### Институт вычислительной математики РАН

Отчет о научно-исследовательской работе

### Многомасштабное моделирование системы кровообращения в пациент–ориентированных лечебных технологиях кардиологии, сосудистой неврологии и онкологии

Грант РНФ 14-31-00024. Этап второй.

Исполнители проекта:

Бочаров Г.А., д.фм.н.	Ольшанский М.А., д.фм.н
Петров И.Б., д.фм.н.	Буренчев Д.В., д.м.н.
Копылов Ф.Ю., д.м.н.	Мынбаев О.А., д.м.н.
Губернов В.В., к.фм.н.	Данилов А.А., к.фм.н.
Добросердова Т.К., к.фм.н.	Колобов А.В., к.фм.н.
Коньшин И.Н., к.фм.н.	Копытов Г.В., к.фм.н.
Симаков С.С., к.фм.н.	Саламатова В.Ю., к.фм.н.
Чернышенко А.Ю., к.фм.н.	Гамилов Т.М.
Городнова Н.О.	Иванов Ю.А.
Крамаренко В.К.	Кузнецов М.Б.
Прямоносов Р.А.	Юрова А.С.

<u>Руководитель проекта:</u> Василевский Ю.В., д.ф.-м.н.

11 декабря 2015 г.

### Аннотация

Данный отчет посвящен результатам работ в рамках второго этапа (2015 год) проекта «Многомасштабное моделирование системы кровообращения в пациенториентированных лечебных технологиях кардиологии, сосудистой неврологии и онкологии».

На втором этапе проекта (2015 год) было запланировано решение следующих задач.

#### Задача 1

Разработка вычислительных алгоритмов и методов для идентификации структуры сети церебральных сосудов, учитывающей индивидуальные анатомические особенности конкретного пациента, на базе KT/MPT снимков.

#### Задача 2

Разработка алгоритмов трехмерной сегментации церебральных сосудов.

- трехмерная сегментация и построение пространственной модели локального участка сети церебральных сосудов на основе анатомических данных;
- построение соответствующего структурного каркаса (скелетонизации) пространственной модели сосудистого русла с сохранением необходимых свойств (средний диаметр, длина криволинейных сегментов).

#### Задача 3

Проведение гемодинамических расчетов для апробации разработанных алгоритмов сегментации и соответствующей скелетонизации сети церебральных сосудов. Настройка функциональных параметров сети церебральных сосудов (коэффициент эластичности стенок, индекс резистентности сосудов, опорные значения осредненной линейной скорости кровотока) на основе данных допплерометрии и внутрисосудистых катетерных исследований.

#### Задача 4

Разработка 0D и 3D моделей желудочков и предсердий для учета возможных патологий сердца.

#### Задача 5

Разработка корректных граничных условий на стыке одномерной сетевой модели и модели трехмерных течений вязкой несжимаемой жидкости.

#### Задача 6

Разработка локальной численной модели пространственных течений несжимаемой жидкости в сосудах с эластичными стенками.

#### Задача 7

Разработка параллельной реализации трехмерных моделей течения несжимаемых жидкостей.

#### Задача 8

Проведение расчетов по определению регионарного резерва кровотока для коронарных сосудов с помощью одномерной сетевой и одномерно-трехмерной гибридной моделей кровотока. Верификация модели путем сопоставления с данными по историям болезней конкретных пациентов.

#### Задача 9

Сопряжение модели сосудистой сети и микромодели роста опухоли. Численное исследование процессов опухолевого ангиогенеза и оценка возможностей антиангиогенной терапии препятствовать неоваскуляризации опухоли.

#### Задача 10

Проведение обзорного исследования современной литературы по процессам лимфоангиогенеза и транспортным свойствам лимфатической системы. Разработка начальных версий моделей миграционных и транспортрых процессов в лимфатической системе, включая лимфатические узлы.

#### Задача 11

Моделирование воздействия экстремальных ударных нагрузок на церебральные и коронарные сосуды при травмах. Разработка биокомпозитной модели стенок сосудов различных типов.

Реконструкция церебральных сосудов на основе KT/MPT (Задачи 1 и 2) является обязательным и начальным этапом для пациент-ориентированного исследования гемодинамики методами математического моделирования. Как и в случае коронарных сосудов (первый этап проекта, 2014 год), под реконструкцией сети церебральных сосудов на основе KT/MPT снимков понимается технологическая цепочка, начинающаяся автоматической сегментацией входных данных в виде KT/MPT изображений и оканчивающаяся автоматическим построением соответствующего графа кровеносных сосудов. Полученные данные могут быть интегрированы для проведения интересующих нас гемодинамических расчетов (Задача 3).

Различные патологии сердца, как врожденные, так и приобретенные, могут существенно изменить нормальную работу сердца и, соответственно, работу всей сердечнососудистой системы. При этом считается, что порядка 20-25% всех заболеваний сердца составляют приобретенные пороки. Таким образом, при моделировании пациенториентированных лечебных технологий кардиологии и сосудистой неврологии очень важно учесть патологические изменения сердца. Для этой цели была поставлена задача разработки осредненной (0D) и трехмерной (3D) модели сердца, учитывающие возможные патологии (Задача 4). Данные модели сердца в дальнейшем могут быть интегрированы с различными моделями кровотока.

Многомасштабное моделирование кровообращения позволяет детально описать течение крови в интересующей трехмерной области, например такой, как область сосуда с имплантом, а также дает представление об осредненных параметрах кровотока в остальной части сердечно-сосудистой системы, представляемой одномерным графом. Главной проблемой многомасштабных моделей является физиологически корректное сопряжение одномерной и трехмерной моделей. При стандартных подходах на стыке областей разных размерностей могут возникать нефизичные отраженные волны и осицилляции в численном решении. Для разрешения этой проблемы следует компенсировать жесткость стенок в трехмерной области (Задача 5).

В то же время, разработка численной модели пространственных течений несжимаемой жидкости в сосудах с эластичными стенками (например, течение крови по кровеносному сосуду) является актуальной проблемой, исследованию которой посвящено все больше работ в последние годы. На данном этапе участниками проекта начата работа по этому направлению в двухмерной постановке (Задача 6). При численной реализации разработанных алгоритмов в трехмерном случае гидродинамические расчеты требуют большого числа сеточных элементов, что влечет использование многоядерных процессоров с расширенной общей памятью. Для этого необходимо разработать параллельный программный комплекс для моделирования трехмерных течений несжимаемых жидкостей на основе имеющегося программного обеспечения (Задача 7).

На данном этапе была продолжена работа по моделированию кровотока в коронарных сосудах, а именно, исследовались вопросы физиологической оценки тяжести стенозов коронарных артерий с помощью такого параметра как регионарный (фракционированный) резерв кровотока. Разработке метода расчета фракционированного резерва кровотока на основе одномерной модели гемодинамики посвящена Задача 8.

В рамках проекта на втором этапе (2015 год) также была продолжена работа по моделированию развития васкуляризированной опухоли и оценки эффективности антиангиогенной терапии (Задача 9). В качестве антиангиогенного препарата был выбран бевацизумаб, который является первым клинически одобренным антиангиогенным препаратом. При исследовании вопросов лечебных технологий онкологии особое внимание требует разработка эффективного подхода к моделированию процесса миграции опухолевых и иммуных клеток через лимфатическую систему и построению анатомически корректной модели структурно-функциональной организации лимфоузла. Лимфатическая система является важной компонентой сосудистой системы организма человека, которая опосредует рециркуляцию порядка двух литров жидкости в сутки. Несмотря на принципиальную значимость лимфатической системы для замыкания процессов транспорта в сосудистой системе организма, практически отсутствуют работы, связанные с математическим моделированием лимфатической системы. Задача 10 посвящена разработке начальных версий моделей миграционных и транспортных процессов в лимфатической системе, включая лимфатические узлы.

