Краткая аннотация

Данный отчет посвящен результатам работ в рамках первого этапа (2014 год) проекта «Многомасштабное моделирование системы кровообращения в пациенториентированных лечебных технологиях кардиологии, сосудистой неврологии и онкологии». Были исследованы следующие задачи:

Задача А. Реконструкция коронарного русла на основе КТ/МРТ снимков (пункты 1.а, 2 календарного плана работ на 2014 г.)

Задача В. Моделирование кровотока в коронарных сосудах (пункты 1.б, 1.в, 5 календарного плана работ на 2014 г.)

Задача С. Разработка сосудистой сети в окрестности опухоли и ее сопряжение с математической моделью роста опухоли (пункты 3, 4 календарного плана работ на 2014 г.)

Предварительным этапом лечения кардиологических заболеваний является исследование пациента методами компьютерной томографии (КТ) и ангиографии. Под реконструкцией коронарного русла на основе КТ/МРТ снимков (Задача А) понимается технологическая цепочка, начинающаяся автоматической сегментацией входных данных в виде КТ/МРТ изображений и оканчивающаяся автоматическим построением соответствующего графа кровеносных сосудов. Полученные данные могут быть далее использованы для проведения интересующих нас гемодинамических расчетов, необходимых для решения Задачи В.

Решения Задач А и В являются основой методики персонифицированного численного моделирования кровотока в коронарных сосудах, которая позволит повысить качество вычислительной оценки регионарного резерва кровотока и, соответственно, степень обоснованности экспертного заключения и рекомендаций о необходимости проведения консервативного лечения.

Задача С требует развития других подходов в силу специфики рассматриваемых проблем. В частности, разница масштабов опухоли и питающих её мелких сосудов составляет четыре порядка. Наличие разномасштабных процессов является основной проблемой при моделировании роста опухоли с учетом ангиогенеза (образования новых кровеносных сосудов).

В 2014 г. были получены следующие результаты.

Задача А.

Решение Задачи А описано в главе 1 «<u>Алгоритмы сегментации и идентификации</u> <u>структуры сети коронарных сосудов по КТ/МРТ снимкам</u>». В данной главе описан и проанализирован метод автоматической сегментации коронарных сосудов на основе контрастированных КТ/МРТ снимков. Предложенный метод позволяет значительно улучшить сегментацию коронарных сосудов по сравнению с имеющимися алгоритмами и получить анатомически корректную персонифицированную модель коронарного русла.

Предложено два метода построения соответствующего графа коронарных сосудов.

Все алгоритмы и методы были успешно протестированы на реальных данных.

По результатам работы была подготовлена статья:

— Ю. Иванов «Graph-based algorithms for reconstruction of vascular network» (будет подана в журнал «Вычислительные методы и программирование»).

Задача В.

Моделирование коронарного кровотока было проведено методами одномерной гемодинамики (глава 2) и трехмерного гидродинамического моделирования (глава 3).

В главе 2 «<u>Моделирование кровотока в коронарных сосудах с помощью методов</u> <u>одномерной гемодинамики</u>» приводится описание математической модели одномерной гемодинамики с учетом особенностей коронарного кровотока. Обсуждается выбор функциональных параметров модели. Проведены гемодинамические расчеты для апробации разработанных алгоритмов выделения структурного каркаса коронарного русла (Задача А) на реальных данных. Каркас коронарного русла соединяется с сосудами большого круга кровообращения, параметры приписываются путем разделения сосудов на относящиеся к правой или левой коронарной артерии. Этот метод позволяет получить специфическую для конкретного пациента картину коронарного кровотока, используя только данные КТ коронарных сосудов.

Согласно полученным результатам можно заключить, что разработанная методика индивидуализированного численного моделирования кровотока в коронарных сосудах является вполне удовлетворительной. Она позволяет выделять персональные особенности коронарного кровотока пациента и может в дальнейшем использоваться для оценки показателя регионарного резерва кровотока у конкретного пациента, что является одной из планируемых задач на следующем этапе проекта.

По результатам работ подготовлены следующие статьи:

— Т. Гамилов и соавт. «Computational analysis of coronary flow remdeling by enchanced external counterpulsation» (будет подана в журнал «International journal of numerical methods in biomedical engineering»)

— С. Симаков и соавт. «Comparison of numerical schemes for nonlinear 1-D blood flow modelling» (будет подана в журнал «International journal of numerical methods in biomedical engineering»)

— Ю. Василевский и соавт. «Methods of blood flow modelling» (будет подана в журнал «Mathematical models of natural phenomena»)

В главе 3 «Численное моделирование трехмерного кровотока в трехмерных областях, заданных сегментированием КТ/МРТ снимков» был разработан и предложен новый метод приближенного конечно-элементного решения нестационарных уравнений Навье-Стокса на неструктурированных сетках. Особенностью подхода является использование в переобуславливателя качестве конечно-элементных систем метода неполной факторизации 2-ого порядка, ранее для седловых систем не использовавшегося. Разработанный метод оказался экономичным по компьютерной памяти и вычислительной работе. Данный метод позволяет моделировать кровоток в областях как простой, так и сложной формы при значениях параметров, соответствующих физиологически значимым ситуациям. Метод имеет оптимальный порядок точности и позволяет эффективно оценивать влияние кровотока на внутрисосудистые импланты и, наоборот, влияние имплантов на кровоток. Устойчивость расчетной схемы позволяет использовать шаг по времени, который диктуется физическими свойствами задачи, а не численными особенностями схемы. Это свойство является крайне важным при моделировании многомасштабных систем. Проведенные в рамках отчетного периода проекта эксперименты подтверждают, вычислительные ЧТО данный метод позволяет разрабатывать эффективные вычислительные методики расчета локального кровотока в реальном времени для конкретного пациента. В настоящее время идет подготовка статьи для подачи в журнал.

Задача С.

Комплексное моделирование развития малоинвазивных и неинвазивных опухолей требует учета трех основных взаимосвязанных факторов: увеличение объема злокачественной ткани, состоящей из опухолевых клеток и некротической зоны (собственно модель опухоли), приток питательных веществ к опухоли (модель кровотока в микроциркуляторном русле), опухолевый ангиогенез, то есть изменения в структуре

микрососудистой сети при развитии опухоли (разрушение капилляров внутри опухоли и, в тоже самое время, образование новых капилляров в ткани, окружающей опухоль, стимулируемое фактором роста эндотелия сосудов VEGF, который активно продуцируется клетками опухоли). На данном этапе подробно рассматривалась задача разработки модели структуры сосудистой сети в окрестности опухоли и ее сопряжение с математической моделью роста опухоли (глава 4). А также, была разработана математическая модель кровотока в мелких сосудах (глава 5).

В главе 4 «<u>Структурно-анатомическая модель сосудистой сети в окрестности опухоли и</u> ее сопряжение с математической моделью роста опухоли» был разработан и реализован алгоритм моделирования трехмерной структурно-анатомической модели сосудистой сети в нормальной ткани. Метод основывается на исследовании с использованием микрокомпьютерной томографии микроциркуляторного русла в окрестности опухоли на разных стадиях. Начато апробирование и сопряжение модели сосудистой сети с разрабатываемой комплексной моделью ангиогенеза и развития опухоли. Проведен предварительный анализ возможностей будущего практического использования результатов моделирования в клинической практике. Приведены результаты клинических исследований ангиогенеза выполненные медицинскими экспертами данного проекта и проанализированы возможности применения разрабатываемых моделей опухолевого ангиогенеза в медицинских исследованиях.

В главе 5 «<u>Математическая модель кровотока в артериолах и капиллярах</u>» была предложена и описана математическая модель кровотока в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венулах). В основу модели взята модель фильтрации вязкой несжимаемой жидкости в микрососудистой сети, включающей осредненный закон фильтрации неньютоновской жидкости аналогичного закону Пуазейля и закон сохранения массы для каждого микрососуда.

По результатам работ подготовлены следующие статьи:

— А. Колобов, М. Кузнецов «Исследование влияния ангиогенеза на скорость роста опухоли с помощью математической модели» (подана в журнал «Биофизика»)

— С. Симаков, А. Колобов и др. «Stochastic modeling of capillary bed during tumour angiogenesis» (будет подана в журнал «Microvascular research»)

А также опубликована статья О.Мынбаева и соавт. «Inhibition of oxygen scavengers realized by peritoneal macrophages: an adhesion prevention target?» Int J Nanomedicine 2014; 9(1): 5259–5260.

1 Алгоритмы сегментации и идентификации структуры сети коронарных сосудов по КТ/МРТ снимкам

В данной главе будет описана и проанализирована технологическая цепочка реконструкции сосудистого русла на основе КТ/МРТ данных. Промежуточным результатом работы данной цепочки является трехмерное представление сосудистой сети, полученное в процессе сегментации. Конечным результатом цепочки является представление сосудистой сети в виде графа, где каждому ребру приписаны длины и средний радиус соответствующего кровеносного сосуда. Таким образом, сегментированные данные являются входными для процесса идентификации структуры сосудистой сети, где под идентификацией понимаем скелетонизацию входных данных и построение соответствующего графа.

Определим следующие понятия, которые будут использоваться в данной главе.

Центральная линия сосуда – набор четырех вещественных чисел, первые 3 из которых – пространственные координаты, а последнее задает радиус сосуда в соответствующей точке. Пространственные координаты образуют линию, проходящую по центру сосуда.

Маска или бинарное изображение – набор вокселей, которым приписаны 0 или 1. Воксели со значением 0 называются фоновыми, воксели со значением 1 образуют передний план.

Сегментация – получение маски, которая покрывает интересующую область передним планом.

Скелетонизация – алгоритм обработки маски, после применения которого получается подмножество вокселей, называемое скелетоном. Скелетон должен быть медиальным (проходить по центру переднего плана маски), тонким (толщины 1 воксель) и топологически эквивалентным переднему плану.

Воксель маски называется простым, если при его удалении не изменяется топология исходной маски.

Два вокселя являются соседями, если они граничат по грани, ребру или вершине.

Воксель скелетона называется концевым, если он имеет ровно одного соседа.

Воксель скелетона назовем внутренним, если он имеет ровно двух соседей.

Все воксели скелетона, не являющиеся внутренними, назовем вокселямивершинами.

Воксельная ветка – компонента связности внутренних вокселей, заключенная между вокселями-вершинами. Эти воксели-вершины считаем концами ветки.

1.1. Сегментация коронарных сосудов

Существующие алгоритмы сегментации сосудов делятся на два типа. Алгоритмы первого типа сначала устанавливают центральные линии, затем приближают сечения сосудов эллипсами или кругами, соответствующими радиусам вдоль центральной линии; в алгоритмах второго типа входные данные сегментируются одним из существующих методов, а потом результаты сегментации используются для построения центральных линий сосудистой сети с помощью специальных алгоритмов и подходов. Эти два типа алгоритмов имеют разную область применений и свойства. Первый тип работает быстрее. Например, в [16] весь алгоритм построения графа на тестовых данных был полностью выполнен за 30 секунд, в то время как представитель второго типа алгоритмов [10] примененный к тому же самому тестовому массиву данных дает результат за 2 минуты. Следует отметить, что большую часть времени выполнения алгоритма занимает построение центральных линий и сегментация. Таким образом, выигрыш во времени составляет лишь около 1 минуты. Но при этом первый алгоритм дает анатомически менее корректный результат, так как далеко не все поперечные сечения сосудов можно приблизить эллипсами или кругами. Этот тип больше подходит для задач, где требуется провести анализ лишь центральных линий. Поэтому мы выбрали второй тип алгоритмов.

Наш алгоритм сегментации коронарных сосудов похож на алгоритм [10]. Формально он заключается в трех шагах:

- 1. просегментировать аорту;
- найти вероятности попадания вокселей в трубчатые структуры с помощью фильтра сосудов;
- найти точки выхода коронарных сосудов из аорты (устья коронарных артерий) и найти маску коронарных сосудов.

Детально опишем каждый из пунктов.

1.1.1 Сегментация аорты.

Алгоритм сегментации аорты использует преобразование Хафа [15] и алгоритм Isoperimetric Distance Trees [11] для выделения аорты из маски, которая содержит кроме нее некоторые части сердца. Алгоритм сегментации аорты имеет следующий вид:

- 1. найти радиус и центр наибольшего круга, что соответствует срезу аорты, на первом срезе исходных данных с помощью преобразования Хафа;
- найти порог интенсивности, соответствующий наименьшей интенсивности внутри найденного круга;
- выделить связную маску по порогу интенсивности, содержащую центр найденного круга. Полученная маска содержит аорту и некоторые части сердца;
- 4. выделить аорту алгоритмом Isoperimetric Distance Trees из полученной связной маски.

Метод был протестирован на трех сериях снимков КТ и МРТ разной степени зашумленности и во всех случаях успешно выделил аорту.

1.1.2 Фильтр сосудов.

Для нахождения вероятностей попадания вокселей в трубчатые структуры был использован фильтр сосудов Франжи [24]. Этот фильтр имеет преимущество перед алгоритмами, приближающими поперечные срезы сосудов кругами: он позволяет получить сегментацию деформированных сосудов, сечения которых нельзя точно приблизить кругом или эллипсом. Были выбраны параметры фильтра 0.5, 0.5 и 500 (масштаб 1,2 и 3 соответственно). Фильтр вычисляется на нескольких масштабах, которые соответствуют силе размытия по Гауссу. Фактически, большим размерам масштаба соответствуют более толстые сосуды. Применив фильтр на нескольких масштабах можно получить все сосуды, даже если они разной толщины.

1.1.3 Устья коронарных артерий. Сегментация коронарных артерий.

Анатомически у каждого человека существует две точки выхода коронарных сосудов из аорты (левая коронарная артерия и правая коронарная артерия). Учитывая это, мы определяем устья как две точки аорты, достаточно удаленные друг от друга, в которых значения фильтра сосудов максимальны.

Далее устанавливается порог для фильтра сосудов и в результирующую маску включаются воксели со значениями больше выбранного порога. За сегментацию

коронарных сосудов принимаем две компоненты связности маски, которые содержат точки устья.

1.1.4 Тестирование алгоритма сегментации

Описанный алгоритм трехмерной сегментации коронарных сосудов реализован на языке C++ с использованием открытых библиотек VTK и ITK. Программа была протестирована на реальных данных KT-коронарографии двух реальных пациентов (Case1Perfect и Case3Perfect), проходивших обследование в рентгено-диагностическом отделении Городской поликлиники № 12 ДЗ г. Москвы по поводу начальной стадии ишемической болезни сердца. Данные пациенты имели нормальную анатомию артерий без патологий коронарного бассейна. Результаты, представленные на рисунке 1.1 и в таблице 1.1, демонстрируют надежность и эффективность алгоритма.

