

УДК 004.942

ЧИСЛЕННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Е.М. ЛАШКЕВИЧ, В.М. БОНДАРИК

Университет Павии
Страда Нуова, 65, Павия, 27100, Италия

Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники
П. Бровки, 6, Минск, 220013, Беларусь

Поступила в редакцию 10 ноября 2016

Приведены результаты численного моделирования свертывания крови. Рассмотрена работа программного средства «Hemostasis». Указаны основные возможности для проведения численных экспериментов.

Ключевые слова: моделирование, свертывание крови, численное решение, ультразвук.

Введение

Задачами данного исследования было выполнить численное решение модели пространственно-временной динамики свертывания крови *in vitro*, предложенная научной группой профессора Ф. Атауллаханова в работе [1]; реализовать программное средство визуализации результатов численного решения системы; провести доработку модели таким образом, чтобы иметь возможность учитывать воздействие ультразвуковыми сигналами на процесс свертывания крови. Модель процесса свертывания крови представлена системой:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D\Delta u + K_1 \cdot u \cdot v \cdot (1 - u) \cdot \frac{(1 + K_2 \cdot u)}{(1 + K_3 \cdot w)} - u \\ \frac{\partial v}{\partial t} = D\Delta v + u - K_4 \cdot v \\ \frac{\partial w}{\partial t} = D\Delta w + K_5 \cdot u^2 - K_6 \cdot w \end{cases} \quad (1)$$

Система включает безразмерные уравнения для переменных u , v и w , как скорости химических реакций соответственно факторов свертывания тромбин, фактор XI и протеин C. Начальные значения констант указаны в таблице.

Значения параметров системы [1]

| K_1 | K_2 | K_3 | K_4 | K_5 | K_6 | D |
|-------|-------|-------|-------|-------|---------|---------|
| 6,85 | 1÷20 | 2,36 | 0,87 | 17,0 | 0,0÷0,1 | 0,00026 |

Начальные значения всех u , v и w равны нулю. Активация системы моделируется локальным увеличением концентрации тромбина на 30 точках от активатора до 0.5. Заданы граничные условия отсутствия потока 2-го порядка. Далее проведено решение одномерной задачи роста тромба на отрезке 3 мм от активирующей поверхности.

Теоретический анализ

Моделирование пространственно-временной динамики свертывания крови проводилось путем численного решения дифференциальных уравнений методами разностной аппроксимации [2].

Уравнения системы (1) представляют собой одномерные дифференциальные уравнения параболического типа:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + f(u, t, x), \quad (2)$$

где u – функция двух независимых переменных $u = u(t, x)$, где $t \in [0; t_k]$, $x \in [a; b]$.

Здесь и далее рассуждения проводятся для одного уравнения, поскольку перенос результатов на случай системы осуществляется автоматически [3].

Для решения системы (1) с использованием разностной сетки вводятся следующие обозначения: j – порядковый номер точки деления по оси x , $j = 1, 2, 3, \dots, L$, а n – по оси t , $n = 0, 1, 2, \dots, T$; h – величина интервала между точками по оси x , а τ – по оси t . Тогда значение функции u , соответствующее точкам t^n, x_j , т.е. $u(t^n, x_j)$, может быть обозначено как u_j^n .

Явная разностная схема, аппроксимирующая дифференциальное уравнение (2) в точке (t^n, x_j) , может быть записана в виде соотношения:

$$\frac{u_j^{n+1} - u_j^n}{\Delta t} = D \frac{u_{j+1}^n - 2u_j^n + u_{j-1}^n}{h^2} + f(u_j^n, t^n, x_j). \quad (3)$$

Шаблон решения с использованием разностной схемы (3) – Т-образный, что требует определения левой, правой и передней границ сетки.

