

УДК: 51-76

Математическая модель свертывания крови в воротной вене

А. А. Андреева^{1,a}, Б. И. Казымов^{2,b}, А. И. Лобанов^{1,c}, С. В. Панюков^{1,3,d},
Б. И. Яремин^{2,4,e}

¹Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет),
Россия, 141701, Московская область, г. Долгопрудный, Институтский пер., д. 9

²Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н. В. Склифосовского,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

³Физический институт им. П. Н. Лебедева РАН,
Россия, 119991, ГСП-1, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 53

⁴Кафедра трансплантологии и искусственных органов им. В. П. Демихова Института биомедицины
(МБФ), Пироговский университет,
Россия, 129090, г. Москва, Большая Сухаревская площадь, д. 3, к. 5

E-mail: ^aanna.a.andreeva@phystech.edu, ^bb.i.kazymov@transpl.moscow, ^calexey.i.lobanov@gmail.com,
^ds.panyukov@gmail.com, ^eb.i.yaremin@reaviz.online

Получено 09.04.2026, после доработки — 18.05.2026.

Принято к публикации 03.06.2026.

Тромбоз воротной вены (ТВВ) является значимым осложнением как в претрансплантационном, так и в послеоперационном периоде трансплантации печени. Многофакторная этиология ТВВ, парадоксальное состояние гемостаза при циррозе печени и ограниченная информативность стандартных коагулологических тестов определяют необходимость разработки формализованных моделей для оценки риска тромбообразования.

Цель работы — на основе математической модели системы свертывания крови исследовать влияние гидродинамических условий и уровней факторов коагуляции на возможность формирования тромба в воротной вене.

Воротная вена рассматривается как проточный реактор с быстрым конвективным перемешиванием. Математическая модель основана на детализированной кинетической схеме, включающей уравнения для внешнего пути активации свертывания, петель положительных и отрицательной обратной связи, ингибирования активных факторов. Система обыкновенных дифференциальных уравнений интегрировалась одностадийным методом Розенброка с комплексными коэффициентами.

Показан пороговый характер генерации тромбина в зависимости от скорости кровотока. При превышении критической скорости фаза инициации не переходит в фазу амплификации, что соответствует физиологическим условиям, препятствующим тромбообразованию. Продемонстрировано, что при пониженной концентрации фибриногена (характерной для дисфункции печени) порог скорости, выше которого тромб не формируется, возрастает, что означает повышенную чувствительность системы к стазу. Дефицит протеина C в моделируемых условиях оказывает минимальное влияние на динамику тромбообразования. Результаты моделирования качественно согласуются с клиническими данными по распределению пациентов с ТВВ по уровню фибриногена ($n = 932$, НИИ им. Склифосовского).

Математическое моделирование позволяет формализовать связь между гемодинамическими и биохимическими факторами риска ТВВ. Пониженный уровень фибриногена идентифицирован как фактор, усиливающий тромботический потенциал при условиях стаза. Полученные результаты открывают перспективы для пациент-ориентированного прогнозирования риска ТВВ у кандидатов на трансплантацию печени.

Ключевые слова: система свертывания крови, производство тромбина, проточный реактор, воротная вена, венозный тромбоз

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ 25-23-00139.

© 2026 Анна Аркадьевна Андреева, Бахтияр Исмет Оглы Казымов, Алексей Иванович Лобанов, Сергей Владимирович Панюков,
Борис Иванович Яремин

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт <http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/>
или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

UDC: 51-76

Mathematical model of blood clotting in the portal vein

A. A. Andreeva^{1,a}, B. I. Kazymov^{2,b}, A. I. Lobanov^{1,c}, S. V. Panyukov^{1,3,d},
B. I. Yaremin^{2,4,e}

¹Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University),
9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russia

²Sklifosovsky Institute for Emergency Medicine,
3 Bol'shaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia

³P. N. Lebedev Physical Institute of the Russian Academy of Sciences,
53 Leninskiy Prospekt, Moscow, 119991, Russia

⁴V. P. Demikhov Department of Transplantology and Artificial Organs,
Institute of Biomedicine (MBF), Pirogov University,
3/5 Bol'shaya Sukharevskaya sq., Moscow, 129090, Russia

E-mail: ^aanna.a.andreeva@phystech.edu, ^bb.i.kazymov@transpl.moscow, ^calexey.i.lobanov@gmail.com,
^ds.panyukov@gmail.com, ^eb.i.yaremin@reaviz.online

Received 09.04.2026, after completion — 18.05.2026.

Accepted for publication 03.06.2026.

Portal vein thrombosis (PVT) is a significant complication during both the pre-transplant and postoperative periods of liver transplantation. The multifactorial etiology of PVT, the paradoxical hemostatic state in liver cirrhosis and the limited usefulness of standard coagulation tests highlight the necessity of formalized models to assess thrombosis risk.

Objective: Using a mathematical model of the blood coagulation system, investigate the influence of hemodynamic conditions and coagulation factor levels on the likelihood of thrombus formation in the portal vein.

The portal vein is modelled as a flow-through reactor with rapid convective mixing. The mathematical model is based on Panteleev et al. (2010) detailed kinetic scheme, incorporating equations for the extrinsic pathway of coagulation activation, positive and negative feedback loops, and inhibition of active factors. The resulting system of ordinary differential equations was integrated using a one-stage Rosenbrock method with complex coefficients.

Thrombin generation was shown to exhibit threshold dependence on blood flow velocity. Above a critical velocity, the initiation phase does not transition to the amplification phase. This corresponds to physiological conditions that prevent thrombus formation. We demonstrated that, at reduced fibrinogen concentrations characteristic of hepatic dysfunction, the critical velocity threshold above which thrombus formation is suppressed increases. This indicates the system's heightened susceptibility to stasis. Protein C deficiency had minimal effect on thrombogenesis dynamics under the modeled conditions. The modeling results qualitatively agree with clinical data on fibrinogen distribution in PVT patients ($n = 932$, Sklifosovsky Research Institute).

Keywords: blood clotting system, thrombin generation, flow-through reactor, portal vein, vein thrombosis

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2026, vol. 18, no. 3, pp. 561–587 (Russian).

The work was supported by RSF project 25-23-00139.

Введение

Воротная вена (ВВ) — крупный кровеносный сосуд, собирающий кровь от органов брюшной полости и транспортирующий ее в печень. Система воротной вены, в отличие от других вен, вставлена между двумя сетями капилляров: первая сеть капилляров дает начало венозным стволам, из которых складывается воротная вена, а вторая находится в веществе печени, где происходит разделение ВВ на ее конечные разветвления. Воротная вена — крупный сосуд. Нормальные размеры ВВ человека: длина — 6–8 сантиметров, диаметр — около 1,2 см. Средняя линейная скорость кровотока в воротной вене — около 15–20 см/с, она сильно зависит от геометрии воротной вены.

Тромбоз воротной вены (ТВВ) представляет собой окклюзию, или частичную обструкцию воротной вены тромботическими массами. Для трансплантации печени (ТП) данная патология имеет двойственное значение: она выступает одновременно как осложнение, предшествующее трансплантации (у пациентов с циррозом печени и портальной гипертензией), и как послеоперационное осложнение, непосредственно угрожающее жизнеспособности трансплантата.

Распространенность ТВВ у пациентов с циррозом печени, ожидающих трансплантацию, варьирует в широких пределах от 5 до 26 % (в зависимости от стадии заболевания и используемых диагностических критериев) [Francoz et al., 2012; Sarin et al., 2016]. У пациентов с декомпенсированным циррозом частота ТВВ существенно выше и может превышать 30 % [Nery et al., 2015]. После выполнения трансплантации тромбоз воротной вены развивается в 2–13 % случаев, причем ранний послеоперационный тромбоз (в первые 30 суток) ассоциирован с потерей трансплантата в 50–80 % наблюдений при несвоевременной диагностике [Hibi et al., 2014; Englesbe et al., 2010].

Претрансплантационный тромбоз воротной вены

Этиология ТВВ при циррозе печени является многофакторной и может быть формализована через классическую триаду Вирхова, каждый компонент которой при циррозе претерпевает существенные изменения.

Стаз кровотока. Портальная гипертензия приводит к прогрессирующему замедлению линейной скорости кровотока в воротной вене. Показано, что скорость потока менее 15 см/с является независимым предиктором развития ТВВ [Zocco et al., 2009]. Снижение скорости потока увеличивает время контакта прокоагулянтных факторов с эндотелием, что повышает вероятность инициации коагуляционного каскада.

Исследований процессов в ВВ в зависимости от времени контакта прокоагулянтных факторов с субэндотелием мало. Модельному исследованию такой зависимости посвящена настоящая работа.

Изменения сосудистой стенки. Хроническое воспаление, фиброз перипортальных тканей и эндотелиальная дисфункция в бассейне воротной вены создают условия для адгезии тромбоцитов и активации внешнего пути свертывания [Tripodi, Mannucci, 2011].

Полагаем, что в воротной вене образуются тромбы, состоящие в основном из фибриновых волокон. Адгезией тромбоцитов будем пренебрегать. В дальнейшем сосредоточимся на исследовании только внешнего пути свертывания.

Нарушения гемостаза. Этот компонент наиболее парадоксален и заслуживает отдельного рассмотрения. Цирроз печени сопровождается одновременным дефицитом как прокоагулянтных, так и антикоагулянтных факторов, формируя состояние так называемого перебалансированного гемостаза (rebalanced hemostasis), которое может смещаться в сторону как кровотечения, так и тромбоза [Lisman, Porte, 2010].

В этой статье рассмотрим зависимости отклика системы на недостаток важных факторов свертывания, синтезируемых печенью, — фибриногена и протеина С. Протеин С является одним из главных ингибиторов системы свертывания.

Дополнительными факторами риска претрансплантационного ТБВ являются: предшествующие хирургические вмешательства на органах брюшной полости (в частности, спленэктомия), гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) с опухолевой инвазией воротной вены, наследственные тромбофилии (Лейденская мутация фактора V, мутация гена протромбина G20210A, дефицит протеина С и S) и миелопролиферативные заболевания, включая латентные формы с мутацией JAK2V617F [Qi et al., 2015; Kiladjian et al., 2008].

В [Voccatonda et al., 2024] приведены основные факторы риска, которые учитываются при прогнозировании ТБВ. Авторы делят все факторы риска на три группы. Первая — приобретенные постоянные факторы риска — связана с заболеваниями печени, например циррозом или онкологическими заболеваниями. Вторая группа — приобретенные временные (Transient) факторы риска связаны с хирургическими операциями, спортивными травмами, приемом гормональных препаратов. Группа унаследованных (генетически обусловленных) факторов риска непосредственно связана с функционированием системы свертывания крови (ССК). Упомянутые выше мутации относятся к генетическим факторам.

Отметим, что данный перечень факторов риска сводится к пониженной возможности остановить быстрый процесс свертывания активированным протеином С. Так, мутация Лейден препятствует нормальному связыванию фактора V протеином С [De Stefano, Leone, 1995]. Мутация протромбина G20210A связана с повышенным уровнем содержания протромбина в крови и может сопровождаться пониженным уровнем содержания протеина С [Rosendaal, Reitsma, 2009].

Мутация JAK2V617F непосредственно связана с производством красных клеток крови и, следовательно, гематокритом [Nielsen et al., 2010]. При использовании реологических моделей типа Куемады [Quemada, 1978] именно гематокрит определяет реологические свойства крови и характер течения [Hund et al., 2017]. Из приведенных наследственных факторов риска только мутация JAK2V617F связана с гемодинамикой воротной вены, остальные мутации связаны с медленным ингибированием факторов свертывания. По данным [Manzano-Robleda et al., 2015], мутация JAK2V617F и другие миелопролиферативные расстройства встречаются примерно в 40 % случаев тромбозов воротной вены. Такие расстройства при тромбозах ВВ являются основным фактором риска. Следующими по значимости факторы риска, по данным [Manzano-Robleda et al., 2015], являются мутации протромбина (40 %), Лейденская мутация фактора V (32 %). Наименее значимым фактором является дефицит протеинов С и S (менее 30 % каждый). Так как суммарный вес всех факторов существенно превышает 100 %, то можно сделать вывод, что в клинических примерах обычно имело место сочетание перечисленных факторов.

К сожалению, данные по генетическим мутациям у пациентов с ТБВ недоступны. Поэтому в работе сосредоточимся на исследовании влияния фибриногена и протеина С. Эти данные можно сопоставить с известными клиническими случаями.

Посттрансплантационный тромбоз воротной вены

Этиология раннего посттрансплантационного ТБВ отличается от претрансплантационного и включает преимущественно хирургические и анатомические факторы:

- технические особенности формирования портального анастомоза: несоответствие диаметров (size mismatch), избыточная длина сосуда с формированием перегиба (kinking), ротация сосуда;
- наличие остаточного тромба в воротной вене реципиента;

- низкий порталный кровоток, в том числе обусловленный сохраняющимися спленоренальными или гастроренальными коллатеральными, осуществляющими «обкрадывание» порталного русла (portal steal phenomenon);
- синдром малого трансплантата (small-for-size syndrome), при котором избыточный порталный поток через относительно малый объем паренхимы вызывает повреждение синусоидального эндотелия с последующей активацией коагуляции [Kazymov et al., 2025; Ghabril et al., 2016];
- применение сосудистых кондуитов при реконструкции воротной вены: синтетические протезы в этой позиции демонстрируют высокий риск тромбоза ввиду отсутствия эндотелиальной выстилки и контакта с контаминированной средой брюшной полости [Zilla et al., 2007].