	Case 1 Perfect	Case 3 Perfect
Сегментация	5.80 секунд, исходная маска	8.03 секунд, исходная маска
аорты (IDT)	состояла из 3737440 вокселей.	состояла из 4985956 вокселей
Frangi	91.76 секунд на масштабах 1,2	128.92 секунд на масштабах 1,2 и
Vesselness	и 3.	3.
Filter		

Таблица 1.1 Время и детали работы программы.



Рисунок 1.1 Два примера сегментации аорты и коронарных сосудов.

1.2. Построение структурного каркаса.

Результаты сегментирования медицинских изображений являются базой для построения графа центральных линий сети коронарных сосудов. Каждой ветви графа должна быть приписана информация о длине и среднем радиусе соответствующего сосуда. Мы разработали два подхода для построения данного графа, которые могут быть использованы для кроссверификации. Один из методов основан на процессе скелетонизации; второй – на использовании программной библиотеки VMTK (The Vascular Modeling Toolkit) [1].

1.2.1 Скелетонизация и построение графа.

Для выделения центральных линий из полученной трехмерной маски сосудов используется один из вариантов алгоритма DOHT [24].

Реализация данного алгоритма состоит в генерации карты расстояний и истончении маски, по алгоритмам, предложенным в [24]. При истончении маски запрещено удалять концевые воксели или не простые воксели. Простота вокселя определяется с помощью правила, предложенного в [24].

Пример скелетонизации показан на рисунке 1.2.



Рисунок 1.2 Пример исходной маски и результата скелетонизации.

В некоторых случаях достаточно той точности, с которой воксели скелетона приближают центральные линии сосудов. Примером такого случая является крупный сосуд для

которого получены снимки с высоким разрешением. Дальнейший анализ длин и радиусов дает в таких ситуациях незначительное уточнение, но увеличивает время работы программы. Была поставлена цель разработать более эффективный алгоритм, позволяющий восстанавливать граф только из информации о скелетоне. Описаний или реализаций таких алгоритмов мы не нашли, поэтому разработали свой алгоритм.

Поделим воксели скелетона на два типа:

а) воксель ветки считается внутренним, если он имеет ровно двух соседей;

б) воксель ветки считается вершиной в противном случае.

Компоненты связности внутренних вокселей должны составлять ветви будущего графа, а воксели-вершины должны являться вершинами графа. При таком определении возникает понятие шумов – коротких воксельных веток, у которых одним из концов является концевой воксель. Шумы возникают после скелетонизации преимущественно на бифуркациях и на центральных линиях некоторых сплюснутых сосудов.

Для очищения полученного скелетона от шумов полученного скелетона был разработан следующий алгоритм (Рисунок 1.3), использующий четыре структуры данных для хранения коротких веток (ShortBranches) и вершин (Nodes, NodesToDel_1 и NodesToDel_2).

ALGORITHM: удаление шумов

1	Найти вершины и добавить их в Nodes;				
2	2 forall the концевых $V \in Nodes$ do				
3	з Найти ветку Branch, с концом V;				
4	4 if <i>длина Branch меньше MaxNoiseLength</i> then				
5	_ Добавить Branch в ShortBranches;				
6	if ShortBranches nycm then				
7	☐ Завершить алгоритм;				
8	Удалить из скелетона внутренние воксели всех веток из ShortBranhces;				
 Удалить из скелетона концы веток из ShortBranhces, являющиеся концевыми вокселями; 					
10	10 Добавить неудаленные концы веток из ShortBranches в				
	NodesToDel 1;				
11	11 Outrute ShortBranches;				
12 while NodesToDel 1 He nycm do					
13	Взять и удалить воксель V из NodesToDel_1;				
14	if V простой воксель then				
15	Удалить V из скелетона;				
16	Добавить всех соседей V, содержащихся в Nodes, в				
	NodesToDel_2;				
17 while NodesToDel 2 $\mu e nycm do$					
18	Взять и удалить воксель V из NodesToDel_2;				
19	if V простой и не концевой воксель then				
20	Удалить V из скелетона;				
21	Добавить всех соседей V, содержащихся в Nodes, в				
	NodesToDel_2;				
22 Очистить Nodes;					
23	23 Перейти к строке 1;				

Рисунок 1.3 Алгоритм очищения скелетона от шумов.

Таким образом, Алгоритм рекурсивно удаляет все шумы, без риска удалить воксельные центральные линии. Новые шумы могут возникнуть лишь в местах, где к скелетону пристыковывались удаленные шумы, при этом длинные ветки, которые не являлись шумами, не разбиваются в ходе алгоритма, значит, не могут породить новые шумы. Результаты применения алгоритма представлены на рисунке 1.4 и в таблице 1.2.

Алгоритм можно модифицировать, если не проверять ветки, которые на прошлой итерации не оказались шумами. Тогда, очевидно, алгоритм будет линейно по времени зависеть от количества вокселей в шумах. Но из таблицы 1.2 видно, что алгоритм работает за приемлемое время как на больших, так и на маленьких сосудистых структурах даже без модификаций.



Рисунок 1.4 Пример скелетонизации и результата очищения от шумов.



Рисунок 1.5 Пример очищенной от шумов скелетонизации почки кролика.

Приведем результаты тестов на сегментации коронарных сосудов (Рисунок 1.4) и на большой сосудистой структуре, полученной из сегментации почки кролика (Рисунок 1.5).

Таблица 1.2 Время и детали работы программы.

	Case 1 Perfect	Rabbit Kidney
Разрешение	512x512x248	2000x1989x910
маски		
Карта	0.20 секунд	58.12 секунд
расстояний		
Истончение	0.79 секунд	526.98 секунд
маски		
Построение	0.28 секунд с учетом	28.88 секунд. Из них 16.61 секунд
дерева	очищения от шумов	затрачены на очищение от шумов.
Количество	В итоге осталось 22 ветки,	В итоге осталось 4302 ветки, было
веток	было удалено 6 шумов при	удалено 2142 шума при
	максимальной длине шума 10	максимальной длине шума 25
	вокселей.	вокселей.

После того как скелетон очищен от шумов, можно определить компоненты связности вершин-вокселей и назвать их вершинами графа. Компоненты связности внутренних вокселей назовем ребрами графа. Очищение от шумов предотвращает ситуации, в которых центральная линия одного сосуда разбивается шумами на несколько центральных линий.

Далее нужно определить средние радиусы вдоль рёбер и их длины. Длины вычисляются с задаваемым шагом вдоль рёбер с учетом размера вокселя. Радиусы вычисляются в каждом вокселе, затем берется их среднее арифметическое.

Для вычисления радиуса в данном вокселе V, используем построенную ранее карту расстояний. Этот воксель имеет локальный максимум карты расстояний в силу алгоритма скелетонизации. Дальше используем следующий алгоритм:

- 1. выбрать соседа данного вокселя с наименьшим значением карты расстояний;
- если значение карты расстояний в полученном вокселе больше 0, подать его на вход пункта 1, иначе перейти к пункту 3;
- 3. вычислить расстояние между первым вокселем V и вокселем, полученным на выходе пункта 2. Это и есть искомый радиус.

В итоге, получена структура в виде графа, у которого ребрам приписаны средние радиусы и длины.

1.2.2 Построение графа на основе процедур VMTK

Будем считать, что у нас имеются предварительно сегментированные данные, для которых есть возможность построить поверхностную сетку или представление в виде набора центральных линий сосудов. Центральную линию будем искать как множество центров сфер максимального радиуса, вписанных в сегментированный объем. В наших исследованиях для получения представления сосудистой сети в виде центральных линий по КТ/МРТ данным мы использовали программную библиотеку с открытым кодом VMTK (The Vascular Modeling Toolkit) [1]. Библиотека содержит набор методов и классов, которые могут быть свободно модифицированы и расширены. Также VMTK предоставляет простой графический интерфейс для базовых манипуляций и визуализации. Существуют различные методы извлечения центральных линий, рассмотренные в [4], [5], мы использовали популярный метод из библиотеки VMTK, основанный на построении диаграмм Вороного [3]. Для построения центральных линий с использованием VMTK необходимо задать координаты точек входа (Inlet) и выхода (Outlet) участка сосудистой сети (см. Рисунок 1.6). Каждая центральная линия, вычисленная для некоторого участка сосуда, определяемого одним входом и одним выходом, содержит множество пар (a_i, r_i) , где $\mathbf{a}_i = (x_i, y_i, z_i)$ – декартова координата точки центральной линии, а r_i – расстояние от точки **a**, до границы сосуда и может рассматриваться как усредненный радиус сосуда в данной точке. Далее, у центральных линий для некоторой сосудистой сети удаляются взаимно дублирующие участки, и выполняется построение графа по алгоритму, описанному ниже.

Для демонстрации и тестирования алгоритмов, помимо сгенерированных синтетических данных, использовалась анатомически реалистичная трехмерная модель кровеносной системы человека из коммерческого проекта PlasticBoy [9].



Рисунок 1.6 Визуализация процесса построения центральных с помощью библиотеки VMTK: задание точек входа/выхода (слева), построение диаграмм Вороного (по центру), центральные линии сосудов (справа)

Пусть \mathcal{M} – множество заданных центральных линий. Процесс построения графа по центральным линиям сосудистой сети инициализируется выбором корневой центральной линии C. В случае анализа сети сосудов предпочтительно выбрать центральную линию, соответствующую самому крупному сосуду. Остальные центральные линии $C' \in \mathcal{M} \setminus C$ проверяются на пересечение с корневой в соответствии с локальными радиусами сосудов; каждое пересечение $\mathbf{a}^* = C' \cap C$ означает наличие точки ветвления, и добавление новой ветви графа. Затем алгоритм рекурсивно повторяется для каждой найденной пересекающей центральной линии как для корневой. \mathcal{N} , \mathcal{B} – массивы для хранения вершин искомого графа и ребер, соответственно, то есть \mathcal{N} содержит список координат точек ветвления, а \mathcal{B} – индексы пар инцидентных вершин. Введем еще дополнительные массивы \mathcal{R} , \mathcal{P}, \mathcal{W} : \mathcal{R} и \mathcal{W} – массивы пар (C,k), где C,k – центральная линия и индекс вершины; \mathcal{P} – массив пар (M, a), где M, a – центральная линия и координата точки. Формальное описание алгоритма иерархического обхода с введенными обозначениями представлено на рисунке 1.7.

ALGORITHM: Построение графа по центральным линиям

1 Исходные данные: $\mathcal{M} = \{C_1, C_2, ..., C_m\}, \mathcal{R} = \{(C_1, 1)\}, \mathcal{N} = \{\mathbf{a}_1\}, \mathcal{B} = \{\}, \mathcal{W} = \{\}.$ C_1 - корневая линия, a_1 - координата первой точки в C_1 , соответсвующая корневой вершине графа с индексом 1; 2 while $\mathcal{R} \neq \emptyset$ do Взять (C, I) с удалением из \mathcal{R} ; 3 // Найти пересечения с корневой центральной линией: for $C' \in \mathcal{M} \setminus C$ do 4 $\mathbf{a}^* = C' \cap C;$ 5 if $\mathbf{a}^* \neq \emptyset$ then 6 Добавить (C', \mathbf{a}^*) в \mathcal{P} ; 7 end 8 end 9 Упорядочить пересечения \mathcal{P} по удаленности от вершины $\mathcal{N}[I]$; 10 first = I;11 for $j = 1 \rightarrow length(\mathcal{P})$ do $\mathbf{12}$ $(C',\mathbf{a}) = \mathcal{P}[j];$ $\mathbf{13}$ if $C' \in \{C | (C, I_c) \in \mathcal{W}\}$ then $\mathbf{14}$ // Обработка цикла графа, добавляется только ребро $(C', I_c) \in \mathcal{W};$ $\mathbf{15}$ Добавить $(first, I_c)$ в конец \mathcal{B} ; $\mathbf{16}$ $first = I_c;$ 17else 18 Добавить **a** в конец \mathcal{N} ; 19 Добавить (first, $length(\mathcal{N})$) в конец \mathcal{B} ; 20 first = $lenath(\mathcal{N})$: 21 // Добавить найденную пересекающую линию в корневой массив: Добавить (C', first) в \mathcal{R} ; 22end 23 24 end Добавить листовую вершину в граф: Добавить \mathbf{a}_{n}^{r} (координата последней точки в R) в конец \mathcal{N} ; 2526 Добавить (first, $length(\mathcal{N})$) в конец \mathcal{B} ; // Сохранить текущую корневую линию в массив просмотренных элементов: Добавить $(R, length(\mathcal{N}))$ в \mathcal{W} ; $\mathbf{27}$ $_{28}$ end

Рисунок 1.7 Алгоритм построения графа по центральным линиям сосудистой сети

Такой подход к определению точек ветвления позволяет строить связный граф без ограничений на отсутствие петель и кратных ребер. Однако степень каждой вершины не может быть больше 3, то есть допускается только раздвоение сосуда, что может дать нежелательное появление ветвей очень малой длины.



Рисунок 1.8 Схема проверки условия пересечения центральных линий

Для избавления от появления ветвей очень малой длины определим некоторое минимальное значение длины ветви $\Delta \in [2R(x), 4R(x)]$, где R(x) – локальный радиус сосуда корневого сосуда (центральной линии) в точке ветвления x. Пусть $\{\mathbf{a}_n\}$ – точки ветвления некоторой центральной линии, тогда выполним объединение k подряд идущих из них, если они удовлетворяют условиям (1.1) и (1.2):

$$\exists \mathbf{a}_{i},..,\mathbf{a}_{i+k} \in C : \sum_{j=0}^{k-1} |\mathbf{a}_{i+j+1} - \mathbf{a}_{i+j}| < \Delta,$$
(1.1)

$$\exists \mathbf{a}_{i-1}, \mathbf{a}_{i+k+1} :| \mathbf{a}_i - \mathbf{a}_{i-1} | < \Delta, | \mathbf{a}_{i+k+1} - \mathbf{a}_{i+k} | < \Delta,$$
(1.2)

Процесс объединения схематично отображен на Рисунке 1.9.



Рисунок 1.9 Схема объединения точек ветвления

Сложность данного алгоритма есть $O(M^2N)$, где M – количество центральных линий, описывающих сосудистую структуру, а N – максимальное количество точек на центральной линии. Время построения графа для синтетических данных, где M = 200, и N = 200 не превышает минуты на современных ПК, что приемлемо для использования данного алгоритма при исследовании сетей коронарных сосудов. Подробнее алгоритм рассмотрен в [23].

Рисунок 1.10 и Рисунок 1.11 демонстрируют результат построения графа для крупных артерий и коронарных артерий человека по центральным линиям, извлечённым из трехмерной модели PlasticBoy.



Рисунок 1.10 Граф крупных артерий для трехмерной анатомической модели



Рисунок 1.11 Граф коронарных артерий трехмерной анатомической модели

1.2.3 Метод сопоставления графов сосудов.