Граничные условия, характеризующие значение функции на границах рассматриваемого участка, т.е. $u(j=0) = u_0^n$ и $u(j=L) = u_L^n$ (v и w соответственно), для системы уравнений (1) заданы граничными условиями 2-го рода: $\frac{\partial u}{\partial x}(t^n, j=0) = (u_0^n)' = 0$ и

$$\frac{\partial u}{\partial x}(t^n, j=L) = (u_L^n)' = 0.$$

Таким образом, система уравнений преобразуется в систему обыкновенных дифференциальных уравнений 1-го порядка вида:

$$\begin{cases} \frac{du}{dt} = g(u, t) \\ \frac{dv}{dt} = f(v, t) \\ \frac{dw}{dt} = e(w, t) \end{cases}, \quad (4)$$

$$g(u, t) = K_1 \cdot u \cdot v \cdot (1-u) \cdot \frac{(1+K_2 \cdot u)}{(1+K_3 \cdot w)} - u, \quad f(v, t) = u - K_4 \cdot v, \quad e(w, t) = K_5 \cdot u^2 - K_6 \cdot w. \quad (5)$$

и представляет собой гомогенную кинетику свертывания крови – биохимическая реакция протекает одинаковым образом во всех точках по пространству. Задачи подобного типа представляют собой задачу Коши.

Для численного решения задачи Коши использовался метод Рунге-Кутты 2(3) [4], который позволяет отыскивать решение в виде вектора-функции. Применяя рабочие формулы метода Рунге-Кутты к системе (4), получим следующую группу расчетных формул:

$$qu1_0^n = g(u_0^{n-1}, v_0^{n-1}, w_0^{n-1}), \quad qu2_0^n = g(u_0^{n-1} + \frac{\tau}{2} qu1_0^n, v_0^{n-1}, w_0^{n-1}), \quad u_0^n = u_0^{n-1} + \frac{\tau}{2} (qu1_0^n + qu2_0^n). \quad (6)$$

Аналогичным образом записываются выражения по левой границе сетки, т.е. при $j=L$. Начальные условия, характеризующие распределение функции в пространстве в начальный момент времени, были заданы следующими: $v_j^0 = w_j^0 = 0$ на всем участке, $u_j^0 = 0,5$ на первых 30 точках. Численное решение системы (1) проводится, выразив из уравнения (3) величину u_j^{n+1} и применив для нахождения второй производной метод Нумерова [3]:

$$u_j^{n+1} = u_j^n + D\tau \frac{u_{j-1}^n - 2u_j^n + u_{j+1}^n}{h^2} + f(u_j^n, t^n, x_j)\Delta t \quad (7)$$

Таким образом, опираясь на уравнения (7) и (5), получим расчетные выражения:

$$\begin{cases} u_j^n = u_j^{n-1} + D\tau \frac{u_{j-1}^{n-1} - 2u_j^{n-1} + u_{j+1}^{n-1}}{h^2} + \tau g(u_j^{n-1}, v_j^{n-1}, w_j^{n-1}) \\ v_j^n = v_j^{n-1} + D\tau \frac{v_{j-1}^{n-1} - 2v_j^{n-1} + v_{j+1}^{n-1}}{h^2} + \tau \varphi(v_j^{n-1}, u_j^{n-1}) \\ w_j^n = w_j^{n-1} + D\tau \frac{w_{j-1}^{n-1} - 2w_j^{n-1} + w_{j+1}^{n-1}}{h^2} + \tau \psi(w_j^{n-1}, u_j^{n-1}) \end{cases} \quad (8)$$

На основании рассмотренных методов решения и полученных расчетных выражений (8), был составлен алгоритм работы программы, и реализовано программное приложение «Nemostasis».

Методика эксперимента

Далее приведено исследование полученного нами решения модели свертывания крови по режимам (рис. 1).

