

На правах рукописи

Гамилов Тимур Мударисович

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ
КРОВОТОКА ПРИ МЕХАНИЧЕСКИХ
ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА СОСУДЫ**

Специальность 05.13.18 —
«Математическое моделирование, численные методы и
комплексы программ»

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Москва — 2017

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования Московском физико-техническом институте (государственном университете).

Научный руководитель: кандидат физико-математических наук, доцент
Симаков Сергей Сергеевич

Официальные оппоненты: **Мухин Сергей Иванович**,
доктор физико-математических наук,
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова, профессор

Панасенко Григорий Петрович,
доктор физико-математических наук,
университет Жан Моннэ, г. Сент-Этьен, Франция,
профессор

Ведущая организация: учреждение Российской Академии наук
Институт гидродинамики им. М. А. Лаврентьева
Сибирского отделения РАН

Защита состоится ____ декабря 2017 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.045.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте вычислительной математики Российской академии наук (ИВМ РАН) по адресу: 119333, г. Москва, ул. Губкина, д. 8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИВМ РАН и на сайте <http://www.inm.ras.ru>.

Автореферат разослан ____ _____ 2017 г..

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 002.045.01, д. ф.-м. н.

Бочаров Геннадий Алексеевич

Общая характеристика работы

Данная работа посвящена построению одномерной модели гемодинамики, позволяющей рассчитывать параметры кровотока в условиях механических воздействий на сосуды. Источники подобных воздействий могут быть как внутренними (мышечные ткани, миокард), так и внешними (манжеты). Разработанная модель используется для построения неинвазивного метода оценки фракционированного резерва кровотока (ФРК), гемодинамической оценки стеноза бедренной артерии, расчета кровотока при усиленной наружной контрпульсации (УНКП) и при работе мышечного насоса.

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия у медицины появилась возможность дополнить традиционные биологические модели, в качестве которых используются органы животных, моделями математическими. Это привело к росту роли вычислительных моделей в клинической практике. Их главным достоинством является возможность проводить практически неограниченное число численных экспериментов без опасности для жизни и здоровья испытуемого. Настроенные под конкретного пациента современные математические модели способны помочь поставить диагноз, оценить возможные последствия различных стратегий лечения и выбрать оптимальный метод терапии. Многие современные модели до сих пор находятся в стадии физико-математической разработки и исследования и малопригодны для широкого практического использования. Тем не менее в некоторых приложениях их успехи достаточно высоки.

Одной из сфер, в которых математическое моделирование добилось значительного успеха в последние годы, является вычислительное исследование патологий сердечно-сосудистой системы. Распространение вычислительных моделей в этой области связано, с одной стороны, с потребностью медицины в тщательном качественном и количественном изучении различных методик лечения, а с другой — с наличием развитого математического аппарата моделирования гидродинамических течений, который можно применить к описанию кровотока в сосудах. О востребованности исследований в данной области говорит тот факт, что заболевания системы кровообращения являются лидирующей причиной смертности в развитых странах. В России около половины смертей за 2016 год обусловлены нарушениями в области сердечно-сосудистой системы.

В большинстве гидродинамических вычислений кровеносные сосуды представляются как жесткие или эластичные трубки. Действием на сосуды окружающих тканей обычно пренебрегают, а способность сосудов адаптиро-

ваться к изменениям средних показателей кровотока не учитывается. Эти аспекты важно принимать во внимание при моделировании ряда задач: коронарного кровообращения, течения крови при ходьбе и во время некоторых медицинских процедур. Перепады внешнего давления на стенки сосудов, возникающие при таких условиях, повышают требования к устойчивости используемых численных методов.

Одним из недостатков существующих одномерных моделей гемодинамики является рассмотрение сосуда как пассивной эластичной трубки. Это не позволяет моделировать ряд процессов, связанных с механическим сжатием артерий и вен. Локальная реакция сосудов на внешние воздействия является важной частью кровеносной системы и может использоваться для диагностики различных заболеваний. Важной проблемой, ограничивающей использование математических моделей в клинической практике, является учет специфических данных пациентов. Как правило, гидродинамические расчеты требуют спецификации большого количества параметров. Получить полный набор параметров, соответствующий конкретному пациенту, при использовании стандартных диагностических процедур не представляется возможным. В связи с этим необходим способ построения адекватной вычислительной модели, основанной на ограниченном наборе данных пациента, доступном в большинстве клиник.

Цели и задачи:

Целью данной работы является разработка математической модели кровотока, позволяющей учитывать механические воздействия на сосуды, её численная реализация и использование её для решения ряда прикладных задач. Для этого в данной работе выполнены:

- Построение моделей мышечного насоса, ауторегуляции, усиленной наружной контрпульсации (УНКП) и коронарного кровообращения с учётом функционирования миокарда.
- Реализация численного метода, позволяющего рассчитывать кровоток при перепадах давления и внешних воздействиях на сосуды, характерных для мышечного насоса, УНКП и коронарного кровообращения.
- Разработка методики настройки параметров сосудистой сети на основе данных пациента.
- Апробация разработанной модели путём сопоставления с физиологическими данными, полученными с помощью окклюзионного теста, гравитационного теста, лабораторных исследований артерии крысы, клинических измерений.

- Использование разработанной модели для решения ряда клинических задач: исследование действия мышечного насоса на системный кровоток, предсказание последствий устранения стеноза в бедренной артерии, исследование режимов работы УНКП, разработка неинвазивного метода оценки фракционированного резерва кровотока (ФРК).

Основные положения, выносимые на защиту:

Основным результатом работы является математическая модель кровотока, позволяющая учитывать механические воздействия на сосуды. Модель основана на существовавшей ранее одномерной модели гемодинамики, дополненной механизмами ауторегуляции, коронарного кровообращения, УНКП и мышечного насоса. Промежуточными результатами являются:

- Модели ауторегуляции, коронарного кровообращения, УНКП, мышечного насоса.
- Неявная численная дискретизация условий совместности в области стыковки сосудов.
- Программный комплекс, позволяющий воспроизводить показатели кровотока при работе мышечного насоса во время ходьбы/бега, при УНКП, в коронарном русле и бедренной артерии до и после удаления стеноза.
- Вычислительная методика, позволяющая с хорошей точностью оценивать гемодинамическую значимость стеноза бедренной артерии и в коронарном русле.

Научная новизна:

1. Предложена одномерная модель гемодинамики, учитывающая механические воздействия на сосуды в виде миоарда или мышечного насоса.
2. Предложена модель адаптации эластичности сосудистой стенки к изменению среднего давления.
3. Предложены неявные дискретизации первого и второго порядка условий совместности в областях стыковок сосудов.
4. Предложена вычислительная методика оценки: ФРК, послеоперационных показателей гемодинамики при устранении стеноза в бедренной артерии, изменений кровотока при ходьбе/беге и УНКП.

Научная и практическая значимость:

Предложена одномерная модель одномерной гемодинамики, учитывающая внешние механические воздействия на стенки сосудов.

Предложенные неявные дискретизации условий совместности позволяют повысить точность расчётов в областях стыковок сосудов.