Моделирование получения различных травм также является важным этапом при моделировании системы кровообращения в пациент-ориентированных лечебных технологиях. Важность такого моделирования характеризуется тем фактом, что половина всех травм относится к черепно-мозговым. Влияние экстремальных ударных нагрузок на коронарные сосуды заслуживает не меньшего внимания, поскольку повреждения сосудов являются возможными последствиями удара. Повреждения сосудов могут быть бессимптомными, но при этом в несколько раз увеличивается риск летального исхода. В Задаче 11 рассматриваются воздействия экстремальных ударных нагрузок на коронарные и церебральные сосуды с помощью сеточнохарактеристического метода.

По каждой из задач были получены следующие результаты.

- Предложен новый алгоритм построения персонифицированного одномерного графа структуры церебральных артерий по данным сегментации диагностических снимков. Разработан новый алгоритм локальной адаптации модельного графа с помощью графа, полученного для конкретного пациента. В процессе разработки алгоритма был сформулирован принцип определения соответствия между графами сосудистых структур, что в дальнейшем дает возможность упростить и улучшить процесс построения персонифицированных моделей для проведения расчетов глобального кровообращения.
- 2. Разработан новый автоматизированный алгоритм сегментации церебральных сосудов, и успешно применен алгоритм скелетонизации, предложенный на первом этапе проекта. Алгоритм построения структурного каркаса сети церебральных сосудов был протестирован на реальных данных. Получены трехмерные модели сетей церебральных сосудов для двух пациентов и соответствующие структурные каркасы.

- 3. Разработана и апробирована оригинальная методика настройки функциональных параметров сети церебральных сосудов. Апробированы предложенные в рамках проекта алгоритмы идентификации анатомической структуры сосудистой сети на основе МРТ/КТ данных с помощью расчетов на одномерных моделях. Было проведено сравнение результатов расчетов и показателей церебральной гемодинамики в норме, которое позволяет сделать вывод об удовлетворительном качестве входных данных и точности их обработки алгоритмами, разработанными в рамках данного проекта. В результате сравнительного исследования по распространению импульса в общей сонной артерии была подтверждена корректность используемой модели эластичности церебральных артерий.
- 4. Получена новая осредненная 0D модель желудочков и предсердий для учета возможных патологий сердца (неполное открытие или неполное закрытие клапанов в результате стеноза и других факторов, гипертрофия (увеличение) желудочков и предсердий, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, тахикардия, брадикардия и др.). Модель описывает динамику объема камер сердца и динамику углов открытия клапанов, при этом учитывается длительность процесса открытия и закрытия клапанов сердца. Построена численная реализация модели на основе семейства конечно-разностных схем для продолженных систем (метод пар Обрешкова). На примере левого желудочка и предсердия проведена валидация модели в норме. Выполнен сравнительный анализ для случаев с учетом и без учета немгновенного открытия и закрытия клапанов более корректно воспроизводит рассматриваемый физиологический процесс.

Разработана технология сегментации и построения трехмерной модели сердца. Были созданы трехмерные анатомически корректные модели желудочков и предсердий. Разработана численная схема решения уравнений бидоменной модели, которая в будущем может быть использована для моделирования электрофизиологической активности сердца. Проведено численное моделирование и сравнение с эталонными решениями уравнений бидоменной модели. Эксперименты показали близкий ко второму порядок сходимости разработанной численной схемы. Проведен анализ целесообразности использования полученных 3D моделей для учета патологий сердца. Сделан вывод о преждевременности внедрения трехмерных электрофизиологических моделей сердца в рамках данного проекта.

5. При многомасштабном моделировании кровотока, когда стенки одномерной модели считаются эластичными, а трехмерной модели жесткими, на стыке

областей разных размерностей зачастую возникают отраженные волны. Для решения этой проблемы впервые предложено поместить вспомогательную эластичную сферу, заполненную жидкостью, между разномасштабными моделями. Такая сфера играет роль устройства, поглощающего отраженные волны. В качестве условий сопряжения сферы со смежными моделями может использоваться закон Пуазейля. Данное решение имеет простую механическую интерпретацию, что позволяет оценить его параметры на основе физиологических данных, в отличие от известного ранее решения с использованием электрических аналогов. В рамках проекта проведена оценка необходимых для расчетов параметров на основе физиологических данных. Кроме того, оптимальность одной из полученных теоретических оценок доказана экспериментально. С помощью построенной 1D-3D модели был рассчитан кровоток в коронарных сосудах реального пациента. В численном эксперименте использовались параметры, подобранные на основе теоретических оценок. Метод показал свою эффективность: в численном решении отсутствовали осцилляции, отраженных волн не наблюдалось.

- 6. Предложена новая численная модель трехмерного течения несжимаемой вязкой жидкости в сосудах с эластичными стенками. Численная схема модели имеет второй порядок точности по времени и на каждом временном шаге требует решения только одной системы линейных алгебраических уравнений. Доказана безусловная (без ограничения на шаг по времени) устойчивость метода в случае аппроксимации с первым порядком точности по времени. Результаты численных экспериментов позволяют предположить, что и в случае второго порядка точности предлагаемый метод также является устойчивым. Были получены энергетические оценки в случае несжимаемой ньютоновской жидкости и гиперупругого сжимаемого (Сен-Венан-Кирхгофа) и несжимаемого (неогуковского) материалов.
- 7. Впервые доказана теорема об устойчивости методов полного и неполного треугольных разложений для решения линейных систем, возникающих при численном решении линеаризованных уравнений Навье-Стокса. Выводы теоремы были подтверждены численными экспериментами для решения модельной задачи о трехмерном течении крови в правой коронарной артерии при реалистичных значениях параметров течения.

- 8. Предложен новый метод виртуальной оценки регионарного (фракционированного) резерва кровотока для геометрии коронарного русла пациента, полученной в результате сегментации медицинских изображений. Произведена верификация численной модели путем сопоставления с данными из историй болезней конкретных пациентов. Разработана уточненная модель коронарного кровотока с учетом сжимающего действия миокарда на коронарные сосуды. Дополнительно к запланированному, разработана методика индивидуализированной расширенной виртуальной оценки фракционированного резерва кровотока в зависимости от активности сердца в условиях нормальной жизнедеятельности, не воспроизводимых при клиническом обследовании. Тестовые расчеты коронарного кровотока с помощью гибридной модели были проведены для правой коронарной артерии (см. п. 5.2.2). Однако, метод виртуальной оценки регионарного резерва кровотока посредством одномерно-трехмерной гибридной модели кровотока был отвергнут, поскольку трехмерная модель течения в канале с твердой стенкой не может учесть ключевого фактора – сжимающего действия миокарда на коронарные сосуды.
- 9. Впервые разработана сопряженная модель для расчетов кровотока в окрестности растущей опухоли, которая позволяет численно оценить повышение кровотока, обусловленного опухолевым ангиогенезом. Данная модель может быть использована для численных исследований изменения притока кислорода в опухоль и окружающую её ткань. Разработана математическая модель комбинированной противоопухолевой терапии, использующей как антиангиогенные, так и цитотоксические/цитостатические препараты. Предложен новый протокол введения бевацизумаба, обеспечивающий такую же противоопухолевую антиангиогенную эффективность. Также, согласно данному протоколу, общая доза препарата, вводимая пациенту, будет уменьшена, что, в свою очередь, приведет к снижениям уровня побочных эффектов и цены лечения. Выполнен анализ биологических процессов в медицинских приложениях, связанных с ангиогенной активностью. Проведено обобщение концепции модели ангиогенеза и обоснована перспективность ее применения для анализа процессов образования рубцов и спаек при различных травмах тканей, связанных с хирургическим вмешательством.
- 10. Впервые разработана анатомически корректная трехмерная геометрическая модель лимфатического узла. Изучены закономерности распределения потока жидкости в сети кондуитов лимфатического узла с использованием уравнения Пуазейля и закона сохранения массы в областях ветвления сети в рамках упрощенного описания каналов входа и выхода.

