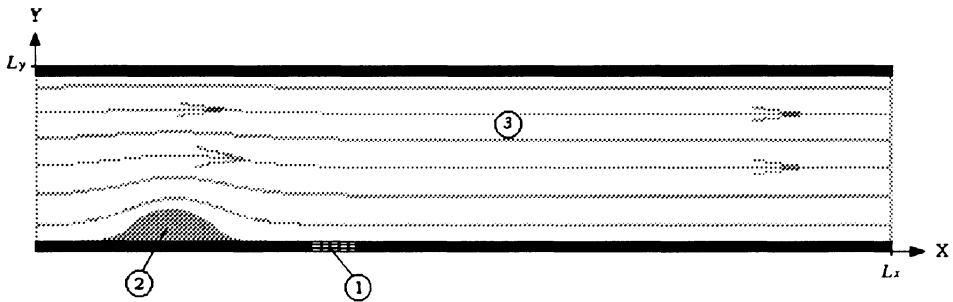


Рис. 1. Участок сосудистого русла, в котором рассматривалось развитие процессов тромбообразования. Поперечный размер – L_y , длина – L_x . Сплошными толстыми черными линиями показаны неповрежденные участки сосудистых стенок. Участок сосудистой стенки, выделенный штриховкой – 1, соответствует области повреждения, вызывающей активацию системы свертывания. Цифрой 2 обозначена бляшка, являющаяся причиной стеноза. Линии тока обозначены тонкими сплошными линиями – 3.

Стенки сосуда, которым отвечают верхняя и нижняя границы расчетной области, считаются непроницаемыми для любых компонентов всюду, за исключением мест, в которых предполагается нарушение слоя эндотелия (область 1 на рис.1). На этих участках границы возможно проникновение в сосудистое русло активирующего свертывание фактора. На выходе рассматриваемого участка сосуда (правая граница на рис.1) поставлены свободные граничные условия на скорости. Кроме того, на входе и выходе заданы величины давления (P_1 и P_2). Границы склеротической бляшки полагаются непроницаемыми. Формирующийся в кровотоке фибриновый сгусток – тромб полагается твердым всюду, где концентрация фибрин-полимерных звеньев превышает характерное значение Ψ_p^c . В то же время диффузионный перенос внутри сгустка считается практически не затрудненным [28]. С учетом сказанного, на стенках сосуда, кроме места предполагаемого нарушения слоя эндотелия, а также на границе склеротической бляшки, граничные условия имеют вид

$$-D_i \frac{\partial C_i}{\partial \mathbf{n}} \Big|_{\Gamma} = 0, \quad (8)$$

где D_i – коэффициент диффузии; C_i – концентрация соответствующего метаболита; \mathbf{n} – вектор внешней нормали. В местах с нарушенным слоем эндотелия граничные условия имеют вид

$$-D_i \frac{\partial \theta}{\partial \mathbf{n}} \Big|_{\Gamma} = \mu (\theta^{\text{ext}} - \theta|_{\Gamma}), \quad (9)$$

где μ и θ^{ext} – коэффициенты, отображающие интенсивность пристеночных процессов активации в области повреждения; $\theta|_{\Gamma}$ – концентрация активатора в крови непосредственно у границы поврежденного участка. На правой и левой границе рассматриваемой области имеем

$$C_i|_{Left} = \text{const}, \quad \left. \frac{\partial^2 C_i}{\partial x^2} \right|_{Right} = 0, \quad (10)$$

$$\left. \frac{\partial^2 V_x}{\partial x^2} \right|_{Right} = 0, \quad (11)$$

$$V_x|_{Left} = \frac{4L}{\nu\rho} \left. \frac{\partial P}{\partial x} \right|_{Left} \cdot y(L_y - y), \quad V_y|_{Left} = 0, \quad (12)$$

$$P|_{Left} = P_1, \quad P|_{Right} = P_2, \quad (13)$$

где V_x – продольная составляющая скорости; P_1 и P_2 – значения давления на входе и выходе участка сосуда. На стенках сосуда, границах склеротической бляшки и тромба в силу условия непротекания имеем

$$V_x|_{\Gamma} = V_y|_{\Gamma} = 0, \quad (14)$$

где V_x и V_y – продольная и поперечная составляющие скорости.

Модель (1)-(7) описывает в квазистатическом приближении изменение поля скоростей $V(x,y)$ в результате роста склеротической бляшки, а в определенных случаях и тромба во внутрисосудистом русле. Суть используемого нами приближения состоит в том, что релаксация поля скоростей полагается происходящей значительно быстрее, чем развитие каскадных биохимических процессов, управляющих ростом тромбов. Оценки показывают, что данное приближение справедливо, если выполняется условие

$$L_y \sqrt{\alpha D_a} / (4\pi^2 \nu) \ll 1. \quad (15)$$

Поскольку интервал изменений параметров D_a , ν , α известен, то условие (15) фактически представляет собой ограничение на величину поперечного размера сосуда L_y . Оно подразумевает, что величина L_y должна быть меньше десятков сантиметров. Данное условие, конечно же, всегда выполняется на практике.

Попутно заметим, что в безразмерном виде условие (15) сводится к $Re \ll 4\pi^2 \sqrt{Pe} M$, где Re – число Рейнольдса, Pe – число Пекле, а M – так называемое "химическое" число Маха (см. Приложение).

В реальных сосудах развитие стеноза, как правило, происходит месяцами или даже годами [3, 42]. То есть стенозная бляшка достаточно длительные промежутки времени остается стабильной. При этом всякому состоянию сосуда с невысокой степенью стенозирования соответствует стационарное (соответствующее физиологической норме) допороговое распределение метаболитов системы свертывания в кровеносном русле.

Начальные условия выбирались таким образом, чтобы при невысокой степени стенозированности сосудистого русла система свертывания крови не была активирована (находилась в подпороговом состоянии).

Развитие стеноза сосуда моделировалось следующим образом.

В соответствии с [29-31] растущая склеротическая бляшка описывалась уравнением

$$y(x,t) = H(t) \cdot \exp\left(-\frac{1}{2}\left(\frac{x-x_c}{\sigma}\right)^2\right) \cdot (\Theta(x-x_1) - \Theta(x-x_2)), \quad (16)$$

где t – текущее время; x_1, x_2 – координаты левой и правой границы бляшки; $H(t)$ – высота бляшки в текущий момент времени; x_c – координаты максимального сужения сосуда; σ – полуширина бляшки, $\Theta(\xi) = \begin{cases} 1, & \xi \geq 0, \\ 0, & \xi < 0. \end{cases}$

В численных экспериментах рассматривалось влияние изменения формы стенозного участка (его высоты), поперечного сечения сосуда (его диаметра) и граничных условий (перепада давлений) во времени на запуск системы свертывания. Особое внимание было уделено анализу следующих случаев:

а) ширина склеротической бляшки фиксирована, а ее высота $H(t)$ растет со временем:

$$H = H(t), \quad \sigma = \sigma_0 = \text{const}.$$

Этот случай соответствует развитию стеноза;

б) размеры склеротической бляшки фиксированы, а поперечное сечение сосуда изменяется за небольшой интервал времени:

$$H = H_0 = \text{const}, \quad \sigma = \sigma_0 = \text{const},$$

$$L_y(t) = L_{y0} - \Delta L \cdot \text{th}\left(\frac{t-t_s}{2\tau_p}\right) \cdot \Theta(t-t_s), \quad (17)$$

где L_{y0} – первоначальный диаметр сосуда; ΔL – величина полного изменения поперечного размера сосуда; t_s – время начала изменения; τ_p – характерное время уменьшения поперечного размера сосуда. Зависимость типа (17) характерна для спазма сосуда;

в) размеры склеротической бляшки фиксированы, а перепад давления между левой и правой границами рассматриваемого участка сосуда меняется со временем:

$$H = H_0 = \text{const}, \quad \sigma = \sigma_0 = \text{const},$$

$$P_1(t) - P_2(t) = \Delta P(t) = \Delta P_0 - \Delta p \cdot \text{th}\left(\frac{t-t_s}{2\tau_p}\right) \cdot \Theta(t-t_s), \quad (18)$$

где ΔP_0 – первоначальный перепад давлений; Δp – величина изменения перепада давлений. Зависимости типа (18) характерны при падении давления в организме в результате стресса.