Разработанная модель ауторегуляции позволяет учитывать реакцию сосудов на внешние воздействия при минимальных вычислительных затратах.

Предложенная методика расчёта оптимальной частоты сокращений мышечного насоса на основе одномерной модели гемодинамики может использоваться для оценки эффективности подготовки спортсменов бегунов и коррекции тренировочного режима.

Методика оценки фракционированного резерва кровотока позволяет производить численный анализ гемодинамической значимости стеноза в коронарных артериях, что позволяет избежать инвазивных измерений этого параметра.

Разработанная одномерная модель кровотока способна давать количественные прогнозы послеоперационных гемодинамических показателей при удалении стеноза в бедренной артерии.

Степень достоверности и апробация результатов.

Основные результаты по теме диссертации опубликованы в 16 статьях и сборниках трудов конференций [1–16], из которых 5 изданы в журналах, рекомендованных ВАК [1–5], и 10 присутствуют в международных базах цитирования Scopus и Web of Science [1–4, 6–11].

Основные результаты работы были представлены на следующих научных конференциях и семинарах:

- 5th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (г. Питтсбург, США, 10 - 12 апреля 2017);
- European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering (Крит, Греция, 5 - 10 июня 2016);
- European Conference on Numerical Mathematics and Advanced Applications (г. Анкара, Турция, 14 - 18 сентября 2015);
- 4th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (г. Париж, Франция, 29 июня - 1 июля 2015);
- семинар "Математические методы и модели в задачах спорта"(Центр спортивных технологий Москомспорта, г. Москва, Россия, 24 июня 2015)

- 11th World Congress on Computational Mechanics (г. Барселона, Испания, 20-25 июля 2014);
- Математическое моделирование и высокопроизводительные вычисления в биоинформатике, биомедицине и биотехнологии (НГУ, г. Новосибирск, Россия, 23-28 июня 2014);
- Mathematical and Computational Modelling in Cardiovascular Problems (ИВМ РАН, г. Москва, Россия, 15-17 апреля 2014)
- 4-я (2012 г.), 5-я (2013 г.), 6-я (2014 г.) конференции по математическим моделям и численным методам в биоматематике (ИВМ РАН, Москва, Россия);
- 6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering (г. Дубровник, Хорватия, 7-11 сентября 2014).
- Cardiac Growth and Regeneration (г. Витерборо, Италия, 22-25 июня 2014)
- Instabilities and Control of Excitable Networks: From macro- to nano-systems (2012), Cardiac Biophysics and General Aspects of Excitable Media Self-organization (2014) (Долгопрудный, Московская область, Россия);
- 3rd International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (г. Гонконг, КНР, 16 - 18 декабря 2013);
- V International Symposium on Modelling of Physiological Blood Flows (г. Киа Лагуна, Италия, 11-14 июня 2013)
- Шестые поляховские чтения (г. Санкт-Петербург, Россия, 31 января - 3 февраля 2012)
- 53-я (2010), 54-я (2011), 55-я (2012), 56-я (2013), 57-я (2014) научные конференции МФТИ "Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук"(г. Долгопрудный, Московская область, Россия)

Содержание работы

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, заключения и четырёх приложений. Полный объем диссертации составляет 151 страницу с 60 рисунками и 14 таблицами. Список литературы содержит 124 наименования

Во **введении** обосновывается актуальность исследований, проводимых в рамках данной диссертационной работы, формулируется цель, ставятся

задачи работы, сформулированы теоретическая и практическая значимость представляемой работы, описаны методы исследования, обоснована достоверность полученных результатов.

Первая глава

В первой главе приводится краткий обзор современных моделей гемодинамики. Основное внимание уделено одномерным моделям кровотока и различным способам моделирования регуляторных механизмов и кровообращения в коронарных сосудах. Приведён обзор работ по исследованию аналитических решений уравнений одномерной модели гемодинамики и по различным численным методам. Также приведён обзор истории развития представлений о сердечно-сосудистой системы, её математического описания и моделирования.

Вторая глава

Вторая глава посвящена описанию одномерной модели гемодинамики, используемой в данной работе. В первом разделе приведены основные постулаты базовой модели. Модель представляет собой сеть одномерных эластичных трубок, по которым течёт вязкая несжимаемая жидкость. Для каждой трубки (сосуда) формулируются законы сохранения массы и импульса:

$$\partial S / \partial t + \partial (Su) / \partial x = \phi, \quad (1)$$

$$\partial u / \partial t + \partial (u^2 / 2 + p / \rho) / \partial x = f_{fr}(S, u, S^0) + \psi, \quad (2)$$

где t — время; x — координата по длине сосуда, отсчитываемая от точки сопряжения с сосудами младших поколений; ρ — плотность крови (предполагается равной 1 г/см³); S — поперечное сечение сосуда; S^0 — поперечное сечение сосуда в покое; u — линейная скорость потока, осредненная по поперечному сечению; p — давление в сосуде, отсчитываемое от атмосферного; ϕ — приток или отток крови (предполагается равным нулю); f_{fr} — сила вязкого трения; ψ — внешние силы, действующие на единицу массы.

В качестве граничных условий на входе в систему эластичных трубок задаётся поток крови, а на выходе — постоянное давление. Начальные условия: нулевая скорость кровотока и нулевое давление. Предложенные граничные условия не гарантируют сохранения постоянного количества крови в сети сосудов. Поэтому перед оценкой нужных гемодинамических параметров необходимо дождаться достижения квазистационарного режима, при котором объём крови в системе является постоянным. В рассмотренных задачах

кровоток исследуется в локальной области сосудистой системы, поэтому замкнутость системы не является необходимым условием. Исключением может быть задача о мышечном насосе, в которой замыкание сети сосудов и учёт некоторых регуляторных механизмов (барорефлекс) может существенно повлиять на результаты.

Эластичные свойства стенки сосуда задаются соотношением, связывающим поперечное сечение сосуда и трансмуральное давление (разность между кровяным давлением и давлением в окружающих тканях). Будем называть это соотношение уравнением состояния:

$$p(S) - p_* = \rho c^2 f(S),$$

где S -образная функция $f(S)$ приближается как

$$f(S) = \begin{cases} \exp(S/S^0 - 1) - 1, & S > S^0, \\ \ln(S/S^0), & S \leq S^0, \end{cases}$$

p_* — давление в окружающих тканях, c — скорость распространения малых возмущений в покое ($S = S^0$), которую можно рассматривать как скорость пульсовой волны (pulse wave velocity — PWV) в состоянии покоя. Высокие значения параметра c соответствуют жёстким сосудам, низкие — эластичным.