11. Впервые получены картины распределений трехмерных деформаций, скоростей и напряжений при ударном воздействии на грудную клетку человека с учетом реологии различных тканей организма, контактных поверхностей сложной формы и различных критериев разрушения. Проведен анализ полученных результатов, локализованы возможные области повреждения стенок сосудов для различных возрастов. Также получены поля деформаций, скоростей, напряжений и областей потенциальных повреждений тканей при ударном воздействии на черепную коробку человека в двумерной постановке с учетом реологии различных тканей организма, контактных поверхностей сложной формы и различных критериев разрушения.

Результаты, полученные в рамках проекта на данном этапе, были опубликованы в следующих статьях в журналах, индексируемых в базах данных «Сеть науки» (Web of Science) или «Скопус» (SCOPUS):

- A. Danilov, Yu. Ivanov, R. Pryamonosov, Yu. Vassilevski Methods of graph network reconstruction in personalized medicine International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering, 2015, doi: 10.1002/cnm.2754.
- Yu.V. Vassilevski, A.A. Danilov, T.M. Gamilov, Yu.A. Ivanov, R.A. Pryamonosov, S.S. Simakov Patient-specific anatomical models in human physiology Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling, 2015, Vol. 30, No. 3, pp. 185–201.
- Ю.В. Василевский, В.Ю. Саламатова, С.С. Симаков Об эластичности сосудов в одномерных моделях гемодинамики Журнал вычислительной математики и математической физики, 2015, Т. 55, No. 9, с. 1599-1610. Yu.V. Vassilevski, V.Yu. Salamatova, S.S. Simakov On the Elasticity of Blood Vessels in One-Dimensional Problems of Hemodynamics Computational Mathematics and Mathematical Physics, 2015, Vol. 55, No. 9, pp. 1567–1578.
- I.N. Konshin, M.A. Olshanskii, Yu.V. Vassilevski ILU preconditioners for non-symmetric saddle point matrices with application to the incompressible Navier-Stokes equations SIAM Journal on Scientific Computing (SISC), 2015, Vol. 37, No. 5, pp. A2171–A2197.

- A. Lozovskiy, M.A. Olshanskii, V. Salamatova, Yu.V. Vassilevski An unconditionally stable semi-implicit FSI finite element method Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 2015, No. 297, pp. 437–454.
- Ф.Ю. Копылов, А.А. Быкова, Ю.В. Василевский, С.С. Симаков Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий Терапевтический архив, 2015, No. 9, с. 106–113
- T.M. Gamilov, P.Y. Kopylov, R.A. Pryamonosov, S.S. Simakov Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling, 2015, Vol. 30, No. 5, pp. 269–276.
- A.V. Kolobov, V.V. Gubernov, M.B. Kuznetsov The study of antitumor efficacy of bevacizumab antiangiogenic therapy using a mathematical model Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling, 2015, Vol. 30, No. 5, pp. 289-297.
- 9. А.В. Колобов, М.Б. Кузнецов Исследование влияния ангиогенеза на скорость роста опухоли с помощью математической модели Биофизика, 2015, Т. 60, No. 3, с. 555–563 А.V. Kolobov, М.В. Kuznetsov Investigation of the effects of angiogenesis on tumor growth using a mathematical model Biophysics, 2015, Vol. 60, No. 3, pp. 449–456.
- M.Y. Eliseeva, S.S. Simakov, T. Benhidjeb, A.V. Kolobov, O.A. Mynbaev Extracorporal rat cecum mesothelium desiccation-induced by CO2 insufflation: Is there a clinical sense of this adhesion formation model? Colloids and Surfaces B: Biointerfaces, 2015, No. 128, pp. 620-621.
- A. Kislitsyn, R. Savinkov, M. Novkovic, L. Onder, G. Bocharov Computational Approach to 3D Modeling of the Lymph Node Geometry Computation, 2015, Vol. 3, No. 2, pp. 222–234.
- К.А. Беклемышева, А.В. Васюков, И.Б. Петров Численное моделирование динамических процессов в биомеханике сеточнохарактеристическим методом

Журнал вычислительной математики и математической физики, 2015, Т. 55, No. 8, с. 1380-1390.

K.A. Beklemysheva, A.V. Vasyukov, I.B. Petrov

 $Numerical\ simulation\ of\ dynamic\ processes\ in\ biomechanics\ using\ the\ grid-characteristic\ method$ 

Computational Mathematics and Mathematical Physics, 2015, Vol. 55, No. 8, pp. 1346-1355.

13. K.A. Beklemysheva, A.A. Danilov, I.B. Petrov, V.Yu. Salamatova, Yu.V. Vassilevski, A.V. Vasyukov

Virtual blunt injury of human thorax: age-dependent response of vascular system Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling, 2015, Vol. 30, No. 5, pp. 259–268.

# Оглавление

Аннот	ация		i
Оглавл	тение		xi
Задача	a 1		1
1.1	Введе	ние	1
1.2	Постр	оение графа церебральных сосудов по сегментированным данным	2
1.5	ификация структур цереоральных артерии и построение локаль-	3	
1.4	Bubo		5
1.4	Бырод	LDL	0
Задача	a 2		7
2.1	Сегме	нтация церебральных сосудов	$\overline{7}$
	2.1.1	Предобработка снимков	9
	2.1.2	Сегментация аорты	11
	2.1.3	Сегментация церебральных сосудов	14
	2.1.4	Результаты тестирования алгоритма и построение скелетони-	
		зации	15
	2.1.5	Скелетонизация	16
Задача	a 3		18
3.1	Анатс	мические и функциональные особенности сети церебральных со-	
	судов		18
3.2	Одном	мерная модель церебрального кровообращения	21
	3.2.1	Одномерная модель кровотока в одном сосуде	21
	3.2.2	Граничные условия	23
	3.2.3	Начальные условия	24
	3.2.4	Ауторегуляция сосудистого русла	25
3.3	3.3 Проведение расчетов по моделированию церебрального кровообращения		26
	3.3.1	Настройка функциональных параметров сети церебральных со- сулов	26
	332	Провеление гемолинамических расчетов для апробации алго-	-0
	0.0.2	ритмов сегментации и соответствующей скелетонизации сети	
		церебральных сосудов в норме	28
	3.3.3	Проведение предварительных гемодинамических расчетов для	
		апробации алгоритмов сегментации и соответствующей скеле-	
		тонизации сети церебральных сосудов при стенозе сонной ар-	
		терии	30

3.4	Анализ полученных результатов		
Задач	a 4 36		
4.1	0D модель желудочков и предсердий		
4.2	Численный анализ учета влияния движения клапанов		
4.3	3D модель желудочков и предсердий		
4.4	Электрофизиологическая модель сердца		
	4.4.1 Бидоменная и монодоменная модели		
	4.4.2 Бидоменная модель с бассейном		
	4.4.3 Численная схема		
	4.4.4 Численный эксперимент		
Задач	a 5 57		
5.1	Введение		
	5.1.1 Модель эластичной сферы		
	5.1.2 Опенка необхолимых параметров		
5.2	Численные эксперименты 60		
0.2	5.2.1 Оптимальность используемых параметров 60		
	5.2.2 Молелирование течения крови в правых коронарных артериях 61		
53	Виропи 64		
0.0			
Задач	a 6 67		
6.1	Введение		
	6.1.1 Модель FSI		
	6.1.2 Энергетическое тождество		
6.2	Дискретизация		
6.3	Анализ устойчивости		
6.4	Численный эксперимент		
6.5	Выводы		
Задач	a 7 87		
7.1	Введение		
7.2	Свойства матриц А и S		
7.3	Двухпараметрическое пороговое ILU разложение		
7.4	Течение в правой коронарной артерии		
7.5	Заключительные замечания и выводы		
Задач	a 8 95		
8.1	Фракционированный (регионарный) резерв кровотока при атероскле-		
	розе коронарных артерий		
8.2	Настройка функциональных параметров модели коронарного крово-		
	обращения		
8.3	Проведение расчетов по определению фракционированного резерва		
	кровотока		
	5.5.1 Берификация модели путем сопоставления с данными пациентов 99		
	о.о.2 исследование зависимости фракционированного резерва кро-		
0.4	вотока от сердечного выороса		
8.4	Анализ полученных результатов и выводы		