Для предсказания посттрансплантационных тромбозов ВВ необходима разработка математических моделей, которые позволили бы оценить вероятность тромботических осложнений.

Парадоксы

Гемостатический парадокс цирроза

Классическая гепатология на протяжении десятилетий рассматривала цирроз печени как состояние, предрасполагающее к кровотечениям, — на основании удлинения протромбинового времени, снижения уровня фибриногена и тромбоцитопении. Однако данная интерпретация оказалась избыточно упрощенной.

Печень синтезирует не только прокоагулянтные факторы (II, V, VII, IX, X, XI), но и ключевые естественные антикоагулянты (антитромбин III, протеин С, протеин S). При циррозе происходит параллельное снижение обеих групп факторов, в результате чего система гемостаза приходит в новое состояние равновесия — неустойчивое, с малым запасом прочности в обоих направлениях [Lisman, Porte, 2010; Tripodi et al., 2009]. Стандартные коагулологические тесты (МНО, АЧТВ) отражают лишь прокоагулянтную составляющую и не способны оценить антикоагулянтный потенциал, что создает ложное впечатление о гипокоагуляции. Подробно вопросы гемостатических парадоксов при заболевании печени обсуждаются в обзоре [Hoffman, 2015].

Парадокс защитного тромбоза

Ряд наблюдений указывает на то, что частичный (неокклюзивный) тромбоз воротной вены у пациентов с циррозом может спонтанно разрешаться в 40–45 % случаев [Luca et al., 2012]. Более того, некоторые авторы высказывают гипотезу о том, что организация пристеночного тромба может участвовать в ремоделировании порталной стенки — процесс, отдаленно аналогичный физиологическому ремоделированию сосудов через механизм «тромб → организация → неointима». Клиническое значение этого явления остается дискуссионным, однако оно ставит вопрос о том, всегда ли ТВВ является патологическим событием, требующим агрессивного лечения, или в ряде случаев представляет собой адаптивную реакцию.

Парадокс антикоагулянтной терапии

До недавнего времени назначение антикоагулянтов пациентам с циррозом печени и ТВВ считалось противопоказанным ввиду предполагаемого высокого риска кровотечений. Однако исследования последних лет продемонстрировали, что антикоагулянтная терапия (низкомолекулярные гепарины, прямые оральные антикоагулянты) не только эффективна в достижении реканализации воротной вены (частота реканализации — 42–75 % против 0–40 % без лечения), но и не сопровождается статистически значимым увеличением частоты клинически значимых кровотечений при адекватной профилактике варикозных кровотечений [Delgado et al., 2012; Pettinari et al., 2019].

Более того, в ряде исследований показано, что антикоагулянтная терапия у пациентов с циррозом может оказывать антифибротическое действие за счет ингибирования тромбин-опосредованной активации звездчатых клеток печени и снижения микротромбообразования в синусоидах — механизм, известный как *parenchymal extinction* [Villa et al., 2012; Wanless et al., 1995]. Таким образом, антикоагулянт потенциально воздействует не только на тромбоз как таковой, но и на базовое заболевание, создавшее условия для тромбоза.

Три приведенных выше парадокса могут быть разрешены путем создания пациент-ориентированных математических моделей. В частности, уже простейшие нольмерные математические модели могут описывать гемостатические парадоксы и (при внесении необходимых дополнений) парадоксы антикоагулянтной терапии. Для исследования роли защитных тромбов требуется разработка более детализированных моделей, учитывающих неоднородность распределения основных факторов свертывания по пространству.

Парадокс классификации и стратификации

Существующие классификации ТВВ [Kazymov et al., 2022; Sarin et al., 2016] основаны преимущественно на анатомической протяженности тромба [Kazymov et al., 2022]. Однако клинические исходы не всегда коррелируют с анатомической распространенностью процесса. Частичный тромбоз с вовлечением конfluence верхней брыжеечной вены может иметь худший прогноз, чем полный тромбоз основного ствола воротной вены при сохранном мезентериальном притоке. Многокомпонентная оценка, учитывающая одновременно анатомию каждого сегмента портальной системы и степень его окклюзии, является необходимым условием корректной стратификации пациентов и принятия решений о хирургической тактике.

В ответ на обозначенные ограничения в НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского разработана и применяется классификация MLTR, в которой каждая заглавная буква обозначает анатомический сегмент портальной системы: M (*mesenteric*) — бассейн брыжеечных вен, L (*lienalis*) — бассейн селезеночной вены, T (*truncus*) — ствол воротной вены, R (*ramus*) — ветви воротной вены. Каждый сегмент оценивается по трехбалльной шкале: 0 — тромбоза нет, 1 — пристеночный тромбоз со стенозом просвета менее 50 %, 2 — субтотальный или тотальный тромбоз; дополнительный модификатор С обозначает кальцификацию. Таким образом, четырехбуквенная запись с цифрами однозначно характеризует состояние всего портального бассейна каждого конкретного пациента и напрямую коррелирует со стратегией реконструкции. Классификация MLTR опубликована в [Kazymov et al., 2022] и, в отличие от классификации Yerdel (2000), не учитывавшей поражение L-сегмента и кальцификацию, обеспечивает полное анатомическое картирование при сохранении клинической простоты.

Влияние на результаты трансплантации

Наличие ТВВ на момент трансплантации исторически рассматривалось как относительное или абсолютное противопоказание к ТП. По мере накопления хирургического опыта эта позиция была пересмотрена, однако ТВВ по-прежнему ассоциирован с увеличением интраоперационной кровопотери, длительности операции, частоты послеоперационных осложнений и потребности в сложных сосудистых реконструкциях [Zanetto et al., 2018; Bhangui et al., 2019].

По данным метаанализов последних лет, наличие претрансплантационного ТВВ ассоциировано с увеличением 30-дневной смертности (отношение шансов 1,5–2,1) и снижением 5-летней выживаемости, причем степень ухудшения прогноза коррелирует со степенью тромбоза по классификации MLTR: минимальное влияние — при M_0T_1 (изолированный тромбоз ствола) и значительное — при M_2T_2 (окклюзивный тромбоз ствола и брыжеечных вен) [Ravaioli et al., 2011; Rodríguez-Castro et al., 2012].

При полном тромбозе воротной вены и верхней брыжеечной вены (M_2T_2) требуются нестандартные хирургические решения: мультивисцеральная трансплантация, артериализация

воротной вены, ренопортальный анастомоз или кавопортальная гемитранспозиция, каждое из которых несет специфические риски и дискутабельную эффективность [Selvaggi et al., 2007].

Современные тенденции и открытые вопросы

Среди актуальных направлений исследований последних лет следует выделить:

- разработку предиктивных моделей (в том числе с применением методов машинного обучения) для оценки риска развития ТБВ у пациентов в листе ожидания трансплантации [Stine, Northup, 2019];
- изучение роли прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК) при ТБВ в условиях цирроза с учетом измененного метаболизма препаратов в печени [Kazymov et al., 2022];
- исследование значения тромбоэластографии (ТЭГ) и ротационной тромбоэластометрии (РОТЭМ) как более адекватных методов оценки глобального гемостатического потенциала при циррозе по сравнению со стандартными коагулологическими тестами [De Pietri et al., 2016];
- оптимизацию хирургической тактики при различных степенях ТБВ, включая пред- и интраоперационную тромбэктомия, выбор сосудистого кондуита и вопросы послеоперационной антикоагулянтной профилактики [European Association for the Study of the Liver, 2016].

Таким образом, тромбоз воротной вены в контексте трансплантации печени представляет собой клиническую проблему с нетривиальной структурой, в которой причинно-следственные связи до конца непонятны, классические диагностические тесты малоинформативны, а стандартные терапевтические подходы контринтуитивны. Многофакторная этиология, парадоксальное состояние гемостаза при циррозе, неоднородность классификационных подходов и зависимость исходов от хирургической техники делают эту проблему объектом, требующим как дальнейших клинических исследований, так и разработки формализованных моделей принятия решений.

Цель данной работы — на основе простой математической модели рассмотреть влияние различных факторов свертывания на возможность формирования тромба в воротной вене при наличии течений жидкости. На основе численного моделирования определить значимость роли потенциальных факторов риска образования тромба в крупном кровеносном сосуде.

Математические модели динамики свертывания в сосуде

Математическому моделированию динамики свертывания крови и росту фибринового тромба в системе *in vitro* посвящена обширная литература. Часть современных математических моделей генерации тромбина проанализирована в обзоре [Owen et al., 2024]. Рассмотрены 24 математические модели, дана историческая ретроспектива развития моделей. Было проведено пациент-ориентированное тестирование части моделей. Предсказательные свойства исследовались на 348 наборах данных здоровых доноров. Ни одна из рассмотренных математических моделей не дает полного соответствия с лабораторными данными. Сравнение, проведенное по величине эндогенного тромбинового потенциала (ЭТП), показало, что наилучшее согласие с лабораторными данными дает модель [Panteleev et al., 2010]. По этой причине именно она будет использована нами для описания кинетики реакций.

Для описания роста тромба в сосудах обычно используются редуцированные (укороченные) системы для производства тромбина. Учет пространственных эффектов сводится к введению диффузии для факторов свертывания и описанию пассивного конвективного переноса факторов. Для мелких кровеносных сосудов с малыми значениями чисел Рейнольдса модели

типа «реакция – диффузия – конвекция» с упрощенным описанием производства тромбина рассматривались в [Чуличков и др., 2000]. Большинство современных математических моделей опирается именно на рассмотрение систем для уравнений в частных производных типа «конвекция – реакция – диффузия». Среди работ этого направления отметим статьи [Rukhlenko et al., 2015; Bouchnita et al., 2020; Bouchnita et al., 2023; Terekhov et al., 2023]. В [Rukhlenko et al., 2015] на основе численных экспериментов с уравнениями математической модели строится пороговая зависимость сценария тромбообразования в зависимости от числа Рейнольдса, что эквивалентно зависимости от конкретной вены. Используется феноменологическая модель производства тромбина [Атауллаханов и др., 1994].

В цикле работ [Bouchnita et al., 2020; Bouchnita et al., 2023; Terekhov et al., 2023] на основе редуцированной математической модели производства тромбина рассмотрена задача о росте фибринового тромба в потоке. Параметры математической модели подбирались по результатам экспериментов [Shen et al., 2008]. В [Bouchnita et al., 2023] для оценки параметров математической модели использовались нейросетевые технологии. На основе такого выбора коэффициентов математической модели проведены расчеты роста фибриновых тромбов в венах [Terekhov et al., 2023]. При этом учитывалось изменение характера течения при росте тромба. Рассмотрены вены с формой, отличной от цилиндрической. Для описания полимеризации фибрина применялся простейший подход, при котором концентрация фибрин-полимера предполагалась пропорциональной интегралу по времени концентрации фибрин-мономера.

Другое направление математического моделирования роста фибриновых тромбов в сосудах также опирается на уравнения типа «реакция – диффузия – конвекция». Рассматривается крупный кровеносный сосуд с быстрым током крови. Считается, что реакции свертывания запускаются по внутреннему пути (на поврежденном эндотелии сосуда). Предполагается при этом, что все реакции протекают только в тонком реакционном слое. Размер слоя определяется коэффициентами диффузии факторов и скоростью сдвига течения около стенки. Работы этого цикла начались со статьи [Fogelson, Tania, 2005]. Так как в этом случае возникают математические модели типа проточного реактора, сводящиеся к системам ОДУ, то оказалось возможным использовать подробные математические модели генерации тромбина. Современные математические модели учитывают мембранные реакции на поверхности тромбоцитов, в частности роль TFPI [Miyazawa et al., 2023a] и детальное описание ингибирования реакций свертывания антитромбином, в том числе при введении гепарина [Miyazawa et al., 2023b]. Отметим, что математические модели такого типа применялись лишь для описания возникновения слоев фибрина толщиной несколько микрометров на поврежденной поверхности эндотелия. Таким образом, эти модели применяются скорее для описания процессов гемостаза при небольших повреждениях, а не для описания роста тромбов.

Постановка задачи и математическая модель

Рассматривается прямолинейный участок крупной вены с циркулярным повреждением эндотелия. Такой случай может соответствовать, например, циркулярному анастомозу (рис. 1, *a*). Считаем, что известны геометрические характеристики поврежденного участка — длина L и радиус R . На рассматриваемом участке кровь движется с постоянной средней по сечению сосуда скоростью v . Схема модельного сосуда приведена на рис. 1, *б*.