В области стыковки сосудов в качестве одного из краевых условий предлагается использовать условие перепада давления, обусловленное гидродинамическим сопротивлением этой области (закон Пуазейля). Если область бифуркации образована сосудами с номерами $k = k_1, k_2, \dots, k_M$, то условие принимает вид:

$$p_k(S_k(t, \tilde{x}_k)) - p_{node}^l(t) = \varepsilon_k R_k^l S_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k), \quad k = k_1, k_2, \dots, k_M,$$

где R_k^l — гидродинамическое сопротивление для k -го сосуда в области бифуркации с индексом L . При этом для сосудов, входящих в область бифуркации, $\varepsilon_k = 1, x_k = L_k$ (выход из сосуда), в то время как для сосудов, исходящих из этой области, $\varepsilon_k = 1, x_k = 0$ (вход в сосуд). Здесь L_k — длина сосуда с индексом k . Считается также, что в областях бифуркаций сосудов отсутствует как приток, так и потери крови.

В местах стыковки с сердцем задаются условия в виде потока на входе, представляющего собой сердечный выброс, или постоянного давления на выходе.

Во **втором разделе** описаны модификации модели гемодинамики, разработанные в рамках данной работы.

Приведена модель **ауторегуляции**. Ауторегуляция — способность сосуда менять свои эластичные свойства в зависимости от локального давления

и потока крови — является важным отличием артерии от эластичной трубки. Это свойство вносит существенный вклад в формирование динамического профиля церебрального кровотока, поскольку регулярная смена положения тела в поле силы тяжести, смена интенсивности мозговой и физической активности и др. приводят к существенному изменению кровотока в церебральном русле. В данной модели ауторегуляция рассматривается как зависимость скорости распространения малых возмущений в стенке c от среднего давления \bar{p} . Значение c обновляется каждый сердечный цикл по следующему алгоритму

$$\frac{c_{new}}{c_{old}} = \sqrt{\frac{\bar{p}_{new}}{\bar{p}_{old}}},$$

где $\bar{p}_{new} = \frac{\int_{T_2}^{T_3} \int_0^l p(x,t) dx dt}{(T_3 - T_2)l}$; $\bar{p}_{old} = \frac{\int_{T_1}^{T_2} \int_0^l p(x,t) dx dt}{(T_2 - T_1)l}$; l — длина сосуда; T_1, T_2, T_3, T_4 — моменты начала последовательно идущих (возможно, переменных по длительности) сердечных циклов. Значение параметра c используемое для расчёта следующего сердечного цикла вычисляется как

$$c = c_{old} + \gamma \frac{t - T_3}{T_4 - T_3} (c_{new} - c_{old}),$$

где $0 \leq \gamma \leq 1$ — параметр, отвечающий за скорость выработки ауторегуляторного ответа. В артериях с нормальной ауторегуляторной функцией $\gamma = 1$, в венах $\gamma = 0.3$, в сосудах без ауторегуляции (например, находящихся под действием сосудорасширяющих веществ — вазодилататоров) $\gamma = 0$.

Одним из ярких примеров механического воздействия на сосуды является **мышечный насос**. Действие мышечного насоса заключается в том, что при сокращении скелетных мышц сдавливаются вены, проходящие в их толще. При этом кровь выталкивается к сердцу, т.к. её обратному движению препятствуют венозные клапаны. Для моделирования работы мышечного насоса уравнение состояния переписывается в виде:

$$p(S) = \rho c^2 f(S) + P_{add}.$$

Давление p_* заменено на P_{add} — дополнительное давление на сосуды со стороны мышц. Это давление представляет собой периодическую функцию с периодом, соответствующим частоте сжатия мышц T_{2s} и амплитудой P_{max} в 20 кПа. В данной работе использовался простейший вариант синусоидальной функции:

$$P_{add} = 0.5P_{max} \cdot \sin(t2\pi/T_{2s}) + 0.5P_{max}.$$

Венозные клапаны, не позволяющие крови в венах течь в обратном направлении, моделировались как ступенчатая сила трения:

$$F_{fr} = \begin{cases} f_{fr}(s, u), & u > 0, \\ A, & u < 0, \end{cases} \quad (3)$$

где f_{fr} — обычная сила трения, используемая в модели, A — порог, не позволяющий крови течь в обратном направлении. В данной работе использовалась $A = 1000$ дин/г. Подобный порог препятствует обратному току крови. Функционирование реальных венозных клапанов является сложным процессом, требующим отдельного исследования. Подход (3) позволяет учитывать лишь главный эффект от работы клапанов: отсутствие обратного кровотока в венах.

Модель **усиленной наружной контрпульсации**, с точки зрения математического подхода, аналогична модели мышечного насоса. Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) — неинвазивный метод лечения ишемической болезни, которой заключается в том, что на ноги и нижнюю часть туловища пациента надевается три каскада манжет, в которые нагнетается давление в противофазе с сердцем. Это позволяет стимулировать кровоток во время диастолы и увеличить снабжение кровью коронарных сосудов. Воздействия манжет моделируются как ступенчатые импульсы давления P_{add} . Форма была выбрана в соответствии со стандартной УНКП процедурой. В отличие от модели мышечного насоса, при моделировании УНКП внешнее давление применяется не только к артериям, но и к венам.

Важным случаем механических воздействий на сосуды является **коронарное кровообращение**.

Кровоток в сосудах сердца имеет ряд особенностей, требующих модификации одномерной модели гемодинамики. Характерной чертой коронарного кровообращения является то, что значительная часть крови поступает в ткани сердца в фазу диастолы. Это связано с тем, что в фазу систолы ткани миокарда напряжены, сдавливая сосуды и затрудняя кровоток. В диастолу миокард расслабляется, позволяя крови свободно циркулировать в сосудах.

Коронарные артерии, находящиеся на поверхности сердца, называют эпикардальными. Их можно разделить на две группы: на две группы: исходящие от правой коронарной артерии (ПКА) и от левой коронарной артерии (ЛКА). Сосуды, располагающиеся глубоко в миокарде, называют субэндокардиальными. Во время систолы поток крови через них практически прекращается из-за сильного сжатия со стороны миокарда. Значительная часть перфузии происходит в фазу диастолы, когда сердечные мышцы расслаблены.

Во время систолы миокард сжимает артерии, расположенные в тканях сердца, уменьшая или полностью останавливая кровоток. Для моделирования действия миокарда на сосуды была произведена модификация в уравнении состояния. К терминальным сосудам артериальной и венозной сетей приложено давление P_{ext}^{cor} :

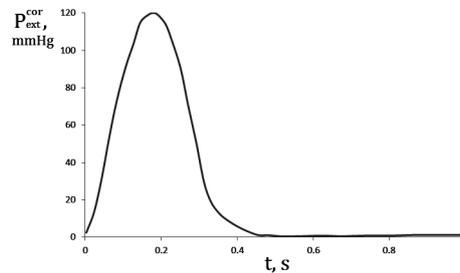


Рис. 1: Внешнее давление, прикладываемое к терминальным коронарным артериям левого сердца (ветви ЛКА).

Давление P_{ext}^{cor} представляет собой кровяное давление в левом желудочке. Максимальное значение было выбрано равным 120 мм рт ст для ветвей ЛКА и 30 мм рт ст для ветвей ПКА. Ветви ЛКА питают левое сердце (левое предсердие и левый желудочек), поэтому при сжатии сердечных мышц терминальные артерии испытывают давление, примерно равное давлению в левом желудочке.

