

## ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора физико-математических наук **Чупахина Александра Павловича** на диссертационную работу **Симакова Сергея Сергеевича** «Многомасштабное моделирование кровотока в сердечно-сосудистой системе», представленную на соискание ученой степени доктора физико-математических наук по специальности 1.2.2 – Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ.

Диссертация посвящена разработке комплекса математических моделей для расчета гемодинамических параметров в различных отделах сердечно-сосудистой системы при некоторых патологиях и операциях на кровеносных сосудах.

### **Актуальность темы исследования.**

В последние примерно 10 лет создались уникальные условия для использования математических методов в медицине. Бурное развитие физических методов визуализации применительно к живым системам и массовое применение в медицине прежде всего томографии в различных формах: компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ) привело к созданию больших массивов информации о работе живой системы, организма человека. Сегодня медик не испытывает дефицита в информации о состоянии пациента, напротив — ее очень много! С ней надо уметь работать! Эти экспериментальные, клинические данные являются основой для построения иерархии математических моделей различного уровня и их компьютерной реализации. Описание течения крови в разветвленной сети сосудов со сложной реологией при наличии аномалии у конкретного пациента является очень сложной задачей современной фундаментальной науки. В настоящее время имеется широкий спектр моделей, различающихся пространственной размерностью от точечных гидравлических моделей и моделей, основанных на электромеханических аналогиях, одномерных, используемых для расчетов разветвленных сетей, до многомерных (двумерных и трехмерных), для детального расчета течений в локальных зонах со сложной геометрией и комбинированных, сочетающих модели различных размерностей. Наряду с трехмерными моделями, использующими сложные свойства потока и стенки сосуда и требующими значительного как временного, так и

вычислительного ресурса, для практического применения нужны более простые, быстродействующие модели, работающие в реальном времени, с достаточно простыми системами ввода-вывода данных. Использование результатов математического моделирования кровообращения в медицинских центрах, специализирующихся на сердечно-сосудистой хирургии, как правило, сопряжено с рядом трудностей. С одной стороны, для настройки параметров математических моделей требуется набор данных, которые не всегда возможно измерить у пациента в силу ряда организационных, технических и других причин. С другой стороны, медицинские работники, как правило, не имеют квалификации, необходимой для работы с вычислительной инфраструктурой для настройки и использования сложных математических моделей. Данная диссертационная работа закладывает основы для устранения указанных недостатков и, поэтому, безусловно, актуальна.

**Структура и содержание работы.** Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и одного приложения. Полный объем диссертации составляет 265 страниц с 54 рисунками и 26 таблицами. Список литературы содержит 302 наименования.

Дадим в краткой форме обзор основных результатов работы. Хочу сразу отметить удачный выбор изложения, выбранный диссертантом. В первой главе работы описано построение комплексов моделей различных временных и пространственных масштабов для исследования гемодинамики, во второй главе представлены вычислительные технологии и оценки их эффективности, а в третьей главе изложены приложения разработанных методов в конкретных медицинских задачах. Такой способ изложения выгодно отличает работу от тех, в которых изложение ведется в стиле описания решения ряда конкретных задач и каждый раз представляются модели и дается оценка их вычислительной эффективности. Изложение С.С. Симакова сразу подтверждает и правильный выбор специальности диссертации, поскольку в ней имеется и построение математических моделей, и их эффективная вычислительная реализация и, конечно же, приложения, в виде решения конкретных прикладных задач медицины.

В начале первой главы исследуется модель одномерной гемодинамики, получаемая из уравнений Навье-Стокса в предположении течения в длинной трубе усреднением по поперечному сечению сосуда. Эта модель берет свое начало от работы отечественных ученых С.С. Григоряна, А.К. Цатуряна и Саакяна, является широко используемой в современных исследованиях и до сих пор порождающей вопросы и новые научные результаты. Одним из ключевых по данной модели является вопрос о постановке адекватных начально-краевых условий в областях ветвления сосудов. В диссертации сформулированы

неотражающие граничные условия в концевых точках сосудов, получаемые проектированием условий совместности на левый собственный вектор соответствующей гиперболической системы уравнений. Используются граничные условия в виде нульмерных соотношений, отвечающих законам сохранения массы и импульса. Главным в этой модели является адекватный выбор реакции стенки сосуда, выражающийся в выборе функции для давления в этих граничных условиях. Предложена формула усреднения давления, которая включает в себя компоненты, отвечающие различным ветвям области соединения сосудов (узла) со степенным показателем, регулирующим вклад крупных и мелких ответвлений. Вывод формулы основан на разумных физиологических предположениях и оправдывается при рассмотрении асимптотик для простых конфигураций узла. На основании этой формулы построен алгоритм вычисления решения задачи Коши на временных слоях. В работе выведена формула для давления в упругой трубке эллиптического сечения, отвечающая данному приближению. Это полезный результат, поскольку сечения реальных сосудов часто отличны от кругового.