Задача	. 9 108
9.1	Моделирование противо опухолевой антиангиогенной монотерапии $(\Pi \mathrm{AM})108$
	9.1.1 Оценка проницаемости капилляров
	9.1.2 Математическая модель
	9.1.3 Результаты и выводы
9.2	Валидация модели микроциркуляторного русла
	9.2.1 Моделирование структуры микроциркуляторного русла 119
	9.2.2 Математическая модель кровотока
	9.2.3 Исследование на равномерность удельной перфузии
9.3	Сопряжение модели микрососудистой сети и модели роста опухоли 125
9.4	Выводы
Залача	10 132
10.1	Молелирование транспортных процессов в лимфатической системе
10.2	Вычислительная молель структуры лимфатического узла
	10.2.1 Молель сети фибробластых ретикулярных клеток
	10.2.2 Тверлотельная молель макроструктур ЛУ
10.3	Гидравлическая проводимость сети ФРК
За паца	11 149
оада на 11-1	Breneuue 149
11.1	Математическая молець и инспенный метор 144
11.4	11.2.1 Математическая модель и численный метод
	11.2.1 Matematurieckas modents
11.3	Vиар по ррупной княтка 155
11.0	11.3.1 Постановка залани 156
	11.3.2 Provide the the the the the the the the the th
11 /	
11.4	$1141 \Pi_{\text{OCT}_{2}\text{HORK}_{2}} 22 \Pi_{2} \Pi_{1} \qquad 166$
	114.9 Perturbati unchennor exchemiseure 170
11 5	н.т. 2 гозультаты численного эксперимента 110 Вироди
11.0	рарода

### Задача 1

Разработка вычислительных алгоритмов и методов для идентификации структуры сети церебральных сосудов, учитывающей индивидуальные анатомические особенности конкретного пациента, на базе KT/MPT снимков.

#### 1.1 Введение

В данном разделе будет рассмотрена технология построения сети сосудов для моделирования кровотока в церебральных артериях на основе отсегментированных данных исследования для конкретного пациента. Будет показан метод реконструкции графа структуры церебральных артерий, а также предложен подход, заключающийся в модификации модельного глобального графа с помощью персонифицированного графа, полученного по KT/MPT диагностике церебральных артерий пациента. Метод основывается на автоматической идентификации локальной структуры внутри глобального графа с персонифицированным графом, описывающим анатомические особенности пациента, с последующей подстановкой. Построение глобального графа может производится как по данным исследования конкретного пациента, с использованием методов ручной или автоматической сегментации, так и по медицинским атласам, тем самым представляя некоторую универсальную структуру. Данный подход обоснован несколькими факторами. Во-первых, в медицинской практике, как правило, исследование артерий головного мозга проводится отдельной процедурой, что не позволяет получить всю структуру артерий пациента по одному набору сегментированных данных. Во-вторых, при численном моделировании кровотока и исследовании патологий в церебральных сосудах влияние точной геометрии крупных артерий человека не велико.

В этой главе будет показано построение графа церебральных артерий для отсегментированных данных, более подробно вопрос сегментации будет рассмотрен в следующей главе. Также будет предложен алгоритм сопряжения графа церебральных артерий и глобального графа крупных артерий для построения локально персонифицированной модели.

### 1.2 Построение графа церебральных сосудов по сегментированным данным

Общие принципы техники идентификации сосудов того или иного отдела были описаны в предыдущем отчете. Результатом индентификации сетевой структуры сосудов по KT/MPT снимкам является 1D граф, где каждому ребру соответствует центральная линия сосуда, описывающая его геометрические характеристики и положение в трехмерном пространстве. Формально, каждая центральная линия C это упорядоченое множество пар  $C = \{(\mathbf{a}_i, r_i)\}_{i=1}^n$ , которая соотнесена с некоторым ребром  $e = (\mathbf{a}_1, \mathbf{a}_n)$  из графа.

В данном разделе мы не будем касаться вопросов сегментации, но отметим, что для тестирования методов и получения приведенных здесь результатов использовалась открытая программа MITK (www.mitk.org). Следует заметить, что автоматическая сегментация церебральных сосудов, в силу близкого расположения артерий к позвоночнику, в некоторых областях требовала большей ручной корректировки в рамках методов, предоставляемых программой MITK, в сравнении с сегментацией коронарных артерий. С использованием методов построения центральных линий из программной библиотеки VMTK (www.vmtk.org) и алгоритма, описанного в предыдущем отчете, был построен граф для рассматриваемой сети сосудов. Заметим, что в предыдущем отчете действие алгоритма построения графа по центральным линиям было продемонстрировано применительно к коронарным артериям, однако, он в равной степени применим и к церебральным артериям. Важное свойство алгоритма заключается в том, что он не накладывает ограничений на воспроизводимый граф сосудистой структуры. Тем самым, наличие виллизиевого круга в церебральных артериях, нарушаещего ацикличность структуры, не является препятствием и не требует модификации метода. На Рис. 1.1 представлены результаты полуавтоматической сегментации с помощью программы МІТК набора снимков, полученных из контрастной КТ диагностики церебральных артерий, а также построенные с помоцью библиотеки VMTK центральные линии и результирующий граф церебральных сосудов.



Рис. 1.1: (a) Сегментация артерий, полученная автоматическим методом с помощью программы МІТК, (b) реконструированные центральные линии, (c) граф структуры сосудистой сети.

# 1.3 Идентификация структур церебральных артерий и построение локально персонифицированного графа

Задача построения локально персонифицированного графа сосудов C заключается в модификации некоторого общего (универсального) графа  $T_1$  с помощью точного реконструированного графа  $T_2$  для церебральных артерий конкретного пациента. Для этого необходимо найти анатомическое соответствие между элементами графов, учитывая что каждому ребру соответствует некоторый сосуд. Очевидно, что стандартные алгоритмы из теории графов в данном случае неприменимы. На первом этапе для этой задачи были сформулированы общие принципы сопоставления элементов двух графов, основанные на сравнении различных характеристик описываемых ими сосудистых структур. Идея подобного подхода была использована также в [1] и [2]. В отчете будет рассмотрена конкретная реализация данного подхода, касающаяся идентификации церебральных артерий.

Пусть графы  $T_1 = (V_1, E_1)$  и  $T_2 = (V_2, E_2)$ , где  $V_1$  и  $V_2$  – множества вершин, а  $E_1$  и  $E_2$  – множества ребер. Далее, зададим функцию, определяющую степень соответствия вершин для двух графов. Пусть  $E_v$  есть множество смежных ребер к некоторой вершине v, а  $r_v(e)$  есть локальное значение в точке v радиуса сосуда, соответствующего ребру  $e \in E_v$ . Затем определим функции  $R_1(v), R_2(v), R_3(v)$  и  $f_b(v_a)$ следующим образом:

$$R_1(v) = \max_{e \in E_v} (r_v(e)), \quad e_1 = \arg \max_{e \in E_v} (r_v(e)),$$

$$R_2(v) = \begin{cases} \max_{e \in E_v \setminus e_1} (r_v(e)) & \text{если } E_v \setminus e_1 \neq \emptyset, \\ 0 & \text{если } E_v \setminus e_1 = \emptyset, \end{cases} \qquad e_2 = \arg \max_{e \in E_v \setminus e_1} (r_v(e)),$$

$$R_{3}(v) = \begin{cases} \max_{e \in E_{v} \setminus (e_{1} \cup e_{2})} (r_{v}(e)) & \text{если } E_{v} \setminus (e_{1} \cup e_{2}) \neq \varnothing, \\ 0 & \text{если } E_{v} \setminus (e_{1} \cup e_{2}) = \varnothing, \end{cases} \qquad e_{3} = \arg \max_{e \in E_{v} \setminus (e_{1} \cup e_{2})} (r_{v}(e)),$$

$$f_b(v_a) = f_b(v_1, v_2) = \prod_{i=1}^3 \left( 1 - \frac{|R_i(v_1) - R_i(v_2)|}{\max(R_1(v_1), R_1(v_2))} \right).$$
(1.1)

Функция  $f_b$  определяет схожесть между точками ветвления, сравнивая три входящих сосуда максимальных радиусов. В данном случае точка ветвления понимается в широком смысле, то есть, не являясь бифуркацией (в отсутствии третьего сосуда), мы считаем, что радиус третьего сосуда равен нулю. Функция  $f_b$  принимает значения в дипазоне [0, 1], причем, чем ближе значение к 1, тем больше степень соответствия.