Реакции свертывания, протекающие при формировании фибринового тромба, условно можно разделить на три группы. Часть реакций происходит в объеме плазмы крови. Другие реакции протекают на поверхности мембран активированных тромбоцитов и/или внеклеточных везикул. Реакции образования и распада комплексов тканевого фактора (TF) протекают на поверхности сосуда с поврежденным эндотелием. Объемные реакции и реакции на мембранах

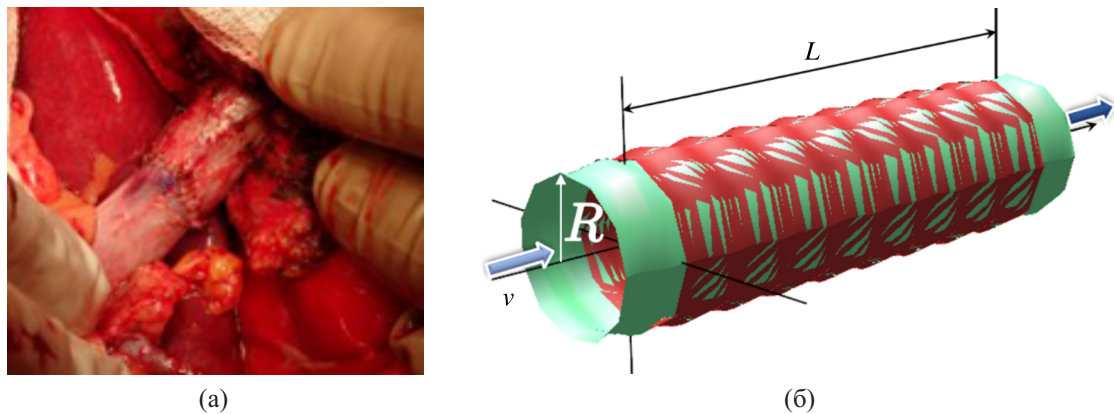


Рис. 1. а) Циркулярный анастомоз при трансплантации. б) Модель поврежденного участка сосуда. Поток со средней скоростью v проходит через поврежденный участок сосуда длиной L и радиусом R

будут описываться уравнениями типа «конвекция – реакция». Действительно, число Пекле для переноса факторов свертывания можно оценить как

$$Pe = \frac{vL}{D},$$

где D — характерное значение коэффициента диффузии. Характерные скорости течения в воротной вене составляют примерно 15–20 см/с. Считая характерный размер воротной вены 10 см, для оценки числа Пекле используем значение коэффициента диффузии для тромбина $D = 10^{-6}$ см²/мин (по оценкам из статьи [Zarnitsina et al., 2001]). Для тромбоцитов коэффициент диффузии меньше по крайней мере на два порядка [Menichini, Xu, 2016]. Тогда оценка числа Пекле для факторов свертывания дает $Pe = 10^8$. В системе сильное преобладание конвекции, и диффузионным переносом можно пренебречь. Для тромбоцитов и внеклеточных везикул число Пекле значительно больше.

Течение в воротной вене существенно нестационарное. Причина этого заключается в расположении сосуда в брюшной полости в непосредственной близости от диафрагмы. На течение в воротной вене накладываются дыхательные ритмы. У здоровых лиц амплитуда респираторной модуляции составляет 20–40 % от средней скорости потока [Abu-Yousef, 1992]. В норме передача сердечной пульсации на порталный кровоток минимальна. Появление выраженной кардиальной пульсативности является патологическим признаком. Форма воротной вены отлична от цилиндрической. В сосуде возможны реверсивные движения крови. Сложное нестационарное движение в воротной вене приводит к существенному конвективному перемешиванию. Характерное время перемешивания — порядка продолжительности дыхательного цикла (1–5 с). За это время кровь не успевает покинуть воротную вену. Полагаем, что за счет быстрого конвективного перемешивания факторы свертывания и активированные тромбоциты равномерно распределены по объему сосуда. В этих предположениях модель можно считать нульмерной. Поскольку время, необходимое для образования фибринового сгустка в воротной вене, на несколько порядков превышает продолжительность дыхательного цикла, при изучении основных закономерностей с помощью численного моделирования можно учитывать осредненные по времени течения. В условиях значительного конвективного перемешивания весь сосуд выступает в качестве реакционного объема, тогда как при незначительной роли конвективного перемешивания основные реакции коагуляции будут протекать в относительно тонких реакционных слоях.

Рассмотрим внешний путь инициации свертывания, начинающийся с контакта фактора свертывания VII с тканевым фактором TF на поверхности поврежденного эндотелия. Тканевый фактор присутствует во всех клетках организма, кроме клеток крови и монослоя клеток

сосудистого эндотелия. Реакции с участием TF и его комплексов происходят только на соответствующих поверхностях. Обмен с присутствующими в плазме факторами свертывания VII, VIIa, IX, X осуществляется лишь при формировании соответствующих комплексов.

Часть реакций каскада происходит в объеме плазмы и на мембранах активных тромбоцитов при поступлении в объем активных форм факторов IX и X. Эти реакции могут оказаться чувствительными к потоку. Внутренний путь свертывания, инициированный фактором Хагема, приводит к более быстрому срабатыванию каскада по сравнению с внешним путем [Panteleev et al., 2020].

С учетом сделанных предположений система дифференциальных уравнений математической модели для вены как проточного реактора принимает следующий вид.

1. Инициация каскада свертывания. Реакции на субэндотелии.

$$\begin{aligned} \frac{d[TF]}{dt} &= -k_a^{VII,TF} [VII][TF] + k_d^{VII-TF} [VII - TF] - k_a^{VIIa,TF} [VII_a][TF] + k_d^{VIIa-TF} [VII_a - TF], \\ \frac{d[VII - TF]}{dt} &= k_a^{VII,TF} [VII][TF] - k_d^{VII-TF} [VII - TF] - \frac{k_{cat}^{VII-TF,Xa} [VII - TF][X_a]}{K_M^{VII-TF,Xa} + [X_a]}, \\ \frac{d[VII_a - TF]}{dt} &= k_a^{VIIa,TF} [VII_a][TF] - k_d^{VIIa-TF} [VII_a - TF] - \\ &- \frac{k_a^{Xa-VIIa-TF,TFPI} [TFPI] \frac{k_{cat}^{X,VIIa-TF}}{k_a^{Xa-VIIa-TF}} [X][VII_a - TF]}{K_M^{X,VIIa-TF} \left(1 + \frac{[IX]}{K_M^{IX,VIIa-TF}} + \frac{[X]}{K_M^{X,VIIa-TF}} \right)} + \frac{k_{cat}^{VII-TF,Xa} [VII - TF][X_a]}{K_M^{VII-TF,Xa} + [X_a]}. \end{aligned}$$

В этот блок уравнений входят дифференциальные уравнения для поверхностной плотности тканевого фактора [TF] на сосудистом субэндотелии. Все комплексы факторов свертывания с TF также связаны с сосудистой стенкой. Переменные имеют смысл поверхностной плотности соответствующего комплекса.

2. Инициация каскада свертывания. Обмен между объемом плазмы и субэндотелием. Во всех уравнениях здесь и далее $\frac{1}{\tau} = \frac{v}{L}$, v — средняя скорость течения в сосуде, L — длина поврежденного участка, тогда r имеет смысл среднего времени пребывания жидкой частицы в реакционной зоне. Для нульмерной модели конвективное слагаемое $(v, \nabla)c$ заменяется на среднее по объему воротной вены значение $\frac{c(L)-c(0)}{\tau}$:

$$\begin{aligned} \frac{d[VII]}{dt} &= \frac{-2}{R} k_a^{VII,TF} [VII][TF] + \frac{2}{R} k_d^{VII-TF} [VII - TF] - \frac{1}{\tau} ([VII] - [VII](0)), \\ \frac{d[VII_a]}{dt} &= \frac{-2}{R} k_a^{VIIa,TF} [VII_a][TF] + \frac{2}{R} k_d^{VIIa-TF} [VII_a - TF] - \frac{1}{\tau} ([VII_a] - [VII_a](0)). \end{aligned}$$

В этом блоке переменные имеют смысл объемной концентрации разных форм фактора свертывания VII. При учете обмена между реакционным объемом и реагирующей поверхностью в уравнения входит отношение объема к площади поверхности. В случае цилиндрического сосуда оно равно $\frac{2}{R}$, R — радиус сосуда.

3. Активация факторов внешней теназой и переход активных факторов в объем, включение петли положительной обратной связи. Все переменные модели, кроме комплексов TF, имеют смысл объемных концентраций соответствующих факторов свертывания.

$$\frac{d[IX]}{dt} = \frac{-2}{R} \frac{k_{cat}^{IX,VIIa-TF} [VII_a - TF][IX]}{K_M^{IX,VIIa-TF} \left(1 + \frac{[IX]}{K_M^{IX,VIIa-TF}} + \frac{[X]}{K_M^{X,VIIa-TF}} \right)} - \frac{k_{cat}^{IX,XIa} [XI_a][IX]}{K_M^{IX,XIa} + [IX]} - \frac{1}{\tau} ([IX] - [IX](0)),$$

$$\begin{aligned} \frac{d[IX_a]}{dt} &= \frac{2}{R} \frac{k_{cat}^{IX,VIIa-TF} [VII_a - TF][IX]}{K_M^{IX,VIIa-TF} \left(1 + \frac{[IX]}{K_M^{IX,VIIa-TF}} + \frac{[X]}{K_M^{X,VIIa-TF}}\right)} + \frac{k_{cat}^{IX,XIa} [XI_a][IX]}{K_M^{IX,XIa} + [IX]} - \\ &\quad - h_a^{IXa} [IX_a] - \frac{1}{\tau} ([IX_a] - [IX_a](0)), \\ \frac{d[X]}{dt} &= \frac{-2}{R} \frac{k_{cat}^{X,VIIa-TF} [VII_a - TF][X]}{K_M^{X,VIIa-TF} \left(1 + \frac{[IX]}{K_M^{IX,VIIa-TF}} + \frac{[X]}{K_M^{X,VIIa-TF}}\right)} - \frac{k_{cat}^{X,IXa} [IX_a][X]}{K_M^{X,IXa} + [X]} - \\ &\quad - \frac{k_{cat}^{X,IXa-VIIIa} [IX_a][VIII_a][X]}{(K_M^{IXa-VIIIa} + [IX_a] + [VIII_a])(K_M^{X,IXa-VIIIa} + [X])} - \frac{1}{\tau} ([X] - [X](0)), \\ \frac{d[X_a]}{dt} &= \frac{2}{R} \frac{k_{cat}^{X,VIIa-TF} [VII_a - TF][X]}{K_M^{X,VIIa-TF} \left(1 + \frac{[IX]}{K_M^{IX,VIIa-TF}} + \frac{[X]}{K_M^{X,VIIa-TF}}\right)} + \frac{k_{cat}^{X,IXa} [IX_a][X]}{K_M^{X,IXa} + [X]} + \\ &\quad + \frac{k_{cat}^{X,IXa-VIIIa} [IX_a][VIII_a][X]}{(K_M^{IXa-VIIIa} + [IX_a] + [VIII_a])(K_M^{X,IXa-VIIIa} + [X])} - h_a^{Xa} [X_a] - \frac{1}{\tau} ([X_a] - [X_a](0)). \end{aligned}$$

4. Производство тромбина. Петли положительных обратных связей.

$$\begin{aligned} \frac{d[II]}{dt} &= \frac{-k_{cat}^{II,Xa} [X_a][II]}{K_M^{II,Xa} + [II]} - \frac{k_{cat}^{II,Xa-Va} [X_a][V_a][II]}{(K_d^{Xa-Va} + [X_a] + [V_a])(K_M^{II,Xa-Va} + [II])} - \frac{1}{\tau} ([II] - [II](0)), \\ \frac{d[II_a]}{dt} &= \frac{k_{cat}^{II,Xa} [X_a][II]}{K_M^{II,Xa} + [II]} + \frac{k_{cat}^{II,Xa-Va} [X_a][V_a][II]}{(K_d^{Xa-Va} + [X_a] + [V_a])(K_M^{II,Xa-Va} + [II])} - h_a^{IIa} [II_a] - \\ &\quad - \frac{1}{\tau} ([II_a] - [II_a](0)), \\ \frac{d[V]}{dt} &= \frac{-k_{cat}^{V,Xa} [V][X_a]}{K_M^{V,Xa} + [X_a]} - \frac{k_{cat}^{V,IIa} [V][II_a]}{K_M^{V,IIa} \left(1 + \frac{[Fg]}{K_M^{Fg,IIa}}\right) + [II_a]} - \frac{1}{\tau} ([V] - [V](0)), \\ \frac{d[V_a]}{dt} &= \frac{k_{cat}^{V,Xa} [V][X_a]}{K_M^{V,Xa} + [X_a]} + \frac{k_{cat}^{V,IIa} [V][II_a]}{K_M^{V,IIa} \left(1 + \frac{[Fg]}{K_M^{Fg,IIa}}\right) + [II_a]} - \frac{k_{cat}^{Va,PCa} [V_a][PCa]}{K_M^{Va,PCa} + [V_a]} - \frac{1}{\tau} ([V_a] - [V_a](0)), \\ \frac{d[VIII]}{dt} &= \frac{-k_{cat}^{VIII,IIa} [VIII][II_a]}{K_M^{VIII,IIa} \left(1 + \frac{[Fg]}{K_M^{Fg,IIa}}\right) + [II_a]} - \frac{1}{\tau} ([VIII] - [VIII](0)), \\ \frac{d[VIII_a]}{dt} &= \frac{k_{cat}^{VIII,IIa} [VIII][II_a]}{K_M^{VIII,IIa} \left(1 + \frac{[Fg]}{K_M^{Fg,IIa}}\right) + [II_a]} - h^{VIIIa} [VIII_a] - \frac{k_{cat}^{VIIIa,PCa} [VIII_a][PCa]}{K_M^{VIIIa,PCa} + [VIII_a]} - \\ &\quad - \frac{1}{\tau} ([VIII_a] - [VIII_a](0)), \\ \frac{d[XI]}{dt} &= \frac{-k_{eff}^{XI,IIa} [XI][II_a]}{1 + \frac{[Fg]}{K_M^{Fg,IIa}}} - \frac{1}{\tau} ([XI] - [XI](0)), \\ \frac{d[XI_a]}{dt} &= \frac{k_{eff}^{XI,IIa} [XI][II_a]}{1 + \frac{[Fg]}{K_M^{Fg,IIa}}} - h^{XIa} [XI_a] - \frac{1}{\tau} ([XI_a] - [XI_a](0)). \end{aligned}$$

