

Rozšíření matematického modelu srážení krve o model polymerizace fibrinu

Veronika Dušková¹, Alena Jonášová²

1 Motivace

Zástava krvácení v organismu je důležitým procesem, při kterém dochází k tvorbě krevní sraženiny v místě porušení cévy. Ovšem srážení krve způsobené patologickými změnami v cévní stěně (stenóza) či přilehlé tkáni (nádorová onemocnění) může vyvolat nekontrolovatelné srážení krve, které může být až život ohrožující. V současnosti jsou vyvíjeny různé složité matematické modely zabývající se nejenom vlastním procesem srážení krve (hemokoagulace), ale i dalšími průvodními jevy jako např. působením krevních destiček a dalších částic či následným rozpouštěním krevní sraženiny. Uplatnění takto vyvinutých modelů lze spatřovat nejen ve včasném odhalení cév náchylných k patologické hemokoagulaci, ale i při návrhu a implementaci nových cévních náhrad či umělých chlopní.

2 Matematický model

Jedním z nejjednodušších matematických modelů zabývající se chemickými procesy vedoucí ke srážení krve je model uvedený v Guria et al. (2009). Kromě chemické interakce mezi aktivátorem srážení a jeho inhibítoru je v modelu zahrnut detailní popis tvorby nerozpustné krevní sraženiny na bázi agregace a polymerizace fibrinu. Model tak dobře popisuje přeměnu neaktivního fibrinogenu přes fibrinové monomery, až po dlouhé řetězce fibrinu. Z pohledu matematiky je tento model dán následující soustavou parciálních diferenciálních rovnic

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} &= -k_d u - \nabla \cdot (\mathbf{v}u - D_u \nabla u), \\
 \frac{\partial \theta}{\partial t} &= k_u u + \frac{\alpha \theta^2}{\theta + \theta_0} - \chi_1 \theta - \gamma \theta \varphi - \nabla \cdot (\mathbf{v}\theta - D_\theta \nabla \theta), \\
 \frac{\partial \varphi}{\partial t} &= \beta \theta \left(1 - \frac{\varphi}{C}\right) \left(1 + \left(\frac{\varphi}{\varphi_0}\right)^2\right) - \chi_2 \varphi - \nabla \cdot (\mathbf{v}\varphi - D_\varphi \nabla \varphi), \\
 \frac{\partial F_g}{\partial t} &= -k_g F_g \theta - \epsilon_g (F_g - F_g^0) - \nabla \cdot (\mathbf{v}F_g - D_g \nabla F_g), \\
 \frac{\partial M_1}{\partial t} &= k_g F_g \theta - k_r M_1 - \nabla \cdot (\mathbf{v}M_1 - D_f \nabla M_1), \\
 \frac{\partial M_2}{\partial t} &= k_g F_g \theta + 4k_p (M_2 + M_1)^2 - \frac{k_b}{3} \left(\frac{M_2^2}{M_1} - M_1\right) - k_r M_2 - \nabla \cdot (\mathbf{v}M_2 - D_f \nabla M_2),
 \end{aligned} \tag{1}$$

kde t je čas, u , θ , φ , F_g jsou postupně koncentrace aktivátoru trombinu, trombinu, jeho inhibítora (proteinu C) a fibrinogenu v krvi. Proměnná M_1 vyjadřuje celkové množství monomerů fibrinu vzniklých aktivací fibrinogenu F_g a M_2 představuje míru polymerizace fibrinu. Koeficienty k_d , k_f , k_p , k_r , k_b , α , β , γ , κ_1 , κ_2 , C , θ_0 , φ_0 jsou chemické (reakční) parametry modelu, D_θ , D_φ atd. difúzní koeficienty a \mathbf{v} je vektor rychlosti proudící krve.