Характерные сценарии формирования тромбов приведены на рис. 4, 6 и 7 соответственно (см. также раздел "Результаты").

2. Численный метод

Система уравнений модели тромбообразования (1)-(7) с учетом граничных условий (8)-(14) после обезразмеривания (см. Приложение) решалась численно с использованием метода расщепления по физическим процессам. Для дискретизации задачи применялась равномерная сетка с прямоугольными ячейками. Рассчитываемые величины были разнесены по сетке – концентрации метаболитов и давление относились к центрам соответствующих ячеек, а скорости и диффузионные потоки – к центрам соответствующих ребер.

На первом этапе схемы расщепления решались стационарные уравнения Навье–Стокса [10-12] в естественных переменных (скорость–давление). Выбор естественных переменных для данной задачи продиктован тем, что вычисленные скорости фигурируют в расчетах на следующем этапе при решении уравнений "реакция – диффузия – конвекция". Выбор переменных вихрь – функция тока потребовал бы дополнительного численного дифференцирования

для определения поля скоростей, что нежелательно в силу неизбежного снижения точности. При вычислении поля скоростей и давлений на первом этапе схемы расщепления использовался попеременно-треугольный метод с чебышевским набором итерационных параметров [32].

На втором этапе схемы расщепления для каждой ячейки сетки, где концентрации активных метаболитов отличны от нуля, решалась соответствующая система обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ), описывающая кинетику производства и исчезновения метаболитов. Для решения ОДУ использована неявная трехслойная формула дифференцирования назад, имеющая третий порядок аппроксимации [33]. На "разгонном" участке счета (первый временной шаг) использован явный метод Рунге–Кутты четвертого порядка [34]. Такой выбор методов диктуется тем, что расчет ведется с постоянным значением шага по времени. При используемых начальных условиях на малых временах система ОДУ, описывающая кинетику тромбообразования не является жесткой, вследствие чего оказывается пригоден явный метод. Затем система становится жесткой, поэтому нами использовался неявный трехслойный А–устойчивый метод [35].

На последней стадии метода расщепления по физическим процессам рассматривалась двумерная система типа "реакция – диффузия – конвекция". В качестве основных расчетных величин при этом выступали диффузионные потоки метаболитов (вариант метода потоковой прогонки [35]). Для аппроксимации конвективных членов использовались разности против потока [36]. Получавшаяся линейная система решалась методом простых итераций с расщеплением по направлениям.

3. Результаты

Построенная модель позволила рассмотреть различные механизмы активации системы свертывания в кровотоке. Прежде всего, был исследован вопрос об условиях потери устойчивости жидкого состояния с последующим тромбообразованием в прямом, лишенном каких-либо сужений, участке сосуда. Степень интенсивности активации свертывания в области предполагаемого повреждения эндотелия в рассматриваемой модели определяется величиной параметра μ в (9). Чем выше величина μ , тем более интенсивным является приток первичных активаторов свертывания из области повреждения в кровотоки. На рис. 2 представлены кривые (а) и (б), разделяющие параметрическую плоскость (Re , $\tilde{\mu}$) на части, соответствующие жидкому и свернувшемуся состоянию в случае отсутствия стеноза (а) и при 50% стенозе (б) сосуда соответственно. Находящаяся в жидком (т.е. текучем) состоянии кровь (см., например, точку А на рис. 2) может утратить устойчивость по отношению к процессам активации свертывания. При этом весьма существенно, что переход из жидкого состояния в полимеризованное может быть инициирован как за счет увеличения параметра $\tilde{\mu} = \mu / (\alpha L_y)$ (переход А→В на рис. 2), так и за счет уменьшения числа Рейнольдса Re (переход А→С на рис. 2).

В реальных сосудистых системах уменьшение числа Рейнольдса может быть связано с падением давления, а увеличение $\tilde{\mu}$, как уже отмечалось, с ростом степени повреждения внутрисосудистого эндотелия. Таким образом, при наличии повреждений внутрисосудистого эндотелия падение давления ниже критического уровня должно вызывать спонтанную активацию тромбообразования, т.е. само по себе являться фактором риска.

Кровь является жидкой в нестенозированном сосуде, когда ее параметры соответствуют точке А₁ в области под кривой потери стабильности (а). Развитие стеноза должно, вообще говоря, сопровождаться изменением формы этой кривой. При 50% стенозе кривая потери стабильности обозначается на рис. 2 индексом (б). На рис. 3 приведены результаты расчетов, показывающие, что при стенозировании кровеносного сосуда менее чем 20% в области, предшествующей участку эндотелиального повреждения, кровь (параметры которой соответствуют точке А₁ на рис. 2) остается жидкой. Пороговой активации тромбообразования не происходит.

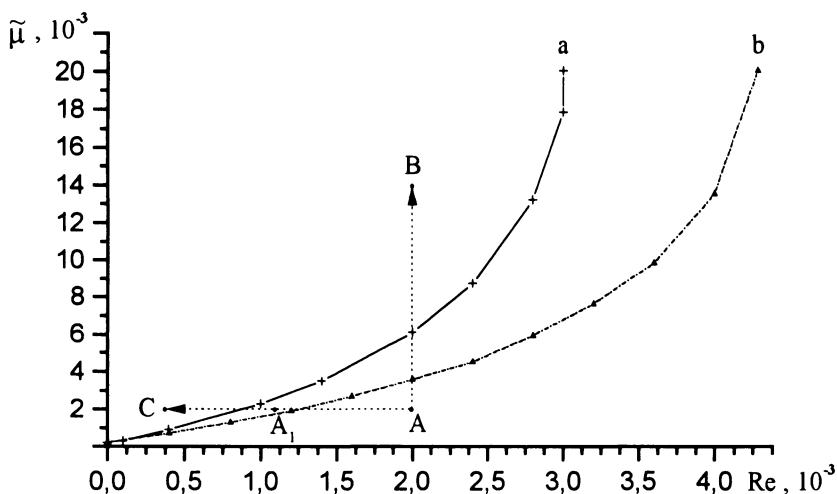


Рис. 2. Разбиение области параметров модели на части, соответствующие режимам тромбообразования и жидкого состояния крови. Области под соответствующими кривыми отвечают жидкому состоянию, а области над ними соответствуют режимам, при которых имеет место активация свертывания.

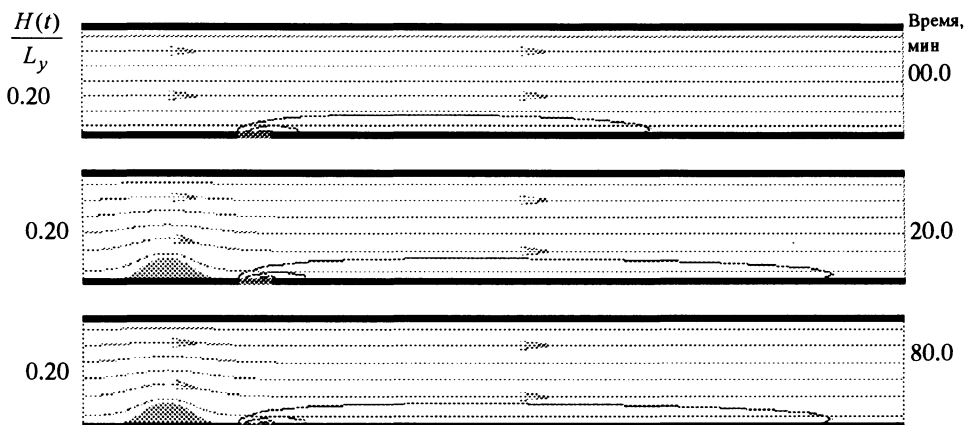


Рис. 3. Формирование небольших склеротических бляшек на стенках сосуда не вызывает активации системы свертывания крови и не оказывает существенного влияния на кровоток. Сплошными тонкими линиями показаны линии уровня распределения концентрации тромбина ($\sigma_0/L_y = 0.2$). Относительная величина стенозирования $H(t)/L_y$ в последовательные моменты времени показана в колонке слева от рисунка.