5. Расщепление фибриногена.

$$\frac{d[Fg]}{dt} = \frac{-k_{cat}^{Fg,IIa}[Fg][II_a]}{K_M^{Fg,IIa} \left(1 + \frac{[Fg]}{K_M^{Fg,IIa}}\right)} - \frac{1}{\tau}([Fg] - [Fg](0)),$$

$$\frac{d[Fn]}{dt} = \frac{k_{cat}^{Fg,IIa}[Fg][II_a]}{K_M^{Fg,IIa} \left(1 + \frac{[Fg]}{K_M^{Fg,IIa}}\right)} - \frac{1}{\tau}([Fn] - [Fn](0)).$$

6. Активация протеина С. Включение петли отрицательной обратной связи.

$$\frac{d[PC]}{dt} = \frac{-k_{cat}^{PC,IIa}[PC][II_a]}{K_M^{PC,IIa} \left(1 + \frac{[Fg]}{K_M^{Fg,IIa}}\right) + [II_a]} - \frac{1}{\tau}([PC] - [PC](0)),$$

$$\frac{d[PC_a]}{dt} = \frac{k_{cat}^{PC,IIa}[PC][II_a]}{K_M^{PC,IIa} \left(1 + \frac{[Fg]}{K_M^{Fg,IIa}}\right) + [II_a]} - h^{PCa}[PC_a] - \frac{1}{\tau}([PC_a] - [PC_a](0)).$$

Таблица 1. Образование внешней теназы. Активация факторов IX и X внешней теназой

Реакция	Константы	Значения	Источник
$[VII] + [TF] \leftrightarrow$ $\leftrightarrow [VII - TF]$	$k_a^{VII,TF}$, k_d^{VII-TF}	0,155 нмоль ⁻¹ л мин ⁻¹ , 0,014 мин ⁻¹	[Sen et al., 2010]
$[VII_a] + [TF] \leftrightarrow$ $\leftrightarrow [VII_a - TF]$	$k_a^{VII_a,TF}$, $k_d^{VII_a-TF}$	0,155 нмоль ⁻¹ л мин ⁻¹ , 0,014 мин ⁻¹	[Sen et al., 2010]
$[VII-TF] + [X_a] \rightarrow$ $\rightarrow [VII - TF - X_a]$	$k_{cat}^{VII-TF,Xa}$, $K_M^{VII-TF,Xa}$	912 мин ⁻¹ , 1200 нмоль/л	[Butenas, Mann, 1996]
$[VII_a-TF] + [X] \rightarrow$ $\rightarrow [VII_a - TF - X]$	k_{cat}^{X,VII_a-TF} , K_M^{X,VII_a-TF}	435 мин ⁻¹ , 238 нмоль/л	[Baugh, Krishnaswamy, 1996]
$[VII_a-TF] + [IX] \rightarrow$ $\rightarrow [VII_a - TF - IX]$	k_{cat}^{IX,VII_a-TF} , K_M^{IX,VII_a-TF}	5,8 мин ⁻¹ , 200 нмоль/л	[Warn-Cramer, Bajaj, 1986]
$[VII_a - TF - X] \rightarrow$ $\rightarrow [VII_a - TF] + [X_a]$	$k_d^{Xa-VIIa-TF}$	770 мин ⁻¹	[Panteleev et al., 2002]
$[VII_a - TF - X_a] + [TFPI] \rightarrow$ $\rightarrow [VII_a - TF - X_a - TFPI]$	$k_a^{Xa-VIIa-TF,TFPI}$	6 нмоль ⁻¹ л мин ⁻¹	[Panteleev et al., 2002]

Константы математической модели приведены в таблицах 1–3. Начальные значения концентраций факторов для случая физиологической нормы приведены в таблице 4. В случае обратимой реакции первой приводится константа прямой реакции, второй — обратной реакции. Для ферментативной кинетики, описываемой моделью Михаэлиса – Ментен, первой приводится константа каталитической реакции, второй — константа Михаэлиса. При активации факторов IX и X комплексом внешней теназы учитывается, что в реакции могут вступать только свободные (не связанные с теназой) молекулы соответствующих факторов. Количество свободных молекул оценивается в соответствии с кинетической моделью Михаэлиса – Ментен [Michaelis et al.,

Таблица 2. Активация тромбина и петли положительной обратной связи

Реакция	Константы	Значения	Источник
$[II] + [X_a] \rightarrow [II_a] + [X_a]$	$k_{cat}^{II,Xa}, K_M^{II,Xa}$	1 мин ⁻¹ , 32 нмоль	[Rosing et al., 1980]
$[V] + [II_a] \rightarrow [V_a] + [II_a]$	$k_{cat}^{V,IIa}, K_M^{V,IIa}$	14 мин ⁻¹ , 72 мин ⁻¹	[Monković, Tracy, 1990]
$[VIII] + [II_a] \rightarrow [VIII_a] + [II_a]$	$k_{cat}^{VIII,IIa}, K_M^{VIII,IIa}$	54 мин ⁻¹ , 147 нмоль/л	[Hill-Eubanks, Lollar, 1990]
$[XI] + [II_a] \rightarrow [XI_a] + [II_a]$	$k_{eff}^{XI,IIa}$	$1,5 \cdot 10^{-7}$ нмоль ⁻¹ л мин ⁻¹	[Pantelev et al., 2010]
$[V] + [X_a] \rightarrow [V_a] + [X_a]$	$k_{cat}^{V,Xa}, K_M^{V,Xa}$	2,6 мин ⁻¹ , 10,4 нмоль/л	[Monković, Tracy, 1990]
$[V_a] + [X_a] \leftrightarrow [V_a - X_a]$	$K_d^{Xa-Va} = \frac{k_d^{Xa-Va}}{k_a^{Xa-Va}}$	1 нмоль/л	[Krishnaswamy, 1990]
$[II] + [V_a - X_a] \rightarrow [II_a] + [V_a - X_a]$	$k_{cat}^{II,Xa-Va}, K_M^{II,Xa-Va}$	1919 мин ⁻¹ , 72 нмоль/л	[Rosing et al., 1980]
$[IX] + [XI_a] \rightarrow [IX_a] + [XI_a]$	$k_{cat}^{IX,XIa}, K_M^{IX,XIa}$	20 мин ⁻¹ , 2100 нмоль/л	[Bajaj, 1982]
$[X] + [IX_a] \rightarrow [X_a] + [IX_a]$	$k_{cat}^{X,IXa}, K_M^{X,IXa}$	0,00247 мин ⁻¹ , 58 нмоль/л	[van Diejen et al., 1981]
$[IX_a] + [VIII_a] \leftrightarrow [IX_a - VIII_a]$	$K_d^{IXa-VIIIa} = \frac{k_d^{IXa-VIIIa}}{k_a^{IXa-VIIIa}}$	0,07 нмоль/л	[Mathur et al., 1997]
$[X] + [IX_a - VIII_a] \rightarrow [X_a] + [IX_a - VIII_a]$	$k_{cat}^{X,IXa-VIIIa}, K_M^{X,IXa-VIIIa}$	73 мин ⁻¹ , 18 нмоль/л	[Pantelev et al., 2006a]
$[Fg] + [II_a] \rightarrow [Fn] + [II_a]$	$k_{cat}^{Fg,IIa}, K_M^{Fg,IIa}$	5040 мин ⁻¹ , 7200 нмоль/л	[Higgins et al., 1983]

2011]. С этим связано появление характерных знаменателей в уравнении. Поэтому в таблице 1 для реакций 3–5 не приведены значения прямых и обратных реакций, а приведены лишь оценки скорости образования продукта (нижний индекс *cat*) и константы Михаэлиса.

Несмотря на малое значение скорости реакции активации фактора XI тромбином, пренебрегать ей нельзя – в случае пренебрежения этой реакцией результаты моделирования не соответствуют экспериментальным данным для внешнего пути [Андреева и др., 2022].

Для большинства обратимых реакций стрелки, соответствующие обратным реакциям, в таблице не приведены. Для таких реакций приведены лишь оценки скорости образования продукта (нижний индекс *cat*) и константы Михаэлиса. Для реакции активации фактора XI приведена эффективная константа реакции

$$k_{eff}^{XI,IIa} = \frac{k_{cat}^{XI,IIa}}{K_M^{XI,IIa}}$$

В математической модели учтено, что тромбин может образовывать комплексы с фибриногеном и мономерами фибрина. Оценка свободного тромбина для используемого варианта

Таблица 3. Ингибирование. Петля отрицательной обратной связи

Реакция	Константы	Значения	Источник
Ингибирование тромбина всеми ингибиторами	h_a^{IIa}	0,94 мин ⁻¹	[Pantelev et al., 2010]
Ингибирование IX _a всеми ингибиторами	h_a^{IXa}	0,01 мин ⁻¹	[Lipets et al., 2014]
Ингибирование X _a всеми ингибиторами	h_a^{Xa}	1 мин ⁻¹	[Pantelev et al., 2006b]
Ингибирование XI _a всеми ингибиторами	h_a^{XIa}	0,01 мин ⁻¹	[Lipets et al., 2014]
Ингибирование VIII _a всеми ингибиторами, кроме PC _a	h_a^{VIIIa}	0,35 мин ⁻¹	[Pantelev et al., 2006b]
$[PC] + [II_a] \rightarrow [PC_a] + [II_a]$	$k_{cat}^{PC,IIa}, K_M^{PC,IIa}$	1,2 мин ⁻¹ , 60 000 нмоль/л	[Pantelev et al., 2006b]
$[VIII_a] + [PC_a] \rightarrow [VIII_a - PC_a]$	$k_{cat}^{VIIIa,PCa}, K_M^{VIIIa,PCa}$	$7,5 \cdot 10^{-7}$ мин ⁻¹ , $2,5 \cdot 10^{-5}$ нмоль/л	[O'Brien et al., 2000]
$[V_a] + [PC_a] \rightarrow [V_a - PC_a]$	$k_{cat}^{Va,PCa}, K_M^{Va,PCa}$	19,7 мин ⁻¹ , 23,7 нмоль/л	[Solymoss et al., 1988]
Ингибирование PC _a всеми ингибиторами	h^{PCa}	0,034 мин ⁻¹	[Pantelev et al., 2006b]

математической модели проведена в предположении, что мономер тромбина быстро вступает в реакции полимеризации и его концентрация пренебрежимо мала, поэтому концентрация свободного тромбина зависит лишь от текущей концентрации фибриногена.

В итоговую систему уравнений не входят уравнения для комплекса внутренней теназы IX_a–VIII_a и протромбиназы V_a–X_a. При редукции системы уравнений полагалось, что для этих комплексов имеет место равновесие между прямыми и обратными реакциями, концентрация комплексов будет прямо пропорциональна произведению концентраций соответствующих факторов. Так как комплексы образуются на мембранах главным образом активированных тромбоцитов, то коэффициент пропорциональности может меняться в достаточно широких пределах в зависимости от содержания тромбоцитов. В таблице 4 соответствующие значения констант приведены для случая физиологической нормы.

Математическая модель включает в себя эффективные константы ингибирования всеми ингибиторами, включая антитромбин III. Эти эффективные константы обозначены буквами h . Отдельно выделяется петля отрицательной обратной связи. Тромбин является активатором протеина C. Он в свою очередь ингибирует активные формы факторов V и VIII, что влечет в конечном счете замедление генерации тромбина. Концентрация TFPI считается параметром. Его значение, согласно [Pantelev et al., 2002], равно 1,6 нмоль/л.

Поверхностная плотность тканевого фактора — $[TF](0) = 2$ мкм⁻² [Govindarajan et al., 2018]. Для расчетов в более удобных единицах полагалось $[TF](0) = 3,32 \cdot 10^{-7}$ нмоль/см². Начальные концентрации остальных активных факторов свертывания крови, а также всех комплексов равны нулю. Система ОДУ решалась численно одностадийным методом Розенброка с комплексными коэффициентами. Свойства метода подробно описаны в [Альшин и др., 2006].