Теперь построим множество соответствия  $V_A$  вершин из  $V_1$  и  $V_2$  графов  $T_1$  и  $T_2$ , заданное по формуле:

$$V_A = \{ v_a \in V_1 \times V_2 \mid f_b(v_a) \ge \Delta_V \}.$$

$$(1.2)$$

Параметр  $\Delta_V$  задает пороговую величину для определения схожести вершин и, в общем случае, выбирается в зависимости от задачи. В данной реализации значение  $\Delta_V = 0.65$ . С помощью  $V_A$  мы определили точки связки графов  $T_1$  и  $T_2$ , и будем считать, что  $v_1 = v_2$ , если  $(v_1, v_2) \in V_A$ . Далее мы выполняем слияние графов, суммируя множества  $V_1$  и  $V_2$  (с учетом тождественности точек связки) и множества  $E_1$  и  $E_2$ . Далее мы удаляем из результирующего графа ребра, входящие в  $T_1$ , если они принадлежат кратчайшим путям из одной связующей вершины в другую. Тем самым происходит анатомически верная подстановка персонифицированной части сосудистой структуры.

Заметим, что рассмотренная функция схожести вершин  $f_b$  не зависит от пространственной ориентации графов  $T_1$  и  $T_2$ , поэтому может быть применима для структур, полученных из разных наборов данных, но имеющих анатомически пересекающиеся области. На Рис. 1.2 представлен результат и последовательность действия алгоритма. Отметим, что подобная модификация одного графа с помощью другого, позволяет строить не только локально персонифицированные большие сетевые



Рис. 1.2: (a) Референтный граф крупных артерий, (b) более подробный граф артерий верхнего отдела, полученный для исследуемого пациента, (c) локально специфицированный (адаптированный) граф.

структуры, но и уточнять и улучшать качество некоторой локальной структуры, объединяя графы, реконструированные для разных диагностических данных.

#### 1.4 Выводы

Предложен алгоритм построения персонифицированного одномерного графа структуры церебральных артерий по данным сегментации диагностических снимков. Также разработан алгоритм локальной адаптации модельного графа с помощью графа, полученного для конкретного пациента. В процессе разработки алгоритма был сформулирован принцип определения соответствия между графами сосудистых структур, что в дальнейшем дает возможность упростить и улучшить процесс построения персонифицированных моделей для проведения расчетов глобального кровообращения.

# Литература

- Pelillo M., Siddiqi K., Zucker S. Matching hierarchical structures using association graphs // IEEE Trans. Pattern Anal. Machine Intell. — 1999. — Vol. 21. — Pp. 1105– 1120.
- [2] Matching of anatomical tree structures for registration of medical images / J.H. Metzen, T. Kröger, A. Schenk et al. // Image and Vision Computing. 2009. Vol. 27.
   Pp. 923-933.

# Задача 2

Разработка алгоритмов трехмерной сегментации церебральных сосудов.

- трехмерная сегментация и построение пространственной модели локального участка сети церебральных сосудов на основе анатомических данных;
- построение соответствующего структурного каркаса (скелетонизации) пространственной модели сосудистого русла с сохранением необходимых свойств (средний диаметр, длина криволинейных сегментов).

#### 2.1 Сегментация церебральных сосудов

Задача сегментации сосудов шеи и головного мозга имеет несколько особенностей, которые связаны с анатомией человека. Во-первых, из дуги аорты выходят сонные и подключичные артерии, из которых ответвляются позвоночные артерии. Во-вторых, конфигурация ветвей дуги аорты у разных людей может быть разной. В-третьих, позвоночные артерии проходят сквозь поперечные отверстия шейных позвонов. Эти особенности будут проанализированы ниже и приведут к следующему плану сегментации:

- 1. Предобработка исходных данных.
- 2. Сегментация аорты.
- 3. Нахождение точек выхода артерий из аорты и сегментация сосудов.

Для получения медицинских изображений используются стандартные инструменты базовых протоколов общеклинических мультиспиральных рентгеновских компьютерных томографов (MCKT), которые доступны на любом типе такого оборудования. Расстояние между коронарными артериями, их основными ветвями, которые получают отображение при КТ-коронарографии и камерами сердца составляет от 0.5 до нескольких сантиметров. Наша работа основана на данных, полученных на 64-слойныйх МСКТ как рекомендуемых для проведения КТ-коронарографии. Сканирование выполняется с синхронизацией по ЭКГ, с болюсным контрастным усилением (рентгеноконтрастное средство (РКС) 300 мг йода/мл в дозировке 1 мл на 1 кг веса пациента). При МРТ получение изображений сосудистого русла осуществляется с использованием время-пролетных импульсных последовательностей (ИП) с трехмерным сбором данных - 3D TOF. Протоколы ангиографии типа 3D TOF являются наиболее распространенными для получения данных о сосудистого русла в условно неподвижных зонах, таких как голова и шея используется алгоритм «вычитания» из полученных изображений после введения РКС маски, полученной на основании данных нативного исследования.

Предобработка исходных данных включает в себя подавление интенсивности костей, сосудов легких и внутренних тканей носа и ушей. Для подавления костей используется алгоритм мультимасштабного удаления костей с совмещением масок (multiscale matched mask bone elimination, multiscale MMBE) [1], который использует два набора DICOM файлов для каждого пациента: до введения контраста в сосуды и после. Сосуды легких и внутренности носа и ушей подавляются с помощью операций аналогичных морфологическим операциям. Сегментация аорты опирается на алгоритм изопериметрических деревьев расстояний (Isoperimetric Distance Trees, IDT) [2] и является расширенным вариантом алгоритма сегментации аорты для случая коронарных сосудов [3]. Нахождение точек выхода артерий из аорты учитывает различную конфигурацию сосудов, сегментация производится с помощью фильтра сосудистости Франжи [4].

Для простоты изложения введем несколько определений.

- Целочисленной маской назовем изображение, в котором каждому вокселю сопоставлено неотрицательное число. В случае, когда используется только два числа (0 – задний план, 1 – передний план), маска называется бинарной.
- Картой расстояний области или полем расстояний называется изображение, где вокселям внутри области приписан нуль, а вокселям вне области приписано расстояние до границы области в какой-либо метрике.
- 3. Расширением бинарной маски на воксельный слой толщины n называется построение карты расстояний переднего плана маски и добавление в маску вокселей, имеющих значение карты расстояний, не большее n.

- 4. Сужением бинарной маски на воксельный слой толщины n называется построение карты расстояний заднего плана маски и удаление из маски вокселей, имеющих значение карты расстояний, не большее n.
- 5. *Сглаживанием бинарной маски* называется сужение и расширение на воксельный слой одинаковой толщины.
- 6. Воксель-сосед данного вокселя это воксель, имеющий с данным хотя бы одну общую вершину.
- Ситуацию, когда при сегментации интересующей области A кроме нее была дополнительно выделена по ошибке область B, причем A ∩ B = Ø, A ∪ B – связное множество, назовем протеканием в область B. Также будем называть саму область B протеканием.