Как следует из результатов расчетов, представленных на рис. 4, в рассматриваемом нами состоянии (точка A_1 на рис. 2) кровь остается жидкой даже при 35% перекрытии просвета сосуда. В области за участком сужения устанавливается стационарное распределение по пространству активатора свертывания – тромбина. При этом всюду концентрация тромбина столь мала, а пространственный перенос вещества столь интенсивен, что активации самоускоряющихся процессов свертывания не происходит.

Этот результат означает, что если отсутствует дальнейшее развитие стеноза, состояние кровотока является стабильным и может сохраняться в неизменном виде формально сколь угодно долго.

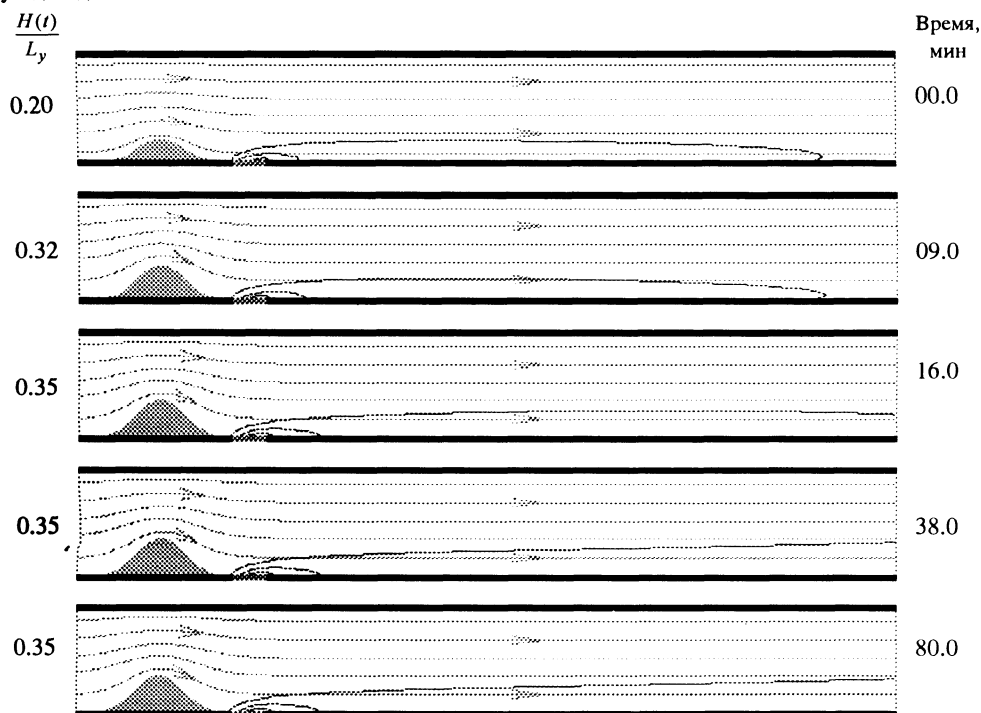


Рис.4. Изменение пространственного распределения тромбина в кровотоке при допоровом развитии стеноза.

Динамика системы существенным образом изменяется в том случае, если локальное сужение сосуда продолжается. На рис. 5 показано, что уменьшение размера просвета сосуда (в данном случае, на 15%), при котором степень стенозирования составит 50%, влечет за собой пороговую активацию процессов тромбообразования, которая приводит, в конечном счете, к полной закупорке сосуда тромбом. Расчеты показывают, что активация свертывания, ведущая к полному тромбированию сосуда, имеет место в рассматриваемом нами случае уже при 37% стенозе. При этом даже весьма значительный – 35 процентный, но не прогрессирующий стеноз может не представлять опасности полной остановки кровотока, в то время как даже незначительное дальнейшее изменение просвета сосуда может спровоцировать полную остановку кровотока за счет тромбирования.

Выше уже отмечалось, что снижение давления само по себе является фактором риска пороговой активации свертывания, даже при отсутствии стеноза. На рис. 6 показан типичный сценарий активации внутрисосудистого свертывания в результате падения давления на рассматриваемом участке сосуда. Обращает на себя внимание тот факт, что в присутствии стенозированных участков рассматриваемая нами система становится более чувствительной к падению давления, чем при их отсутствии.

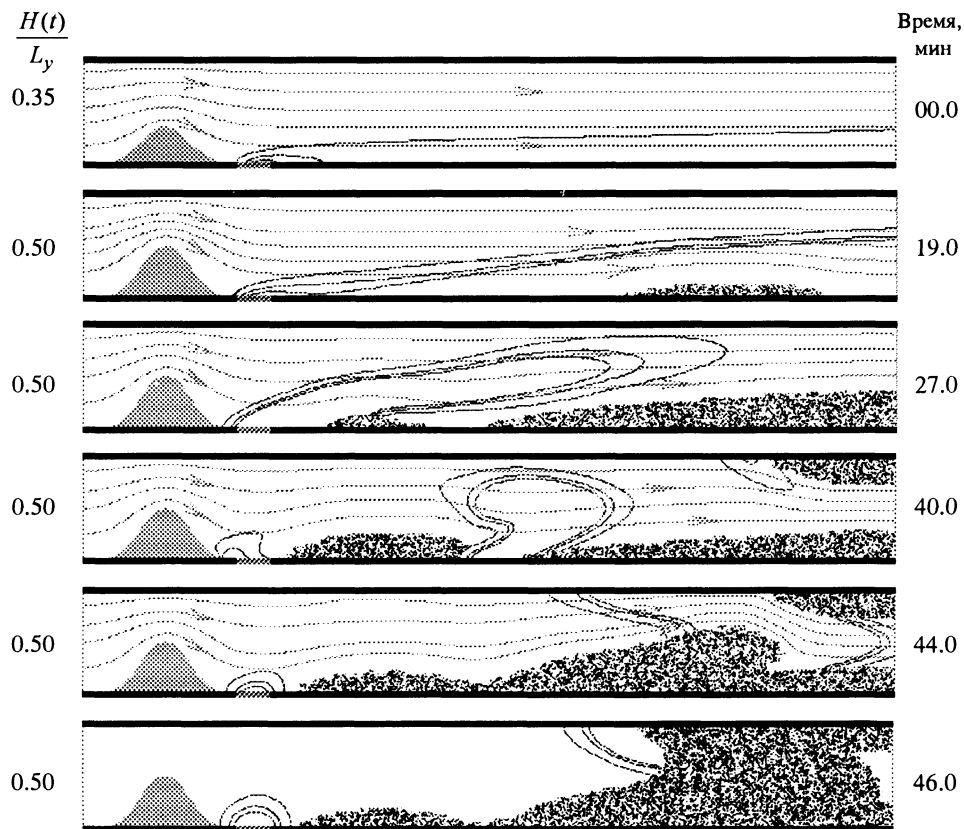


Рис.5. Активация внутрисосудистого тромбообразования в результате развития стеноза. Темные линии уровня показывают распределение тромбина. Области, в которых заполимеризовался фибрин, выделены с помощью крапчатой раскраски.

Проведенные расчеты показывают, что в присутствии стеноза пороговая активация системы свертывания возможна и в результате спазма. Типичный сценарий представлен на рис. 7. Видно, что 30% спазм при наличии 20% стеноза вполне может спровоцировать тромбообразование. Этот результат сам по себе не представляется удивительным, так как уменьшение поперечного сечения сосуда естественно увеличивает величину гидродинамического сопротивления, вследствие чего замедляется скорость кровотока. С этой точки зрения последствия спазма оказываются схожими с результатами падения давления на рассматриваемом участке и результатами развития стеноза.