Процесс роста фибринового тромба по современной классификации [Park, Park, 2024] можно условно разделить на три этапа. Первый — этап инициации. На этом этапе концентрация

Таблица 4. Начальные концентрации факторов свертывания крови для случая физиологической нормы

Фактор	Начальное значение, нмоль/л
II	1400
V	20
VII	10
VII _a	0,1
VIII	0,7
IX	90
X	170
XI	30
PC	60
Fg	7600

тромбина повышается от нуля до порогового значения 1 нмоль/л, которое можно зафиксировать экспериментально. Эта фаза соответствует лаг-периоду тромбина. Этап амплификации характеризуется ускоренным ростом тромбина. Именно для этого этапа построены автомодельные решения [Andreeva et al., 2025]. На этапе распространения происходит перенос активных форм факторов (главным образом, фактора V) на мембранах активированных тромбоцитов. Так как использованная математическая модель не учитывает явно тромбоцитарную компоненту каскада, в наших расчетах нет различия между этапами амплификации и распространения.

Иногда кроме этих трех фаз в рассмотрение включается фаза стабилизации сгустка [Furie, Furie, 2008; Versteeg et al., 2013]. При этой стадии активируется протеин C, вызывающий остановку роста сгустка. Активируется фактор XIII, что приводит к контракции тромба. Запускается процесс лизиса.

В расчетах основное внимание будем уделять именно процессу генерации тромбина. Считаем, что процессы перемешивания в ВВ быстрые. Основное внимание уделяется этапам инициации и амплификации. При рассмотрении математической модели проточного реактора с быстрым перемешиванием нет необходимости выделять этап распространения.

Результаты расчетов

Для модельных расчетов длина воротной вены полагалась 8 см, а радиус — 0,6 см, что соответствует анатомическим показателям. Рассмотрим основные закономерности генерации тромбина в системе с протоком.

Случай физиологической нормы

На рис. 2 приведена расчетная динамика тромбина для случая физиологической нормы. Все константы и начальные условия соответствуют данным таблиц 1–4. Норма содержания фибриногена в крови, по разным данным, колеблется от 1,8–2 г/л до 4 г/л. Для расчета выбрано значение 2,5 г/л. Для удобства восприятия график приведен в двойных логарифмических координатах.

Значения скорости потока приведены в подписи под рисунком. При отсутствии течения процесс производства тромбина прекращается за конечное время. Это вызвано исчерпанием протромбина в замкнутой системе. В случае проточного реактора в реакционную зону вносится значительное количество неактивированных факторов, вступающих в реакции. Кроме того, всегда происходит вынос активных факторов за пределы реакционной зоны, где они деактивируются на поверхности здорового эндотелия. При сравнительно небольших скоростях потока

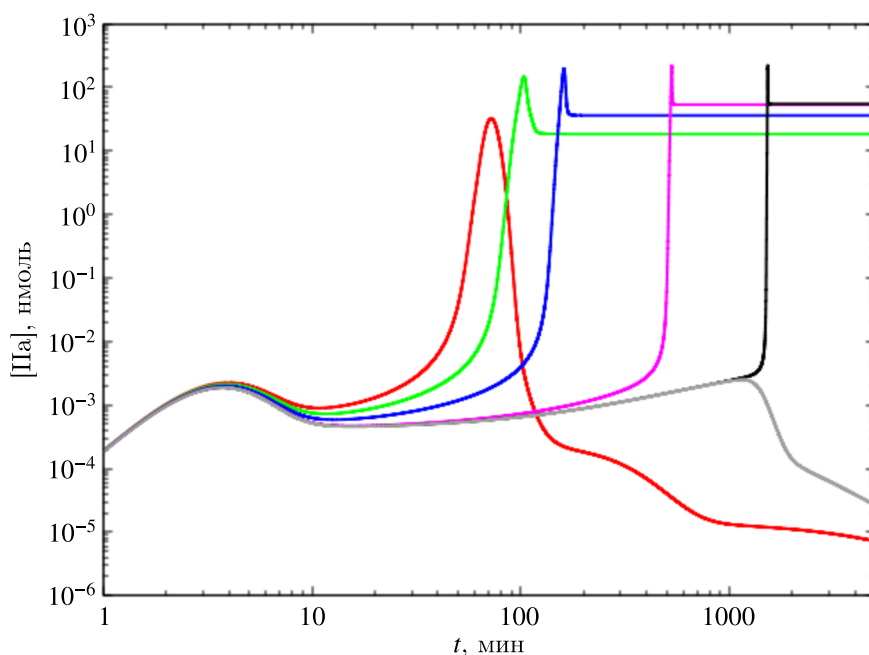


Рис. 2. Динамика производства тромбина для случая физиологической нормы (концентрация фибриногена — 7600 нмоль/л, или 2,5 г/л) при разных скоростях потока. Цвета соответствуют следующим значениям скорости потока: красный — $v = 0$ (покоящаяся жидкость), зеленый — $v = 0,1$ см/мин, синий — $v = 0,2$ см/мин, фиолетовый — $v = 0,3$ см/мин. Черная кривая соответствует допороговому значению скорости потока, серая — запороговому. Для данной концентрации фибриногена это 0,30904 см/мин (черная кривая) и 0,30905 см/мин (серая кривая)

приток активных форм факторов свертывания за счет реакций в объеме доминирует над конвективным стоком этих активных факторов. В результате в системе устанавливается равновесная конфигурация всех факторов свертывания, в частности тромбина.

Первый возрастающий участок всех графиков соответствует реакциям образования комплексов TF и фактора VII как в активной, так и в неактивной формах на субэндотелии и последующей активацией комплекса VII–TF. Эти реакции не зависят ни от скорости потока, ни от пристенной скорости сдвига и определяются только плотностью TF и концентрацией форм фактора VII. Появление в системе комплекса внешней теназы VII_a–TF вызывает активацию фактора X и, как следствие, начало производства тромбина. Точка максимума на рис. 2 при временах порядка нескольких минут соответствует активному ингибированию комплексов внешней теназы ингибитором пути тканевого фактора TFPI. Так как эти реакции связывают комплексы, расположенные на сосудистой стенке, и факторы в плазме крови, то скорость такого ингибирования уже зависит от скорости течения в проточном реакторе. Этот участок определяет продолжительность лаг-периода (фазы инициации свертывания).

При увеличении концентрации тромбина до некоторого значения (в приведенном расчете это примерно 10^{-2} нмоль/л) фаза инициации сменяется фазой амплификации — ускоренным ростом концентрации тромбина. Включаются петли положительных обратных связей. Отметим, что в экспериментах лаг-период определяется по достижению тромбином концентрации 1 нмоль/л [Wolberg, Campbell, 2008]. По результатам нашего моделирования это значение достигается уже на этапе амплификации.

При увеличении скорости увеличивается время инициации каскада (лаг-период). При этом равновесная концентрация тромбина также несколько возрастает с увеличением скорости течения в ВВ. При превышении скоростью течения своего порогового значения уже конвективный

сток активных факторов доминирует над реакциями в объеме. В этом случае фаза инициации не сменяется фазой амплификации (ускоренного роста концентрации тромбина). Концентрация тромбина падает до малых значений.

Пороговый характер явления хорошо виден на примере динамики концентрации фактора V (рис. 3). Видно, что при допороговом значении скорости после продолжительного лаг-периода концентрация активной формы фактора V резко возрастает, достигает своего максимального значения, а затем стремится к равновесному значению. Пороговое значение скорости (черная кривая на рис. 3) характеризуется долгим лаг-периодом. При незначительном увеличении скорости пороговое значение уже превышено, и после стадии инициации концентрация активной формы фактора V быстро стремится к нулю (серая кривая на рис. 3).

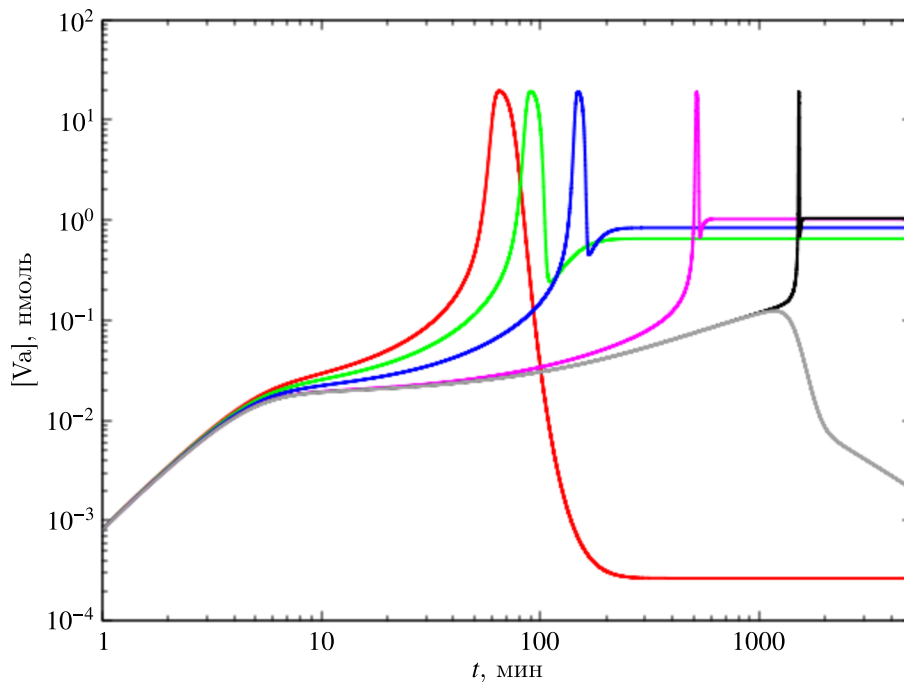


Рис. 3. Динамика производства активной формы фактора V для случая физиологической нормы (концентрация фибриногена — 7600 нмоль/л, или 2,5 г/л) при разных скоростях протока. Цвета соответствуют тем же значениям средней скорости протока, что и на рис. 2

Отметим, что скорость протока (время пребывания жидкой частицы в реакционной зоне) играет роль бифуркационного параметра. Однако ввиду большой размерности фазового пространства системы провести аналитическое исследование типа этой бифуркации затруднительно.

На рис. 4 приведена динамика производства в системе активной формы протеина C (PC_a). Видно, что при всех докритических значениях скорости устанавливается равновесная концентрация, малая по сравнению с начальным значением (примерно 1 нмоль/л для PC_a при начальной концентрации 60 нмоль/л). Можно сделать вывод, что изменение начальной концентрации протеина C в системе слабо влияет на производство тромбина и на его равновесную концентрацию при допороговых скоростях протока. В отличие от остальных факторов итоговая равновесная концентрация протеина C почти не зависит от скорости потока.

Численные расчеты с понижением начальной концентрации протеина C до 40 и 20 нмоль подтверждают сделанное предположение. В численных расчетах недостаток протеина C приводил лишь к незначительному повышению равновесной концентрации фактора V_a .

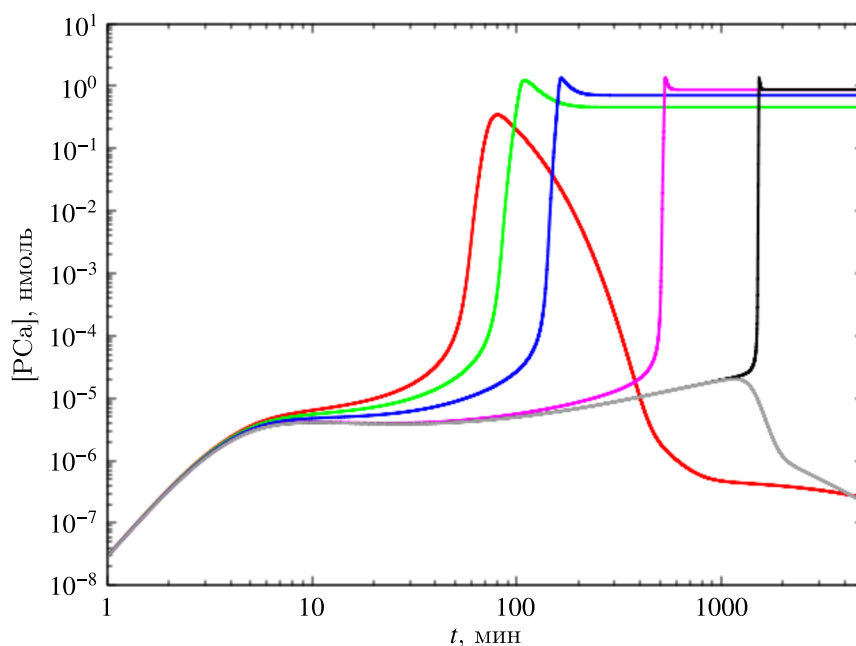


Рис. 4. Динамика концентрации активированного протеина С для случая физиологической нормы (концентрация фибриногена — 7600 нмоль/л, или 2,5 г/л) при различных скоростях протока. Цвета соответствуют тем же значениям скорости, что и на рис. 2

Пониженная концентрация фибриногена

Известно, что фибрин-полимерная сеть может формироваться и в случае дефицита фибриногена, вплоть до значений порядка 0,2 г/л.

Фибриноген — гликопротеин, вырабатываемый печенью. При дисфункции печени концентрация фибриногена может значительно отличаться от физиологической нормы. Предположим, что концентрация остальных факторов свертывания не претерпела изменений по сравнению с физиологической нормой, и рассмотрим вопрос о влиянии концентрации фибриногена на динамику свертывания крови.