Целочисленные маски удобно использовать для пометки компонент связности бинарных масок, где нулем помечен задний план, и каждому вокселю приписан номер компоненты связности переднего плана. Отметим, что аналоги морфологических операций – расширение и сужение маски на слой данной толщины выполняются с помощью карты расстояний и описаны в [3]. Вычисление карты расстояний в приведенной в [3] метрике может быть произведено очень быстро.

#### 2.1.1 Предобработка снимков

Для сегментации сосудов широко используются модели трубки, основанные на анализе собственных значений Гессиана трехмерного изображения. Эти модели предполагают, что два максимальных по модулю собственных значения  $\lambda_1, \lambda_2$  оба отрицательны, в случае светлой трубки на темном фоне. В случае темной трубки на светлом фоне, наоборот,  $\lambda_1 > 0, \lambda_2 > 0$ .

Некоторые участки церебральных сосудов могут быть полностью окружены шейными позвонками, которые имеют большую интенсивность, чем сосуды. Следовательно, в этом случае  $\lambda_1 > 0$ ,  $\lambda_2 > 0$ . Однако в большинстве случаев сосуды окружены мягкими тканями, которые имеют низкую интенсивность, что означает  $\lambda_1 < 0$ ,  $\lambda_2 < 0$ . При переходе от случая сосудов, окруженных мягкими тканями, к случаю сосудов, окруженных костями,  $\lambda_1$  и  $\lambda_2$  могут вести себя произвольным образом.

Чтобы избежать неопределенности, связанной с анализом собственных значенияй, используется техника затемнения костей. После затемнения костей сосуды будут окружены темным фоном. Мы используем технику multiscale MMBE [1], в которой для каждого пациента на вход подаются два набора данных: до введения контраста и после. Алгоритм multiscale MMBE предполагает совмещение этих двух снимков, для снижения влияния движений пациента. Для тестирования разрабатываемых в данной работе алгоритмов мы получали снимки без контраста из снимков контраста искусственно: контрастированные сосуды затемнялись.

Рассмотрим multiscale MMBE более детально. На вход подаются два неконтрастированных набора данных: оригинальный DICOM  $I_{sharp}(\overline{x})$  (Рис. 2.1a) и сглаженные снимки  $I_{blur}(\overline{x}) = G(\overline{x}, \sigma) * I_{sharp}(\overline{x})$ , полученные путем свертки  $I_{sharp}(\overline{x})$  с ядром Гаусса  $G(\overline{x}, \sigma)$ . Сначала в результирующую маску  $M_{bones}$  добавляются воксели  $\overline{x}$ , для которых выполнено  $I_{sharp}(\overline{x}) > 150$  HU(Puc. 2.1b) и  $I_{blur}(\overline{x}) > 150$  HU(Puc. 2.1c) (HU – единицы измерения интенсивности). Это позволяет выделить кости, учитывая зернистость снимков (Puc. 2.1d). Затем в  $M_{bones}$  добавляются воксели  $\overline{x}$ , для которых выполнено  $I_{sharp}(\overline{x}) - I_{blur}(\overline{x}) > 250$  HU (Puc. 2.1e). Последний шаг применяется, чтобы учесть мелкие кости, окруженные воздухом (например, в ушах), которые могли не пройти проверку  $I_{blur}(\overline{x}) > 150$  HU. Результат выделения костей показан на Рис. 2.1f. Все пороги в HU и Рис. 2.1 взяты из статьи [1], пороги приведены для KT ангиографии. После этого в контрастированном наборе данных затемняются воксели, попавшие в маску костей.



Рис. 2.1: Иллюстрация алгоритма multiscale MMBE, приведенная в [1]: (a) исходное изображение  $I_{sharp}(\overline{x})$ , (b,c) выделение по порогу 150 HU, для  $I_{sharp}(\overline{x})$  и  $I_{blur}(\overline{x})$ , (d) результат пересечения масок (b) и (c), (e) выделение по порогу 250 HU для  $I_{blur}(\overline{x})$ , (f) результат совмещения масок (d) и (e). (b-f) Передние планы масок показаны темным цветом.

После этого нужно понизить интенсивность сосудов в легких и внутренних тканях носа и ушей, чтобы исключить возможность включения этих областей в сегментацию при использовании фильтра сосудистости. Внутренности носа и ушей содержат участки тканей, окруженные околоносовыми пазухами, слуховыми проходами и прочими полостями, имеющими малую интенсивность, поэтому эти участки могут быть ошибочно идентифицированны как сосуды. Примеры неккоректной сегментации проиллюстрированы на Рис. 2.2. Ко всему снимку применяется следующая операция: выделяется маска области без водуха по нижнему порогу –224 HU как в [5], затем маска сглаживается с воксельным слоем толщины, соответствующей 5 мм.



Рис. 2.2: Результаты применения фильтра сосудистости без предварительного подавления внутренностей носа, ушей и сосудов легких: (а) красными кругами показаны внутренние части ушей и носа, в которых возникли протекания, (b) итоговая сегментация перегружена не интересующими нас сосудами легких. Следует отметить, что на рисунке (а) были выделены не кости черепа, а прилежащие к ним ткани, так как кости были удалены.

#### 2.1.2 Сегментация аорты

Как и в случае коронарных сосудов, аорта выделяется из всех сосудов в области шеи особо крупными размерами. Это означает, что применение фильтра сосудистости Франжи [4] для сегментации сосудов с учетом аорты требует очень широкого диапазона масштабов (радиусов сосудов). С одной стороны, это приводит к значительному увеличению времени вычислений. С другой, для каждого масштаба применяется сглаживание по Гауссу с ядром, линейно зависящим от масштаба, то есть для больших масштабов применяется сильное сглаживание, а это ведет к снижению анатомической корректности сегментации.

Поэтому аорту целесообразно сегментировать отдельным быстрым и анатомически корректным алгоритмом на базе IDT [2]. Для коронарных сосудов применялся такой

алгоритм [3], но в случае церебральных сосудов шаг сглаживания бинарной маски в конце алгоритма не позволяет удалить некоторые части сонных артерий. Увеличение параметра сглаживания позволяет удалить эти части, но ведет к значительному искажению формы аорты из-за свойств поля расстояний, использующегося при сглаживании (Рис. 2.3.6).

Решением является использование слабо сглаженной маски  $M_A$  (Рис. 2.3.5) и сильно сглаженной  $M_{smooth}$  (Рис. 2.3.6). Сначала слабое сглаживание с параметром  $r_{smooth}$ удаляет тонкие сосуды, отходящие от поверхности аорты и слабо искажает ее границу. Затем применяется сильное сглаживание с параметром  $R_{smooth}$ , причем результат хранится в отдельной маске  $M_{smooth}$ . В заключение, из маски  $M_A$  удаляются все воксели, находящиеся дальше некоторого порога  $t_{smooth}$  от границы маски  $M_{smooth}$ (Рис. 2.3.7). Таким образом в маске  $M_A$  остается ее неискаженный граничный слой, так как он располагается не дальше порога  $t_{smooth}$  от границы маски  $M_{smooth}$ .

Рассуждения, приведенные выше, формализованы в Алгоритме 1 и проиллюстрированы на Рис. 2.3. Приведем несколько замечаний. На шаге 3 в связную маску могут попасть череп и кости (Рис. 2.3.2-4), если сегментировать аорту до предобработки снимков, однако это не влияет на результат. На шаге 6, сразу строится сильно сглаженная маска аорты, расширенная на толщину  $t_{smooth}$ . На практике это упрощает реализацию и увеличивает скорость работы программы.