Другой важной особенностью коронарного кровообращения является возрастание гидродинамического сопротивления областей микроциркуляции во время систолы. В данной модели артерии и вены соединены напрямую, поэтому для моделирования понижения проходимости области микроциркуляции во время систолы использовалось сопротивление R . Значения R для сосудов, соответствующих областям микроциркуляции, во время систолы повышались в три раза по сравнению со значениями во время диастолы в соответствии с данными клинических исследований.

Во третьем разделе приведена модифицированная математическая модель кровотока, учитывающая ауторегуляцию и механические воздействия на сосуды. Все основные соотношения, описанные во втором разделе, сведены в одну систему.

Четвёртый раздел посвящён вопросу существования гладкого решения рассматриваемой математической задачи. Существование гладкого решения можно доказать для случая отдельного сосуда при граничных условиях, обеспечивающих монотонное убывание линейной скорости. При периодических граничных условиях в виде пульсирующего потока на определённом расстоянии от входа в сосуд будет возникать разрыв в решении. Характерные

длины артерий и вен человека значительно меньше этого расстояния, что обуславливает применение рассматриваемой модели.

Третья глава

В третьей главе обсуждается численная реализация модели кровотока.

В первом разделе вычислены собственные числа и векторы матрицы исходной системы и описана численная схема, используемая для расчёта переменных во внутренних точках сосудов. Исходная система уравнений баланса массы (1) и импульса (2) приведена к характеристическому виду

$$\boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot (\partial \mathbf{V}_k / \partial t + \partial \mathbf{F}_k / \partial x) = \boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot (\partial \mathbf{V}_k / \partial t + \lambda_{ki} \partial \mathbf{V}_k / \partial x) = \boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot \mathbf{g}_k, \quad i = 1, 2, \quad (4)$$

где k — номер сосуда, $\mathbf{V}_k = \{S_k, u_k\}$, $\mathbf{F}_k = \{S_k u_k, u_k^2/2 + p_k/\rho\}$, $\mathbf{g}_k = \{\phi_k, \psi_k\}$. Собственные значения λ_{ki} могут быть вычислены как:

$$\lambda_{ki} = u_k + (-1)^i \sqrt{\frac{S_k}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}}, \quad i = 1, 2.$$

В качестве левых собственных векторов можно выбрать:

$$\boldsymbol{\omega}_{ki} = \left\{ \sqrt{\frac{1}{\rho S_k} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}}, (-1)^i \right\}, \quad i = 1, 2.$$

В качестве численного метода, используемого для расчёта значений переменных во внутренних точках сосудов, была выбрана явная двухшаговая сеточно-характеристическая схема 1-2-го порядка точности. Для корректной постановки граничных условий во втором разделе произведена дискретизация условий совместности (4) к виду

$$u_k(t_{n+1}, \tilde{x}_k) = \alpha_k S_k(t_{n+1}, \tilde{x}_k) + \beta_k. \quad (5)$$

Коэффициенты α_k и β_k зависят от вида дискретизации. Выпишем коэффициенты для левой границы. Для дискретизации первого порядка использован шаблон:

Тогда α_k и β_k (5) для левой границы (опустим индекс k):

$$\alpha = w_0^n, \quad \beta = \frac{w_0^n (\sigma_0^n S_1^{n+1} - S_0^n) + u_0^n - \sigma_0^n u_1^{n+1} - \tau^{n+1} (w_0^n \phi_0^{n+1} - \psi_0^{n+1})}{1 - \sigma_0^n}, \quad (6)$$

где $w_0^n = \left(\sqrt{\frac{1}{\rho S} \left(\frac{\partial p}{\partial S} \right)} \right)_0^n$, $\mathbf{W}_0^n = \{w_0^n, (-1)^i\}$, $\sigma_0^n = \frac{\tau_{n+1}}{h} (\lambda_i)_0^n$.

Для дискретизации второго порядка использован шаблон:

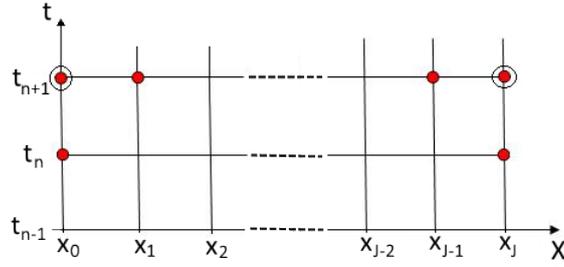


Рис. 2: Шаблоны для аппроксимации условий совместности первого порядка для левой ($i = 1$ (4)) и правой ($i = 2$ (4)) границ.

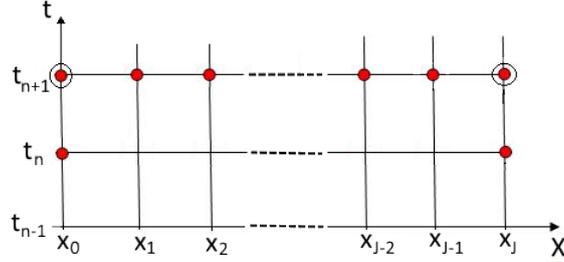


Рис. 3: Шаблоны для аппроксимации условий совместности второго порядка для левой ($i = 1$ (4)) и правой ($i = 2$ (4)) границ.

Приведём коэффициенты α и β (5) для левой границы в случае аппроксимации условий совместности второго порядка:

$$\alpha = w_0^n, \quad \beta = [w_0^n(\sigma_0^n(2S_1^{n+1} - \frac{1}{2}S_2^{n+1}) - S_0^n) - (\sigma_0^n(2u_1^{n+1} - \frac{1}{2}u_2^{n+1}) - u_0^n) - \tau^{n+1}(w_0^n\phi_0^{n+1} - \psi_0^{n+1})]/(1 - \frac{3}{2}\sigma_0^n). \quad (7)$$

В данной работе протестирована сходимость численного решения в равномерной норме для режима течения, близкого к течению крови в сосудах. В качестве контрольных значений взяты скорости u_k в систолу. Порядок сеточной сходимости оценивался по правилу Рунге. Было произведено две серии расчётов для следующих вариантов: схема с неявными граничными условиями первого порядка (6); схема с неявными граничными условиями второго порядка (7). Каждая серия включала в себя расчёты до времени 10.2 секунды с фиксированным шагом в 10^{-6} секунды для равномерных сеток с количеством узлов в 11, 21, 41, 81, 161 и 321. Вычисленные значения скоростей использовались для оценки величины ошибки $E^k = \max_i \left| \frac{u_i^k - \tilde{u}_i}{\tilde{u}_i} \right|$, где u_i^k — значения скоростей на сетке с $(10 \cdot 2^k + 1)$ узлами, \tilde{u}_i — значения скоростей на сетке с $(10 \cdot 2^{k-1} + 1)$ узлами, $k = 1, 2, 3, 4, 5$. Величина ошибки нормирована на величину $u_{max} = 60$ см/с, которая является характерным значением максимальной скорости в данном численном эксперименте. Срав-

нения проводились в 11-ти равноудалённых точках. Согласно правилу Рунге $E^k \propto h^p$, где p — порядок сходимости, h — шаг по сетке.