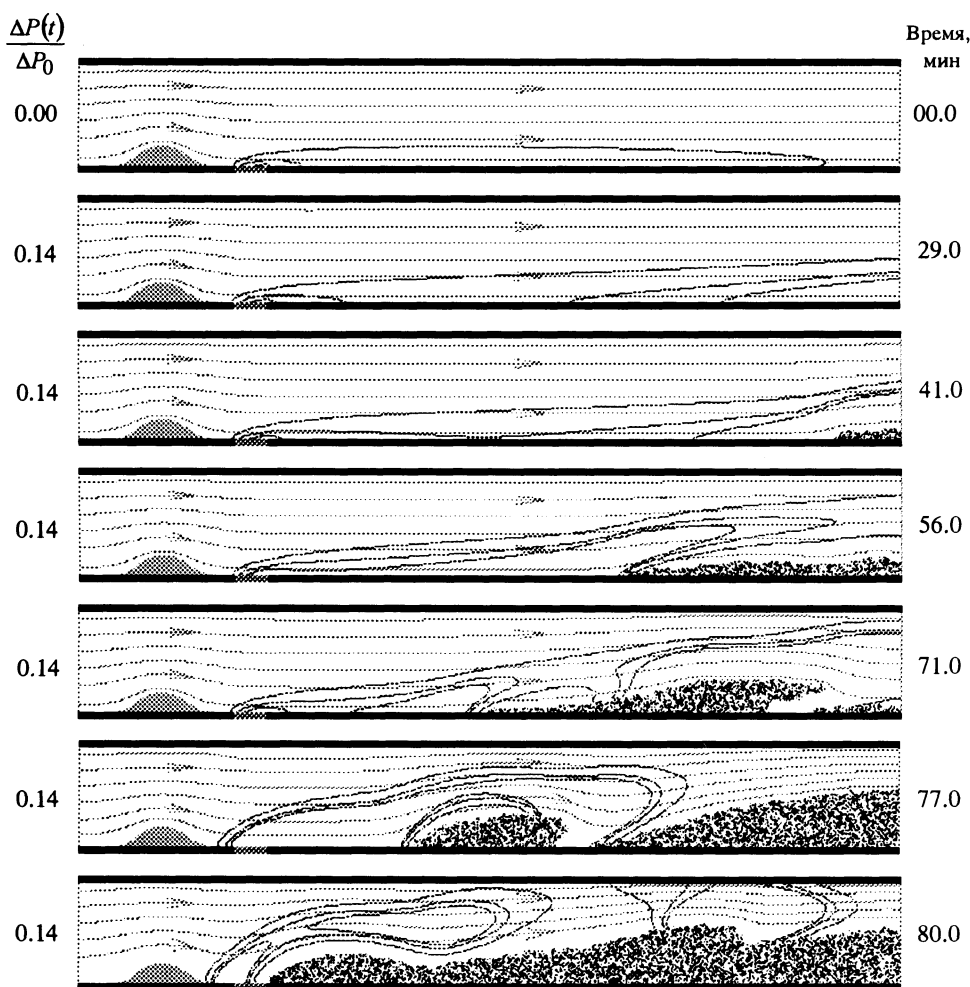


Рис.6. Пороговая активация внутрисосудистого тромбообразования в результате падения давления. Относительное изменение перепада давления $\Delta P(t)/\Delta P_0$ во времени приведено в колонке слева от рисунка.

До сих пор мы обсуждали эффекты, при которых изменение геометрических и механических характеристик влечет за собой пороговую активацию тромбообразования. Возможно, еще больший интерес представляет другой класс эффектов, при которых изменение степени активированности системы свертывания (проявляющееся в уменьшении активированного частичного тромбопластинового времени – АЧТВ) может провоцировать тромбообразование в условиях заданного течения крови. На рис. 8 представлены кривые потери устойчивости на параметрической плоскости (τ_A, Re) для случаев наличия (а) и отсутствия (б) стенозированных участков. В качестве τ_A выступает величина $(\alpha - \chi_1)^{-1}$, которая пропорциональна характеристическому времени системы свертывания – АЧТВ.

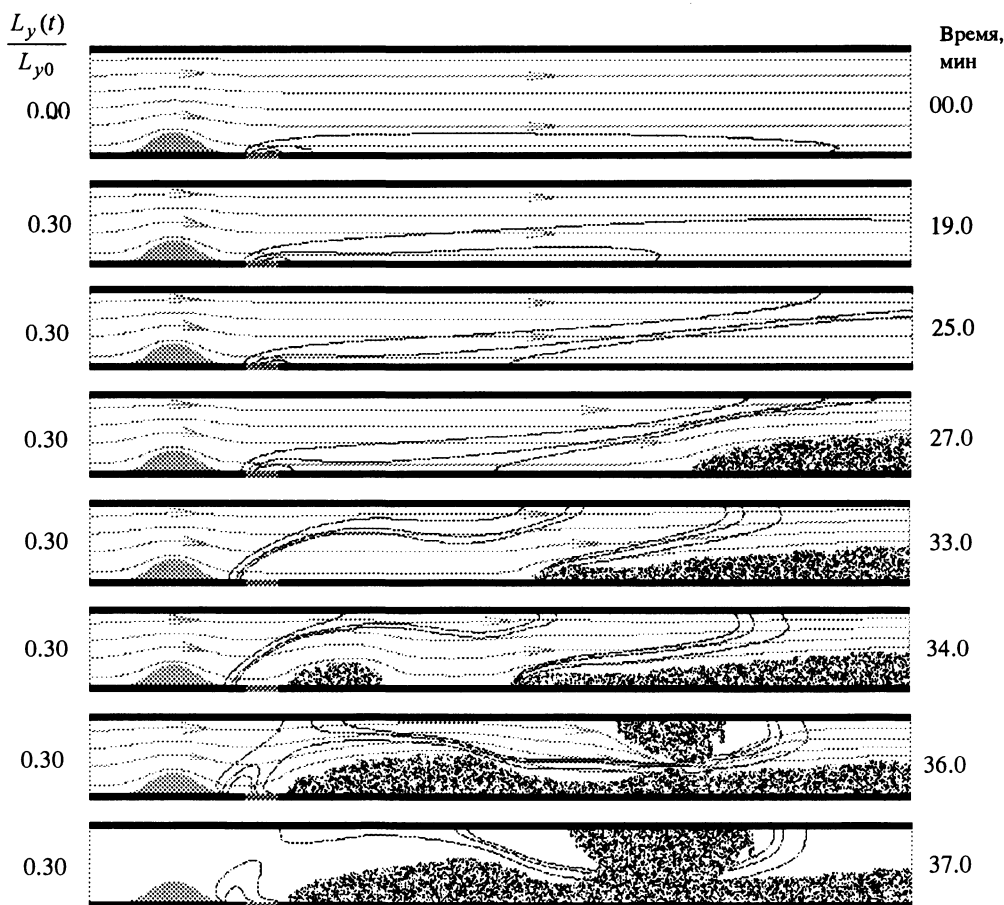


Рис. 7. Активация внутрисосудистого тромбообразования в результате спазма.

Из анализа представленных на рис. 8 графиков вытекает несколько важных следствий. Прежде всего, уменьшение характерного времени свертывания τ_A увеличивает риск потери устойчивости жидкого состояния. Такой же эффект вызывает уменьшение числа Рейнольдса. Напротив, увеличение времени свертывания или числа Рейнольдса делает жидкое состояние более устойчивым. Видно также, что размер области, соответствующей устойчивости жидкого состояния, сокращается при появлении стеноза (кривая (b) на рис. 8).

Уменьшение времени свертывания может в определенном смысле быть частично компенсировано за счет повышения скорости кровотока (увеличение числа Re), так, что общая высота порога активации тромбообразования окажется практически неизменной. Последняя может быть оценена качественно как расстояние от соответствующей состоянию системы точки на рис. 8 до кривой потери устойчивости.

Таким образом, проблема поддержания крови в жидком состоянии может решаться как за счет управления биохимическими характеристиками системы свертывания крови, влияющими на величину τ_A , так и за счет регулирования гемодинамики. В частности за счет регулирования давления.

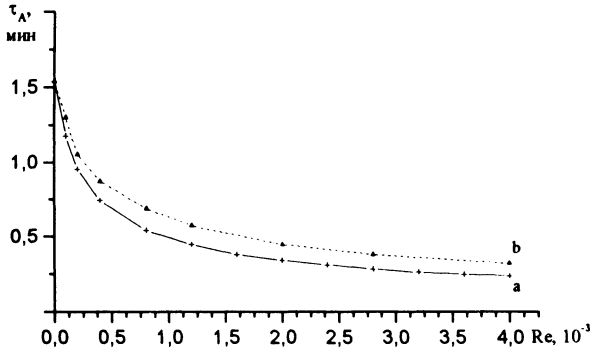


Рис. 8. Разбиение плоскости параметров (Re , τ_A) кривыми (а) и (б) на области, отвечающие жидкому (над соответствующей кривой) и свернувшемуся состоянию крови; $\tau_A = 1/(\alpha \cdot \chi_{11})$ – пропорционально характерному времени свертывания крови.