Рис. 2.3: Схематичная иллюстрация алгоритма 1, цифрами показаны шаги алгоритма. (2-4) Ножницами показано разрезание маски алгоритмом IDT на две части (с аортой и без), (6) сильно сглаженная маска  $M_{smooth}$  с искаженной границей маски аорты.

#### Алгоритм 1 Сегментация аорты.

**Требуется:** DICOM с контрастом.

- 1: Найти на анатомически нижнем (для церебральных сосудов) или верхнем (для коронарных сосудов) срезе радиус  $R_A$  и центр  $x_{center}$  светлого диска с помощью преобразования Хафа с параметрами  $R_{min}$ ,  $R_{max}$ .
- 2: Найти порог интенсивности Т как минимальную интенсивность внутри диска.
- 3: Выделить связную маску M по порогу T, содержащую  $x_{center}$ .
- 4: Применить алгоритм IDT к M и  $x_{center}$  и получить маску  $M_A$ .
- 5: Сузить и затем расширить маску  $M_A$  на слой толщины  $r_{smooth}$  вокселей.
- 6: (Для церебральных сосудов) скопировать маску  $M_A$  в маску  $M_{smooth}$ . Сузить  $M_{smooth}$  на слой толщины  $R_{smooth}$  вокселей, затем расширить на слой толщины  $R_{smooth} + t_{smooth}$ .
- 7: (Для церебральных сосудов) удалить из маски  $M_A$  воксели, не принадлежащие маске  $M_{smooth}$ .

Чтобы алгоритм был универсальным относительно наборов данных с разным разрешением (снимки сердца, снимки шеи и головы), параметры алгоритма нужно выбирать, исходя из метрических (не воксельных) размеров аорты. Максимальный диаметр здоровой аорты в среднем составляет 3 см, следовательно соответствующий радиус  $\overline{R}_A = 15$  мм. Считая воксельную сетку квазикубической, обозначим размер вокселя как  $L_{voxel}$  мм.

Для нахождения радиуса аорты  $R_A$  (в вокселях) и ее центра  $x_{center}$  (на анатомически нижнем слое для снимков шеи и на анатомически верхнем слое для снимков сердца) используется алгоритм HoughTransform2DCirclesImageFilter из библиотеки ITK [6]. На выходе получаем наибольший светлый круг на двухмерном изображении, радиус которого попал в заданный интервал  $[R_{min}, R_{max}]$ . Границы интервала  $R_{min}$  и  $R_{max}$ измеряются в вокселях и могут быть выбраны как:

$$R_{min} = \frac{\overline{R}_A - 5}{L_{voxel}}, \quad R_{max} = \frac{\overline{R}_A + 5}{L_{voxel}}$$

то есть предполагается, что радиус аорты может варьироваться от 10 до 20 мм.

Параметры сглаживания выбираются, исходя из размеров аорты:

$$r_{smooth} = \frac{1}{3}R_A, \quad R_{smooth} = \frac{2}{3}R_A, \quad t_{smooth} = \frac{1}{7}R_A.$$

Параметры были выбраны из соображений, описанных выше, и практических результатов.

#### 2.1.3 Сегментация церебральных сосудов

Различная конфигурация ветвей дуги аорты не позволяет заранее сказать, сколько нужно искать локальных максимумов фильтра сосудистости на поверхности аорты. Был разработан альтернативный Алгоритм 2 для поиска произвольного числа выходов и сегментации соответствующих сосудов.

Алгоритм 2 Нахождения точек выхода сосудов из аорты и сегментация.

**Требуется:** Маска аорты  $M_A$ , DICOM с контрастом, очищенный от костей и сосудов легких.

- 1: Применить фильтр сосудистости Франжи.
- 2: Выбрать порог сосудистости и построить маску сосудов  $M_C$ .
- 3: Из маски  $M_C$  удалить все воксели, лежащие в  $M_A$ .
- 4: Построить целочисленную маску L компонент связности из  $M_C$  и удалить малые компоненты.
- 5: Построить маску *M*<sub>border</sub> вокселей вне аорты, удаленных от нее не больше, чем на 2 вокселя.
- 6: Найти все воксели v в пересечении  $M_{border}$  и  $M_C$ , и найти номера их компонент L(v).
- 7: Удалить все оставшиеся компоненты связности.

Этот алгоритм дает удовлетворительный результат при аккуратном выборе порога сосудистости. В противном случае могут возникнуть протекания на поверхности аорты, которые не отвечают реальным сосудам (Рис. 2.4а). Для устранения таких протеканий используется Алгоритм 3.



Рис. 2.4: Зеленым показана маска аорты, фиолетовым – маска сосудов: (а) протекания сегментации на поверхности аорты, (b) результат после применения Алгоритма 3 с параметром  $i_{max} = \frac{6}{L_{voxel}}$ .

Пусть вычисленна карта расстояний dmap. Определим воксельный слой, удаленный от поверхности аорты на расстояние i вокселей как  $M_i = \{v | dmap(v) = i\}$ . Алгоритм стартует на воксельном слое  $M_{i_{max}}$ , максимально удаленном от поверхности аорты, и последовательно обрабатывает воксельные слои  $M_i$ , где  $i = i_{max}, \ldots, 1$ . На каждой итерации Алгоритма 3 из слоя вокселей  $M_i$  удаляются воксели, которые не имеют вокселей-соседей  $v_{nbr}$ , лежащих в маске сосудов  $M_C$  и удаленных от аорты больше, чем на *i*. Алгоритм завершает работу после обработки слоя  $M_1$  – множества вокселей, ближайших к поверхности аорты. Таким образом, алгоритм удаляет все протекания на поверхности аорты, которые имеют в каждом вокселе значение карты расстояний меньше параметра  $i_{max}$ . Для простоты введем еще множество вокселей  $M_i^+ = \{v_{nbr} | dmap(v_{nbr}) > i\}$  и опишем Алгоритм 3 формально.

#### Алгоритм 3 Устранение протеканий на поверхности аорты

**Требуется:** маска аорты  $M_A$ , маска сосудов  $M_C$ 1: Вычислить карту расстояний dmap для  $M_A$ 2: Построить множества  $M_i$   $i = 1, \ldots, i_{max}$ 3: for  $i = i_{max}, \ldots, 1$  do 4: for all вокселей  $v \in M_i$  do 5: if  $\nexists v_{nbr}$  вокселя-соседа  $v : v_{nbr} \in M_C \cap M_i^+$  then 6: Удалить v из маски  $M_C$ 7: end if 8: end for 9: end for

Результат работы Алгоритма 3 проиллюстрирован на Рис. 2.4. Протекание, возникшее на поверхности аорты, было удалено, при этом качество сегментации реальных сосудов не было снижено.



Рис. 2.5: Результаты автоматической сегментации сосудов шеи и головы: (a) случай 1 после применения фильтра сосудистости на масштабах 1 – 5 вокселя для всего изображения, (b) на масштабах 1 – 3 вокселя для верхних трех четвертей изображения и на масштабах 4,5 вокселей для всего изображения, (c) случай 2. Красным кругом на рисунке (a) показано протекание через мелкую артерию в вену.

#### 2.1.4 Результаты тестирования алгоритма и построение скелетонизации

Для двух наборов DICOM контрастированных данных были искуственно созданы соответствующие наборы данных без контраста. С помощью данных без контраста были понижены интенсивности костей алгоритмом multiscale MMBE. Затем были

Набор данных	Случай 1	Случай 2
Разрешение	$512 \times 512 \times 501$ вокселей	$512 \times 512 \times 451$ вокселей
Размер вокселя	0.76  imes 0.76  imes 0.80 мм	0.62  imes 0.62  imes 0.80 мм
Затемнение костей	11.20 сек	10.10 сек
Затемнение носа и ушей	7.76 сек	7.04 сек
Сегментация аорты	16.61 сек	15.33 сек
Фильтр Франжи	196.40 сек	184.91 сек
Поиск точек выхода из аорты	7.61 сек	6.67 сек
Устранение протеканий	7.39 сек	6.76 сек

ТАБЛИЦА 2.1: Детали тестирования алгоритма и затраченное время.