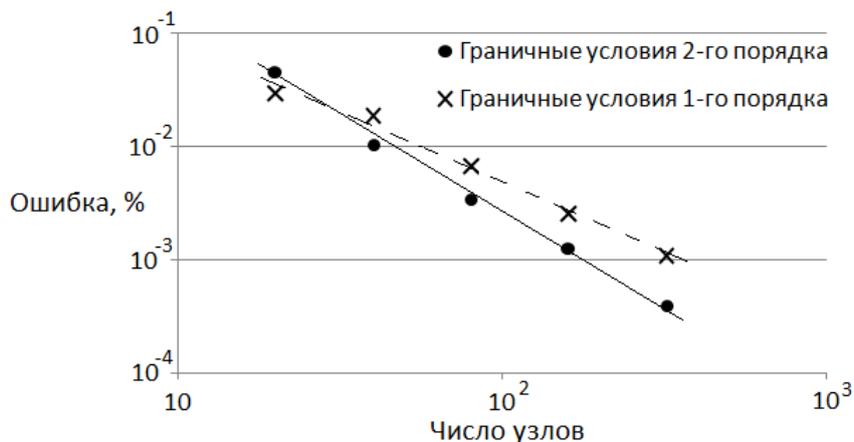


Рис. 4: Исследование сеточной сходимости для схем: схема 2-го порядка с граничными условиями первого порядка (6) (пунктир); схема 2-го порядка с граничными условиями второго порядка (7) (сплошная линия). Обе оси в логарифмической шкале.

В случае использования схемы второго порядка с аппроксимацией условий совместности первого порядка (6) порядок сходимости, рассчитанный по наклону прямой (рис. 4) составил 1.2. Использование аппроксимации условий совместности второго порядка (7) позволило повысить порядок сходимости до 1.7.

Аналогичный численный эксперимент проведён для случая ветвления из трёх сосудов. В случае использования схемы второго порядка с аппроксимацией условий совместности первого порядка порядок сходимости составил 1.1. Использование аппроксимации условий совместности второго порядка позволило получить порядок сходимости 1.3.

Четвёртая глава

В четвёртой главе представлены результаты численных расчётов с использованием разработанной модели. Одним из важных результатов являются методики моделирования медицинских процедур, таких как измерения фракционированного резерва кровотока (FFR — Fractional Flow Reserve).

В разделе, посвящённом апробации модели на тестовых задачах, описаны опыт по измерению изменения коэффициента растяжимости в зависимости от угла наклона руки горизонтально расположенного человека, эксперимент по нагнетанию давления в изолированном сосуде крысы, позволяющий продемонстрировать работу ауторегуляции, и окклюзионный тест.

Модель **мышечного насоса** используется для расчёта кровотока при беге с использованием сети сосудов большого круга кровообращения. При работе мышечного насоса происходит возрастание потока крови через сосуды нижних конечностей. При более детальном исследовании было обнаружено, что существует оптимальная частота шагов, при которой возрастание потока крови максимально. Её существование обуславливается тем, что вены являются эластичным резервуаром с оптимальным временем наполнения.

С помощью изменения длины сосудов l_k можно адаптировать сеть большого круга кровообращения к любому росту. Если выбрать функциональные параметры (прежде всего индекс пульсовой волны c_k) соответствующими определённой группе спортсменов (спринтеры, стайеры), то можно рассчитывать оптимальную частоту бега, принимая в качестве критерия возрастание потока крови через нижние конечности.

Индекс пульсовой волны сосудов c_k был взят равным 500 см/с, что соответствует скорости пульсовой волны спортсменов-спринтеров. Длины сосудов были адаптированы для соответствия росту 175 см, что соответствует бронзовому призёру олимпиады 2008 г. в Пекине в забеге на 100 метров. Характерную частоту шагов спринтера можно вычислить, анализируя видеозаписи путём покадрового просмотра нескольких забегов. Полученная частота шагов — 4.7 ± 0.1 шагов в секунду. Это значение совпадает с данными, приведёнными в периодических изданиях, освещающих спортивные события.

Результаты расчёта на модели, соответствующей спортсмену-спринтеру ростом 175 см, приведены на рис. 5. Оптимальная частота находится в хорошем соответствии с истинной. Различия между ними можно объяснить несколькими факторами. Во-первых, параметры модели не в точности соответствуют выбранному спринтеру. Во-вторых, в модели никак не учтены переход с аэробного режима на анаэробный, работа других систем организма (опорно-двигательной, нервной, дыхательной), работа некоторых регуляторных механизмов и т.д.

При увеличении геометрических размеров (в первую очередь длин) сосудов в сети большого круга кровообращения оптимальная частота работы мышечного насоса понижается. Эта тенденция соответствует наблюдаемому в спорте факту: спортсмены с большим ростом имеют сравнительно низкую частоту шагов. На рис. 6 приведены результаты расчётов для сетей сосудов, приведённых к пяти различным значениям роста: 132 см, 145 см, 160 см, 175 см и 195 см. Эти данные сопоставлены с характерными частотами бега спортсменов-спринтеров для трёх рассмотренных случаев.

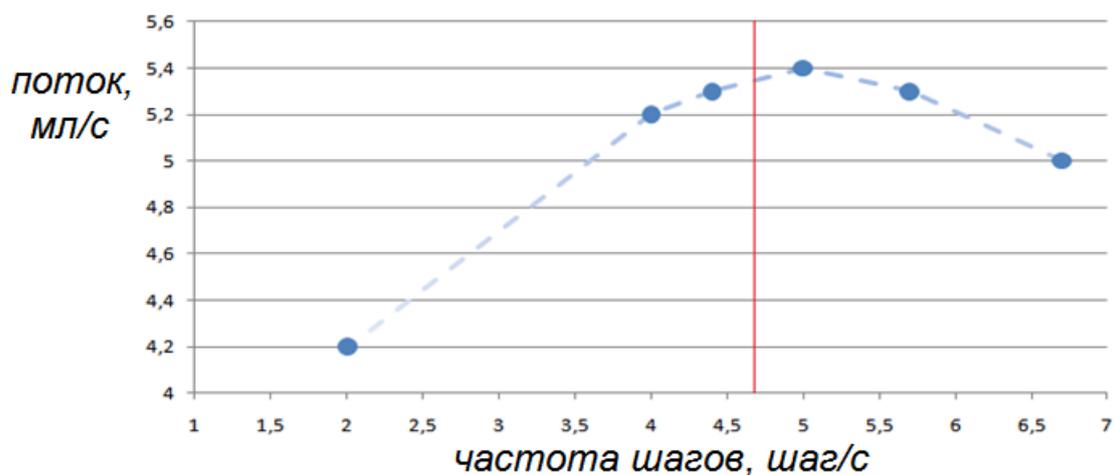


Рис. 5: Зависимость потока от частоты шагов у модели, соответствующей бронзовому призёру олимпиады 2008 в забеге на 100 метров (рост 175 см). Вертикальная линия — частота шагов, полученная из анализа видеозаписи забега (4,7 шагов в секунду).