На рис. 5 приведены результаты расчетов динамики производства тромбина в модели ВВ как проточного реактора для случаев начальной концентрации 3000 нмоль/л (1 г/л) и 760 нмоль/л (0,25 г/л). Равновесные концентрации тромбина в этом случае не зависят от начальной концентрации фибриногена, но зависят от скорости протока. В свою очередь, от начальной концентрации фибриногена зависит пороговое (бифуркационное) значение скорости протока. С уменьшением начальной концентрации фибриногена порог по скорости возрастает. Зависимость этого порога от концентрации фибриногена дается простой формулой, полученной интерполяцией расчетных данных.

$$v = \frac{0,026}{[Fg](0) + 2,5},$$

где концентрация фибриногена измеряется в г/л, а скорость — в см/с.

Можно сделать вывод о том, что при пониженной концентрации фибриногена система становится более чувствительной к стазу. При понижении концентрации фибриногена риск тромбообразования в ВВ возникает в большем диапазоне скоростей тока, чем в случае нормы, менее значительные замедления скорости способны вызвать активацию внешнего пути свертывания.

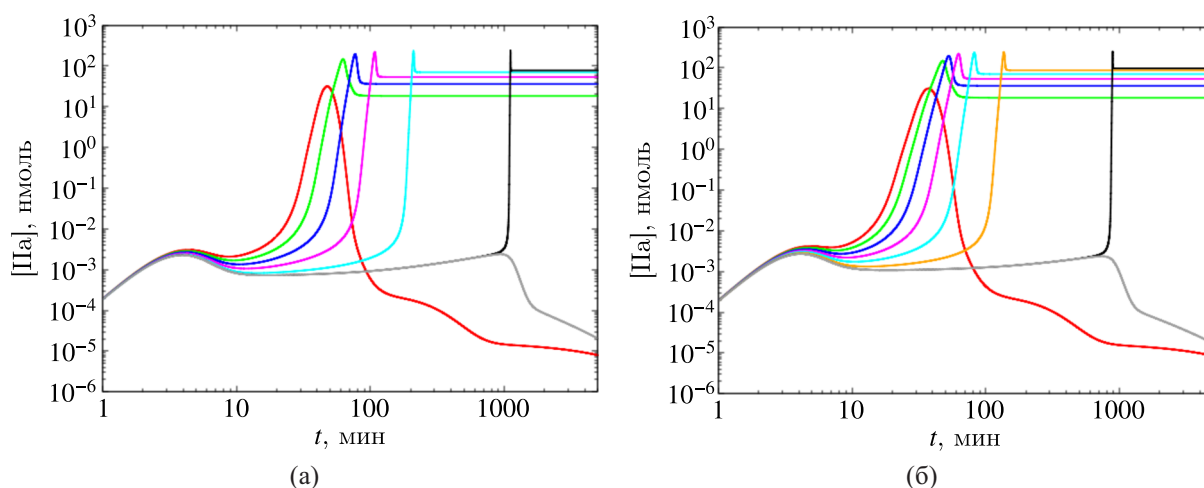


Рис. 5. Динамика тромбина при понижении концентрации фибриногена. Начальная концентрация протромбина 3000 нмоль/л, или 1 г/л, (а) и 760 нмоль/л, или 0,25 г/л (б). Цвета соответствуют следующим значениям скорости протока: красный — $v = 0$ (покоящаяся жидкость), зеленый — $v = 0,1$ см/мин, синий — $v = 0,2$ см/мин, фиолетовый — $v = 0,3$ см/мин, голубой — $v = 0,4$ см/мин, желтый — $v = 0,5$ см/мин. Черная кривая соответствует допороговому значению скорости протока, серая — запороговому. Значения порога скорости для концентрации фибриногена 1 г/л, верхняя панель, — 0,44435 (черная кривая) и 0,44435 (серая кривая). Значения порога скорости для концентрации фибриногена 0,25 г/л, нижняя панель, — 0,56510 (черная кривая) и 0,56511 (серая кривая)

Модель тромбоцитопении

Известно, что в большинстве случаев ТБВ сопровождается тромбоцитопенией — нарушением тромбоцитарного звена гемостаза со снижением количества тромбоцитов в единице объема крови. Хотя в системе уравнений число тромбоцитов явно не включено, его можно учесть в системе. Внешняя теназа (комплекс факторов $IX_a - VIII_a$) образуется на мембранах активных тромбоцитов. Поэтому уменьшение концентрации тромбоцитов должно вызывать уменьшение скоростей соответствующих реакций, что учитывается константой $K_d^{IXa-VIIIa} = \frac{k_d^{IXa-VIIIa}}{k_a^{IXa-VIIIa}}$. Проведенные расчеты показали, что простейший учет тромбоцитопении подтверждает эти качественные выводы. Генерация тромбина в этих случаях ожидаемо замедляется, и уменьшается равновесное значение тромбина в проточном реакторе.

Дискуссия, выводы

Результаты расчетов с использованием математической модели приводят к выводу, что дефицит протеина С не влияет на характер тромбобразования в воротной вене. Этот вывод находится в качественном соответствии с выводами [Manzano-Robleda et al., 2015] о низкой значимости нехватки протеина С для оценки риска ТБВ. Кроме того, в [Manzano-Robleda et al., 2015] нет данных о наличии у пациентов с дефицитом протеина С других факторов риска.

На основе проведенных расчетов можно сформулировать гипотезу о повышенной чувствительности системы свертывания при ТБВ к стазу в случае пониженного уровня фибриногена. На рис. 6 приведена диаграмма распределения пациентов в популяции по уровню фибриногена в крови. Светлыми красными столбцами показаны данные [Saadalla et al., 2025] для выборки из 3693 пациентов в США, характеризующие распределение в популяции. Синими и зелеными столбцами показано распределение по уровню фибриногена пациентов с диагнозом «тромбоз воротной вены» по данным НИИ Скорой помощи им. Н. В. Склифосовского (932 пациента). Зеленые столбцы отвечают физиологической норме.

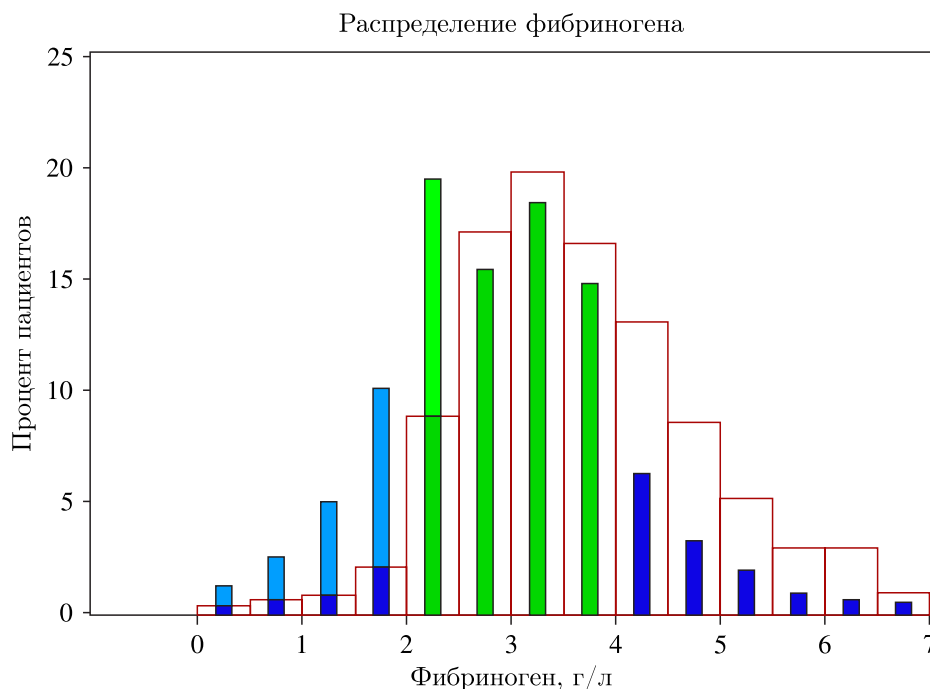


Рис. 6. Гистограмма распределения пациентов по уровню фибриногена. Широкие красные столбцы диаграммы соответствуют данным по уровню фибриногена в крови для выборки из 3693 пациентов по данным [Saadalla et al., 2025]. Тонкие столбцы — данные для 932 пациентов с диагнозом «тромбоз воротной вены» по данным НИИ Скорой помощи им. Н. В. Склифосовского. Зеленые столбцы отвечают физиологической норме

Смещение распределения в сторону меньших значений ожидаемо: как было отмечено выше, фибриноген вырабатывается печенью. Большая доля пациентов с недостатком фибриногена, по сравнению с долей в популяции в целом, не противоречит сформулированной гипотезе о большей чувствительности пациентов к стазу.

Данные по пациентам с ТВВ получены с использованием разных методик определения фибриногена. Для проверки гипотезы о повышенной чувствительности к стазу необходим аккуратный учет погрешностей, вносимых разными методиками в области повышенного или пониженного содержания фибриногена.

Выше во вводной части отмечены некоторые парадоксы ТВВ. Например, снижение прокоагулянтной активности основных факторов системы свертывания не обязательно должно приводить к гипокоагуляции. Сделанный вывод о чувствительности к стазу при пониженном содержании фибриногена лежит в рамках описанных парадоксов. Для окончательных выводов о роли фибриногена в ТВВ необходимо провести модельное исследование влияния остальных факторов свертывания на скорость образования тромбина. Кроме того, по-видимому, необходимо отдельно рассмотреть модели защитного тромба. Одновременно с моделированием требуется специальный анализ накопленного клинического материала.

В [Wachsberg et al., 1995] был предложен индекс пульсативности воротной вены (PPI) в качестве количественного маркера. В [McNaughton, Abu-Yousef, 2011] наряду с PPI вводится индекс сопротивления RI:

$$RI = \frac{V_{\max} - V_{\min}}{V_{\max}}$$

Нормальное значение RI находится в пределах от 0,55 до 0,7. Большое значение индекса ($RI > 0,7$) может соответствовать постпрандиальному состоянию (сразу после приема пищи),

сжатию периферических сосудов или состоянию после трансплантации. При этом минимальная скорость протока в ВВ уменьшается по сравнению с нормой. Для малых скоростей тока крови и небольших сдвиговых напряжений реологические модели типа [Quemada, 1978] демонстрируют сильное отличие от модели идеальной жидкости. В этом случае при нестационарных движениях конвективное перемешивание происходит во всем объеме ВВ. При нормальном или пониженном значении RI конвективное перемешивание происходит в сравнительно тонком слое около стенки. Тогда описанная в статье математическая модель должна быть модифицирована: в качестве реакционного объема должен быть выбран объем слоя перемешивания. В этом случае характер роста тромба будет определяться пристеночной скоростью сдвига, как в экспериментах [Shen et al., 2008]. Если при большом RI тромбы будут носить патологический характер, то при малых RI в основном должны формироваться защитные тромбы.

Для верификации модели необходим учет индекса сопротивления, причем для тех же пациентов следует определять состав крови в воротной вене. К сожалению, получение такого набора данных затруднено. Реакция системы свертывания крови зависит от величины стимула (например, от размера и характера повреждения эндотелия). Степень повреждения эндотелия возможно оценить лишь для моделей постоперационных тромбозов. К сожалению, для предоперационных тромбозов данные недоступны.

В качестве направления дальнейших исследований можно указать следующее. Математическую модель следует модифицировать и учитывать размер слоя конвективного перемешивания в зависимости от RI . Необходимо учитывать пониженное содержание в крови не только фибриногена, но и остальных факторов свертывания, вырабатываемых печенью. Необходимо тщательный анализ результатов моделирования, опирающийся на клинические данные конкретных пациентов.