При динамическом КТ-исследовании коронарных сосудов наборы снимков соответствуют различным фазам сердечного цикла. В силу сокращения сердечной мышцы происходит смещение коронарных артерий, а при исследовании с введением контраста неравномерность его протекания также может дать значительные различия снимков на разных моментах времени. Тем самым, даже качественная сегментация динамических данных, полученных для каждой конкретной фазы сердечного цикла, может не дать полной или адекватной информации о строении сети коронарных сосудов. Например, получаемые для каждой конкретной фазы сердечного цикла графы коронарных сосудов могут различаться не только геометрическими параметрами (радиус или длина сосуда), но и топологией из-за возможных разрывов в сегментации.

Таким образом, результирующие графы динамических данных трехмерного сканирования на разных фазах сердечного цикла могут иметь как пространственные различия (из-за смещения поверхности сердца), так и не обладать изоморфностью. Получение наиболее полной и адекватной информации о структуре кровеносных сосудов состоит в корректном объединении различающихся графов соответствующего участка сосудистой сети. При определении соответствия между участками рассматриваемых структур стандартные точные методы проверки изоморфности графов в этом случае будут неприменимы. Тем самым для сопоставления графов потребуется альтернативный подход, на основе более гибких критериев схожести. Для реализации метода в данной работе используются идеи, описанные в [7], [8].

Пусть $T_1 = (V_1, E_1, r_1)$ и $T_2 = (V_2, E_2, r_2)$ два связных ациклических графа (дерева) с корневыми вершинами, где V_1 и V_2 – множества вершин, E_1 и E_2 – множества ребер и r_1 и r_2 – корневые вершины. Определим граф общности $G = (V_A, E_A)$ для пары графов T_1 и T_2 по некоторым условиям близости C_U для вершин и по некоторым бинарными условиями C_B для ребер.

$$V_A = \{ v_a \in V_1 \times V_2 \mid \sum_{f_i \in C_U} \omega_i f_i(v_a) \ge 0.5 \}, \omega_i \in [0,1], \sum_i \omega_i = 1$$
(1.3)

$$E_{A} = \{ (v_{a}, v_{b}) \in V_{A} \times V_{A} \mid \Sigma_{g_{i} \in C_{B}} v_{i} g_{i} (v_{a}, v_{b}) \ge 0.5 \}, v_{i} \in [0, 1], \Sigma_{j} \omega_{i} = 1$$
(1.4)

Здесь функции $f_i(v_a) \in C_U$ и $g_i(v_a, v_b) \in C_B$ являются функциями подобия, вид которых зависит от конкретной задачи; ω_i – некоторые веса.

Определение ограничений C_U (множество функций соответствия узлов графов) основано на локальных свойствах узлов, таких как:

- близость пространственных координат узла в евклидовой метрике;
- степень вершины графа (количество ребер графа, инцидентных данной вершине);
- локальный радиус входящих/исходящих ветвей;
- наименьшее расстояние до корневой вершины, измеренное вдоль криволинейного пути сосудистой сети;
- другие локальные геометрические характеристики, такие как величина углов между инцидентными ребрами.

Определение бинарных ограничений C_B (множество функций соответствия ребер графов) может опираться на следующие свойства:

- евклидово расстояние между вершинами ребра (то есть $d_e(v_{a_1}, v_{b_1}) \approx d_e(v_{a_2}, v_{b_2})$);
- равенство длин путей $p(v_{a_1}, v_{b_1})$ и $p(v_{a_2}, v_{b_2})$ вдоль сосуда, соответствующих данному ребру;

- подобие криволинейных путей $p(v_{a_1}, v_{b_1})$ и $p(v_{a_2}, v_{b_2})$;
- соответствие радиусов участков сосудов и др.

Вершины в граф *G* добавляются в соответствии с унарными условиями близости. Это означает, что V_A содержит взаимно соответствующие вершины из множеств V_1 и V_2 . Для определения узла $v_a = (v_{a_1}, v_{a_2}) \in V_A$ необходимо вычислить значения функций $f_i(v_a)$ из C_U , описывающих правило, по которому определяется близость вершин $v_{a_1} \in V_1$ и $v_{a_2} \in V_2$. Функция $f_i(v_a)$ строится так, что принимает значения в диапазоне от 0 до 1, причем значение 1 соответствует полному равенству вершин в смысле данного правила и стремится к нулю при увеличении отличия. Каждая функция входит в общую сумму с весом ω_i . Для определения близости вершин потребуем, чтобы взвешенная сумма всех функций подобия была больше 0.5. Аналогичным образом происходит добавление ветвей в граф *G* в соответствии с взвешенной суммой функций подобия ветвей $g_i(v_a, v_b) \in C_B$.

Выбор локальных свойств для построения функций подобия зависит от конкретной поставленной задачи. Так, все перечисленные свойства кроме первого, не зависят от пространственной ориентации, второе свойство не принимает во внимание масштаб рассматриваемых структур. В силу простоты и естественности близость в евклидовом расстоянии координат узлов может быть наиболее предпочтительным условием для некоторых задач.

Функции проверки близости ребер также различаются по вычислительной сложности и чувствительности к различиям во входных данных. В рассматриваемом ниже примере мы будем использовать алгоритм Dynamic Time Warping (DTW) для сравнения двух путей (последовательностей точек в трехмерном пространстве). Подробное описание алгоритма приведено в [6].

Построение графа общности устанавливает связь между незначительно различающимися по геометрии и/или неизоморфными графами одного участка сосудистой сети.

1.2.4 Построение общего графа сосудов по данным КТ диагностики коронарных сосудов на различных фазах сердечного цикла

Как упоминалось выше, графы сосудов, полученные на основе сегментации коронарной компьютерной томографии с разных фаз сердечного цикла, имеют следующие

особенности: небольшие локальные смещения в пространстве, возможное наличие локального уменьшения сосудов или разрывов. В данных условиях допустимым вариантом и экономичным с точки зрения вычислений будет выбор нормированного евклидового расстояния для вычисления функции соответствия вершин, а для степени схожести ребер будем использовать DTW алгоритм.

После построения графа общности для пары входных графов и определения взаимосвязи между графами, проводим расширение полученного графа добавлением недостающих точек ветвления (узлов) и ребер каждого из входных графов. При возникновении неопределенности, например, различающихся длинах одного и того же ребра, добавляем ветвь наибольшей длины или имеющую наибольший локальный радиус.



Рисунок 1.12 Набор из шести тестовых графов сосудов одного участка коронарных сосудов с различиями в геометрии и нарушениями изоморфизма



Рисунок 1.13 Результирующий граф сосудов, построенный по тестовым входным графам

Алгоритм протестирован на предварительно сегментированных данных исследований компьютерной томографии и различных синтетических структурах, анатомически схожих с реальными геометриями коронарных сосудов. Использование искусственно сгенерированных данных помогает выработать стратегию конкретной функций подобия, настроить параметры для адекватного решения реализации определенных задач. Решение задачи о точной настройки необходимых характеристик требует дальнейшего исследования. На Рисунках 1.12-1.13 приведены результаты для некоторого набора структур, имеющих небольшие различия в пространственной ориентации, топологии и незначительные различия локальной геометрии. Рисунок 1.12 показывает шесть тестовых графов сосудов одного участка коронарных сосудов с различиями в геометрии и нарушениями изоморфизма. Рисунок 1.13 отображает полученную методом сопоставления графов результирующую структуру и граф идентифицируемой области сосудистой сети.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 The Vascular Modeling Toolkit. http://www.vmtk.org/
- Gamilov T. et al. Patient specific haemodynamic modeling after occlusion treatment in leg //Mathematical Modelling of Natural Phenomena. 2014. T. 9. №. 06. C. 85-97.

- 3 Antiga L. Patient-specific modeling of geometry and blood flow in large arteries //Politecnico di Milano. – 2002.
- 4 Liu J., Subramanian K. Accurate and robust centerline extraction from tubular structures in medical images //Advances in Information and Intelligent Systems. – Springer Berlin Heidelberg, 2009. – C. 139-162.
- 5 Diedrich K. T. et al. Comparing performance of centerline algorithms for quantitative assessment of brain vascular anatomy //The Anatomical Record. 2012. T. 295. No. 12. C. 2179-2190.
- Keogh E. J., Pazzani M. J. Derivative dynamic time warping //SDM. 2001. T. 1. C. 5-7.
- 7 Metzen J. H. et al. Matching of anatomical tree structures for registration of medical images //Image and Vision Computing. – 2009. – T. 27. – №. 7. – C. 923-933.
- 8 Feuillâtre H. et al. Coronary tree matching based on association graphs with artificial nodes //6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering. – Springer International Publishing, 2015. – C. 244-247.
- 9 Plasticboy Pictures CC, 2009, http://www.plasticboy.co.uk/store/.
- 10 Yang G. et al. Automatic centerline extraction of coronary arteries in coronary computed tomographic angiography //The international journal of cardiovascular imaging. 2012. T. 28. №. 4. C. 921-933.
- 11 Grady L. Fast, quality, segmentation of large volumes–isoperimetric distance trees //Computer Vision–ECCV 2006. Springer Berlin Heidelberg, 2006. C. 449-462.
- 12 Frangi A. F. et al. Multiscale vessel enhancement filtering //Medical Image Computing and Computer-Assisted Interventation—MICCAI'98. – Springer Berlin Heidelberg, 1998. – C. 130-137.
- 13 Pudney C. Distance-ordered homotopic thinning: a skeletonization algorithm for 3D digital images //Computer Vision and Image Understanding. 1998. T. 72. №. 3. C. 404-413.
- 14 Bertrand G., Malandain G. A new characterization of three-dimensional simple points
 //Pattern Recognition Letters. 1994. T. 15. №. 2. C. 169-175.
- 15 Duda R. O., Hart P. E. Use of the Hough transformation to detect lines and curves in pictures //Communications of the ACM. – 1972. – T. 15. – №. 1. – C. 11-15.

16 Tek H. et al. Automatic coronary tree modeling //The Insight Journal. – 2008.

2 Моделирование кровотока в коронарных сосудах с помощью методов одномерной гемодинамики.

2.1 Коронарный кровоток

Коронарное кровообращение — циркуляция крови по сосудам миокарда с целью снабжения тканей сердца кислородом и питательными веществами [17]. Артерии, лежащие на поверхности сердца, называются эпикардиальными. Они являются достаточно крупными сосудами, способными к саморегуляции. Течение крови в эпикардиальных артериях при некоторых допущениях можно описывать уравнениями Навье-Стокса [18]. Коронарные артерии, располагающиеся глубоко миокарде, В называют субэндокардиальными. Они меньше эпикардиальных И подвержены сильному воздействию со стороны тканей сердца.

Одной из главных особенностей коронарного кровотока является его особенно сильная зависимость от фазы сердечного цикла. В систолу увеличивается внутритканевое давление миокарда; открытие аортального клапана приводит к перекрытию устьев коронарных артерий снижает коронарный кровоток И ДО минимума. Внутримиокардиальное давление (давление в толще работающей сердечной мышцы) достигает 150 мм рт ст в систолу и практически отсутствует в диастолу [19]. С другой стороны, сокращение сосудов приводит к увеличению венозного возврата [20]. Просвет мелких артерий в систолу снижается в среднем на 60% [21]. Сопротивление периферической области сосудистого русла возрастает в несколько раз. В отдельных областях кровоток разворачивается в обратную сторону. Все перечисленные эффекты приводят к тому, что значительная часть кровотока через коронарные артерии происходит в диастолу.

Различают два основных ствола коронарного кровообращения — правую коронарную артерию и левую коронарную артерию (Рисунок 2.1). Обе начинаются у основания дуги аорты. Левая коронарная артерия разделяется на несколько крупных ветвей, питающих ткани левого сердца. Правая коронарная артерия и ее ветви снабжают кровью правое сердце. Внутримиокардиальное давление в тканях, окружающих левый желудочек, значительно выше, чем в правом сердце. Поэтому все вышеперечисленные эффекты выражены более заметно в ветвях левой коронарной артерии.



Рисунок 2.1 Коронарные сосуды [22]

Учет вышеперечисленных особенностей кровотока через коронарные сосуды является важным условием их моделирования.

2.2 Модель одномерного кровообращения

В качестве основы модели глобального кровотока предлагается использовать квазиодномерную нелинейную модель пульсирующего течения вязкой несжимаемой жидкости по эластичной трубке [23,24]. С помощью соответствующих граничных условий эта модель обобщается на случай пульсирующего течения по сети (дереву) эластичных трубок. Каждая ветвь такого дерева сопоставляется кровеносному сосуду, а узел сопоставляется бифуркации сосудов или сердцу.

Для каждого сосуда должны выполняться законы сохранения массы и импульса жидкости (крови), которые в данном случае предлагается записать в виде:

$$\frac{\partial S_k}{\partial t} + \frac{\partial (S_k u_k)}{\partial x} = \varphi_k(t, x, S_k, u_k)$$
(2.1)

$$\frac{\partial u_k}{\partial t} + \frac{\partial (u_k^2/2 + p_k/\rho)}{\partial x} = \psi_k(t, x, S_k, u_k)$$
(2.2)

где t — время; x — координата по длине сосуда, отсчитываемая от точки сопряжения с сосудами младших поколений; ρ — плотность крови (предполагается равной 1 г/см³); k — номер сосуда; $S_k(t,x)$ — площадь поперечного сечения сосуда; $u_k(t,x)$ — линейная скорость потока, осредненная по поперечному сечению; $p_k(t,x)$ — давление в сосуде, отсчитываемое от атмосферного; φ_k — приток или отток крови (предполагается равным нулю); ψ_k — внешние силы (сила вязкого трения).

Эластические свойства стенок сосуда могут быть описаны так называемым "уравнением состояния", которое определяет зависимость поперечного сечения сосуда от давления в этом сечении:

$$p_{k} - p_{*k} = \rho c_{k}^{2} f_{k} \left(S_{k} \right)$$
(2.3)

где c_k — жесткость сосуда (имеет размерность скорости); p_{*k} — давление в тканях, окружающих сосуд, например, плевральное давление, оказываемое бронхиальными трубками. В последующих численных экспериментах p_* будет использоваться для моделирования давления со стороны тканей миокарда.

В данной работе для всех сосудов используется следующий вид уравнения состояния:

$$f_{k}(S_{k}) = \begin{cases} \exp(S_{k}/S_{k}^{0}-1)-1, S_{k} > S_{k}^{0} \\ \ln(S_{k}/S_{k}^{0}), S_{k} \le S_{k}^{0} \end{cases}$$
(2.4)

где S_k^0 — площадь поперечного сечения сосуда в покое (при нулевых скоростях).