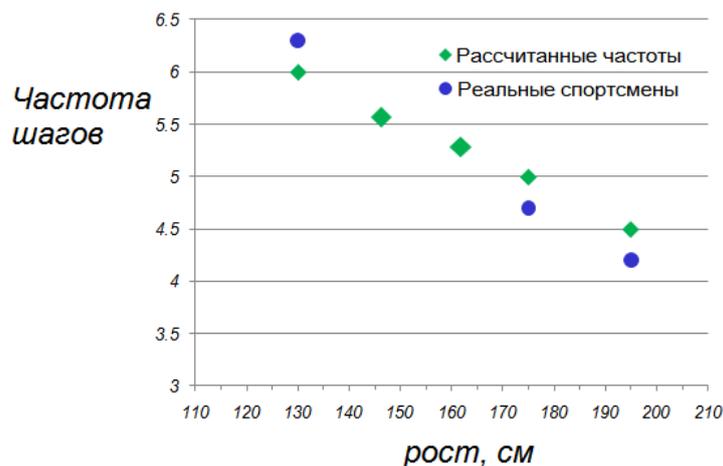


Рис. 6: Связь оптимальной частоты шагов с геометрическими размерами сети сосудов.

В следующем подразделе описан подход к моделированию кровотока при **стенозе бедренной артерии**. Продемонстрирована возможность предсказания результатов операции по удалению стеноза.

Модель коронарного кровообращения была использована для разработки методики численной неинвазивной оценки **фракционированного резерва кровотока** (далее FFR — Fractional Flow Reserve). FFR является одним из наиболее распространённых показателей степени серьёзности коронарного стеноза на данный момент. FFR рассчитывается как отношение среднего давления в дистальной по отношению к стенозу части сосуда к среднему давлению в аорте при введении вазодилатирующего препарата. Значение FFR в 0.75-0.8 является рекомендуемым порогом, определяющим необходимость хирургического

вмешательства. При таком подходе оценивается как анатомическая, так и физиологическая значимость стеноза. Использование FFR позволило значительно уменьшить количество дорогостоящих и сложных операций, а также уменьшить количество осложнений после лечения.

Измерение FFR проводится путём проведения внутрисосудистого ультразвукового датчика в коронарную артерию. Это является дорогостоящей и достаточно рискованной процедурой. Её предлагается заменить на численную оценку.

С помощью автоматических методов обработки КТ изображений были получены трёхмерные воксельные структуры коронарных сосудов. Затем из трёхмерных структур были выделены центральные линии (рис. 7). Путём обработки центральных линий удалось получить одномерную сетевую структуру коронарных артериальных сетей двух пациентов. Процесс извлечения структуры артериальной сети из КТ снимков является внешним по отношению к этой работе.

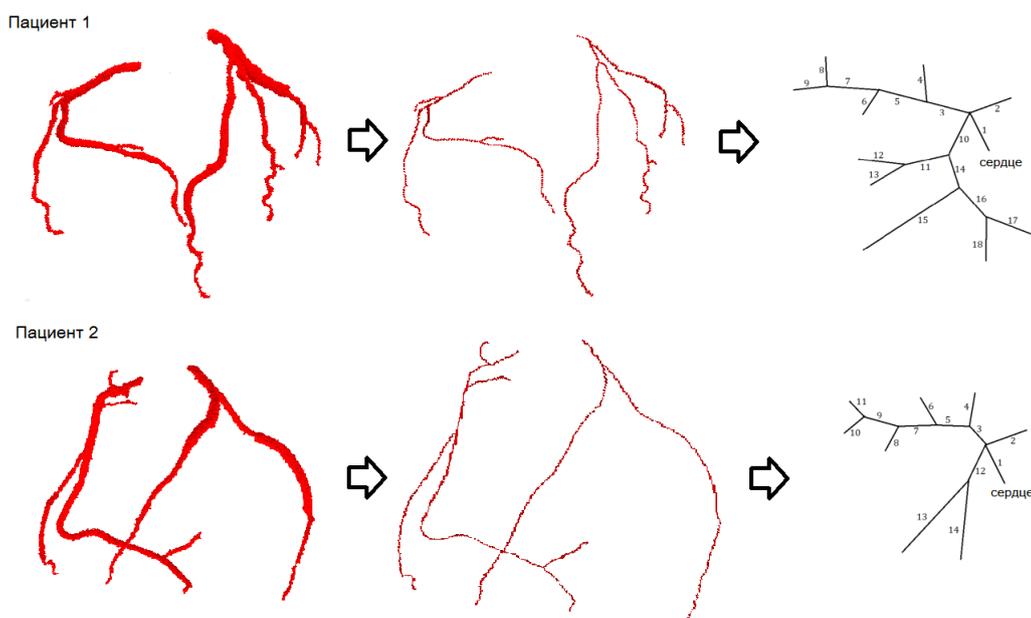


Рис. 7: Процесс получения сети коронарных сосудов (справа) из трёхмерных воксельных структур (слева) через центральные линии (по центру).

Схемы полученных сетей приведены на рис. 8. Терминальные артерии соединены с терминальными венами через виртуальные сосуды, обеспечивающими необходимое падение давлений и замедление кровотока между артериями и венами. Алгоритм подбора значений функциональных параметров c_k и R_k заключается в разделении всех сосудов на две части — ветви правой коронарной артерии и ветви левой коронарной артерии.

Проблему отсутствия информации о структуре артерий большого круга кровообращения предлагается решить заменой всего большого круга (кроме коронарных сосудов) одним интегральным сосудом, который будет оказывать на артерии сердца такое же влияние, какое бы оказывала полная сеть сосудов. Этот сосуд забирает значительную часть потока крови и обеспечивает физиологическое падение давлений между артериями и венами (сосуд номер 2 на рис. 8).

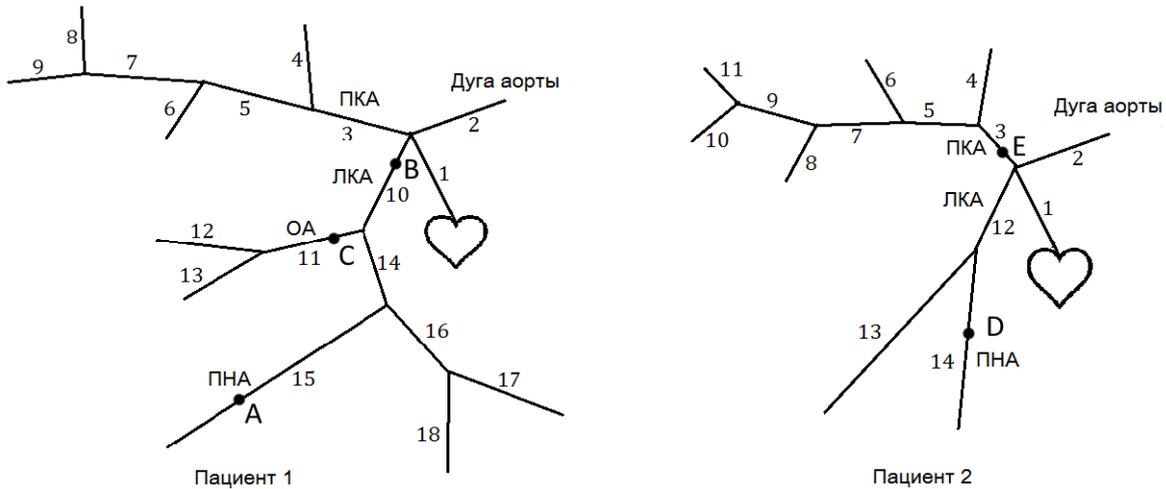


Рис. 8: Схемы сетей артерий двух пациентов. ЛКА — левая коронарная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ОА — огибающая артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия. А, В, С, D, E — стенозы.