Список литературы (References)

- Альшин А. Б., Альшина Е. А., Калиткин Н. Н., Корягина А. Б. Схемы Розенброка с комплексными коэффициентами для жестких и дифференциально-алгебраических систем // Ж. вычисл. матем. и матем. физ. — 2006. — Т. 46, № 8. — С. 1392–1414.
- Alshin A. B., Alshina E. A., Kalitkin N. N., Koryagina A. B. Rosenbrock schemes with complex coefficients for stiff and differential algebraic systems // Comput. Math. Math. Phys. — 2006. — Vol. 46, No. 8. — P. 1320–1340. — DOI: 10.1134/S0965542506080057 (Original Russian paper: *Al'shin A. B., Al'shina E. A., Kalitkin N. N., Koryagina A. B. Skhemy Rozenbroka s kompleksnymi koeffitsientami dlya zhestkih i differentsial'no-algebraicheskikh sistem* // Zh. vychisl. matem. i matem. fiz. — 2006. — Vol. 46, No. 8. — P. 1392–1414.)
- Андреева А. А., Ананд М., Лобанов А. И., Николаев А. В., Пантелеев М. А. Использование продолженных систем ОДУ для исследования математических моделей свертывания крови // Компьютерные исследования и моделирование. — 2022. — Т. 14, № 4. — С. 931–951. — DOI: 10.20537/2076-7633-2022-14-4-931-951
- Andreeva A. A., Anand M., Lobanov A. I., Nikolaev A. V., Panteleev M. A. Ispol'zovanie prodolgennykh system ODU dlya issledovaniya matematicheskikh modelei svertyvaniya krovi [Using extended ODE systems to investigate the mathematical model of the blood coagulation] // Computer Research and Modeling. — 2022. — Vol. 14, No. 4. — P. 931–951 (in Russian). — DOI: 10.20537/2076-7633-2022-14-4-931-951
- Атауллаханов Ф. И., Гурия Г. Т., Сафрошкина А. И. Пространственные аспекты динамики свертывания крови. II. Феноменологическая модель // Биофизика. — 1994. — Т. 39, № 1. — С. 97–106.
- Ataullakhanov F. I., Guriya G. T., Safroshkina A. Yu. Spatial aspects of the dynamics of blood clotting. II. Phenomenological model // Biophysics. — 1994. — Vol. 39, No. 1. — P. 99–108. (Original Russian paper: *Ataullakhanov F. I., Guriya G. T., Safroshkina A. Yu. Prostranstvennye aspekty dinamiki svertyvaniya krovi. II. Fenomenologicheskaya model'* // Biofizika. — 1994. — Vol. 39, No. 1. — P. 97–106.)
- Чуличков А. Л., Николаев А. В., Лобанов А. И., Гурия Г. Т. Пороговая активация свертывания крови и рост тромба в условиях кровотока // Математическое моделирование. — 2000. — Т. 12, № 3. — С. 75–96.
- Chulichkov A. L., Nikolaev A. V., Lobanov A. I., Guria G. T. Porogovaya aktivatsiya svertyvaniya krovi i rost tromba v usloviyakh krovotoka [Threshold activation of blood coagulation and thrombus growth under flow conditions] // Matematicheskoe modelirovanie. — 2000. — Vol. 12, No. 3. — P. 75–96 (in Russian).

- Abu-Yousef M. M.* Normal and respiratory variations of the hepatic and portal venous duplex Doppler waveforms with simultaneous electrocardiographic correlation // *Journal of Ultrasound in Medicine*. — 1992. — Vol. 11, No. 6. — P. 263–268. — DOI: 10.7863/jum.1992.11.6.263
- Andreeva A. A., Lobanov A. I., Panyukov S. V., Sibiryakova A. A.* Self-similar mechanism of thrombin generation // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2025. — Vol. 40, No. 5. — P. 341. — DOI: 10.1515/rnam-2025-0024
- Bajaj S. P.* Cooperative Ca^{2+} binding to human factor IX. Effects of Ca^{2+} on the kinetic parameters of the activation of factor IX by factor XIa // *Journal of Biological Chemistry*. — 1982. — Vol. 257, No. 8. — P. 4127–4132. — DOI: 10.1016/S0021-9258(18)34695-7
- Baugh R. J., Krishnaswamy S.* Role of the activation peptide domain in human factor X activation by the extrinsic Xase complex // *Journal of Biological Chemistry*. — 1996. — Vol. 271, No. 27. — P. 16126–16134. — DOI: 10.1074/jbc.271.27.16126
- Bhangui P., Lim C., Levesque E., Salloum C., Lahat E., Feray C., Azoulay D.* Novel classification of non-malignant portal vein thrombosis: A guide to surgical decision-making during liver transplantation // *Journal of hepatology*. — 2019. — Vol. 71, No. 5. — P. 1038–1050. — DOI: 10.1016/j.jhep.2019.08.012
- Boccatonda A., Gentilini S., Zanata E., Simion C., Serra C., Simioni P., Piscaglia F., Campello E., Ageno W.* Portal vein thrombosis: state-of-the-art review // *Journal of Clinical Medicine*. — 2024. — Vol. 13, No. 5. — P. 1517. — DOI: 10.3390/jcm13051517
- Bouchnita A., Terekhov K., Nony P., Vassilevski Y., Volpert V.* A mathematical model to quantify the effects of platelet count, shear rate, and injury size on the initiation of blood coagulation under venous flow conditions // *PLoS One*. — 2020. — Vol. 15, No. 7. — P. e0235392. — DOI: 10.1371/journal.pone.0235392
- Bouchnita A., Yadav K., Llored J.-P., Gurovich A., Volpert V.* Thrombin generation thresholds for coagulation initiation under flow // *Axioms*. — 2023. — Vol. 12, No. 9. — P. 873. — DOI: 10.3390/axioms12090873
- Butenas S., Mann K. G.* Kinetics of human factor VII activation // *Biochemistry*. — 1996. — Vol. 35, No. 6. — P. 1904–1910. — DOI: 10.1021/bi951768c
- De Pietri L., Bianchini M., Montalti R., De Maria N., Di Maira T., Begliomini B., Gerunda G. E., di Benedetto F., Garcia-Tsao G., Villa E.* Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: A randomized, controlled trial // *Hepatology*. — 2016. — Vol. 63, No. 2. — P. 566–573. — DOI: 10.1002/hep.28148
- De Stefano V., Leone G.* Resistance to activated protein C due to mutated factor V as a novel cause of inherited thrombophilia // *Haematologica*. — 1995. — Vol. 80, No. 4. — P. 344–356.
- Delgado M. G., Seijo S., Yepes I., Achécar L., Catalina M. V., García-Criado A., Abraldes J. G., de la Peña J., Bañares R., Albillos A., Bosch J., García-Pagán J. C.* Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis // *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. — 2012. — Vol. 10, No. 7. — P. 776–783. — DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.012
- van Dieijen G., Tans G., Rosing J., Hemker H. C.* The role of phospholipid and factor VIIIa in the activation of bovine factor X // *The Journal of biological chemistry*. — 1981. — Vol. 256, No. 7. — P. 3433–3442. — DOI: 10.1016/S0021-9258(19)69627-4
- Englesbe M. J., Schaubel D. E., Cai S., Guidinger M. K., Merion R. M.* Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit // *Liver transplantation: official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. — 2010. — Vol. 16, No. 8. — P. 999–1005. — DOI: 10.1002/lt.22105
- European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Vascular diseases of the liver // *Journal of hepatology*. — 2016. — Vol. 64, No. 1. — P. 179–202. — DOI: 10.1016/j.jhep.2015.07.040

- Fogelson A.L., Tania N.* Coagulation under flow: the influence of flow-mediated transport on the initiation and inhibition of coagulation // *Pathophysiology of haemostasis and thrombosis.* — 2005. — Vol. 34, No. 2–3. — P. 91–108. — DOI: 10.1159/000089930
- Francoz C., Valla D., Durand F.* Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation // *Journal of hepatology.* — 2012. — Vol. 57, No. 1. — P. 203–212. — DOI: 10.1016/j.jhep.2011.12.034
- Furie B., Furie B. C.* Mechanisms of thrombus formation // *New England Journal of Medicine.* — 2008. — Vol. 359, No. 9. — P. 938–949. — DOI: 10.1056/NEJMra0801082
- Ghabril M., Agarwal S., Lacerda M., Chalasani N., Kwo P., Tector A. J.* Portal vein thrombosis is a risk factor for poor early outcomes after liver transplantation: analysis of risk factors and outcomes for portal vein thrombosis in waitlisted patients // *Transplantation.* — 2016. — Vol. 100, No. 1. — P. 126–133. — DOI: 10.1097/TP.0000000000000785
- Govindarajan V., Zhu S., Li R., Lu Y., Diamond S.L., Reifman J., Mitrophanov A. Y.* Impact of tissue factor localization on blood clot structure and resistance under venous shear // *Biophysical journal.* — 2018. — Vol. 114, No. 4. — P. 978–991. — DOI: 10.1016/j.bpj.2017.12.034
- Hibi T., Nishida S., Levi D.M., Selvaggi G., Tekin A., Fan J., Ruiz P., Tzakis A. G.* When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases // *Annals of surgery.* — 2014. — Vol. 259, No. 4. — P. 760–766. — DOI: 10.1097/SLA.0000000000000252
- Higgins D.L., Lewis S.D., Shafer J.A.* Steady state kinetic parameters for the thrombin-catalyzed conversion of human fibrinogen to fibrin // *The Journal of biological chemistry.* — 1983. — Vol. 258, No. 15. — P. 9276–9282. — DOI: 10.1016/S0021-9258(17)44663-1
- Hill-Eubanks D. C., Lollar P.* Von Willebrand factor is a cofactor for thrombin-catalyzed cleavage of the factor VIII light chain // *The Journal of biological chemistry.* — 1990. — Vol. 265, No. 29. — P. 17854–17858. — DOI: 10.1016/S0021-9258(18)38242-5
- Hoffman M.* Coagulation in liver disease // *Seminars in thrombosis and hemostasis.* — 2015. — Vol. 41, No. 5. — P. 447–454. — DOI: 10.1055/s-0035-1550435
- Hund S.J., Kameneva M.V., Antaki J.F.* A quasi-mechanistic mathematical representation for blood viscosity // *Fluids.* — 2017. — Vol. 2, No. 1. — P. 10. — DOI: 10.3390/fluids2010010
- Kazymov B., Novruzbekov M., Yaremin B., Lutsyk K., Olisov O.* Novel MLTR classification of portal vein thrombosis for purposes of liver transplantation // *Transplantation.* — 2022. — Vol. 106, No. 9S. — P. S659–S660. — DOI: 10.1097/01.tp.0000889196.39354.92
- Kazymov B., Yaremin B., Alekberov K., Anosova C., Novruzbekov M.* Integrating 4D portal flow MRI and computational fluid dynamics for enhanced liver transplantation decision making // *American Journal of Transplantation.* — 2025. — Vol. 25, No. 8, Supplement 1. — P. S712–S713. — DOI: 10.1016/j.ajt.2025.07.1679
- Kiladjian J.J., Cervantes F., Leebeek F.W., Marzac C., Cassinat B., Chevret S., Cazals-Hatem D., Plessier A., Garcia-Pagan J.C., Darwish Murad S., Raffa S., Janssen H.L., Gardin C., Cereja S., Tonetti C., Giraudier S., Condat B., Casadevall N., Fenaux P., Valla D. C.* The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases // *Blood.* — 2008. — Vol. 111, No. 10. — P. 4922–4929. — DOI: 10.1182/blood-2007-11-125328
- Krishnaswamy S.* Prothrombinase complex assembly. Contributions of protein-protein and protein-membrane interactions toward complex formation // *The Journal of biological chemistry.* — 1990. — Vol. 265, No. 7. — P. 3708–3718. — DOI: 10.1016/S0021-9258(19)39652-8
- Lipets E., Vlasova O., Urnova E., Margolin O., Soloveva A., Ostapushchenko O., Andersen J., Ataulakhanov F., Panteleev M.* Circulating contact-pathway-activating microparticles together with factors IXa and XIa induce spontaneous clotting in plasma of hematology and cardiologic patients // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, No. 1. — P. e87692. — DOI: 10.1371/journal.pone.0087692
- Lisman T., Porte R.J.* Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences // *Blood.* — 2010. — Vol. 116, No. 6. — P. 878–885. — DOI: 10.1182/blood-2010-02-261891