Далее в 1 главе построена и исследуется модель кровотока в левой части сердца с учетом динамики открытия и закрытия клапанов. Это модель очень сложного процесса, поэтому крайне важно построение и исследование относительно простых моделей, на которых можно сравнивать рассчитываемые эффекты с клиническими данными. Предложена точечная (нульмерная, полностью усредненная по объему в терминах автора) модель явления, в которой учитываются прочностные свойства тканей сердца и периодическая динамика клапанов. Уравнения этой модели представляют собой уравнения Ньютона динамики клапанов с очень специальными законами задания сил трения и внешних сил, обусловленных потоком крови. Важным отличием построенной модели от существующих является связь динамики клапанов с динамикой объемов камер сердца. Взаимовлияние этих факторов представляется важным для правильного моделирования всей системы, включающей камеры сердца и клапаны. Конечно, как достаточно сложная модель, описывающая процессы, происходящие “очень внутри” организма, она требует задания параметров на основе уникальных клинических данных.

Далее в главе 1 строится и исследуется модель кровотока в микроциркуляторном русле, которая содержит как алгоритм построения структуры микроциркуляторной сети, так и модель движения крови в микрососудах. Кровоток в таких сосудах также рассчитывается на основании закона сохранения массы и закона Пуазейля. Нелинейные эффекты, связанные как с неньютоновской реологией потока, так и с соотношениями на ветвлениях, предлагается учитывать некоторой специальной зависимостью коэффициента сопротивления от расхода (рациональная функция квадрата последнего).



Широкий спектр построенных С. С. Симаковым усредненных моделей является большим достижением в математическом моделировании, практически подводящим черту под совершенствованием точечных моделей.

Использование точечных моделей, при всех их достоинствах, ставит много вопросов, как их обоснования, так и точности модельных расчетов. Эти вопросы могут быть решены лишь в процессе практического применения.

Вторая глава диссертации Сергея Сергеевича Симакова посвящена анализу расчетов по описанным в работе моделям с точки зрения точности и сходимости алгоритмов. Приводится анализ вычислительных аспектов результатов большого числа численных экспериментов. Анализируются расчеты с различными краевыми условиями в местах стыковки и ветвления сосудов. Показано, что условия типа равенства давлений или непрерывности интеграла Бернулли повышают абсолютную погрешность расчета по сравнению с введенными автором модифицированными условиями в узлах сети. Далее описан численный метод, который использовался автором для расчетов модели кровотока в сердце. Значительная часть главы 2 посвящена описанию программного комплекса, выполненного на модульной основе. На входе в вычислительный модуль подаются данные о сети и начальные условия. Сборка модуля для расчета кровотока в коронарных сосудах с учетом персонализированных данных пациентов встроена в пакет MultiVox. Этот интерфейс позволяет обрабатывать медицинские изображения в стандартном формате DICOM и восстанавливать геометрическую конфигурацию кровеносной сети в нужной размерности. Процесс сегментации управляется пользователем и занимает вполне приемлемое для практического использования время — до 30 мин на стандартном персональном компьютере. Результаты главы 2 обосновывают построенные в главе 1 математические модели с точки зрения вычислительных алгоритмов и показывают эффективность расчетов по ним, демонстрируя приемлемую точность этих расчетов. Важным результатом работы с точки зрения практических приложений в реальной медицине является разработанный С.С. Симаковым программный комплекс.

В третьей главе работы излагается то, ради чего и создавались модели главы 1 — результаты расчетов конкретных медицинских задач. Эти приложения имеют интерес как для физиологии, с точки зрения моделирования гемодинамических процессов, протекающих в организме, так и для практической медицины, призванной направить эти процессы в нужное русло при наличии аномалий, которые нужно устранить. Эти результаты излагаются с позиций единого алгоритма пациент-ориентированной настройки одномерной сетевой динамической модели кровотока. Алгоритм состоит из трех этапов: задания кривой сердечного выброса и значений гидродинамического сопротивления,