Для моделирования стеноза использовались данные ангиографии и медицинские диагнозы. У первого пациента было диагностировано 3 стеноза: проксимальная треть левой коронарной артерии (ЛКА) с перекрытием в 55%, в средней трети левой огибающей артерии (ОА) с перекрытием в 80%, в средней с трети передней левой нисходящей артерии — 50%. У второго пациента было диагностировано 2 стеноза: стеноз длиной 2 см в проксимальной части правой коронарной артерии с перекрытием в 55%, стеноз длиной в 2 см в средней трети передней левой нисходящей артерии — 80%. Для каждого стеноза были измерены значения FFR.

Стеноз моделировался путём разбиения сосуда на три части: проксимальную, стенозированную и дистальную. Параметры проксимальной и дистальной части совпадают с параметрами исходного сосуда. Диаметр стенозированной части уменьшался, а сопротивление — увеличивалось.

Значения FFR (фракционного резерва кровотока) были рассчитаны как отношение среднего давления в дистальной по отношению к стенозу части сосуда \bar{P}_{dist} к среднему давлению в аорте \bar{P}_{aortic} при состоянии полнокровия,

вызванном введением вазодилататора.

$$FFR = \frac{\bar{P}_{dist}}{\bar{P}_{aortic}}.$$

Полнокровие моделировалось удвоением S_0 в рассматриваемом сосуде (проксимальной, дистальной и стенозированной частях), уменьшением его сопротивления R в пять раз и отключением в сосуде ауторегуляции. Все значения рассчитанных FFR были получены при сердечном выбросе в 65 мл и 60-ти ударах сердца в минуту. В таб. 1 представлены значения виртуальных (рассчитанных) FFR, измеренных FFR и отклонение рассчитанного значения от измеренного.

Таблица 1: Измеренные и вычисленные FFR для пяти различных стенозов (см. рис. 8).

Стеноз	Измеренный FFR	Вычисленный FFR	Ошибка
A	0.51	0.58	+14%
B	0.72	0.84	+17%
C	0.59	0.61	+3%
D	0.74	0.78	+5%
E	0.93	0.87	-5%

Точность, полученная при сравнении рассчитанных и измеренных значений FFR для всех случаев стенозов, рассмотренных в данном разделе, является удовлетворительной. Максимальная погрешность составила 17%, что говорит о хорошем качественном, но недостаточном количественном соответствии для окончательного внедрения данной методики в клинический инструментарий. В случае пограничного вычисленного значения FFR (около 0.8) результат моделирования следует подтверждать прямыми измерениями, но при вычисленных значениях FFR меньше 0.7 или больше 0.9 можно делать вывод о необходимости хирургического вмешательства без инвазивного измерения FFR. Высокая погрешность для стенозов A и B может быть обусловлена их близостью и взаимным влиянием, что не учитывается при измерениях на практике.

В данном разделе исследована зависимость показателя FFR от ударного объёма, частоты сердцебиения, эластичности сосудов. Сравняются FFR для сосудов разных диаметров. Приведён анализ взаимодействия двух последовательных стенозов.

Одним из ключевых принципиальных моментов, на которых основана данная методика расчёта FFR, является использование доступных данных пациентов (КТ и МРТ снимки, истории болезней), которые могут быть получены с помощью неинвазивных методов диагностики.

Выводы

В данном разделе проводится обзор полученных результатов, на основе которого обсуждаются основные преимущества и недостатки предложенной модели. Разработанная одномерная модель способна оценивать гемодинамические параметры и предсказывать их изменения после хирургического вмешательства. Для более надёжного обоснования предложенной методики требуется проведение статистически значимого количества расчётов и сопоставление со значениями, измеренными напрямую в соответствии со специально разработанными протоколами.

Из-за используемых граничных условий на входе и выходе из сети сосудов рассматриваемая модель гемодинамики не является замкнутой. Это может приводить к изменениям общего объёма крови в системе. Поэтому перед оценкой нужных гемодинамических параметров необходимо дождаться достижения квазистационарного режима, при котором объём крови в системе является постоянным. Для рассматриваемых задач это занимает 10-15 сердечных циклов. Стоит отметить, что в описанных приложениях производится моделирование кровотока в отдельном участке сосудистой системы. Замкнутость модели и общий объём крови в системе при этом не играют значительной роли. Исключением может быть задача о моделировании кровотока при воздействии мышц. При наличии замкнутой сосудистой сети и учёте некоторых регуляторных механизмов оптимальные с точки зрения повышения потока частоты могут измениться, но методика их оценки останется такой же.

Разработанная модель расширяет возможности диагностики. Она позволяет оценить, как интересующий параметр (ФРК, скорость кровотока) будет меняться для различных пациентов при физической нагрузке или при варьировании некоторых условий (полнокровие, повышенное давление).

Заключение

В рамках данной работы была предложена модификация одномерной модели гемодинамики, позволяющая учитывать механические воздействия на сосуды. Данная модель была использована для решения ряда клинических задач. В ходе достижения поставленной цели был решён ряд задач:

1. Разработана модификация одномерной модели гемодинамики, позволяющая учитывать механические воздействия на сосуды. В качестве частных случаев таких воздействий рассмотрены мышечный насос, УНКП и ткани миокарда.

2. Для расчёта режимов течения крови при механических воздействиях на сосуды реализована сеточно-характеристическая схема. Выведены неявные дискретизации 1 и 2 порядка точности условий совместности для корректной постановки граничных условий на областях стыковок сосудов.
3. Предложена модель ауторегуляции сосудов, позволяющая учитывать их реакцию на изменения кровяного давления при механических воздействиях.
4. Проведена апробация разработанной модели на окклюзионном тесте, гравитационном тесте и при кровотоке в нормальных условиях.
5. Разработана модель мышечного насоса с учётом венозных клапанов. На основе разработанной модели предложена методика вычисления оптимальной частоты сокращения мышц, максимизирующей поток крови через нижние конечности. Рассчитаны оптимальные частоты для атлетов различного роста.
6. Разработан программный комплекс, позволяющий проводить оценку гемодинамических параметров при стенозе в бедренной артерии и коронарном сосудистом русле.
7. Разработана методика оценки послеоперационных гемодинамических характеристик на основе дооперационных данных при устранении стеноза бедренной артерии.
8. Разработана неинвазивная методика оценки ФРК при одиночном и множественном атеросклеротическом поражении. Исследована чувствительность ФРК к эластичным свойствам сосудов и режиму работы сердца.