За счет изменения параметра c_k в модели реализован механизм миогенной ауторегуляции. Ауторегуляция — способность сосуда подстраиваться под изменения каких-либо внешних условий [29]. В данном случае сосуд увеличивает свою жесткость при возрастании среднего давления и уменьшает ее в случае его падения:

$$\frac{c_{new}}{c_{old}} = \left(\frac{\langle P_{new} \rangle}{\langle P_{old} \rangle}\right)^{\frac{1}{2}}.$$
(2.5)

Здесь давление вычисляется как среднее за сердечный цикл.

На входах в сосуды, соединенные с сердцем, в качестве краевых условий задан объемный расход крови:

$$u_{A}(t,0) \cdot S_{A}(t,0) = Q_{A}(t,0)$$
 (2.6)

В качестве функции $Q_A(t,0)$ был взят сердечный выброс человека в спокойном состоянии с периодом сердечного ритма 1.0 с (Рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 Поток на входе в аорту

На выходах из вен, соединенных с сердцем, пульсации кровотока практически отсутствуют, при этом их поперечные сечения остаются неизменными. При таких условиях кровоток в области впадения вен в предсердия с определенной степенью точности можно считать стационарным. Таким образом, в этих точках в качестве граничного условия может быть задано давление, значение которого определяется из расчетов с использованием модели сердца [23]. В данной работе это давление предполагается постоянным и равным 8 мм рт ст.

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

$$p_k(t,x) - p^L(t) = \varepsilon_k R_k^L Q_k(t,x), \ k = k_1, k_2, \dots, k_M$$
(2.7)

Считается также, что в областях бифуркаций сосудов отсутствует как приток, так и потери крови, что может быть выражено как:

$$\sum_{k=k_1,\dots,k_M} \varepsilon_k Q_k(t,x) = \sum_{k=k_1,\dots,k_M} \varepsilon_k u_k S_k = 0$$
(2.8)

Здесь R_k^L — означает гидродинамическое сопротивление для *k*-го сосуда в области бифуркации с индексом *L*. При этом, для сосудов входящих в область бифуркации $\varepsilon_k = 1$, $x = X_k$ (выход из сосуда), в то время как для сосудов исходящих из этой области $\varepsilon_k = -1$, $x_k = 0$ (вход в сосуд).

Гидродинамическое сопротивление сосуда R_k^L используется для моделирования увеличения сопротивления коронарного русла в период систолы. Величина возрастания сопротивления была определена с использованием клинических данных [32].

В силу больших градиентов давлений и скачкообразных изменений параметров для численного расчета системы уравнений, во внутренних точках сосудов потребовалась реализация достаточно устойчивого численного метода. В качестве такого метода была выбрана наименее осциллирующая сеточно-характеристическая схема 2-го порядка точности [30].

2.2.1 Жесткость коронарных артерий

Параметр c_k можно трактовать как скорость распространения малых возмущений при нулевом давлении. Этот факт позволяет нам выбирать значения c_k из различных работ по измерению скорости пульсовых волн в сосудах человека [25,26]. Высокое значение c_k соответствует жесткой стенке сосуда, низкое — эластичной и легко растягивающейся.

Скорость пульсовой волны является одним из индексов, характеризующих упругие свойства сосудов [38]. Отметим, что скорость пульсовой волны можно связать с таким распространенным параметром, как растяжимость сосудистого русла [27,28] и модуля упругости [39].

Отметим, что в силу различных морфологических изменений артериальная жесткость сильно меняется и зависит от таких факторов как возраст и пол. А именно, коронарные артерии с возрастом становятся менее податливыми, т.е. жесткость артерий увеличивается. Рисунок 2-3 демонстрирует графики изменения упругого модуля левой и правой коронарных артерий, согласно которым жесткость артерий с возрастом увеличивается независимо от пола. Однако, графики изменения артериальной жесткости имеют выраженные гендерные различия: в среднем и для левой, и для правой коронарных артерий жесткость у женщин начинает увеличиваться на 10 лет позже, чем у мужчин (сравнение групп V и VI); в то же время, у мужчин и женщин тренды упругих свойств левой и правой коронарных артерий существенно различаются.



Рисунок 2.3 Величина окружного модуля упругости E₂ левой и правой коронарных артерий в зависимости от возраста и пола (взято из [39]). Возрастные группы: I – 0-1 лет; II – 1-7 лет; III – 8-19 лет; IV – 20-39 лет; V – 40-59 лет; VI – 60-80 лет.

Нам не известны работы, в которых напрямую исследуется зависимость упругих свойств артерий от индекса массы тела или избыточного веса. Существуют работы в которых статистически доказывается связь между объемом перикардиального жира с кальцификацией коронарных сосудов; также показывается корреляция объема перикардиального жира с индексом массы тела [40]. Учет этих и других аналогичных работ позволит на следующих этапах повысить степень индивидуализированности настройки моделей в зависимости от значений двух параметров (при их наличии в истории болезни): индекс массы тела и/или объем перикардиального жира.

Согласно результатам работы [41], у людей с гипергликемией жесткость стенок коронарных сосудов выше, чем у людей без гипергликемии. А именно, растяжимость для людей без гипергликемии равна (10.6 ± 4.4) х 10³ kPa⁻¹ (40-52 лет) и (7.0 ± 2.5) х 10³ kPa⁻¹ (52-75 лет); для людей с гипергликемией; $(7.9 \pm 5.8) \times 10^3 \text{ kPa}^{-1}$ (40-49 лет) и $(7.2 \pm 3.4) \times 10^{-1}$ 10³ kPa⁻¹ (49-75 лет). Выводы о влиянии гипергликемии на механические свойства коронарных сосудов без гендерной дифференциации в данной работе могут быть спорными. Тем не менее они также могут будут использованы для повышения адекватности модели. В работе о влиянии диабета на жесткости сонной артерии и брюшной аорты [42] было показано, что жесткость артерий сильно зависит от пола. Этот показатель коррелирует с эластическими свойствами всех артерий. В случае мужчин, нет статистической разницы между жесткостями стенок артерий для здоровых и диабетиков. В то время, как у женщин с диабетом стенки артерий жестче, чем у здоровых. В работе [41] нет четкого разделения при анализе результатов между мужчинами и женщинами. Видимо это является одной из причин больших разбросов (более 70 %) в полученных результатах для группы с гипергликемией, поскольку группа из 19 человек включала в себя 12 мужчин и 7 женщин.

Работ, посвященных количественным исследованиям влияния курения на упругие свойства стенок сосудов напрямую, найдено не было. Однако, есть работы, посвященные исследованию зависимости развития коронарного атеросклероза при курении [43], что может являться косвенным показателем для уточнения значений жесткости стенок сосудов.

Таким образом, можно заключить, что жесткость сосудов сильно зависит от пола и возраста. В отчетном периоде при проведении численных исследований мы опирались на данные, представленные в литературе для молодых мужчин (возраст 23-35 лет).

Приведенный выше обзор данных и их анализ позволяет на следующих этапах проекта более точно учитывать индивидуальные характеристики пациентов, комплексно основываясь сразу на серии показателей, в том числе возраст, пол, наличие системных заболеваний. База данных таких зависимостей при необходимости будет расширяться в первую очередь в соответствии с особенностями пациентов, для которых будут предоставлены данные медицинскими экспертами проекта.

2.3 Расчеты на сети коронарных сосудов, построенной с помощью анатомических данных.

Для предварительных расчетов и отладки методов подбора параметров использовалась сеть сосудов (Рисунок 2.4), построенная на основе анатомически корректной базы данных [31]. Упор был сделан на коронарных сосудах, остальная часть большого круга кровообращения упрощена для ускорения расчетов и облегчения подбора параметров.

Построение одномерной сети сосудов производилось с помощью алгоритмов сегментации и скелетонизации, описанных в первой главе. Это позволило получить сеть сосудов с известными длинами и диаметрами. Значения дополнительных параметров, отвечающих за эластичность сосудов и гидродинамическое сопротивления, подбирались исходя из данных об измерениях скорости пульсовой волны [25,26,27], а также из соображений соответствия характерных скоростей кровотока и давлений, рассчитываемых моделью, данным из книг по физиологии [17] и измерениям на людях с помощью допплерометрии и других методов [33, 34].

Значения параметра c_k , отвечающего за эластичность сосудов, для коронарного русла подбирались в соответствии с данными об измерении скорости пульсовых волн в рассматриваемой области [26]. Для ветвей левой коронарной артерии было взято значение 1200 см/с, для ветвей правой — 950 см/с.

Во время систолы гидродинамическое сопротивление всех коронарных сосудов левой стороны увеличивалось на 300%, правой — на 200%. Значения для левой коронарной артерии и ее ветвей были взяты из клинических исследований [28], для правой было взято пониженное возрастание сопротивления, конкретное значение которого подбиралось до соответствия рассчитанных полей скоростей и давлений известным данным.

Сеть вен полагалась симметричной артериям и соединялась с ней через терминальные сосуды. Отличие вен от артерий в рамках модели состояло в пониженной жесткости вен и увеличенном в полтора раза диаметре сосудов.



Рисунок 2.4 Сеть сосудов. Графики: сверху вниз - давление в аорте, поток крови в левой коронарной артерии, поток крови в правой коронарной артерии; слева - данные из медицинской литературы [35], справа - результаты численных расчетов

Для моделирования эффекта сжатия мелких сосудов тканями миокарда ко всем терминальным артериям и венам во время систолы прикладывалось скачкообразное внешнее давление величиной в 150 мм рт. ст. для ветвей левой коронарной артерии и 60 мм рт. ст. для ветвей правой. Значения взяты из медицинской литературы [19], а также исходя из величин кровяного давления в левом и правом желудочках во время систолы.

Результаты расчета потока крови в правой и левой коронарных артериях (Рисунок 2.4) показывают хорошее качественное сходство с данными из медицинской литературы. Значительная часть кровотока приходится на диастолу, в правой коронарной артерии этот эффект выражен слабее. Количественно отличия в значениях потоков (максимальное

значение в середине систолы, пиковое значение после окончания систолы) не превышают 20%.

Следует отметить, что результаты измерений величин потока крови или скорости сильно разнятся от одного источника к другому (Рисунок 2.5). Кроме того, результаты измерений могут отличаться в зависимости от испытуемого (Рисунок 2.6). Тестируемая модель калибровалась в соответствии с данными из медицинских учебников [17, 35].



Рисунок 2.5 Поток крови в левой и правой коронарных артериях согласно [36] (сверху) и согласно [35] (снизу).



Рисунок 2.6 Измерения скорости кровотока у двух испытуемых в левой коронарной артерии (взято из [32])

2.4 Проведение гемодинамических расчетов на сетях, полученных с использованием данных пациентов.

2.4.1 Коронарная сеть из восьми сосудов.

Одномерная сеть коронарных сосудов, полученная с использованием алгоритмов сегментации и скелетонизации из анонимизированных данных КТ реального пациента, была использована для проведения гемодинамических расчетов. В качестве сети большого круга кровообращения была взята сеть из пункта 2.3. Коронарная сеть была заменена на сеть, полученную из данных пациента (Рисунок 2.7). Всего выделено 8 сосудов, 3 из них относятся к ветвям правой коронарной артерии, 5 — к левой.

Результаты расчетов показывают хорошее качественное и количественное соответствие данным из медицинской литературы. Наибольшие расхождения приходятся на диастолическую фазу. Резкое падение потока крови после достижения пика отчасти обусловлено недостаточно точной симуляцией граничных условий на сердце.

Моделирование позволяет изучить поведение трудноизмеряемых параметров в малых терминальных артериях. На Рисунок 2.8 представлена зависимость площади поперечного сечения сосуда от времени. Видно, что во время систолы сосуд сжимается, а во время диастолы — расширяется. Подобное поведение не свойственно каким-либо сосудам кроме коронарных.


Рисунок 2.7 Сеть с коронарными сосудами (8 коронарных артерий), построенная на основе данных КТ. Графики: сверху — поток крови через левую коронарную артерию, снизу — поток крови через правую коронарную артерию; сплошная линия — результаты расчетов, пунктир — данные из [37]. Точка А — терминальная артерия.





2.4.2 Коронарная сеть из двадцати двух сосудов.

Аналогично разделу 2.4.1, была построена одномерная сеть коронарных сосудов, полученная с использованием алгоритмов сегментации и скелетонизации из данных КТ реального пациента. Сеть включает в себя 22 сосуда, из них 5 относится к ветвям левой коронарной артерии, 17 — к правой. Результаты расчета потоков крови через правую и левую коронарные артерии приведены на рисунке 2-9.



Рисунок 2.9 Сеть с коронарными сосудами (22 коронарных артерии), построенными на основе данных КТ. Графики: сверху — поток крови через левую коронарную артерию, снизу — поток крови через правую коронарную артерию; сплошная линия — результаты расчетов, пунктир — данные из [37].

По сравнению с предыдущим случаем (Рисунок 2.7) сильно увеличен поток через левую коронарную артерию и снижен через правую. Подобные различия могут быть вызваны индивидуальными особенностями пациента.

2.4.3 Анализ полученных результатов

Коронарный кровоток имеет существенные отличия от кровотока в других крупных и средних сосудах организма человека. Имеющиеся литературные данные позволяют получить представление об этих особенностях. Наблюдается весьма заметная вариабельность гемодинамических показателей, приведенных в разных источниках, что в том числе, отражено и в данном отчете. Результаты проведенных вычислительных экспериментов качественно и количественно сопоставимы с данными, приведенными в литературе. При этом также наблюдается существенная вариабельность.

Расхождения между различными медицинскими источниками ожидаемы и объясняются в первую очередь индивидуальными анатомическими и физиологическими особенностями у различных испытуемых индивидуумов. Причем отличия проявляются не только между разными индивидуумами, но и у одного индивидуума в зависимости от различных факторов: писхоэмоционального состояния, физиологических условий, времени суток, предшествующей физической активности, активности метаболических и патологических процессов в организме и др. Также существенную роль оказывает точность измерений, которая при таких исследованиях сильно зависит от уровня подготовки оператора, условий подготовки пациента к исследованию и условий проведения исследования. Существенное влияние оказывает и конкретная задача медицинского исследования.

Расхождения клинических гемодинамических показателей и показателей, полученных в данной работе при помощи математического моделирования, объясняются неполными данными о структуре сосудистой сети. В расчетах использовалась лишь часть структурно-анатомической информации о коронарных артериях, полученная путем обработки данных доступных после проведения компьютерной томографии. Предложен алгоритм структурно-анатомической реконструкции коронарных вен в предположении об их подобии структуре артерий. Индивидуальные функциональные (эластичность стенок, сопротивления узловых точек) и гемодинамические параметры (скорости, давления, объемный кровоток в аорте и коронарном русле) для имеющихся анатомических данных (КТ) отсутствовали. В результате, при проведении всех расчетов использовались одинаковые физиологически корректные граничные условия, а сравнения профилей гемодинамических параметров проводились с данными, приведенными в литературе.