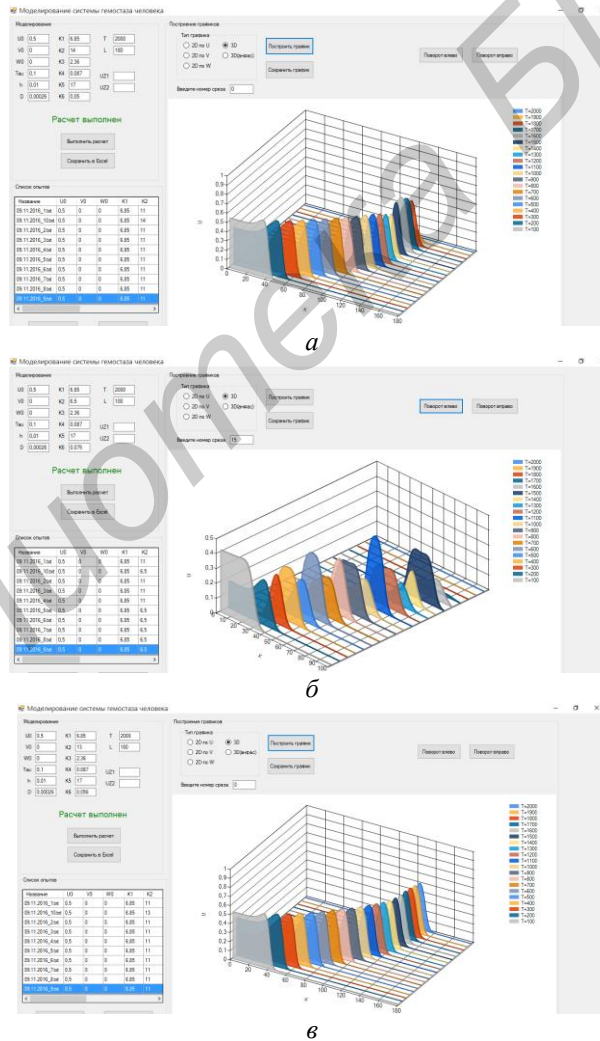


Рис. 1. Режимы формирования сгустка тромбина: а – затухающий импульс тромбина (параметры $K_2 = 14$, $K_6 = 0,05$); б – импульс тромбина с переменной амплитудой (параметры $K_2 = 6,5$, $K_6 = 0,075$); в – неподвижный импульс тромбина (параметры $K_2 = 13$, $K_6 = 0,056$)

Предложено провести моделирование с целью анализа влияния ультразвука разной мощности на процессы свертывания. С этой целью изменяли значение коэффициента диффузия в пробе крови, которое рассчитывали согласно положениям диффузионной кинетики по закону Аррениуса для конденсированной среды [5]:

$$D = D_0 e^{-\frac{2 \cdot \pi^2 \cdot \rho \cdot f^2 \cdot A^2}{RT}}, \quad (9)$$

где D_0 – начальный коэффициент диффузии, мм²/мин; ρ – плотность среды, кг/м³; f – частота УЗ колебаний, Гц; A – амплитуда УЗ колебаний, м; R – газовая постоянная, Дж/моль·К; T – температура, К.

Использовали следующие значения параметров: плотность среды – 1060 кг/м³, газовая постоянная – 8,314 Дж/моль·К, температура – 310 °К (37 °С), частота колебаний – 100÷2000 кГц, амплитуда – 0,01÷0,1 мкм [6]. Значения амплитуды были предварительно рассчитаны [7] и выбраны таковыми, чтобы иметь возможность моделировать процесс коагуляции при воздействии ультразвуковым сигналом мощностью как до-, так и надкавитационного порога.