Приложения

В приложениях А и С представлены сети сосудов, используемые для моделирования предложенных задач. Приложение В содержит данные по изменению скоростей кровотока при проведении операции по устранению стеноза в бедренной артерии. Приложение Д посвящено описанию программного комплекса. Описанные методы реализованы на языке FORTRAN, для вывода и анализа расчётных данных написана вспомогательная программа на языке Java.

Публикации автора по теме диссертации

1. *Симаков С.С., Гамилов Т.М., Копылов Ф.Ю., Василевский Ю.В.* Оценка гемодинамической значимости стеноза при множественном поражении коронарных сосудов с помощью математического моделирования // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* — 2016. — Т. 162, № 7. — С. 128–132. — ВАК № 32 на 19.06.17.
2. *Gamilov T.M., Kopylov P.Yu., Pryamonosov R.A., Simakov S.S.* Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling.* — 2015. — Vol. 30, no. 5. — Pp. 269–276. — ВАК № 222 на 19.06.17.
3. *Vassilevski Y.V., Danilov A.A., Gamilov T.M. et al.* Patient-specific anatomical models in human physiology // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling.* — 2015. — Vol. 30, no. 3. — Pp. 185–201. — ВАК № 222 на 19.06.17.
4. *Simakov S., Gamilov T., Soe Y.N.* Computational study of blood flow in lower extremities under intense physical load // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling.* — 2013. — Vol. 28, no. 5. — Pp. 485–503. — ВАК № 222 на 19.06.17.
5. *Гамилов Т.М., Симаков С.С., Холодов А.С.* Роль численного эксперимента в исследовании патологий сердечно-сосудистой системы // *Трансляционная медицина.* — 2013. — Т. 23, № 6. — С. 5–13. — ВАК № 1270 на 07.06.17.
6. *Vassilevski Y., Gamilov T., Kopylov P.* Personalized computation of fractional flow reserve in case of two consecutive stenoses // *ECCOMAS Congress 2016 - Proceedings of the 7th European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering.* — 2016. — Vol. 1. — Pp. 90–97.
7. *Gamilov T., Pryamonosov R., Simakov S.* Modeling of patient-specific cases of atherosclerosis in carotid arteries // *ECCOMAS Congress 2016 - Proceedings of the 7th European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering.* — 2016. — Vol. 1. — Pp. 81–89.
8. *Gamilov T., Kopylov P., Simakov S.* Computational simulations of fractional flow reserve variability // *Lecture Notes in Computational Science and Engineering.* — 2016. — Vol. 112. — Pp. 499–507.

9. *Dobroserdova T.K., Vassilevski Y.V., Gamilov T.M. et al.* The model of global blood circulation and applications // *IFMBE Proceedings*. — 2015. — Vol. 45. — Pp. 403–406.
10. *Gamilov T., Ivanov Y., Kopylov P. et al.* Patient specific haemodynamic modeling after occlusion treatment in leg // *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*. — 2014. — Vol. 9, no. 6. — Pp. 85–97.
11. Personalized Anatomical Meshing of the Human Body with Applications / Y.i Vassilevski, A. Danilov, **T. Gamilov** et al. // *Modeling the Heart and the Circulatory System*. — Springer International Publishing, 2015. — Pp. 221–236.
12. *Gamilov T., Simakov S., Pryamonosov R., Ivanov Y.* Modelling of circulatory system including local patient-specific regions with the example of coronary vessels // *Proceedings of 4th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering*. — 2014. — Pp. 54–57.
13. *Simakov S.S., Gamilov T.M., Petersen E.V., Dukh A.S.* Coronary flow remodeling by Enhanced External Counterpulsation therapy: computational study // *Proceedings Int. Conference "Instabilities and Control of Excitable Networks. Focus on: Cardiac Bio-physics and General Aspects of Excitable Media"*. — 2014. — Vol. 2. — P. 44.
14. *Simakov S., Vassilevski Y., Gamilov T. et al.* Computational multi-model framework for cardiovascular system simulation // *Proceedings of the V International Symposium on Modelling of Physiological Blood Flows*. — 2013. — Pp. 58–59.
15. *Kholodov A.S., Simakov S.S., Gamilov T.M., Soe Y.N.* Computational Model of Blood Flow Optimization in Lower Extremities During Intensive Exercise // *Proceedings Int. Conference "Instabilities and Control of Excitable Networks: From Macro-to Nano-Systems"*. — 2012. — Pp. 77–82.
16. **Гамилов Т.М.**, Симаков С.С. Моделирование кровотока при пассивной и активной стимуляции нижних конечностей // *Труды 56-й научной конференции МФТИ с международным участием, ФАКИ*. — 2013. — Т. 2. — С. 18–20.

Личный вклад автора в публикациях с соавторами. В работах [4, 8, 14, 15] автором предложена неявная дискретизация условий совместности первого и второго порядка с учетом правой части. Разработана модель

ауторегуляции сосудов по среднему давлению и проведены численные расчеты окклюзионного теста. Предложена модель мышечного насоса с учетом венозных клапанов и введено понятие оптимальной частоты сокращения мышц, соответствующей максимальному возрастанию потока крови через нижние конечности. Приведено сравнение рассчитанных оптимальных частот бега с частотами бега ведущих мировых атлетов.

В работах [2, 3, 12] автором разработана модификация одномерной модели гемодинамики, позволяющая учитывать особенности коронарного кровотока. На основе разработанной модели предложена методика подбора функциональных параметров пациент-ориентированных коронарных сосудистых сетей, полученных из КТ-снимков, и расчета ФРК. Рассчитанные значения сопоставлены с реально измеренными. Произведено исследование зависимости фракционированного резерва кровотока от ударного объёма сердца.

В работе [1] разработанная методика расчета фракционированного резерва кровотока использована автором для исследования различных индексов гемодинамической значимости стеноза, а также для выработки вычислительного подхода к анализу многососудистого поражения сосудов.

В работе [6] автором произведено исследование чувствительности метода расчета фракционированного резерва кровотока в зависимости от эластичности сосудов и частоты сердечных сокращений.

В работах [9–11] автором подобраны граничные условия и функциональные параметры для сосудистой сети левой ноги и выполнены гемодинамические расчеты, позволяющие предсказать изменение распределения скоростей кровотока при проведении операции по устранению стеноза бедренной артерии. Рассчитанные скорости сопоставлены с измеренными.

В работе [16] автором предложена модель усиленных наружных контрпульсаций. Исследованы различные режимы УНКП и их влияние на коронарный кровоток.

В работе [7] разработанная модель используется автором для вычисления гемодинамических характеристик сосудистого русла шеи и головы до и после операции по устранению стеноза в сонной артерии.