Представленные на рис. 8 кривые потери устойчивости жидкого состояния аппроксимируются выражением:

$$\tau_A = \tau_c \left[1 + A / (B + Re \cdot 10^3) \right]. \quad (19)$$

Значения параметров τ_c , A и B не составляет труда найти, используя метод наименьших квадратов. Для кривой (а), соответствующей нестенозированному сосуду, имеем: $\tau_c = 0.154$ мин, $A = 2.643$, $B = 0.295$. При найденных значениях параметров полученные в результате численного эксперимента точки ложатся на кривую (19) с коэффициентом корреляции $r = 0.9996$ и стандартным отклонением $S = 0.013$. Для кривой (б), соответствующей границе потери устойчивости жидким состоянием в стенозированном на 60% сосуде, имеем: $\tau_c = 0.207$ мин, $A = 2.704$, $B = 0.422$ ($S = 0.016$, $r = 0.9995$). Параметр τ_c играет важную роль. Из (19) видно, что если характерное время свертывания τ_A оказывается меньше τ_c , то даже в интенсивном течении (при высоких числах Рейнольдса) будет иметь место свертывание крови. Чем больше степень стенозирования сосуда, тем выше значение τ_c (см. рис. 9).

Кривые потери устойчивости уместно изобразить на плоскости, когда по осям откладываются представляющие интерес безразмерные параметры: безразмерная эффективная вязкость $\tilde{\nu} = \nu \tau_c / L_y^2$ и безразмерное время свертывания $\tilde{\tau} = \tau_A / \tau_c$. На рис. 10 представлены кривые (а) и (б), соответствующие критическим условиям потери устойчивости жидким состоянием крови в нестенозированном и стенозированном на 60% сосуде соответственно. Область параметров над соответствующей кривой отвечает жидкому состоянию, а под ней – заполимеризованному. Видно, что область устойчивости жидкого состояния в стенозированном сосуде заметно меньше, чем область устойчивости в нестенозированном. Проведенные расчеты подтверждают, что развитие стеноза выступает в качестве фактора риска спонтанного внутрисосудистого тромбообразования. Аналогичную роль, как видно из рис. 10, играет снижение времени свертывания $\tilde{\tau}$ и повышение эффективной вязкости $\tilde{\nu}$. Напротив, жидкое состояние оказывается более устойчивым в тех случаях, когда снижается эффективная вязкость $\tilde{\nu}$ и/или повышается время свертывания $\tilde{\tau}$. В частности, снижение эффективной вязкости происходит

при увеличении ширины (диаметра) сосуда L_y (так как $\tilde{v} = v\tau_c/L_y^2$), вследствие чего увеличивается диапазон устойчивости жидкого состояния.

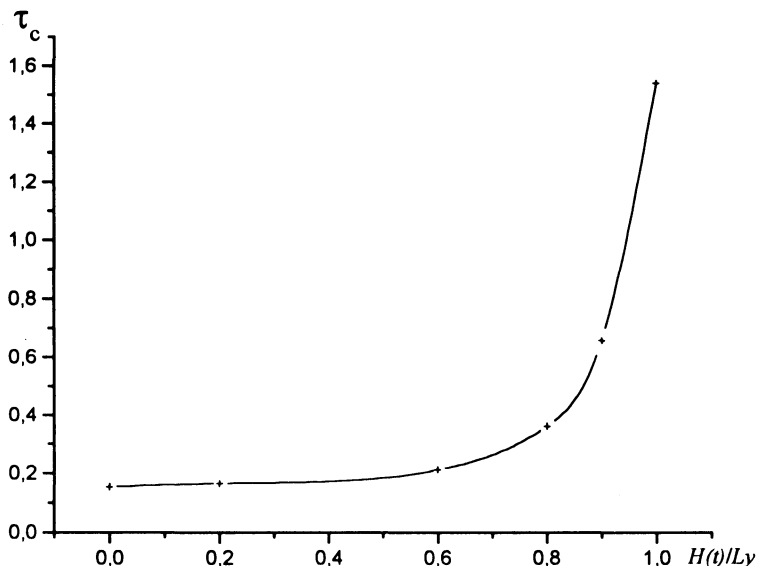


Рис. 9. Зависимость критического времени свертывания крови τ_c от степени стенозирования сосуда.

Параметры $\tilde{\tau}$ и \tilde{v} , по нашему мнению, являются управляющими безразмерными параметрами рассматриваемой задачи, имеющими наиболее наглядный физический смысл. Представленные на рис. 10 кривые носят универсальный характер.

Дискуссия

В данной работе рассматривалось, в какой мере стеноз сосудов в состоянии оказывать воздействие на активацию внутрисосудистого свертывания. Применительно к коронарному кровотоку по этому вопросу имеется полная ясность. Общеизвестно, что сужение просвета коронарных артерий при атеросклерозе с последующим кальцинированием сосудистых стенок влечет за собой интенсивную активацию тромбоцитов в окрестности стеноза, что, в свою очередь, запускает механизм тромбообразования [6, 37]. Тромбоцитарные повреждения при этом вызываются неоднородностями скорости в достаточно интенсивном кровотоке, число Рейнольдса Re лежит в интервале от 600 до 3600 [37, 38].

При более низких значениях числа Рейнольдса активацией тромбоцитов можно пренебречь. В этом случае тромбообразование активируется за счет чувствительности плазменной системы регуляции свертывания к изменению условий конвективного переноса ключевых метаболитов. Именно такая ситуация имеет место в периферической части системы кровообращения, в венулах, артериолах, капиллярах. Механизмы тромбообразования в мелких сосудах, в том числе связанные с изменением условий гемодинамических течений до настоящего времени оставались недостаточно понятными.

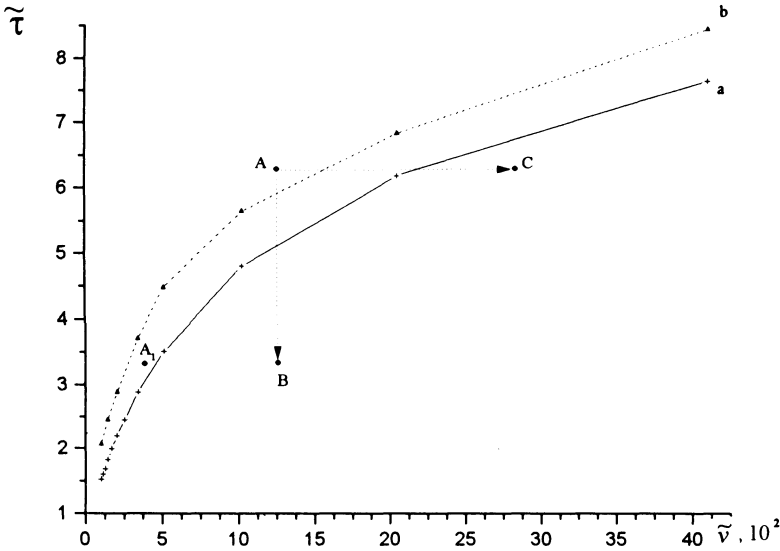


Рис.10.

Кровоснабжение всякой ткани обеспечивается развитой сетью небольших сосудов, каждый из которых, имеет диаметр и длину. Интересуясь условиями кровотока в отдельном сосуде, мы имеем в виду, что вследствие наличия коллатералей давление на его входе и выходе практически не зависит от условий характера течения в нем. По этой причине при анализе внутрисосудистого тромбообразования полагалось, что перепад давления ΔP не зависит от характера внутрисосудистых процессов, а определяется общими (внешними по отношению к данному сосуду) условиями кровоснабжения ткани.

Условие постоянства перепада давления в качестве граничного условия рассматриваемой нами постановки задачи отличает ее от рассматривавшихся ранее при моделировании артериального стеноза [36]. Обычно ставились свободные граничные условия на давление на выходе сосуда.