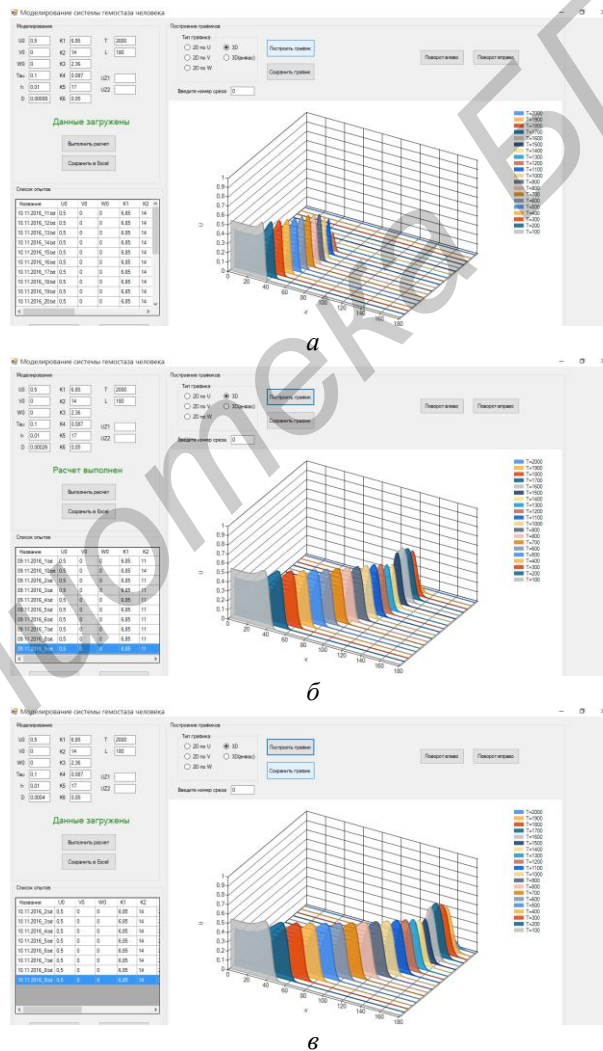


Рис. 2. Режимы затухающий импульс тромбина при воздействии УЗК:
 а – $D = 0,00008$; б – $D = 0,00026$; в – $D = 0,0004$

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты моделирования свертывания крови (рис. 1) отражают режимы, указанные в [1], что дает основание использовать указанную модель и реализующее его

программное средство для исследования процессов свертывания крови при воздействии различных физических факторов, например, ультразвуковыми волнами.

Моделирование влияния ультразвуковых колебаний на процессы свертывания проводилось путем изменения коэффициента диффузии, который зависит от величины амплитуды и частоты воздействующего сигнала, на примере одного из режимов – затухающего импульса тромбина (рис. 2). Результаты свидетельствуют о возможности значительных изменений режима протекания свертывания при ультразвуковом воздействии.

Эксперименты по моделированию влияния ультразвука на процесс свертывания нашли свое отражение в полученных результатах (рис. 2) и достаточно показательны для использования полученных данных для исследований в области применения ультразвуковых колебаний в клинической лабораторной диагностике.

Заключение

В работе проведено численное решение модели [1] и достигнуто совпадение режимов свертывания крови. Приведена работа программного приложения «Hemostasis». Приложение реализует алгоритм численного эксперимента свертывания крови *in vitro*, а также имеет возможность учитывать воздействие ультразвукового сигнала, предоставляет возможность сохранения полученных результатов, что дает возможность их дальнейшего анализа. Проведены эксперименты моделирования влияния ультразвука на процесс свертывания. Предварительные результаты дают возможность говорить о перспективности дальнейших исследований в данном направлении: изучения взаимодействия ультразвукового сигнала образцов крови с целью применения ультразвука как инструмента лабораторной диагностики. Также можно утверждать об эффективности работы программного приложения и перспективности его использования.

BLOOD CLOTTING NUMERICAL SIMULATION

E.M. LASHKEVICH, V.M. BONDARIK

Abstract

The results of the blood clotting numerical simulation are shown. The work of the «Hemostasis» software tool are considered. The principal possibilities for numerical experiments are specified.

Keywords: modeling, blood clotting, numerical solution, ultrasound.

Список литературы

1. Пантелеев М.А. // Труды Междунар. конф. «Параллельные вычисления и задачи управления» Москва, 2001. Т. 54, № 6. С. 54–78.
2. Годунов С.К., Рябенский В.С. Разностные схемы. Введение в теорию. М., 1977.
3. Бахвалов Н.С. Численные методы. М., 1975.
4. Хайрер Э., Нерсетт С., Ваннер Г. Решение обыкновенных дифференциальных уравнений. Нежесткие задачи. М., 1990.
5. Шляев А.С. Ультразвук в науке, технике и технологии. Гомель, 2007.
6. Хилл К. Применение ультразвука в медицине: Физические основы. М., 1989.
7. Лашкевич Е.М., Бондарик В.М. // Матер. конф. «Медэлектроника-2010. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии». Минск, 2010. С. 52.