корректировки терминальных сопротивлений с минимизацией отклонений скоростей в контрольных точках сети, корректировки скорости распространения пульсовой волны путем минимизации отклонений скоростей в контрольных точках. Схема является вполне разумной, конструктивной, позволяет достигать хорошей точности по отклонениям в пределах 5% рассчитанных значений от измеренных. Далее приводятся многочисленные расчеты параметров кровотока в различных разделах организма. Расчеты гемодинамики в церебральных сосудах при наличии стенозов сравниваются со значениями, измеренными у пяти реальных пациентов, данные которых анонимизированы. Среднее относительное отклонение составило 3%, максимальное — 9%. Отличный результат! Очень интересным представляется анализ результатов моделирования церебрального кровотока в различных типах Виллизиева круга (ВК) при стенозирующем атеросклерозе. Показано, что полный ВК нормально работает даже при наличии значительных стенозов, в то время как для остальных конфигураций ВК наличие даже одного стеноза может привести к значительному снижению кровотока в церебральных артериях. Этот результат имеет простую формулировку и дает медикам рекомендацию о том, что для конфигураций ВК, отличных от нормальной, нужно действовать по максимально оперативному сценарию. Вместе с тем, расчеты показывают нелокальный характер влияния операции по устранению стеноза на другие сосуды: где-то может стать хуже.

Еще одним примером применения разработанных моделей является хорошо известная, можно сказать, классическая, задача о влиянии извитостей сонных артерий на гемодинамику мозга. Нейрохирурги имеют на эту проблему полярные точки зрения, одна группа считает это опасной патологией, которая подлежит срочному оперированию, другая считает это совершенно нормальным и непатологическим развитием. Результаты моделирования, проведенные автором, помогают прояснить эту ситуацию. Наличие извитости снижает кровоток в мозговой артерии и понижает давление в ВК. Этот эффект имеет особенно сильное влияние при пониженном артериальном давлении, в то время как в других случаях пластичность мозга, видимо, в значительной мере, компенсирует влияние извитости.

Следующий раздел главы 3 посвящен моделированию коронарного кровотока при различных нарушениях ритма сердца. В этом случае модель дополняется уравнениями, описывающими длительности систолы и диастолы. Рассмотрено также сжимающее действие миокарда. Эта модель используется для оценки коронарного кровотока при асинхронии желудочков под действием кардиостимуляции.

Интересным примером использования разработанной автором модели является вычислительная оценка сердечного выброса при стенозах клапанов сердца. Аномалии

клапанов являются сейчас очень активно исследуемыми явлениями, моделированию этих процессов, как математическому, так и физическому, посвящено большое число работ как фундаментального, так прикладного характера. Приведены расчеты оценок влияния недостаточности митрального и аортального клапанов на кривую сердечного выброса. Дан подробный и конкретный анализ достоинств и недостатков предлагаемого подхода.

Заключительным примером 3 главы является расчет кровотока в микроциркуляторном русле с новообразующимися сосудами. Представлены результаты вычислительных экспериментов по моделированию гемодинамики в норме и при опухолевом ангиогенезе.

Глава 3 представляет собой внушительную и впечатляющую картину эффективного моделирования разнообразных аномалий сосудистой системы различных масштабов от микроциркуляторного русла до сердечных клапанов на основе единого подхода, предложенного автором. Продуктивность этого подхода подтверждается сравнениями с клиническими измерениями. Таким образом показано, что, хотя, многочисленные вопросы и замечания относительно правомерности сделанных упрощающих предположений, безусловно остаются, но предложенные модели ухватывают суть процессов в некотором диапазоне параметров и обладают достоинством простоты использования.

**Научная новизна.** В диссертации впервые предложен единый подход построения взаимосвязанного набора математических моделей различных пространственных и временных масштабов для решения практических клинических задач. Параметры моделей, а также начальные и краевые условия задаются на основе данных медицинских протоколов, используемых в большинстве медицинских учреждений, специализирующихся на лечении сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. В основе всех моделей заложены фундаментальные физические принципы в виде законов сохранения. При построении этих моделей соблюден очень важный баланс между эффективным использованием обширных массивов клинических данных, реальным требованиям к вычислительным ресурсам и адекватным воспроизведением физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Построение и исследование такого широкого спектра эффективных моделей гемодинамики, реализуемых в медицинской практике, при наличии различных аномалий осуществлено в работе С.С. Симакова впервые в научной практике.