Отметим также некоторые особенности используемого в расчетах численного метода. Во-первых, используемое расщепление по направлениям и физическим процессам приводит к некоторому увеличению ошибок аппроксимации, что является естественной платой за экономичность метода. Экономичность попеременно-треугольного метода показана в [32], там же сформулированы условия сходимости. Схемы расщепления для уравнений Навье-Стокса подробно рассмотрены в [36]. Что касается схем расщепления по направлениям для решения уравнений с несамосопряженным разностным оператором (типа диффузия-конвекция), устойчивость используемых неявных схем доказана в [51].

Использование экономичных схем делает возможным выполнение расчетов на персональных компьютерах.

Характерные черты течения крови в мелких сосудах (т.е. при малых числах Рейнольдса) таковы, что вкладом нелинейной зависимости компонент тензора напряжений от тензора скоростей деформации можно пренебречь [13, 39, 40]. Возникающие при этом неточности составляют не более 10+12% [39], что по величине соизмеримо с точностью определения ключевых биохимических констант скоростей реакций [16-20]. Другими словами, в рассмат-

риваемых нами условиях кровь представляется разумным описывать как обычную ньютоновскую жидкость с постоянной вязкостью [7, 13, 40].

Сосудистые стенки полагались твердыми, т.е. мы пренебрегали наличием у стенок эластоупругих свойств и зависимостью диаметра сосуда от состава крови. Причина этого кроется в том, что пульсовые волны, играющие существенную роль в крупных и средних артериях, практически не играют никакой роли в венозном кровотоке и кровотоке через мелкие периферические артериолы [16, 41, 42]. Вследствие этого такой сложный с физиологической точки зрения процесс, как спазм, моделировался нами как быстрое изменение поперечного размера сосуда. Представленные на рис. 7 результаты расчетов дают представление о типичном сценарии активации внутрисосудистого тромбообразования в результате спазма.

На стенке сосуда полагались выполненными условия прилипания (14) [43, 44]. Надо отметить, что недавно появились работы, в которых показывается, что для полимерных расплавов определенного типа можно теоретически предсказать возможность отсутствия эффекта прилипания [45]. Однако в отношении крови мы сочли уместным придерживаться традиционной точки зрения.

С целью продемонстрировать лишь принципиальную качественную сторону вопроса и, не претендуя на количественное описание, мы ограничились рассмотрением задач о динамике кровотока и тромбообразования в двумерных областях. Этот подход представляется оправданным, поскольку рассматриваются относительно медленные ламинарные течения в тонких сосудах, в которых осесимметричные течения являются устойчивыми. При переходе к задачам о турбулизации кровотока при высоких числах Рейнольдса от рассмотрения двумерных задач придется отказаться [46-48].

Развиваемый подход предполагает, что наряду с гидродинамическими уравнениями принимаются во внимание уравнения, описывающие кинетику реакционных процессов в биохимической системе свертывания. Несмотря на то, что в изучении последней в настоящее время достигнут значительный прогресс (выявлены, по-видимому, все основные каналы, ведущие к наработке активатора – тромбина, и представляющиеся наиболее существенными каналы реакций образования ингибиторов), представляется уместным отказаться от детального описания и ограничиться одной из простейших, но уже прошедших ранее проверку, моделей свертывания крови [23-27]. Прежде всего, использованная модель отвечает задачам достижения главной цели – выяснению общих взаимосвязей между гемодинамическими и коагулогическими факторами кровотока, построению в качественном виде кривых потери устойчивости жидкого состояния.

Специалисты, изучающие динамику кровообращения на практике, оперируют всего несколькими, причем достаточно грубыми, характеристиками системы свертывания. К их числу относятся несколько характерных времен и концентраций ключевых метаболитов [49]. В минимально-достаточной модели должна иметься возможность описывать хотя бы одно из характерных времен. В рамках использованной нами модели имеется возможность описывать такое характерное время как АЧТВ. Ему соответствует параметр $\tau_A = (\alpha - \chi_1)^{-1}$.

Априори, до выполнения настоящей работы и работы [27] представлялось не ясным, меняет ли принципиально конвективный перенос крови (при малых числах Рейнольдса) ее способность к свертыванию и тромбообразованию. Вообще говоря, учет гидродинамических степеней свободы в дополнение к традиционному кинетическому описанию мог не привести к качественно новым результатам. Однако полученные результаты, в том числе представленные на рис. 8-10, не просто дополняют известные ранее, но и меняют перспективу и общие ориентиры в оценке относительной роли гемодинамических и коагулогических факторов. Оказалось, что порог системы свертывания по отношению к переходу из жидкого состояния в агрегированное определяется не только характеристиками системы свертывания, но и условиями

течения (в частности, числом Рейнольдса). Из выражения (19) для величины порога активации свертывания крови – $\Omega(\tau, Re)$ получим

$$\Omega(\tau_A, Re) \sim (\tau_A / \tau_c - 1) (B + Re \cdot 10^3) - A. \quad (20)$$

Величина $\Omega(\tau_A, Re)$ характеризует степень близости жидкой крови с характерным временем свертывания τ_A в условиях сосуда с заданным значением числа Рейнольдса (Re) к спонтанному свертыванию. (Соответствующие значения Ω обращаются в нуль на представленных на рис. 8 кривых).

Как отмечалось в разделе Результаты, величины параметров A , B и τ_c зависят от степени стенозирования сосуда. Из (20) следует, что по мере развития стеноза величина порога активации свертывания уменьшается. Это означает, что риск спонтанного тромбообразования растет. Ввиду того, что число Рейнольдса определяется распределением давления по сосудистой системе, вязкостью крови и диаметром рассматриваемого сосуда, (20) устанавливает связь между величиной порога свертывания, с одной стороны, и давлением, вязкостью, размером сосуда, степенью его стенозирования, а также временем свертывания, с другой.

Выражение (20), в частности, показывает, что за счет активизации кровотока открывается возможность компенсировать снижение порога свертывания, вызываемое уменьшением характерного времени свертывания τ_A . Существует также критически допустимое время свертывания τ_c , такое, что при $\tau_A < \tau_c$ система регуляции жидкого состояния становится абсолютно неустойчивой, кровь свернется при любом значении числа Рейнольдса.

Несмотря на то, что мы не ставили целью придавать значение количественным характеристикам, отметим, что $\tau_c = 9$ сек (для нестенозированного сосуда) и $\tau_c = 16$ сек (для стенозированного на 60%).

Отметим, что оперируя управляющими параметрами $\tilde{\tau}$ и $\tilde{\nu}$ для величины порога легко получить

$$\tilde{\Omega}(\tau_A, Re) \sim (\tilde{\tau} - 1) (B + 10^3 \cdot M_c / \tilde{\nu}) - A, \quad (21)$$

где $\tilde{\tau} = \tau_A / \tau_c$, $M_c = V \tau_c / L_y$, $\tilde{\nu} = \tau_c \nu / L_y^2$ (см. Приложение).

Можно отметить, что развитие стеноза всякий раз выступает как фактор риска тромбообразования именно потому, что оно по своим последствиям эквивалентно снижению эффективного диаметра сосуда – $L_y^{\text{eff}} = < L_y >$. Как результат, возрастает один из существенных параметров модели – эффективная вязкость крови $\tilde{\nu} = \nu \tau_c / L_y^2$, что и является первопричиной уменьшения порога свертывания.

На рис. 2, 8 и 10 показано, как с появлением стенозированных участков в сосуде происходит уменьшение области стабильности жидкого состояния. Тромбообразование, сопровождающееся окклюзией сосуда, может быть вызвано внешне незначительным, на несколько процентов, сокращением просвета стенозированного участка сосуда (см. рис. 5 и 6). В то же время, расчетные данные показывают, что при наличии непрогрессирующего стеноза система свертывания становится более чувствительной к скачкам давления и изменению общего коагулологического статуса (рис. 8 и 10). Сужаются критические диапазоны динамических изменений давления и коагулологического статуса, совместимые с поддержанием внутрисосудистого кровотока. Выход параметров за пределы критических диапазонов сопровождается пороговой активацией тромбообразования.