Методически целью гемодинамического моделирования коронарного кровотока в данной работе не являлось точное воспроизведение гемодинамических показателей. В

39

принципе это возможно при определенном наборе функциональных параметров и подборе соответствующих граничных условий. Однако, клиническое определение таких показателей у конкретного пациента, как правило, затруднено или невозможно. Практически применимая медицинских исследованиях модель должна позволять выделение принципиальных индивидуальных отличий в кровотоке, которые и являются основой для экспертного заключения о необходимости проведения эндоваскулярного хирургического вмешательства, его типе и локализации. Именно этой функциональностью и обладает методика численного моделирования коронарного кровотока, разработанная в данной работе.

2.4.4 Выводы

Учитывая анализ расхождений, приведенный в предыдущем разделе, можно заключить, что разработанная методика индивидуализированного численного моделирования кровотока в коронарных сосудах является вполне удовлетворительной. Она позволяет выделять персональные особенности коронарного кровотока пациента и может в дальнейшем использоваться для оценки показателя регионарного резерва кровотока у конкретного пациента, что является одной из планируемых задач на следующем этапе проекта.

Повышение прикладной ценности работы может быть достигнуто путем разработки совместно с экспертами из области медицины и физиологии методов определения у конкретного пациента как можно большего числа параметров, входящих в модель или косвенно с ними связанных. Это позволит повысить качество вычислительной оценки и, соответственно, степень обоснованности экспертного заключения и рекомендаций о необходимости проведения консервативного лечения. Основным требованием к таким методам является их доступность для медицинских центров Российской Федерации. Этот вопрос так же будет прорабатываться на следующем этапе проекта.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

17 Физиология человека: учебник для вузов: в 2 ч. / под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. — М.: Издательство Мир, 1996.— Ч.2.

- 18 Lee J., Smith N. P. The multi-scale modelling of coronary blood flow //Annals of biomedical engineering. – 2012. – T. 40. – №. 11. – C. 2399-2413.
- 19 Mihailescu L. S., Abel F. L. Intramyocardial pressure gradients in working and nonworking isolated cat hearts //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 1994. – T. 35. – №. 3. – C. H1233.
- 20 Canty Jr J. M., Brooks A. Phasic volumetric coronary venous outflow patterns in conscious dogs //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.
 1990. T. 258. №. 5. C. H1457-H1463.
- 21 Vis M.A. et al. Effect of ventricular contraction, pressure, and wall stretch on vessels at different locations in the wall // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. – 1997. – T. 272. – №. 6. – C. H2963-H2975.
- 22 Gray H., Standring S. Gray's anatomy: the anatomical basis of clinical practice. Elsevier/Churchill Livingstone, 2008.
- 23 Симаков С.С., Холодов А.С., Евдокимов А.В. Методы расчета глобального кровотока в организме человека с использованием гетерогенных вычислительных моделей // В кн.: Медицина в зеркале информатики. – М.: Наука, 2008. – С. 124-170
- 24 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. – T. 28. – №. 5. – C. 485-504.
- 25 Sala E. R. et al. The Continuum of pulse wave velocity from young elite athletes to uncontrolled older patients with resistant hypertension: Pp. 19.216 //Journal of Hypertension. – 2010. – T. 28. – C. e313.
- 26 Aguado-Sierra J. et al. Arterial pulse wave velocity in coronary arteries //Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06. 28th Annual International Conference of the IEEE. – IEEE, 2006. – C. 867-870.
- 27 Zheng D., Murray A. Non-invasive quantification of peripheral arterial volume distensibility and its non-linear relationship with arterial pressure //Journal of biomechanics. 2009. T. 42. № 8. C. 1032-1037.
- 28 Alva F. et al. Structural and dynamic changes in the elastic arteries due to arterial hypertension and hypercholesterolemia //Clinical cardiology. 1993. T. 16. №. 8. C. 614-618.

- 29 Johnson P. C. Autoregulation of blood flow //Circulation research. 1986. T. 59. –
 № 5. C. 483-495.
- 30 Сеточно-характеристические численные методы / К.М. Магометов, А.С. Холодов, — М.: Наука, 1988, 287 с.
- 31 Plasticboy Pictures CC, 2009, http://www.plasticboy.co.uk/store/.
- 32 Gamilov T. et al. Patient specific haemodynamic modeling after occlusion treatment in leg //Mathematical Modelling of Natural Phenomena. – 2014. – T. 9. – №. 06. – C. 85-97.
- 33 Azhim A., Kinouchi Y. Arterial blood velocity measurement by portable wireless system for healthcare evaluation: the related effects and significant reference data //Recent Advances in Biomedical Engineering. Intech. – 2009. – T. 9. – C. 978-953.
- 34 Gabe I. T. et al. Measurement of instantaneous blood flow velocity and pressure in conscious man with a catheter-tip velocity probe //Circulation. 1969. T. 40. №.
 5. C. 603-614.
- 35 van Wolferen S. A. et al. Right coronary artery flow impairment in patients with pulmonary hypertension //European heart journal. 2007. doi:10.1093/eurheartj/ehm567
- 36 Johnson K., Sharma P., Oshinski J. Coronary artery flow measurement using navigator echo gated phase contrast magnetic resonance velocity mapping at 3.0 T //Journal of biomechanics. – 2008. – T. 41. – №. 3. – C. 595-602.
- 37 Berne R. M., Levy M. N. Principles of physiology.4th ed. St Louis: Elsevier Mosby. 2006.
- 38 Mackenzie I. S., Wilkinson I. B., Cockcroft J. R. Assessment of arterial stiffness in clinical practice //Qjm. – 2002. – T. 95. – №. 2. – C. 67-74.
- 39 Ozolanta I. et al. Changes in the mechanical properties, biochemical contents and wall structure of the human coronary arteries with age and sex //Medical engineering & physics. 1998. T. 20. №. 7. C. 523-533.
- 40 Rosito G. A. et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample the Framingham heart study //Circulation. 2008. T. 117. №. 5. C. 605-613.

- 41 Tajaddini A. et al. Impact of age and hyperglycemia on the mechanical behavior of intact human coronary arteries: an ex vivo intravascular ultrasound study //American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2005. T. 288. №. 1. C. H250-H255.
- 42 Länne T. et al. Increased arterial stiffness in women, but not in men, with IDDM //Diabetologia. 1995. T. 38. №. 9. C. 1082-1089.
- 43 Velican C., Velican D. Progression of coronary atherosclerosis from adolescents to mature adults //Atherosclerosis. 1983. T. 47. №. 2. C. 131-144.

3 Численное моделирование трехмерного кровотока в трехмерных областях, заданных сегментированием КТ/МРТ снимков.

В рамках данной части проекта течение крови моделируется как трехмерное течение несжимаемой вязкой жидкости в областях как с жесткими, так и с подвижными эластичными стенками. Течение жидкости описывается уравнениями Навье-Стокса механики сплошной среды:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \nu \Delta \mathbf{u} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla \mathbf{p} &= \mathbf{f} \quad \mathbb{B} \quad \Omega \times [0, \mathbf{T}], \\
& \text{div } \mathbf{u} = \mathbf{0} \quad \mathbb{B} \,\Omega \times [0, \mathbf{T}], \\
& \mathbf{u} = \mathbf{g} \quad \mathbb{H} \mathbf{a} \,\Gamma_{\text{in}} \times [0, \mathbf{T}], \\
& \mathbf{u} = \mathbf{0} \quad \mathbb{H} \mathbf{a} \,\Gamma_{\text{W}} \times [0, \mathbf{T}], \\
& -\nu \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{n}} + \mathbf{p} \mathbf{n} = \mathbf{h} \quad \mathbb{H} \mathbf{a} \,\Gamma_{\text{out}} \times [0, \mathbf{T}].
\end{aligned}$$
(3.1)

Здесь $\mathbf{u}(\mathbf{x},t)$ – скорость кровотока в точке пространства \mathbf{x} и момент времени t, p – давление. Ω – расчетная область, $\Gamma_{in}, \Gamma_W, \Gamma_{out}$ – части границы расчетной области сосуда, схематично обозначенные на Рисунок 3.1. В зависимости от физиологической функции на различных частях границы ставятся подходящие краевые условия. На данном этапе проекта мы считаем стенки сосудов неподвижными, что является допущением, необходимым для отладки методов расчетов динамики жидкости. Хотя для многих ситуаций данное допущение не приводит к значительным погрешностям, на следующих этапах проекта оно будет снято и уравнения динамики жидкости будут численно решаться совместно с уравнениями теории упругости для учета деформации эластичных стенок сосудов.



Рисунок 3.1 Обозначение границ расчетной области на примере части сосуда с бифуркацией.

Для численного решения систему дифференциальных уравнений необходимо свести к последовательности алгебраических уравнений (уравнений, заданных в

конечномерных пространствах). При этом последовательность алгебраических уравнений должна аппроксимировать дифференциальную задачу в определенном смысле и сохранять физически значимые свойства модели. В приложении к моделированию кровотока особенно важны правильный баланс энергии и сохранение массы. Для построения дискретной задачи участниками проекта используется метод конечных элементов, как один из наиболее точных и математически обоснованных. Формулировка метода стандартна и не приводится в отчете, а детали можно найти в литературе, приведенной ниже (см. п. 3.1.1). Для дискретизации по времени используется полунеявная схема второго порядка:

$$\begin{split} \frac{1}{2\Delta t}(3u^{n+1} - 4u^n + u^{n-1}) &- \nu \Delta u^{n+1} + (2u^n - u^{n-1}) \nabla u^{n+1} + \nabla p^{n+1} = f^{n+1}, \\ & \text{div } u^{n+1} = 0, \\ & u^{n+1}|_{\Gamma_{\text{in}}} = g^{n+1}, \\ & u^{n+1}|_{\Gamma_0} = 0, \\ & \left(-\nu \frac{\partial u^{n+1}}{\partial n} + p^{n+1}n\right)|_{\Gamma_{\text{out}}} = h^{n+1}. \end{split}$$
(3.2)

В отличие от, возможно, более доступных с точки зрения вычислительной сложности методов расщепления данная схема правильно воспроизводит баланс энергии и сохранение массы на дискретном уровне, что особенно важно с точки зрения моделирования кровотока в эластичных сосудах.

3.1 Верификация используемых алгоритмов

3.1.1 Используемые алгоритмы

В рамках первого этапа проекта течение крови моделируется как трехмерное течение несжимаемой вязкой жидкости в областях с жесткими границами. Все трехмерные расчеты реализуются с помощью открытого пакета ANI3D [44], разработанного К.Н.Липниковым и сотрудниками ИВМ РАН. В целях численного решения уравнений Навье-Стокса производится дискретизация методом конечных элементов (P2-P1 элементы Тейлора-Худа для скоростей и давлений соответственно). После стандартных процедур линеаризации возникают большие системы линейных алгебраических уравнений (до 1 млн. неизвестных и более). Ранее для решения возникающих систем уравнений были использованы хорошо зарекомендовавшие себя для определенного класса задач методы на подпространствах Крылова с блочными переобуславливателями специального вида [45]. Однако, проведенные эксперименты

45

показали, что для ряда физиологически значимых режимов течения этот метод не обеспечивает сходимость к решению, либо возникает необходимость использования слишком маленького шага по времени (намного меньше, чем продиктовано физикой процесса), что делает практически невозможным моделирование кровотока на больших временных интервалах или в реальном времени. Для разрешения описанной выше проблемы участниками проекта был рассмотрен переобуславливатель на основе приближенной факторизации матрицы системы уравнений ILU2. А именно, для матрицы несимметричной незнакоопределенной матрицы А строится неточная факторизация вида

$$A \sim LU + LR_2 + R_1U$$

где L, U –нижне- и верхне-треугольные матрицы, а R_1 , R_2 – строго нижне- и верхнетреугольные матрицы. Точность факторизации регулируется двумя параметрами τ_1 и τ_2 . Точность можно характеризовать матрицей ошибки S= A – (LU + LR₂ + R₁U) и заполнением матриц R₁ и R₂. Данный метод обычно применяется в расчетах, где возникают эллиптические задачи. Участниками проекта метод впервые был перенесен на незнакоопределенные матрицы, возникающие при моделировании течений несжимаемых жидкостей, в частности, крови.

Таким образом, ANI3D. разработанного В рамках открытого пакета К.Н.Липниковым и сотрудниками ИВМ РАН, для решения уравнений Навье-Стокса был реализован метод бисопряженных градиентов с ILU2 переобуславливателем. При этом была предложена модификация переобуславливателя путем добавления специального слагаемого, который можно интерпретировать как анизотропную диффузию. Данная модификация была выявлена как необходимая при моделировании течений крови при достаточно больших числах Рейнольдса. Течения с большим числом Рейнольдса возникают в сердце и крупных сосудах. Далее более подробно описывается численная верификация и математическое исследование нового метода.

3.1.2 Тестирование на задачах с известным аналитическим решением

Течения крови в сосудах, как правило, нельзя точно описать с помощью аналитических методов. Однако проверка точности подхода на задачах с известными аналитическими решениями, которые являются прототипами физиологически реализуемых течений, есть важная составная часть проверки точности и вычислительной эффективности алгоритмов.

46

3.1.2.1 Течение жидкости в трубе

Данная задача является прототипом течения крови в прямом сосуде без бифуркаций, паталогий и имплантов.

Верификация метода была проведена на задаче, моделирующей течение Пуазейля в трехмерном цилиндре (Рисунок 3.2). Аналитическое описание такого течения и геометрия области даны в работе [45]. Было обнаружено, что при уменьшении размеров тетраэдров примерно в 2 раза и уменьшении шага по времени в 2 раза точность разбиения конечноэлементного решения увеличивается в 4 раза в соответствующих нормах, см. Таблица 3. Это соответствует теоретически оптимальной для данного подхода сходимости второго порядка. Оптимальная сходимость сохраняется в диапазоне чисел Рейнольдса от 1 до 1000, что соответствует течениям крови в сосудах различного диаметра (от капилляров до крупных артерий), и позволяет участникам проекта выбранного рассчитывать применимость моделирования на подхода ДЛЯ гемодинамических задач при различных физиологических масштабах.



Рисунок 3.2 Трехмерная область прямого сосуда (трубки).

Сетка	Шаг по	Коэффециент	L2 норма	Н1 норма
	времени	Вязкости	ошибки	ошибки
			давления	скорости
Cyl-1	0.1	0.1	1.4366	0.7029
Cyl-8	0.05	0.1	0.2221	0.1774
Cyl-64	0.025	0.1	0.0361	0.0427
Cyl-1	0.1	0.01	1.2177	1.6708
Cyl-8	0.05	0.01	0.1756	0.4430
Cyl-64	0.025	0.01	0.0262	0.1101
Cyl-1	0.1	0.001	1.1185	3.3464
Cyl-8	0.05	0.001	0.1510	0.8260
Cyl-64	0.025	0.001	0.0204	0.2089

Таблица 3 Погрешность численного решения по сравнению с аналитическим при расчете течения Пуазейля в трубе. Cyl-1 обозначает наиболее крупную сетку. При переходе к более мелкой каждый тетраэдр разбиения делится на 8 подтетраэдров.