- Luca A., Caruso S., Milazzo M., Marrone G., Mamone G., Crinò F., Maruzzelli L., Miraglia R., Floridia G., Vizzini G. Natural course of extrahepatic nonmalignant partial portal vein thrombosis in patients with cirrhosis // *Radiology*. — 2012. — Vol. 265, No. 1. — P. 124–132. — DOI: 10.1148/radiol.12112236
- Manzano-Robleda M. del C., Barranco-Fragoso B., Uribe M., Méndez-Sánchez N. Portal vein thrombosis: what is new? // *Annals of hepatology*. — 2015. — Vol. 14, No. 1. — P. 20–27. — DOI: 10.1016/S1665-2681(19)30797-5
- Mathur A., Zhong D., Sabharwal A.K., Smith K.J., Bajaj S.P. Interaction of factor IXa with factor VIIIa. Effects of protease domain Ca²⁺ binding site, proteolysis in the autolysis loop, phospholipid, and factor X // *The Journal of biological chemistry*. — 1997. — Vol. 272, No. 37. — P. 23418–23426. — DOI: 10.1074/jbc.272.37.23418
- McNaughton D. A., Abu-Yousef M. M. Doppler US of the liver made simple // *Radiographics: a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* — 2011. — Vol. 31, No. 1. — P. 161–188. — DOI: 10.1148/rg.311105093
- Menichini C., Xu X.Y. Mathematical modeling of thrombus formation in idealized models of aortic dissection: initial findings and potential applications // *Journal of Mathematical Biology*. — 2016. — Vol. 73, No. 5. — P. 1205–1226. — DOI: 10.1007/s00285-016-0986-4
- Michaelis L., Menten M.L., Johnson K.A., Goody R.S. The original Michaelis constant: translation of the 1913 Michaelis–Menten paper // *Biochemistry*. — 2011. — Vol. 50, No. 39. — P. 8264–8269. — DOI: 10.1021/bi201284u
- Miyazawa K., Fogelson A.L., Leiderman K. Inhibition of platelet-surface-bound proteins during coagulation under flow I: TFPI // *Biophysical journal*. — 2023a. — Vol. 122, No. 1. — P. 99–113. — DOI: 10.1016/j.bpj.2022.11.023
- Miyazawa K., Fogelson A.L., Leiderman K. Inhibition of platelet-surface-bound proteins during coagulation under flow II: Antithrombin and heparin // *Biophysical journal*. — 2023b. — Vol. 122, No. 1. — P. 230–240. — DOI: 10.1016/j.bpj.2022.10.038
- Monković D.D., Tracy P.B. Functional characterization of human platelet-released factor V and its activation by factor Xa and thrombin // *The Journal of biological chemistry*. — 1990. — Vol. 265, No. 28. — P. 17132–17140. — DOI: 10.1016/S0021-9258(17)44879-4
- Nery F., Chevret S., Condat B., de Raucourt E., Boudaoud L., Rautou P.E., Plessier A., Roulot D., Chaffaut C., Bourcier V., Trinchet J.C., Valla D.C. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study // *Hepatology: official journal of the American Association for the Study of Liver Diseases*. — 2015. — Vol. 61, No. 2. — P. 660–667. — DOI: 10.1002/hep.27546
- Nielsen C., Birgens H.S., Nordestgaard B.G., Kjær L., Bojesen S.E. The JAK2 V617F somatic mutation, mortality and cancer risk in the general population // *Haematologica*. — 2010. — Vol. 96, No. 3. — P. 450–453. — DOI: 10.3324/haematol.2010.033191
- O'Brien L.M., Matri M., Fay P.J. Regulation of factor VIIIa by human activated protein C and protein S: inactivation of cofactor in the intrinsic factor Xase // *Blood*. — 2000. — Vol. 95, No. 5. — P. 1714–1720. — DOI: 10.1182/blood.V95.5.1714.005k40_1714_1720
- Owen M.J., Wright J.R., Tuddenham E. G. D., King J.R., Goodall A.H., Dunster J.L. Mathematical models of coagulation — are we there yet? // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. — 2024. — Vol. 22, No. 6. — P. 1689–1703. — DOI: 10.1016/j.jtha.2024.03.009
- Panteleev M.A., Ananyeva N.M., Greco N.J., Ataullakhanov F.I., Saenko E.L. Factor VIIIa regulates substrate delivery to the intrinsic factor X-activating complex // *The FEBS journal*. — 2006a. — Vol. 273, No. 2. — P. 374–387. — DOI: 10.1111/j.1742-4658.2005.05070.x
- Panteleev M.A., Andreeva A.A., Lobanov A.I. Differential drug target selection in blood coagulation: what can we get from computational systems biology models? // *Current Pharmaceutical Design*. — 2020. — Vol. 26, No. 18. — P. 2109–2115. — DOI: 10.2174/1381612826666200406091807

- Panteleev M. A., Balandina A. N., Lipets E. N., Ovanesov M. V., Ataullakhanov F. I.* Task-oriented modular decomposition of biological networks: trigger mechanism in blood coagulation // *Biophysical journal*. — 2010. — Vol. 98, No. 9. — P. 1751–1761. — DOI: 10.1016/j.bpj.2010.01.027
- Panteleev M. A., Ovanesov M. V., Kireev D. A., Shibeko A. M., Sinauridze E. I., Ananyeva N. M., Butylin A. A., Saenko E. L., Ataullakhanov F. I.* Spatial propagation and localization of blood coagulation are regulated by intrinsic and protein C pathways, respectively // *Biophysical journal*. — 2006b. — Vol. 90, No. 5. — P. 1489–1500. — DOI: 10.1529/biophysj.105.069062
- Panteleev M. A., Zarnitsina V. I., Ataullakhanov F. I.* Tissue factor pathway inhibitor: a possible mechanism of action // *European journal of biochemistry / FEBS*. — 2002. — Vol. 269, No. 8. — P. 2016–2031. — DOI: 10.1046/j.1432-1033.2002.02818.x
- Park S., Park J. K.* Back to basics: the coagulation pathway // *Blood research*. — 2024. — Vol. 59, No. 1. — P. 35. — DOI: 10.1007/s44313-024-00040-8
- Pettinari I., Vukotic R., Stefanescu H., Pecorelli A., Morelli M., Grigoras C., Sparchez Z., Andreone P., Piscaglia F.* Clinical impact and safety of anticoagulants for portal vein thrombosis in cirrhosis // *The American journal of gastroenterology*. — 2019. — Vol. 114, No. 2. — P. 258–266. — DOI: 10.1038/s41395-018-0421-0
- Qi X., De Stefano V., Li H., Dai J., Guo X., Fan D.* Anticoagulation for the treatment of portal vein thrombosis in liver cirrhosis: a systematic review and meta-analysis of observational studies // *European journal of internal medicine*. — 2015. — Vol. 26, No. 1. — P. 23–29. — DOI: 10.1016/j.ejim.2014.12.002
- Quemada D.* Rheology of concentrated disperse systems II. A model for non-newtonian shear viscosity in steady flows // *Rheologica Acta*. — 1978. — Vol. 17. — P. 632–642. — DOI: 10.1007/BF01522036
- Ravaioli M., Zanello M., Grazi G. L., Ercolani G., Cescon M., Del Gaudio M., Cucchetti A., Pinna A. D.* Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna // *Annals of surgery*. — 2011. — Vol. 253, No. 2. — P. 378–384. — DOI: 10.1097/SLA.0b013e318206818b
- Rodríguez-Castro K. I., Porte R. J., Nadal E., Germani G., Burra P., Senzolo M.* Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review // *Transplantation*. — 2012. — Vol. 94, No. 11. — P. 1145–1153. — DOI: 10.1097/TP.0b013e31826e8e53
- Rosendaal F. R., Reitsma P. H.* Genetics of venous thrombosis // *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*. — 2009. — Vol. 7, No. Suppl. 1. — P. 301–304. — DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03394.x
- Rosing J., Tans G., Govers-Riemslog J. W., Zwaal R. F., Hemker H. C.* The role of phospholipids and factor Va in the prothrombinase complex // *The Journal of biological chemistry*. — 1980. — Vol. 255, No. 1. — P. 274–283. — DOI: 10.1016/S0021-9258(19)86294-4
- Rukhlenko O. S., Dudchenko O. A., Zlobina K. E., Guria G. T.* Mathematical modeling of intravascular blood coagulation under wall shear stress // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10, No. 7. — P. e0134028. — DOI: 10.1371/journal.pone.0134028
- Saadalla A., Doyle K., Moser K., Smock K.* Determination of fibrinogen ratio cutoff limits using indirect reference interval methodology // *International journal of laboratory hematology*. — 2025. — Vol. 47, No. 6. — P. 1171–1177. — DOI: 10.1111/ijlh.14526
- Sarin S. K., Philips C. A., Kamath P. S., Choudhury A., Maruyama H., Nery F. G., Valla D. C.* Toward a comprehensive new classification of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis // *Gastroenterology*. — 2016. — Vol. 151, No. 4. — P. 574–577. — DOI: 10.1053/j.gastro.2016.08.033
- Selvaggi G., Wepler D., Nishida S., Moon J., Levi D., Kato T., Tzakis A. G.* Ten-year experience in porto-caval hemitransposition for liver transplantation in the presence of portal vein thrombosis // *American journal of transplantation: official journal of the American Society of Transplantation*

- and the American Society of Transplant Surgeons. — 2007. — Vol. 7, No. 2. — P. 454–460. — DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01649.x
- Sen P., Neuenschwander P. F., Pendurthi U. R., Rao L. V.* Analysis of factor VIIa binding to relipidated tissue factor by surface plasmon resonance // *Blood coagulation & fibrinolysis: an international journal in haemostasis and thrombosis.* — 2010. — Vol. 21, No. 4. — P. 376–379. — DOI: 10.1097/MBC.0b013e328333b084
- Shen F., Kastrup C. J., Liu Y., Ismagilov R. F.* Threshold response of initiation of blood coagulation by tissue factor in patterned microfluidic capillaries is controlled by shear rate // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* — 2008. — Vol. 28, No. 11. — P. 2035–2041. — DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.173930
- Solymoss S., Tucker M. M., Tracy P. B.* Kinetics of inactivation of membrane-bound factor Va by activated protein C. Protein S modulates factor Xa protection // *The Journal of biological chemistry.* — 1988. — Vol. 263, No. 29. — P. 14884–14890. — DOI: 10.1016/S0021-9258(18)68121-9
- Stine J. G., Northup P. G.* Management of non-tumoral portal vein thrombosis in patients with cirrhosis // *Digestive diseases and sciences.* — 2019. — Vol. 64, No. 3. — P. 619–626. — DOI: 10.1007/s10620-018-5427-3
- Terekhov K. M., Butakov I. D., Danilov A. A., Vassilevski Yu. V.* Dynamic adaptive moving mesh finite-volume method for the blood flow and coagulation modeling // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering.* — 2023. — Vol. 39, No. 11. — P. e3731. — DOI: 10.1002/cnm.3731
- Tripodi A., Mannucci P. M.* The coagulopathy of chronic liver disease // *The New England journal of medicine.* — 2011. — Vol. 365, No. 2. — P. 147–156. — DOI: 10.1056/NEJMra1011170
- Tripodi A., Primignani M., Chantarangkul V., Dell’Era A., Clerici M., de Franchis R., Colombo M., Mannucci P. M.* An imbalance of pro- vs anti-coagulation factors in plasma from patients with cirrhosis // *Gastroenterology.* — 2009. — Vol. 137, No. 6. — P. 2105–2111. — DOI: 10.1053/j.gastro.2009.08.045
- Versteeg H. H., Heemskerk J. W. M., Levi M., Reitsma P. H.* New fundamentals in hemostasis // *Physiological reviews.* — 2013. — Vol. 93, No. 1. — P. 327–358. — DOI: 10.1152/physrev.00016.2011
- Villa E., Cammà C., Marietta M., Luongo M., Critelli R., Colopi S., Tata C., Zecchini R., Gitto S., Petta S., Lei B., Bernabucci V., Vukotic R., De Maria N., Schepis F., Karampatou A., Caporali C., Simoni L., Del Buono M., Zambotto B., Turola E., Fornaciari G., Schianchi S., Ferrari A., Valla D.* Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis // *Gastroenterology.* — 2012. — Vol. 143, No. 5. — P. 1253–1260. — DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.018
- Wachsberg R. H., Needleman L., Wilson D. J.* Portal vein pulsatility in normal and cirrhotic adults without cardiac disease // *Journal of clinical ultrasound: JCU.* — 1995. — Vol. 23, No. 1. — P. 3–15. — DOI: 10.1002/jcu.1870230103
- Wanless I. R., Wong F., Blendis L. M., Greig P., Heathcote E. J., Levy G.* Hepatic and portal vein thrombosis in cirrhosis: possible role in development of parenchymal extinction and portal hypertension // *Hepatology: official journal of the American Association for the Study of Liver Diseases.* — 1995. — Vol. 21, No. 5. — P. 1238–1247. — DOI: 10.1002/hep.1840210505
- Warn-Cramer B. J., Bajaj S. P.* Intrinsic versus extrinsic coagulation. Kinetic considerations // *The Biochemical journal.* — 1986. — Vol. 239, No. 3. — P. 757–762. — DOI: 10.1042/bj2390757
- Wolberg A. S., Campbell R. A.* Thrombin generation, fibrin clot formation and hemostasis // *Transfusion and apheresis science: official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society for Haemapheresis.* — 2008. — Vol. 38, No. 1. — P. 15–23. — DOI: 10.1016/j.transci.2007.12.005

- Yerdel M.A., Gunson B., Mirza D., Karayalçin K., Olliff S., Buckels J., Mayer D., McMaster P., Pirenne J.* Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome // *Transplantation*. — 2000. — Vol. 69, No. 9. — P. 1873–1881. — DOI: 10.1097/00007890-200005150-00023
- Zanetto A., Rodriguez-Kastro K.I., Germani G., Ferrarese A., Cillo U., Burra P., Senzolo M.* Mortality in liver transplant recipients with portal vein thrombosis — an updated meta-analysis // *Transplant international: official journal of the European Society for Organ Transplantation*. — 2018. — Vol. 31, No. 12. — P. 1318–1329. — DOI: 10.1111/tri.13353
- Zarnitsina V.I., Ataullakhanov F.I., Lobanov A.I., Morozova O.L.* Dynamics of spatially nonuniform patterning in the model of blood coagulation // *Chaos*. — 2001. — Vol. 11, No. 1. — P. 57–70. — DOI: 10.1063/1.1345728
- Zilla P., Bezuidenhout D., Human P.* Prosthetic vascular grafts: wrong models, wrong questions and no healing // *Biomaterials*. — 2007. — Vol. 28, No. 34. — P. 5009–5027. — DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.017
- Zocco M.A., Di Stasio E., De Cristofaro R., Novi M., Ainora M.E., Ponziani F., Riccardi L., Lancellotti S., Santoliquido A., Flore R., Pompili M., Rapaccini G.L., Tondi P., Gasbarrini G.B., Landolfi R., Gasbarrini A.* Thrombotic risk factors in patients with liver cirrhosis: correlation with MELD scoring system and portal vein thrombosis development // *Journal of hepatology*. — 2009. — Vol. 51, No. 4. — P. 682–689. — DOI: 10.1016/j.jhep.2009.03.013