Если параметры, характеризующие состояние системы свертывания (в частности τ_A), и гемодинамические условия течения в рассматриваемом сосуде (характеризуемые числом Рейнольдса Re) меняются так, что они попадают в пространстве параметров под кривую потери

устойчивости, то в сосуде имеет место пороговая активация тромбообразования. При этом типичным сценарием развития событий является такой, когда в сосудистом русле формируются диссеминированные множественные тромбы (см. рис. 4, 5, 6 и 7), располагающиеся не только в окрестности исходного места повреждения сосудистой стенки, но и вдали от него.

Переход параметров системы через кривую потери стабильности на рис. 8 или 10 соответствует переходу крови из текучего состояния в состояние диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) (см. рис. 5, 6 и 7). Предотвращение развития ДВС является в условиях современной клиники одной из основных задач терапии [50].

Полученные кривые потери устойчивости (см. рис. 8 и 10) могут быть использованы для теоретического сопоставления чувствительности системы свертывания к воздействиям как на ее коагулогические, так и на гемодинамические свойства.

Авторы благодарят А.Л. Чуличкова и В.А. Атопкина за плодотворные обсуждения, Б.Е. Мовшева за ценные замечания, Ю.В. Горбунову 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

Система уравнений (1)-(7) совместно с граничными условиями (8)-(14) приводится к безразмерному виду с помощью следующего выбора масштабов независимых величин:

$$\theta = \theta_0 U_1, \quad \varphi = \varphi_0 U_2, \quad U_g = U_{g0} U_3, \quad \Psi_m = U_{g0} U_4, \quad \Psi_p = U_{g0} U_5,$$

$$P_m = U_{g0} \tilde{P}_m, \quad x = L_y \tilde{x}, \quad y = L_y \tilde{y}, \quad \mathbf{V} = \alpha^* L_y \tilde{\mathbf{V}}, \quad P = \rho \alpha^{*2} L_y^2 \tilde{P},$$

$$t = \tau / \alpha^*, \quad \alpha^* = \alpha - \chi_1.$$

В безразмерных переменных система (1)-(7) приобретает вид

$$\frac{\partial U_1}{\partial \tau} = \frac{U_1(U_1 - k_1)}{U_1 + 1} - g U_1 U_2 + d_1 \Delta U_1 - \nabla(\tilde{\mathbf{V}} U_1), \quad (1.a)$$

$$\frac{\partial U_2}{\partial \tau} = b U_1 (1 - e U_2) (1 + U_2^2) - k_2 U_2 + d_2 \Delta U_2 - \nabla(\tilde{\mathbf{V}} U_2), \quad (2.a)$$

$$\frac{\partial U_3}{\partial \tau} = -k_3 U_1 U_3 - \nabla(\tilde{\mathbf{V}} U_3 - d_3 \nabla U_3), \quad (3.a)$$

$$\frac{\partial U_4}{\partial \tau} = k_3 U_1 U_3 - k_4 U_4^2 - k_5 U_4 U_5 - \nabla(\tilde{\mathbf{V}} U_4 - d_4 \nabla U_4), \quad (4.a)$$

$$\frac{\partial U_5}{\partial \tau} = k_4 U_4^2 + k_5 U_4 U_5 - \frac{k_6 \tilde{P}_m U_5}{1 + k_7 U_5} - \nabla(\tilde{\mathbf{V}} U_5 - d_5 \nabla U_5), \quad (5.a)$$

$$\nabla \tilde{\mathbf{V}} = 0, \quad (6.a)$$

$$(\tilde{\mathbf{V}}, \nabla) \tilde{\mathbf{V}} = -\nabla \tilde{P} + \frac{M}{\text{Re}} \Delta \tilde{\mathbf{V}}, \quad (7.a)$$

где безразмерные константы определяются соотношениями:

$$\begin{aligned}
 k_1 &= \chi_1/\alpha^*, \quad k_2 = \chi_2/\alpha^*, \quad k_3 = k_m \theta_0/\alpha^*, \quad k_4 = k_d U_{g0}/\alpha^*, \quad k_5 = k_p U_{g0}/\alpha^*, \\
 k_6 &= k_{lys} U_{g0}/\alpha^*, \quad k_7 = U_{g0}/\Psi_p^0, \quad g = \gamma \varphi_0/\alpha^*, \quad b = \beta \theta_0/(\varphi_0 \alpha^*), \quad e = \varphi_0/c, \\
 d_1 &= D_a/D_0, \quad d_2 = D_{ing}/D_0, \quad d_3 = D_g/D_0, \quad d_4 = D_m/D_0, \quad d_5 = D_p/D_0, \\
 D_0 &= \alpha^* L_y^2, \quad Re = V_0 L_y/\nu, \quad M = V_0/(\alpha^* L_y), \quad v^* = \nu/(\alpha^* L_y^2), \\
 V_0 &= L_y^2(P_1 - P_2)/(8 L_x \rho \nu), \quad \tilde{V}_0 = (\tilde{P}_1 - \tilde{P}_2)/(8 \nu^* l).
 \end{aligned}$$

Дифференцирование в (1.а)-(7.а) ведется по безразмерным переменным. Задача решается в прямоугольной области $(\tilde{x}, \tilde{y}) \in (0, l) \otimes (0, 1)$, где $l = L_x/L_y$.

На границах области выполняются соответствующие граничные условия.

Соображения теории подобия и размерности в задачах гидромеханики играют важную роль [52-54], поэтому остановимся на анализе размерностей подробнее. В рассматриваемой задаче имеются следующие существенные размерные параметры: $D_a, \nu, L_y, V_0, \alpha^*, \tau_c$ (всюду далее D_a будет обозначаться через D , а L_y через L). Из них могут быть составлены безразмерные комбинации:

$$\begin{aligned}
 d_1 &= D/(\alpha^* L^2), \quad \tilde{\tau} = 1/(\alpha^* \tau_c), \quad \tilde{\nu} = \nu \tau_c/L^2, \quad Re = LV/\nu, \quad Pe = LV/D, \\
 Gu &= V/\sqrt{D \alpha^*}, \quad M = V/(\alpha^* L), \quad M_c = V \tau_c/L, \quad Q = \nu/D, \quad \xi = \nu^2/(\alpha^* D L^2), \\
 \xi_c &= \nu^2 \tau_c/(D L^2), \quad v^* = \nu/(\alpha^* L^2).
 \end{aligned}$$

Между ними существуют связи

$$v^* = M/Re, \quad Gu = \sqrt{Pe M}, \quad d_1 = M/Pe, \quad \xi = v^* Q, \quad Q = Pe/Re, \quad v^{*2} = d_1 Gu^2/Re^2$$

и другие. В качестве критериев подобия, наиболее удобных для анализа данной задачи, можно указать набор безразмерных переменных:

$$\tilde{\nu}, \tilde{\tau}, Re, Gu, \quad (\text{П-1})$$

где $\tilde{\nu}$ – безразмерная вязкость крови, $\tilde{\tau}$ – характерное безразмерное время свертывания, Re – число Рейнольдса и Gu – отношение скорости гидродинамического течения V_0 к характерной скорости роста тромба $(\sqrt{D \alpha^*})$.

Такой набор удобен с точки зрения экспериментальной проверки результатов. В этом наборе число Рейнольдса может быть заменено на $M_c = \tilde{\nu} Re = \tau_c V_0/L$. Параметр M_c есть отношение характерной скорости набегающего потока к характерной скорости, определяемой линейным масштабом сосуда и критическим временем химических реакций. В данной постановке он играет роль "химического" числа Маха.