3.1.2.2 Тест Эшера-Стейнмана

Данный тест представляет трехмерный аналог течения Бельтрами [46]. Течение жидкости имеет вихревую сложную структуру, подобную той, что можно ожидать в течении крови позади импланта (такого как кава-фильтр), а также внутри и на выходе из сердца. В отличие от предыдущего теста, аналитическое решение не является квадратичной функцией (сложный характер течения иллюстрируется на Рисунке 3.3), а следовательно, не может быть точно приближено P2-P1 элементами. Сходимость численного решения к аналитическому исследовалось при различных числах Рейнольдса (Таблица 4, Таблица 5).

Вязкость	Mesh 0,	Mesh 1,	Mesh 2,	Mesh 3,
	$\Delta t = 0.01$	$\Delta t = 0.005$	$\Delta t = 0.0025$	$\Delta t = 0.00125$
0.033	1.904	1.011	0.290	0.068
0.01	2.913	1.882	0.689	0.192
0.003	3.828	2.916	1.299	0.435
0.0009	4.344	3.808	2.037	0.806
0.00027	4.544	4.302	2.700	1.282

Таблица 4 H_1 норма погрешности скорости в тесте Эшера-Стейнмана при t=0.1 (в сетках Mesh 0, Mesh 1, Mesh 2, Mesh 3 построено 218, 1744, 13952, 111616 тетраэдров соответственно)

Вязкость	Mesh 0,	Mesh 1,	Mesh 2,	Mesh 3,
	•			

	$\Delta t = 0.01$	$\Delta t = 0.005$	$\Delta t = 0.0025$	$\Delta t = 0.00125$
0.033	0.295	0.095	0.022	0.005
0.01	0.319	0.102	0.025	0.006
0.003	0.327	0.107	0.028	0.006
0.0009	0.331	0.111	0.030	0.007
0.00027	0.332	0.114	0.032	0.008

Таблица 5 L₂ норма погрешности в давлении в тесте Эшера-Стейнмана при t=0.1

Результаты показывают оптимальный порядок сходимости, начиная с сеток размера, обеспечивающего значение сеточного числа Рейнольдса меньше 1. Также нами была обнаружена необходимость добавления специальной стабилизации в задачу, которая усиливает условие несжимаемости на дискретном уровне (закон сохранения массы жидкости), при моделировании течения с умеренными и большими числами Рейнольдса. Метод имеет название grad-div стабилизации [49] и ранее не применялся в расчетах течений крови. Благодаря этому методу мы ожидаем существенную экономию вычислительных ресурсов, что позволит приблизиться к цели моделирования кровотока в реальном времени.





Рисунок 3.3 Распределение давления (слева) и визулизация части изоповерхностей функции тока, изолиний и контура скорости (справа) в тесте Эшера-Стейнмана.

3.1.2.3 Тест Шафера-Турека

В задачи проекта входит моделирование кровотока для конкретного пациента в сосудах с имплантами. Если имплантом является кава-фильтр, то течение позади него имеет вихревую структуру, характерную для течений после обтекаемых объектов. Качество численного метода в этом случае, а также точность расчета физиологически значимых сил, действующих на кава-фильтр, хорошо оценивается с помощью теста Шафера-Турека (Рисунок 3.4) [50]. В данной работе приведено описание задачи обтекания цилиндра, а также референтные значения для коэффициента сопротивления, испытываемого препятствием. В рамках проекта нами было проверено, что коэффициент

сопротивления, полученный при расчете задачи предложенным нами методом, а также перепад давления до и после препятствия попадают в интервал референтных значений (Таблица 6).

Сетка	Шаг по времени	CDrag _{max}	DeltaP при t=8
Mesh 1 (35 тыс. тетр.)	0.2	3.2909	-0.108
Mesh 2 (64 тыс. тетр.)	0.1	3.3122	-0.106
Интервал референтных		[3.2, 3.3]	[-0.11, -0.09]
значений из [51]			
Референтное значение из		3.298	
[48]			

Таблица 6 Результаты расчетов теста Шафера-Турека.

Следовательно, численное решение хорошо приближает реальное. Таким образом, результаты позволяют рассчитывать на то, что разрабатываемый подход к моделированию кровотока позволит оценивать силы действующие на имплант и воздействие импланта на кровоток. Данная информация важна при оценке рисков связанных с установной импланта конкретному пациенту.



Рисунок 3.4 Форма расчетной области теста Шафера-Турека (слева). Распределение х-компоненты скорости в продольном сечении расчетной области (справа).

3.1.3 Исследование эффективности алгоритма в приложении к расчету кровотока

После успешного прохождения тестов на задачах с известным решением и бенчмарках мы перешли к расчету кровотока в двух областях (Рисунок 3.5). В первом случае моделировалось течение крови в прямой трубке (диаметр равен 2 см), а во втором случае в сосудистой бифуркации (диаметр на входе около 0.2 см). В обоих задачах временной профиль осредненной скорости по сечению сосуда имел форму синуса. Максимальная скорость кровотока, задаваемая на входе в сосуд была близка к максимально допустимым значениям скорости для течения крови (100 см/с и 90см/с в первом и втором тесте соответственно). Участниками проекта были найдены значения параметров τ_1 и τ_2 построения ILU2 переобуславливателя на каждом шаге по времени,

такие что итерации устойчиво сходились к решениям систем линейных алгебраических уравнений.

Наиболее сложные для численного решения линейные системы были обнаружены в середине цикла (t=0.5), когда скорость кровотока была максимальной, а также в конце цикла (t=0.8), когда происходит максимальное торможение скорости входного потока. Некоторые результаты приведены в Таблица 7, где для второго теста на сетке из 14 тысяч тетраэдров показано поведение итерационного метода при изменении порогов τ_1 и τ_2 в построении ILU2 переобуславливателя. В качестве критерия остановки линейных итераций было выбрано уменьшение второй нормы невязки в 10⁻¹⁰ раз относительно второй нормы правой части. Общая размерность линейной системы составляла N=78466, при этом количество ненулевых элементов в матрицах было равно 1469124 (примерно 18.7 ненулевых элементов в строке). Из результатов, представленных в таблице, следует, что с уменьшением порогов наблюдается монотонное уменьшение количества итераций BiCGStab (столбец iter при t=0.4), но при этом происходит возрастание относительной плотности заполнения ILU переобуславливателя (столбец dens), а также общий объем занимаемой памяти GB (который при грубых порогах является почти постоянным) в момент максимальных значений скорости (t=0.5). Так же происходит изменение количества модификаций ведущих элементов при построении ILU2 переобуславливателя в критические моменты времени t=0.5 и t=0.8 (столбцы pm). На других интервалах сердечного цикла модификаций не требовалось.

τ_1	τ_2	t=0.4 iter	t=0.5 dens	t=0.5 GB	t=0.5 pm	t=0.8 pm	it mean	it time
1.0e-1	1.0e-2	77	0.7	0.6	20	49	197	5.1
9.0e-2	1.0e-2	59	1	0.6	32	76	180	4.8
8.0e-2	1.0e-2	49	1	0.6	6	26	59	2.2
7.0e-2	1.0e-2	41	1	0.6	1	8	63	2.6
6.0e-2	1.0e-2	37	1	0.6	0	7	54	2.5
5.0e-2	1.0e-2	29	1	0.6	12	3	147	5.3
4.0e-2	1.0e-2	23	2	0.6	54	2	153	6.0
3.0e-2	1.0e-2	19	2	0.6	74	4	51	3.5
2.0e-2	1.0e-2	16	3	0.6	39	4	37	3.6
1.5e-2	1.0e-2	14	5	0.6	22	5	69	5.7
1.0e-2	1.0e-2	13	6	0.6	31	4	16	3.3
1.0e-2	7.0e-3	11	6	0.6	29	6	20	4.6
1.0e-2	1.0e-3	8	6	1.5	0	0	12	11.2
1.0e-2	1.0e-4	9	6	3.5	0	0	10	26.5

Таблица 7 Характеристики решения метода линейных систем в зависимости от порогов ILU2 разложения.

В таблице показаны также данные по среднему количеству линейных итераций и среднему времени решения линейных систем, необходимых на каждом шаге по времени.

Основной вывод из результатов данных тестов заключается в том, что использование значений $\tau_1 = \tau_2 = 0.01$ показало надежные и устойчивые результаты, а оптимальным по времени вычислений оказалось разложение ILU2 с близкими значениями параметров ($\tau_1 = 0.08, \tau_2 = 0.01$). Участники проекта ожидают, что данные наборы параметров для ILU2 переобуславливателя обеспечат устойчивые и эффективные итерации для решения систем линейных алгебраических уравнений, возникающих в различных задачах гемодинамики.

В ходе проведенных исследований было также установлено, как эти параметры зависят от физиологических характеристик задачи, таких как вязкость жидкости и скорость кровотока. Например, при уменьшении вязкости, а также при увеличении скорости получаются более сложные для решения системы линейных уравнений, поэтому следует брать более низкие пороги τ_1 и τ_2 .

Помимо описанных выше результатов, участниками проекта была обнаружена необходимость модификации переобуславливателя путем добавления специального слагаемого, который можно интерпретировать как анизотропную диффузию. Было установлено, что решение задачи в области с бифуркацией накладывает ограничение на шаг по времени, при котором итерационный метод сходится; так, при параметрах модели, соответствующих течению крови в крупной артерии, итерации устойчиво сходятся начиная с шага по времени, равном примерно 1/20 сердечного цикла. Данное условие на шаг по времени, впрочем, не является слишком ограничительным.



Рисунок 3.5 Форма расчетных областей прямой трубки и сосудистой бифуркации (распределение скорости, направленной перпендикулярно границе втекания).

3.1.4 Выводы

Проведенные в рамках проекта исследования показали, что разработанный участниками метод решения нестационарных уравнений Навье-Стокса позволяет моделировать кровоток в областях как простой, так и сложной формы при значениях параметров, соответствующих физиологически значимым ситуациям. Метод имеет оптимальный порядок точности и позволяет эффективно оценивать влияние кровотока на внутрисосудистые импланты и, наоборот, влияние имплантов на кровоток. Метод позволяет использовать шаг по времени, который диктуется физическими свойствами задачи, а не численными особенностями схемы. Как следствие, расчеты локального кровотока в реальном времени для конкретного пациента становятся более достижимой целью, чем были до начала проекта.

3.2 Расчет течения крови в трехмерной области, заданной сегментированием КТ снимка.

Моделирование течения крови проводилось в правой коронарной артерии. Геометрия области была получена алгоритмом сегментирования КТ снимков, описанным в главе 1, стенки сосудов предполагались неподвижными. На входе в коронарную артерию было задано течение Пуазейля. Профиль скорости на входе в артерию, осредненной по сечению, соответствовал реальным данным [48] и был отмасштабирован в соответствии с имеющейся площадью входного поперечного сечения так, чтобы величина потока на входе попадала в физиологически допустимый диапазон (Рисунок 3.6). Отметим, что данный профиль является менее гладкой функцией от времени по сравнению с модельными экспериментами.



Рисунок 3.6 Профиль скорости на входе в правую коронарную артерию. По оси абсцисс отложено время сердечного цикла.

Расчет проводился с помощью разработанного участниками проекта подхода (см. предыдущий раздел). Были использованы две сетки с 63 и 120 тысячами тетраэдров, соответственно. Время расчета трех сердечных циклов длиной 0.73с на этих сетках составило 7681.3 и 19534.4 секунд, соответственно, с шагом по времени 0.005с. Данный результат показывает, что вычислительная сложность разработанного метода оптимально масштабируется по числу неизвестных. Распределение давления, полученного по результатам расчетов при t=0.7 и t=0.16 (точки, близкие к минимуму и максимуму входной скорости), приведено на Рисунке 3.7. Результаты соответствуют ожидаемой физической картине.

Таким образом, результаты эксперимента подтверждают возможности нового численного метода рассчитывать течение крови при физиологически допустимых режимах течениях в сосудистом русле конкретного пациента за разумное время.



Рисунок 3.7 Распределение давления при t =0.16 и t=0.7

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 44 ANI3D: Advanced Numerical Instruments. http://sourceforge.net/projects/ani3d
- 45 Dobroserdova T. K., Olshanskii M. A. A finite element solver and energy stable coupling for 3D and 1D fluid models //Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. – 2013. – T. 259. – C. 166-176.
- 46 Ethier C. R., Steinman D. A. Exact fully 3D Navier–Stokes solutions for benchmarking //International Journal for Numerical Methods in Fluids. 1994. T. 19. №. 5. C. 369-375.
- 47 Bayraktar E., Mierka O., Turek S. Benchmark computations of 3D laminar flow around a cylinder with CFX, OpenFOAM and FeatFlow //International Journal of Computational Science and Engineering. – 2012. – T. 7. – №. 3. – C. 253-266.
- 48 Jung J., Hassanein A., Lyczkowski R. W. Hemodynamic computation using multiphase flow dynamics in a right coronary artery //Annals of biomedical engineering. – 2006. – T. 34. – №. 3. – C. 393-407.
- 49 Olshanskii M. et al. Grad–div stabilization and subgrid pressure models for the incompressible Navier–Stokes equations //Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. – 2009. – T. 198. – №. 49. – C. 3975-3988.
- 50 Schäfer M. et al. Benchmark computations of laminar flow around a cylinder. Vieweg+ Teubner Verlag, 1996. C. 547-566.

4 Структурно-анатомическая модель сосудистой сети в окрестности опухоли и ее сопряжение с математической моделью роста опухоли.

Процесс образования новых сосудов (ангиогенез, неоваскуляризация) связан с различными биологическими процессами, протекающими в организме. Однако во всех случаях механизмы роста сосудов имеют сходные черты.

На настоящий момент известно большое число различных факторов как стимулирующих, так и замедляющих опухолевую неоваскуляризацию [51]. Тем не менее, наиболее универсальным медиатором ангиогенеза считается фактор роста эндотелия сосудов (VEGF; англ. vascular endothelial growth factor). Данный сигнальный белок взаимодействует с определенными рецепторами на мембране эндотелиальной клетки, переводя её в активное состояние. Активированная клетка может дифференцироваться по двум направлениям – в миграционный и пролиферационный фенотипы. Клетки миграционного фенотипа, составляющие головку формирующегося капилляра, с помощью филоподий выбирают направление его роста. Считается, что рост идет преимущественно по градиенту убывания кислорода. В то же время клетки пролиферирующего фенотипа, находящиеся в стволе капилляра, отвечают за его удлинение.