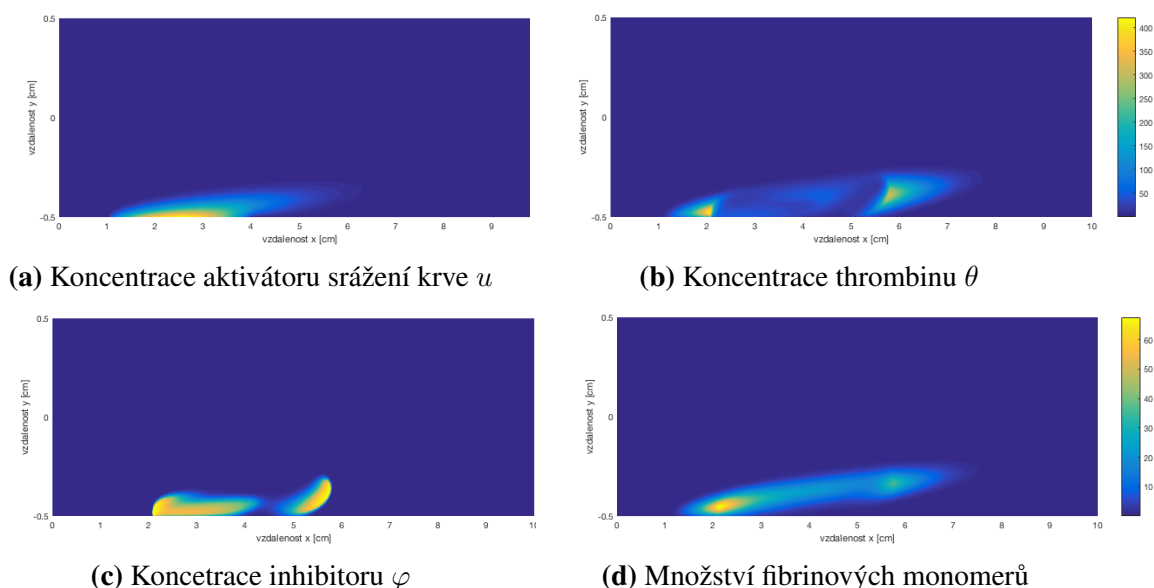
¹ studentka navazujícího studijního programu Počítačové modelování v inženýrství, obor Aplikovaná mechanika, e-mail: duskovav@students.zcu.cz

² Západočeská univerzita v Plzni, Fakulta aplikovaných věd, katedra mechaniky, e-mail: jonasova@ntis.zcu.cz

3 Výsledky

Pro potřeby analýzy výše zmíněného modelu hemokoagulace uvažujme idealizovaný 2D model cévy s ustáleným tokem krve. Přítomnost hemokoagulačního aktivátoru u je zde modelována jako následek nádorového onemocnění, které se nachází v těsné blízkosti cévní stěny a iniciuje uvolňování zmíněného aktivátoru do krevního řečiště.

Na obr. 1 je zobrazen vývoj koncentrace jednotlivých látek v čase 100 minut od zahájení srážení krve. Obr. 1a znázorňuje koncentraci aktivátoru srážení, který inicializuje hemokoagulaci převážně v místě poškození. Z rozložení koncentrací na obr. 1b a 1c je dobře patrné, jak se navzájem ovlivňují trombin a jeho inhibitor. Při spuštění procesu srážení se nejprve zvyšuje koncentrace trombinu, což vyvolá i nárůst koncentrace inhibitoru. Ten brání nadměrnému srážení krve vytvořením tzv. zón inhibice, tedy míst s jeho vysokou koncentrací, viz obr. 1c. Při tomto procesu může dojít buď k úplnému zastavení srážení krve, nebo pouze k jeho utlumení. V námi uvažovaném případě vidíme, že přítomnost trombinu není inhibitorem úplně potlačena. Ten se tak šíří dále do prostoru, kde po překročení určité hladiny koncentrace je znovu iniciována jeho produkce, nyní už ale s nižší amplitudou, viz obr. 1b. Fibrinové monomery (obr. 1d) se v souladu s klinickými pozorováními nacházejí především v těsné blízkosti místa poškození. Jejich menší množství je pak unášeno protékající krví dále po proudu, kde ale samo o sobě není spojováno se vznikem žádných významných krevních sraženin.



Obrázek 1: Koncentrace vybraných látek v čase 100 minut od zahájení srážení krve

Poděkování

Příspěvek byl podpořen interním grantem SGS-2019-002 ZČU v Plzni.

Literatura

Guria, G. T., Herrero, M. A., Zlobina, K. E. (2009) A mathematical model of blood coagulation induced by activation sources. *Discrete and Continuous Dynamical Systems*. 2009, 25(1), 175-194.