С использованием введенных обозначений (20) примет вид

$$\Omega(\tilde{\tau}, Re) \sim (\tilde{\tau} - 1) \left(B + 10^3 \cdot Re \right) - A \quad (\text{П-2})$$

ИЛИ

$$\Omega(\tilde{\tau}, M_c, \tilde{v}) \sim (\tilde{\tau} - 1) \left(B + 10^3 \cdot M_c / \tilde{v} \right) - A. \quad (\text{П-3})$$

Величины коэффициентов A и B приведены в основном тексте статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *J.T. Shepherd, P.M. Vanhoutte.* The human cardiovascular system. - Facts and Concepts. New York, Raven, 1979, 352p.
2. *В.С. Савельев, В.М. Кошкин.* Критическая ишемия нижних конечностей. -М.; Медицина, 1997, 160с.
3. Sudden cardiac death // Technical report series 726, Report of WHO scientific group, 1985, 231p.
4. *D.R. Dobroski, J. Loscalzo.* Trombotic risk factors for atherosclerosis. // Sem.Thromb.Hemost., 1993, v.19, p.99-103.
5. *L. Badimon, J.J. Badimon.* Mechanisms of arterial thrombosis in nonparallel streamlines: platelet thrombi grow on the apex of stenotic severely injured vessel wall. // J.Clin.Invest., 1989, v.84, p.1134-1144.
6. *M.T. Davies.* Stability and instability two faces of coronary atherosclerosis. // Circulation, 1994, v.90, p.2013-2019.
7. *J. Poiseuille.* Recherches experimentelles sur le mouvement des liquides dans les tubes de tres petits diametres. // Comptes Rendus, 1840, v.11, p.961-1041.
8. *Т. Педли.* Гидродинамика крупных кровеносных сосудов. -М.; Мир, 1983, 290с.
9. *G.G. Caro, T.J. Pedley, R.S. Schroter, W.A. Seed.* The Mechanics of the circulation – Oxford University Press, New York - Toronto, 1978, 624p.
10. *D.A. Mc Donald.* Blood flow in arteries – London, Edward Arnold, 1974, 734p.
11. *M.J. Lighthill.* Mathematical biofluid dynamics – Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 1975, 390p.
12. *Т.Д. Мюллер.* Применение численных методов к исследованию физиологических течений. Численные методы в динамике жидкостей. / под ред. *Г. Вириц, Ж. Смолдерен.*; -М.; Мир, 1981, с.80-151.
13. *В.А. Левтов, С.А. Регупер, Н.Х. Шадрина.* Реология крови, -М.; Медицина, 1982, 270с.
14. *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.
15. *Ю.А. Барынин, И.А. Старков, М.А. Ханин.* Математические модели физиологии гемостаза. // Изв. АН Серия биологическая, 1999, № 1, с.59-66.
16. Физиология человека. т.2 / под ред. *Р. Шмидта, Г. Тевса.* -М.; Мир, 1996, 313с.
17. *Б.А. Кудряшов.* Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. -М.; Медицина, 1975, 488с.
18. *В.П. Балуда, М.В. Балуда, И.И. Деянов, И.К. Тлепушов.* Физиология системы гемостаза. -М.; Байер, 1995, 244с.
19. *M.A. Khanin, V.V. Semenov.* A mathematical model of the kinetics of blood coagulation. // J.Theor.Biol., 1989, v.136, p.127-134.
20. *G.M. Willems, T. Lindhout, H. Coenraad, W.T. Hermens, H.C Hemker.* Simulation model for thrombin generation in plasma. // Haemostasis, 1991, v.21, p.197-207.
21. *H. Kessels, G.M. Willems, H.C Hemker.* Analysis of trombin generation in plasma. // Comput.Biol.Med., 1994, v.24, p.277-288.
22. *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.
23. *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.
24. *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.
25. *F.I. Ataullakhanov, G.T. Guria, V.I. Sarbash, R.T. Volkova.* Spatio-temporal dynamics of clotting and pattern formation in human blood. // Biochimica et Biophysica Acta, 1998, v.1425, p.453-468.
26. *А.И. Лобанов, Т.К. Старожилова, Г.Т. Гурия.* Численное исследование структурообразования при свертывании крови. // Математическое моделирование, 1997, т.9, № 8, с.83-95.

27. А.Л. Чуличков, А.В. Николаев, А.И. Лобанов, Г.Т. Гурия. Пороговая активация свертывания крови и рост тромба в условиях кровотока. Теоретический анализ. // Математическое моделирование, 2000, т.12, №3, с.75-96.
28. E.I. Sinauridze, R.I. Volkova, Yu.V. Krasotkina, V.I. Sarbash, F.I. Ataulakhanov. Dynamics of clot growth induced by thrombin diffusion into nonstirred citrate human plasma. // Biochimica et Biophysica Acta, 1998, v.1425, p.607-616.
29. D.F. Young, F.Y. Tsai. Flow characteristics in models of arterial stenoses. I. Steady flow. // J.Biomech., 1973, v.6(4), p.395-410.
30. D.F. Yuong. Fluid mechanics of arterial stenosis. // ASME Journal of Biomech. Engeniring, 1979, v.101, p.157-175.
31. N. Stergiopoulos, D. F. Young, T. R. Rogge. Computer simulation of arterial flow with applications to arterial and aortic stenoses // Journal of Biomechanics, 1992, v.25, p.1477-1488.
32. А.А. Самарский, Е.С. Николаев. Методы решения сеточных уравнений. -М.; Наука, 1978, 592с.
33. Э. Хайрер, С. Нерсетт, Г. Ваннер. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Нежесткие задачи. -М.; Мир, 1990, 512с.
34. В.С. Рябенкий. Введение в вычислительную математику. -М.; Наука, 1994, 336с.
35. Р.П. Федоренко. Введение в вычислительную физику. -М.; Изд-во МФТИ, 1994, 528с.
36. О.М. Белоцерковский. Численное моделирование в механике сплошных сред. -М.; Наука, 1984, 520с.
37. Da Bluestein, L. Niu, R.T. Schoephoerster, M.K. Devanjee. Fluid mechanics of arterial stenosis: relationship to the development of mural thrombus. // Annals of Biomedical Engineering, 1997, v.25, p.334-356.
38. I.A. Hagberg, H.E. Roald, T. Lyberg. Platelet activation in flowing blood passing growing arterial thrombi // Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology, 1997, v.17(7), p.1331-1336.
39. B. Das, R.L. Batra. Non-Newtonian flow of blood in an arteriosclerotic blood vessel with rigid permeable walls. // J.Theor.Biol., 1995, v.175, p.1-11.
40. J. Grotta. Whole blood viscosity parameters and blood flow. // Stroke, 1982, v.13(3), p.296-301.
41. В.Ф. Антонов, А.М. Черныш, В.И. Пасечник, С.А. Вознесенский, Е.К. Козлова. Биофизика. // -М.; Арктос-Вика-пресс, 1996, 256с.
42. А.С. Ньютон, J.E. Hall. Textbook of medical physiology. Ninth edition, W.B. Saunders Company, 1996, 1148р.
43. Современное состояние гидродинамики вязкой жидкости. / под ред. С. Гольдштейна, т.1, -М.; Гос.Изд. Иностранной литературы, 1948, 378с.
44. Дж. Бэтчелор. Введение в динамику жидкости. -М.; Мир, 1973, 758с.
45. F. Brochard-Wyart, C. Gay, P.-G. De Gennes. Slippage of polymer melts on grafted surfaces. // Macromolecules, 1996, v.29(1), p.377-382.
46. F.H. Busse. Transition to turbulence via the statistical limit cycle route. / in "Chaos and order in nature" ed. H. Haken, Springer Verlag, 1981, p.36-44.
47. F.H. Busse. Spoke pattern convection. // Acta Mechanica (Suppl.), 1994, v.4, p.11-17.
48. M.G. Velarde, C. Normand. Convection. // Scientific American, 1980, v.243, p.92-108.
49. З.С. Баркаган, А.П. Момот. Основы диагностики нарушений гемостаза. -М.; Изд-во Ньюдиамед, 1999, 217с.
50. А.И. Воробьев, В.М. Городецкий, С.А. Васильев, Н.Р. Панченков, М.Д. Фомин. Острая массивная кровопотеря и диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. // -М.; Терапевтический Архив, 1999, № 7, с.5-12.
51. А.А. Самарский, П.Н. Вабишевич. Численные методы решения задач конвекции-диффузии. -М.; Эдиториал УРСС, 1999, 245с.
52. Л.И. Седов. Методы подобия и размерности в механике, Изд. 4-е. -М.; Гос.Изд.Техн.Теор. Литературы, 1957, 375с.
53. С.С. Кутателадзе. Анализ подобия и физические модели. -Новосибирск; Изд. Наука СО, 1986, 295с.
54. П.П. Волосевич, Е.И. Леванов. Автомодельные решения задач газовой динамики и теплопереноса. -М.; Изд-во МФТИ, 1997, 233с.