Неоваскуляризация происходит не только при росте опухоли, но и в процессах ранозаживления, послеоперационного восстановления тканей, а также при беременности. существенным отличием капиллярной сети, образованной в результате Однако опухолевого ангиогенеза, ОТ других типов неоваскуляризации является eë «неэффективность» [52]. Сосудистая сеть, образованная в результате опухолевого ангиогенеза, имеет нерегулярную структуру с большим числом тупиковых капилляров, а сами новообразованные капилляры имеют больший диаметр, множество крупных пор в своих стенках и пониженное кровяное наполнение по сравнению с предсуществующими капиллярами. Кроме того, вырабатываемые клетками опухоли различные ферменты, в частности EphB4, нарушают регуляцию ангиогенеза и приводят либо к деградации большинства капилляров внутри опухоли, либо к утолщению стенок сосудов, что препятствует проникновению питательных веществ в ткань [53].

56

4.1 Разработка структурно-анатомической модели сосудистой сети в окрестности опухоли со случайным набором параметров

Отправной точкой моделирования роста опухоли с учетом ангиогенеза является построение физиологически обоснованной пространственной модели сосудистой сети в ткани, где будет происходить рост опухоли. В рамках первого этапа проекта проводились исследования структуры нормальной капиллярной сети в здоровой ткани и изменение ее структуры в окрестности опухоли. Обзор работ в этой области показал, что современные методы с использованием микрокомпьютерной томографии (MKT) позволяют восстанавливать структуру объектов с характерным размером порядка 1-0.1 микрон [54]. Такого разрешения достаточно для изучения морфологии капиллярного русла, в том числе В МКТ при опухолевом ангиогенезе. [55] было проведено исследование микроциркуляторного русла в окрестности опухоли крысы на разных стадиях. Получены распределения морфологических характеристик (длин, диаметров, числа сосудов в зависимости от их размеров). Рисунок 4.1 показывает пример структуры таких данных.



Рисунок 4.1 Структура мироциркуляторного русла в области опухоли на разных этапах ее развития [57]

Поскольку на сегодняшний день подобные исследования микроциркуляторного русла в окрестности опухоли пока являются единичными, при выполнении проекта было

предложено разработать алгоритм моделирования физиологически корректной структуры капиллярной сети, имеющей структуру, аналогичную наблюдаемой.

генерируемой Параметры капиллярной сети находятся В следующих физиологических границах: диаметр капилляра 6-10 микрон, длина капилляра 0,4-1 мм, расстояние между капиллярами 100-200 микрон. Одним из главных требований является требование равномерного распределения капилляров в трехмерном пространстве, которые и обеспечивают снабжение ткани такими ключевыми метаболитами, как кислородом и глюкозой. Равномерное распределение капилляров в ткани обусловлено необходимостью достаточного снабжения нормальных клеток организма в отсутствие опухоли. Приток питательных веществ из более крупных сосудов, обладающих более толстой стенкой, пренебрежимо мал, однако при построении модели сосудистой сети необходимо также сгенерировать структуру более крупных сосудов, подводящих кровоток к капиллярам. Физиологические оценки показывают, что для создания адекватной модели сосудистой сети в объеме нескольких кубических сантиметров необходимо учесть артериолы и венулы с диаметрами до 100 микрон, при этом самые крупные сосуды оканчиваются на границе области моделирования. Более крупные сосуды также могут проходить через моделируемый участок ткани, но, поскольку влияние на капиллярный кровоток в данной области они не оказывают, в модели они не учитываются.

Основываясь на описанных требованиях и предположениях, топологическая структура микрососудистого русла строится следующим образом:

- Рассматривается трехмерная область ткани в виде куба, включающего в себя опухоль на всех стадиях, которые будут рассматриваться в процессе моделирования ее развития. Куб равномерно разбивается по всем измерениям на элементарные кубические ячейки.
- 2) В каждой ячейке случайным образом с равномерным распределением по каждой координате устанавливается по одной точке ветвления сосудистой сети.
- Точки соединяются между собой так, что каждая из них имеет не более трех соседних точек. Результат одного из вариантов такого моделирования показывает Рисунок 4.2.
- 4) Все ребра такой сети считаются капиллярами и им приписываются в виде атрибутов значения длин и диаметров в соответствии с распределениями, взятыми из [55,56]. При этом геометрические расстояния между точками могут не соответствовать параметрическим длинам, приписанным в качестве параметра на этом шаге.

Корректное пространственное расположение точек ветвления достигается за счет применения одного из вариантов алгоритма центральных сил (Direct Force Layout) раскладки графов в трехмерном пространстве [57], разработанного участниками проекта ранее. Идея метода состоит в нахождении минимума энергии функционала, включающего в себя потенциалы взаимного отталкивания между всеми точками системы и потенциалы взаимного притяжения между всеми точками, соединенными между собой ребрами. При этом в предлагаемой нами реализации алгоритма в качестве равновесного расстояния (расстояния, при котором сила притяжения/отталкивания равна нулю) задается значение параметрической приписанной ребру длины, на последнем шаге алгоритма, После представленного выше. достижения системой положения равновесия, распределение геометрической длины ребер, соединяющих точки ветвления, с хорошей точностью совпадает с распределением параметрически заданных значений. Результат использования такого алгоритма демонстрирует Рисунок 4.3.

Описанный выше алгоритм генерации микрососудистого русла был реализован в виде программного кода. Результаты компьютерного моделирования трехмерной структурно-анатомической модели сосудистой сети в нормальной ткани далее сопрягаются с моделью роста опухоли.



Рисунок 4.2 Топологическая структура капиллярного русла, полученного в резульате моделирования

В результате такого моделирования получена структура капиллярного русла топологически и морфологически соответствующая реальной структуре, полученной с помощью прямых методов диагностики с использованием МКТ. Практическое использование такой модели возможно при определении параметров капиллярной сети в образце ткани, полученном у конкретного пациента с помощью биопсии при клинических исследованиях. Пример таких данных демонстрирует Рисунок 4.4.



Рисунок 4.3 Результат моделирования микроциркуляторного русла после использования алгоритма центральных сил



Рисунок 4.4 Иммуногистохимический анализ образца рака молочной железы. Использованы красители CD34 (оттенки коричневого) – эндотелиальные клетки,

соответствующие стенкам капилляров и гематоксилин (оттенки голубого) – клетки

опухоли

Проведенный нами анализ данных нескольких образцов рака молочной железы позволяет заключить, что иммуногистохимический анализ образцов с использвованием крастителя CD34 позволяет определять плотность распределения эндотелиальных клеток внутри и в окрестности опухоли, которое далее может использоваться в описанной выше модели для создания индивидуальной структуры капиллярной сети на конкретном этапе развития опухоли. Анонимизированные изображения образцов для вычислительного анализа будут предоставлены лабораторией патофизиологии диагностического центра №6 г.Москвы. Также предлагается использовать данные из литературы, посвященные лабораторному и статистическому анализу структуры вновь образованных капилляров вследствие ангиогенеза [58, 59] и др.

4.2 Сопряжение моделей сосудистой сети и роста опухоли.

Описанная в пункте 4.1 структурно-анатомическая сеть в окрестности опухоли должна быть интегрирована с моделью роста опухоли, разработанной ранее исполнителями проекта [60]. В модифицированной модели опухоль рассматривается как колония клеток, окруженная нормальной тканью с предсуществующей васкулярной сетью. Взаимосвязь переменных представлена на рисунке 4.5.



Рис.4.5. Блок-схема модели. Зелеными стрелками показаны стимулирующие связи, красными – ингибирующие.

Живые клетки опухоли могут находиться в двух состояниях: пролиферирующем, с плотностью $n_1(\mathbf{r},t)$, и мигрирующем, с плотностью $n_2(\mathbf{r},t)$, где \mathbf{r} – вектор пространственных координат, число которых зависит от размерности задачи, t – время. Интенсивности переходов из одного состояния в другое $P_1(S)$, $P_2(S)$ зависят от концентрации питательного вещества $S(\mathbf{r},t)$ – при высокой концентрации клетки делятся с постоянной скоростью В и не двигаются. Когда концентрация метаболита существенно снижается, клетки перестают делиться и начинают мигрировать случайным образом с коэффициентом *D_n* в поисках областей с высоким уровнем питательного субстрата. Если мигрирующие клетки не попадают в область с высокой концентрацией пищи, то они гибнут со скоростью d_n . Плотность мертвых клеток – $m(\mathbf{r},t)$. Такой подход опирается на принцип дихотомии миграции и пролиферации клеток опухоли, обнаруженный экспериментально [61]. Кроме клеток опухоли, в модели есть нормальные клетки организма $h(\mathbf{r},t)$. Они не делятся, не обладают собственной подвижностью. Они гибнут под действием факторов, выделяемых активными клетками опухоли, со скоростью $H(n_1+n_2)$, где H – параметр, определяющий лизис. Мы рассматриваем плотную несжимаемую ткань, так что $h(\mathbf{r},t)+n_t(\mathbf{r},t)=const$, где $n_t(\mathbf{r},t)$ – суммарная плотность клеток опухоли, включая мертвые клетки: $n_t(\mathbf{r},t) = n_1(\mathbf{r},t) + n_2(\mathbf{r},t) + m(\mathbf{r},t)$. Мы предполагаем, что объемы всех клеток одинаковы. С учетом конвекции клеток, I(r,t) – скорость конвективного потока, уравнения для всех клеток в модели в одномерном случае выглядят следующим образом:

$$\begin{cases} \frac{\partial n_1}{\partial t} = Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2 - \nabla. (In_1) \\\\ \frac{\partial n_2}{\partial t} = P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - d_nn_2 - \nabla. (In_2) + \nabla. (D_n\nabla n_2) \\\\ \frac{\partial m}{\partial t} = d_nn_2 - \nabla. (Im) \\\\ \frac{\partial h}{\partial t} = -H(n_1 + n_2)h - \nabla. (Ih) \end{cases}$$
(4.1)

Так как суммарная плотность нормальных и опухолевых клеток постоянна, то, принимая суммарную плотность за единицу, мы исключаем из системы уравнение для нормальных клеток и получаем уравнение для нахождения конвективного потока:

$$\nabla I = \nabla (D_n \nabla n_2) + [Bn_1 - H(n_1 + n_2)(1 - n_t)]$$

Представление I(r, t) в виде:

$$I = U + D_n \nabla n_2$$

предложено в [62]. При этом считается, что конвективная скорость является безвихревой $(U = \nabla \phi)$, а возникающие в ткани напряжения передаются мгновенно – это оправдано тем, что за исключением особых локализаций опухоли, например, ряда опухолей мозга, релаксация напряжений проходит на порядки быстрее, чем время клеточного деления. Система (1) преобразуется к следующему виду:

$$\begin{cases} \frac{\partial n_1}{\partial t} = Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2 - \nabla . (n_1D_n\nabla n_2) - (\nabla \varphi \nabla n_1) \\ \frac{\partial n_2}{\partial t} = P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - d_nn_2 + \nabla . ((1 - n_2)D_n\nabla n_2) - (\nabla \varphi \nabla n_2) \\ \frac{\partial m}{\partial t} = d_nn_2 - \nabla . (mD_n\nabla n_2) - (\nabla \varphi \nabla m) \\ \Delta \varphi = [Bn_1 - H(n_1 + n_2)(1 - n_t)] \end{cases}$$
(4.2)

$$P_1(S) = k_1 \exp(-k_2 S), P_2(S) = k_3 (1 - \ln[\varepsilon(S^{crit} - S)])$$

Большое значение имеет вид функций $P_1(S)$ и $P_2(S)$. Интенсивность перехода $P_1(S)$ была взята из работы [63], где она была успешно использована для фитирования экспериментальных данных по росту карциномы легкого Льюис. К сожалению, экспериментально подтвержденные данные о виде функции $P_2(S)$ отсутствуют. Поэтому мы использовали гладкую функцию, близкую к ступенчатой, где S_{crit} – концентрация питательного вещества, выше которой клетка может прекратить миграцию и начать деление, $2k_3$ – максимальная интенсивность перехода из миграции в пролиферацию, а параметр ε характеризует отличие функции $P_2(S)$ от ступенчатой: $P_2(S)=2k_3\theta(S-S_{crit})$

Распределение в ткани VEGF, концентрация которого – *V*(*r*,*t*), определяется балансом его производства клетками опухоли, диффузией, неспецифической деградацией и утилизацией эндотелиальными клетками, из которых состоит сосудистая система [61]:

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \nabla (D_V \nabla V) + p(fn_1 + n_2) - d_V V - \omega V \cdot EC.$$
(4.3)

Питательное вещество *S*(*r*,*t*) поступает из сосудистой сети, диффундирует в ткани и потребляется как злокачественными клетками (причем пролиферирующие клетки потребляют его значительно больше мигрирующих), так и нормальными клетками организма. Ключевым вопросом моделирования роста опухоли с учетом ангиогенеза является правильный учет изменения притока питательного вещества в результате перестройки сосудистой сети. Ответ на этот вопрос зависит от выбора питательного вещества в модели. В частности, так как концентрация глюкозы в артериальной и

венозной крови изменяется мало (даже в сосудах головного мозга эта разница составляет около 12 процентов), то считая эту концентрацию постоянной – приток глюкозы в ткань будет прямо пропорционален площади поверхности капилляров в ткани. В этом случае плотность сосудистой сети линейно связана с притоком питательного вещества, что и было использовано при моделировании [64].

Приток кислорода оценить гораздо сложнее, а ведь именно гипоксия считается ключевым фактором, стимулирующим ангиогенез [65]. С практической точки зрения уровень кислорода в ткани важен для оценки эффективности противоопухолевой радиотерапии [66]. Содержания кислорода в артериальной и венозной крови в норме практически постоянны, но существенно отличаются друг от друга, а значит, приток кислорода в ткань зависит от объема крови, протекающей через нее. Именно расчет изменения притока крови в случае перестройки сосудистой сети в результате роста опухоли и опухолевого ангиогенеза и является одной из основных задач нашего проекта.

Для решения данной задачи будет проведено сопряжение модели сосудистой сети и модели роста опухоли. Сопряжение модели сосудистой сети и модели роста опухоли будет происходить в следующем цикле:

- 1. Расчет кровотока в существующей сети (смотри раздел 5).
- Расчет распределения питательных веществ в ткани, определяемый балансом их притока из сосудистой сети (из капилляров) и потреблением клетками (опухолевыми и нормальными). При этом приток зависит от типа капилляра: предсуществующий (нормальный) или новообразованный (фенестрированный), поскольку стенки этих видов капилляров имеют различную проницаемость.
- 3. Расчет развития опухоли деление и миграция ее клеток, в зависимости от уровня питательных веществ (4.2).
- Расчет распределения VEGF в ткани, определяемый балансом производства VEGF клетками опухоли, находящимися в условии гипоксии и/или гипогликемии, и специфической или неспецифической деградацией (4.3).
- Перестройка структуры сосудистой сети. При этом плотность вероятности образования новых (фенестрированнных) капилляров считается пропорциональной концентрации VEGF в окрестности опухоли. Аналогично моделируется разрушение капилляров в некротической зоне опухоли.
- 6. Расчет кровотока в модифицированной сети и исключение/деградация сосудов с недостаточным кровяным наполнением.