#### **Практическая и научная ценность работы.**

В диссертации представлено теоретическое обоснование и получены условия, при которых допустимо представление одномерной модели гемодинамики в виде системы нелинейных гиперболических уравнений. Теоретическая значимость новых граничных условий состоит в том, что их использование обеспечивает асимптотический переход



решения в области соединения сосудов к решению в одном сплошном сосуде. Теоретически обоснована новая модель течения в глубоких венах. Неотражающие граничные условия представляют практический интерес при проведении моделирования кровотока в урезанных фрагментах сосудистых сетей. Оригинальная модель кровотока в сердце с учётом динамики открытия и закрытия клапанов более адекватно описывает рассматриваемые физиологические процессы.

Практическое использование модели микроциркуляторного кровотока при опухолевом ангиогенезе открывает новые возможности для создания моделей развития опухоли и разработке эффективных стратегий антиангиогенной терапии. Методика моделирования сердечно-сосудистой системы пациента с патологиями и методика вычислительного прогнозирования гемодинамических характеристик после сосудистых операций по устранению стеноза имеют большую практическую значимость с точки зрения их прикладного применения в центрах сердечно-сосудистой хирургии.

Лучшим подтверждением высокой практической ценности диссертации является то, что ее результаты уже использованы в двух диссертациях на соискание степени кандидата медицинских наук. В одной из них проводились комплексные исследования микроциркуляции глаза при субклиническом атеросклерозе и артериальной гипертензии, а во второй проведена неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели у пациентов с ишемической болезнью сердца.

#### **Обоснованность и достоверность научных положений и выводов.**

Достоверность полученных результатов и выводов обусловлена тем, что при разработке математических моделей и численных методов использованы обоснованные теоретические выводы и строгий математический аппарат. Результаты теоретических исследований подтверждены численными расчётами модельных задач, а также проведены сравнения численных решений с хорошо известными физиологическими, лабораторными и клиническими данными. Результаты многократно обсуждались на ведущих российских и международных конференциях и научных семинарах.

#### **Замечания по работе:**

Как и любая работа, в которой получены значительные и новые результаты в активно разрабатываемой тематике, работа Сергея Сергеевича Симакова вызывает вопросы и замечания.

1. Первое из них касается ключевого момента при построении приближенных одномерных и точечных моделей. Такие модели строятся, как правило, введением малого параметра, характеризующего физические свойства системы (приближение длинной трубы

в данном случае, малость отношения ее радиуса к характерной длине). Этот параметр, путем обезразмеривания модели, внедряется как в уравнения, так и в начально-краевые условия. Модели различного уровня приближения отличаются удерживанием в этом разложении различных степеней этого параметра. Это регулярная процедура, достоинством которой является обоснованность как с точки зрения математики, так и физики. Удержание членов той или иной степени характеризует учет физических явлений в модели. Такая процедура отсутствует в работе и заменяется некоторыми волевыми приемами, или соображениями лучшей точности при расчетах. При этом теряется роль тех или иных физических факторов, учитываемых при различных степенях малого параметра.

2. Модель, описывающая динамику клапанов сердца обладает достоинством замкнутой системы обыкновенных дифференциальных уравнений, но в этой системе имеется очень много параметров, некоторые из них присутствуют в системе исходя из механического представления процесса и не могут быть определены клиническими измерениями. Обилие этих параметров ставит вопрос об областях их определения, обеспечивающих устойчивое существование решения. Это ставит вопрос об эффективности такой модели — не обесценивает ли упрощение процесса до точечной модели достоинств ее простоты?

3. Вопрос о границах применимости представленного подхода возникает также при моделировании кровотока в микроциркуляторном русле. В какой мере феноменологические соображения учитывают границу применимости гидродинамической модели и учет реологии микрососудов и течения крови в таких сосудах?

**Общая оценка работы.** Приведенные замечания являются, скорее, концептуальными, выходящими за рамки оценки настоящей работы. Работа С.С. Симакова выполнена на высоком научном уровне, она демонстрирует единый подход к построению и использованию моделей гемодинамики, который позволяет получить важные научные результаты, представляющие интерес как для специалистов по математическому моделированию, так и для физиологов и практических медиков, а ее результаты представляют научную ценность. Она является важным вкладом в тематику моделирования биомедицинских процессов и серьезным научным достижением в области разработки и применения усредненных моделей течения жидкости в сложной сети каналов.

Автореферат полностью и точно отражает содержание диссертации.

Результаты диссертации опубликованы в 47 работах в изданиях, индексируемых в Scopus, Web of Science или входящих в список ВАК. Диссертация С.С.Симакова удовлетворяет всем требованиям пунктов Положения о присуждении учёных степеней, а её автор Симаков Сергей Сергеевич безусловно заслуживает присуждения учёной степени