Данный цикл запускается регулярно в процессе моделирования развития опухоли.

К настоящему моменту решенными в достаточной степени можно считать шаги 1-4. В частности, в рамках реализации шага 2 с помощью уравнения Ренкина [67] была проведена оценка и сравнение проницаемостей предсуществующих капилляров и капилляров, образованных в результате опухолевого ангиогенеза, для веществ с различной молекулярной массой. Результаты сравнения представлены в таблице 5.1. Для оценки проницаемости кислорода уравнение Ренкина неприменимо, так как кислород может свободно проходить через мембраны эндотелиальных клеток, формирующих капилляры.

ПРОНИЦАЕМОСТЬ	НОРМАЛЬНЫХ	ФЕНЕСТРИРОВАННЫХ	ОТНОШЕНИЕ
КАПИЛЛЯРОВ			
Кислород (32Да)	10 ⁻¹ см/сек	10 ⁻¹ см/сек	1
Глюкоза (180 Да)	1.1*10 ⁻⁵ см/сек	1.54*10 ⁻⁵ см/ сек	1.4
VEGF	1.5*10 ⁻⁷ см/ сек	5,6*10 ⁻⁶ см/ сек	37
(38-42 kDa)			
Бевацезумаб	1,1*10 ⁻⁸ см/ сек	1,8*10 ⁻⁶ см/ сек	158
(149kDa)			

Таблица 5.1. Проницаемость капилляров для различных веществ.

Шаги 5 и 6 требуют решения ряда вопросов. В частности, для шага 5: Что выбрать в качестве ключевого фактора определяющего деградацию сосудов внутри опухоли, – плотность злокачественных клеток (феноменология) или ввести в модель новую переменную – концентрацию протеолитических ферментов, производимых клетками опухоли и разрушающих как нормальные клетки организма, так и сосуды в ткани. В последнем случае возрастет число параметров модели, однако появится условная возможность оценки этих параметров в эксперименте. Ответ на этот вопрос требует исследования литературных источников, который будет произведен в 2015 году. На шаге 6 требуется определить пороговое значение наполнения сосуда, в зависимости от его параметров, ниже которого происходит его схлопывание и последующая деградация.

65

Тем не менее, эти вопросы не влияют на полноту выполнения запланированных исследований в 2014 году, так как окончательное сопряжение моделей кровотока и роста опухоли было заявлено нами на 2015 год.

4.3 Клинические исследования неоваскуляризации

Исполнителями проекта также был исследован ряд различных вопросов, связанных с ангиогенезом в различных биологических процессах.

Экспериментально был исследован вопрос о влиянии ингибирования ловушек кислорода на заживление послеоперационной раны и образования послеоперационных спаек с неоваскуляризацией. Данный механизм неоваскуляризации позволяет выявить аналоги сигнальных путей ангиогенеза в злокачественных опухолях при гипоксии и оксидативном стрессе [68].

Был проведен анализ клинико-эпидемиологических данных касательно частоты рака молочной железы в РФ за 10 лет (с 2003 по 2012 гг) с гистологическим верифицированным диагнозом более 95% случаев. Обоснована необходимость поиска новых лекарственных средств, направленных на персонализированное таргетирование сигнальных путей ангиогенеза опухолей и щадящего режима дозирования препаратов [69].

В [70] представлена биологическая концепция механизма неоваскуляризации в процессе заживления раны и концепция математического моделирования кровотока в микроциркуляторном русле в окрестности опухоли на различных стадиях ее развития.

На основании обзора литературы касательно иммунопатогенеза хронического гепатита и цирроза печени, процессов, предшествующих злокачественным новообразованиям, в [71] показана возможность определения ранних предикторов ангиогенеза при раке печени.

Исследован метод диагностики изменения эндометрия при различных заболеваниях с помощью офисной гистероскопии. Метод дает возможность визуально наблюдать ангиогенез при различных добро и злокачественных заболеваниях эндометрия [72].

Исследована неоваскуляризация после эмболизации маточных артерий, что дает возможность изучить механизм ангиогенеза в ишемизированной ткани, поскольку патофизиология процесса имеет сходство с ангиогенезом при злокачественных заболеваниях [73].

66

Проведены гистологическое и иммуногистохимические исследования тканей из участков злокачественных опухолей шейки матки, позволяющие изучить сигнальные пути ангиогенеза рака для этой локализации [74].

4.2 Выводы

В рамках проекта на данном этапе был разработан и реализован алгоритм моделирования трехмерной структурно-анатомической модели сосудистой сети в нормальной ткани. Были начаты апробирование и сопряжение разрабатываемой комплексной модели ангиогенеза и развития опухоли, а также проведен анализ возможностей будущего практического использования результатов моделирования в клинической практике.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 51 Adair T. H., Montani J. P. Angiogenesis //Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function. – Morgan & Claypool Life Sciences, 2010.
 - T. 2. – №. 1. – C. 1-84.
- 52 Konerding M. A. et al. Morphological aspects of tumor angiogenesis and microcirculation //Blood perfusion and microenvironment of human tumors. Berlin: Springer-Verlag. – 1998. – C. 5-17.
- 53 Welter M., Bartha K., Rieger H. Vascular remodelling of an arterio-venous blood vessel network during solid tumour growth //Journal of theoretical biology. 2009. T. 259. №. 3. C. 405-422.
- 54 Stamatelos S. K. et al. A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions //Microvascular research. – 2014. – T. 91. – C. 8-21.
- 55 Pries A. R., Reglin B., Secomb T. W. Modeling of angioadaptation: insights for vascular development //Int J Dev Biol. 2011. T. 55. C. 399-405.
- 56 Stamatelos S. K. et al. A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions //Microvascular research. - 2014. - T. 91. - C. 8-21.

- 57 Simakov S. et al. Algorithmic basis for pathway visualization //Pathway analysis for drug discovery. – 2008. – C. 67-102.
- 58 Deb P., Boruah D., Dutta V. Morphometric study of microvessels in primary CNS tumors and its correlation with tumor types and grade //Microvascular research. 2012. T. 84. №. 1. C. 34-43.
- 59 Boruah D. et al. Morphometric study of nuclei and microvessels in gliomas and its correlation with grades //Microvascular research. 2014. T. 93. C. 52-61.
- 60 Kolobov A. V., Kuznetsov M. B. The study of angiogenesis effect on the growth rate of an invasive tumor using a mathematical model //Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. 2013. T. 28. №. 5. C. 471-484.
- 61 Giese A. et al. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment //Journal of clinical oncology. 2003. T. 21. №. 8. C. 1624-1636.
- 62 Гусев А.В., Полежаев А.А. Моделирование эволюции клеточной популяции при наличии максимально допустимой суммарной плотности клеток.//Краткие сообщения по физике ФИАН. 1997. №. 11-12. С. 85-90.
- 63 Pyaskovskaya O. N. et al. Analysis of growth kinetics and proliferative heterogeneity of Lewis lung carcinoma cells growing as unfed culture //Experimental Oncology – 2008. – T. 30. – №. 4. – C. 269-275.
- 64 Колобов А.В., Кузнецов М.Б. Исследование влияния ангиогенеза на скорость роста опухоли с помощью математической модели // Биофизика, направлена в редакцию.
- 65 Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer //Oncology. 2005. –
 T. 69. №. Suppl. 3. C. 4-10.
- 66 Harrison L. B. et al. Impact of tumor hypoxia and anemia on radiation therapy outcomes //The Oncologist. 2002. T. 7. №. 6. C. 492-508.
- 67 Renkin E. M. Filtration, diffusion, and molecular sieving through porous cellulose membranes //The Journal of general physiology. 1954. T. 38. №. 2. C. 225-243.
- 68 Mynbaev O. A. et al. Inhibition of oxygen scavengers realized by peritoneal macrophages: an adhesion prevention target? //International Journal of Nanomedicine. – 2014. – T. 9. – C. 3375-3376.

- 69 Danilova N.V. et al. Docetaxel-loaded solid lipid nanoparticles as a basis for a targeted and dose-sparing personalized breast cancer treatment strategy. //International Journal of Nanomedicine. Принята в печать.
- 70 Eliseeva M.Yu. et al. Extracorporal rat cecum mesothelium desiccation-induced by CO2 insufflation: is there a clinical sense of this adhesion formation model?// Colloids and Surfaces B: Biointerfaces. Подана.
- 71 Balmasova I. P. et al. Immunopathogenesis of chronic hepatitis B //World journal of gastroenterology: WJG. – 2014. – T. 20. – №. 39. – C. 14156.
- 72 Eliseeva M.Yu. et al. Office hysteroscopy in the management of infertility: past, present and future. The 21st World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility. Paris, France. December 4-7, 2014.
- 73 Mynbaev O.A., Medvediev M.V. Myoma fibroid expulsion as fleshy tissue debris after the uterine artery embolization: a case report and literature review. The 21st World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility. Paris, France. December 4-7, 2014.
- 74 Mynbaev O.A. et al Could histologic and immunohistological studies personalize management of primary melanoma of the uterine cervix? The 21st World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility. Paris, France. December 4-7, 2014.

5 Математическая модель кровотока в артериолах и капиллярах

Кровоток в капиллярах, венулах и артериолах имеет существенные отличия от кровотока в крупных и средних сосудах. Течение является стационарным, пульсации отсутствуют, а основными факторами, определяющими кровоток, являются перепад давления и реологические свойства крови. Для моделирования кровотока в капиллярной сети на данном этапе предлагается использовать модель фильтрации вязкой несжимаемой жидкости в микрососудистой сети аналогичную представленной в [75, 76]. Модель включает осредненный закон фильтрации неньютоновской жидкости аналогичного закону Пузаейля

$$Q_k = G_k \left(P_k^{in} - P_k^{out} \right) \tag{5.1}$$

и закон сохранения массы

$$\sum_{k=1}^{K_N} \mathcal{Q}_k^N = \delta_k \left(P_k - P_k^{ext} \right), \tag{5.2}$$

для каждого *k*-го микрососуда (артериолы, капилляра или венулы). Коэффициент проводимости *G_k* в (5.1) может быть задан [76, 79] как

$$G_{k} = \frac{\pi R_{k}^{4}}{8\mu_{k}L_{k}}.$$
(5.3)

Здесь Q_k – объемный поток крови через сосуд, P_k^{in} – давление на входе в микрососуд, P_k^{out} – давление на выходе из микрососуда, R_k – диаметр микрососуда, L_k – длина микрососуда. Отдельно следует отметить, такую особенность кровотока в капиллярах, что он определяется проницаемостью их стенок. Вновь образованные капилляры обладают повышенной проницаемостью по сравнению с предсуществующими. Влияние этого увеличения будет проанализировано на следующем этапе проекта. В предложенной модели, в отличие от [75,76], обмен с межклеточным пространством учитывается посредством введения правой части в (5.2), где δ_k – коэффициент проницаемости стенок, P_k^{ext} – давление жидкости в межклеточном пространстве, P_k – среднее давление в микрососуде, которое предлагается определять как среднюю величину между давлениями на входе и выходе

$$P_{k} = \frac{P_{k}^{in} + P_{k}^{out}}{2} \,. \tag{5.4}$$

Таким образом, для артериол и венул полагается $\delta_k = 0$.

Кровь является сложной многокомпонентной двухфазной жидкостью, включающей эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и др. Состав крови не постоянен и является индивидуальным для конкретного пациента в конкретный период (например, при прохождении лечения). При протекании крови по микрососудам характерные размеры ее частиц становятся сравнимыми с поперечными размерами канала. Соответственно, реологические свойства крови при таком режиме течения существенно зависят от скоростного режима и ее состава. Одним из вариантов, наиболее точно описывающим лабораторные данные, является аппроксимация вязкости в виде [77,78]

$$\frac{\mu}{\mu_{plasm}} = \left(1 + \left(\mu_{0.45} - 1\right) f\left(H_D\right) \xi(D)\right) \xi(D), \qquad (5.5)$$

где μ_{plasm} – вязкость плазмы, D = 2R – диаметр микрососуда, H_D - гематокрит (доля объема крови, занятая эритроцитами),

$$\xi(D) = \left(\frac{D}{D-1.1}\right)^2,\tag{5.6}$$

$$\mu_{0.45} = 6e^{-0.085D} + 3.2 - 2.44e^{-0.06D^{0.0645}}, \qquad (5.7)$$

$$f(H_D) = \frac{(1 - H_D)^C - 1}{(1 - 0.45)^C - 1},$$
(5.8)

$$C = \left(0.8 + e^{-0.075D}\right) \left(\frac{10^{-11} D^{12}}{1 + 10^{-11} D^{12}}\right) + \frac{1}{1 + 10^{-11} D^{12}}.$$
(5.9)

Таким образом, в целом вязкость крови нелинейно увеличивается с уменьшением диаметра микрососуда. Величина гематокрита в предположении, что расстояние L_{rbc} между отдельными эритроцитами сохраняется, может быть оценена по аналогии с [79]

$$H_D = \frac{U_{rbc}}{\overline{U}} \frac{V_{rbc}}{\pi R^2 L_{rbc}},$$
(5.10)

где U_{rbc} – скорость эритроцитов, \overline{U} – средняя скорость потока, V_{rbc} – объем эритроцита. Описанная модель кровотока в мелких сосудах будет численно исследована и сопряжена с моделью опухолевого ангиогенеза и роста опухоли на следующих этапах проекта.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 75 Stamatelos S. K. et al. A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions //Microvascular research. – 2014. – T. 91. – C. 8-21.
- 76 Lee H. et al. A bioengineered array of 3D microvessels for vascular permeability assay //Microvascular research. 2014. T. 91. C. 90-98.
- 77 McDougall S. R., Anderson A. R. A., Chaplain M. A. J. Mathematical modelling of dynamic adaptive tumour-induced angiogenesis: clinical implications and therapeutic targeting strategies //Journal of Theoretical Biology. – 2006. – T. 241. – №. 3. – C. 564-589.
- 78 Chaplain M. A. J., McDougall S. R., Anderson A. R. A. Mathematical modeling of tumor-induced angiogenesis //Annu. Rev. Biomed. Eng. – 2006. – T. 8. – C. 233-257.
- 79 Pozrikidis C. Numerical simulation of blood flow through microvascular capillary networks //Bulletin of mathematical biology. 2009. T. 71. №. 6. C. 1520-1541.