понижены интенсивности сосудов легких и внутренних тканей носа и ушей. После предобработки снимков были просегментированы аорты Алгоритмом 1. После этого был применен Алгоритм 2, параметры фильтра сосудистости были выбраны равными 0.2, 0.5, 500 на масштабах 1, 2, 3 вокселя для верхних трех четвертей изображения и на масштабах 4, 5 вокселей для всего изображения, порог сосудистости был установлен равным 50. Сужение области применения фильтра сосудистости на малых масштабах позволяет устранить протекание через мелкие артерии между подключичными артериями и крупными венами, не лежащими в легких (Рис. 2.5 (а) и (b)). В обоих случаях протекания на поверхности аорт были устранены Алгоритмом 3 с параметром  $i_{max} = \frac{6}{L_{voxel}}$ . Детали показаны в таблице 2.1. Результаты проиллюстрированы на Рис. 2.5.

#### 2.1.5 Скелетонизация

Алгоритмы скелетонизации и построения графов остались в точности такими же, как для коронарных сосудов. Они описаны в рамках статьи [3]. В данной работе на вход алгоритмам подавалась общая маска аорты и церебральных сосудов. Графы полученных деревьев представлены в приложении A на рисунках A.1 и A.2.

## Литература

- [1] Removal of bone in CT angiography by multiscale matched mask bone elimination / H.A.F.G. van Andel, H.W. Venema, G.J. Streekstra et al. // Medical physics. - 2007.
  - Vol. 34, no. 10. - Pp. 3711-3723.
- [2] Grady L. Fast, quality, segmentation of large volumes isoperimetric distance trees // Computer vision – ECCV 2006. – 2006. – Vol. 3953. – Pp. 449–462.
- [3] Methods of graph network reconstruction in personalized medicine / A. Danilov, Yu. Ivanov, R. Pryamonosov, Yu. Vassilevski // International journal for numerical methods in biomedical engineering. - 2015.
- [4] Multiscale vessel enhancement filtering / A.F. Frangi, W.J. Niessen, K.L. Vincken, M.A. Viergever // Medical image computing and computer-assisted interventation-MICCAI'98. - 1998. - Vol. 1496. - Pp. 130-137.
- [5] Automatic centerline extraction of coronary arteries in coronary computed tomographic angiography / G. Yang, P. Kitslaar, M. Frenay et al. // The international journal of cardiovascular imaging. - 2012. - Vol. 28, no. 4. - Pp. 921-933.
- [6] Johnson H.J., McCormick M., Ibáñez L., Consortium The Insight Software. The ITK Software Guide. — Kitware, Inc., Third edition, 2013. — In press. URL: http: //www.itk.org/ItkSoftwareGuide.pdf.

### Задача 3

Проведение гемодинамических расчетов для апробации разработанных алгоритмов сегментации и соответствующей скелетонизации сети церебральных сосудов. Настройка функциональных параметров сети церебральных сосудов (коэффициент эластичности стенок, индекс резистентности сосудов, опорные значения осредненной линейной скорости кровотока) на основе данных допплерометрии и внутрисосудистых катетерных исследований.

### 3.1 Анатомические и функциональные особенности сети церебральных сосудов

Главными магистралями, снабжающими голову кровью, являются сосуды шеи (сонные артерии). Основной их функцией является доставка кислорода и питательных веществ в мозг и другие органы головы. В силу высокой интенсивности физиологической активности, доля крови, протекающей через мозг и органы головы, составляет до 20% общего объема крови. Гипоксия (недостаток кислорода) в мозге в течение сравнительно небольшого промежутка времени приводит к необратимым изменениям в тканях мозга вплоть до летального исхода человека. Поэтому структура сосудов шеи и головы включает в себя большое количество крупных артерий и коллатеральных (обходных) путей снабжения мозга кровью.

Приведем краткое описание структуры артерий шеи и головы. От дуги аорты отходит крупный плечеголовной ствол, делящийся на правую сонную и правую подключичную артерии (Рис. 3.1). Далее, при удалении от сердца, от дуги аорты отходят левая сонная и левая подключичная артерии. Левая сонная артерия длиннее правой, т.к. правая отходит от плечеголовного ствола, а левая — от аорты. Обе сонные артерии проходят через шею вверх и не дают по своему ходу ветвей. На уровне верхней части щитовидного хряща (10-15 см. от начала сонных артерий) каждая общая сонная артерия делится на наружную и внутреннюю. Наружная сонная артерия снабжает кровью лицевые мышцы и переходит в височную артерию. Внутренняя сонная артерия идет к виллизиеву кругу, попутно от нее отходят ветви, снабжающие кровью глаза, барабанную полость и другие области головы. От правой и левой подключичных артерий отходят позвоночные артерии, питающие кровью заднюю часть шеи и соединяющиеся в базилярную артерию, которая переходит в виллизиев круг.



Рис. 3.1: Основные артерии шеи и головы

Виллизиев круг — соединение артерий в основании головного мозга. В норме артерии, образующие виллизиев круг, составляют замкнутую систему, что позволяет компенсировать недостаток кровоснабжения при нарушении кровотока по одной из сонных артерий или их ветвей за счет перетока из других сосудистых бассейнов.

Церебральное кровообращение является очень интенсивным, а условия, при котором оно происходит, часто меняются. При сильном возбуждении нейронов мозговой кровоток может возрастать на 50% относительно состояния покоя. Возможно также сильное увеличение кровотока в других органах головы при усилении их активности. При смене положения тела с горизонтального на вертикальное церебральные сосуды оказываются выше области постоянного давления [1]. В результате гидростатическое давление в них падает (Рис. 3.2).



РИС. 3.2: Гидрастатическое давление при вертикальном положении тела

Ткани головного мозга очень чувствительны к изменениям давления или концентрации углекислого газа в крови. Повышение кровотока является не менее опасным, чем его понижение. Церебральное кровообращение происходит внутри замкнутой конструкции — черепа, а сосуды окружены жидким практически несжимаемым мозговым веществом. Таким образом, повышение/понижение давления и/или объемного кровотока должно каким-либо образом компенсироваться. Существует ряд механизмов регуляции церебрального кровообращения: барорецепторный рефлекс (адаптация просвета сосудов к изменениям давления в аорте), ауторегуляция (адаптация просвета сосудов к изменениям локального давления), феномен Кушинга (адаптация артериального давления к изменениям внутричерепного давления). Падение давления или повышение концентрации углекислого газа приводит к учащению сердцебиения, чрезмерное повышение давления — к увеличению системного кровяного давления. Эти механизмы позволяют поддерживать постоянный кровоток в районе 55 мл/мин на 100 г мозга при изменениях давления в диапазоне от 60 до 160 мм. рт. ст. [2].

Эластичные свойства церебральных сосудов играют важную роль в регуляторных процессах. С возрастом церебральные сосуды становятся менее эластичными (Рис. 3.3), что может привести к чрезмерному возрастанию кровяного давления и инсульту.

Существует положительная корелляция между содержанием белого вещества мозга и растяжимостью артерий. Как правило, низкое содержание белого вещества соответствует низкой растяжимости и высокой жесткости артерий (Рис. 3.4). Различные



Рис. 3.3: Изменение эластичности сосудов с возрастом (синий — более эластичные, красный — менее эластичные) [3].

виды деятельности и условия окружающей среды могут менять химический состав головного мозга. Например, курение меняет структуру белого вещества мозга [4], что в свою очередь влияет на растяжимость сосудов. Интересно отметить, что отдельно взятый сеанс курения расслабляет сосуды, повышая их эластичность, тогда как частое и длительное курение подавляет способность сосудов к расслаблению [5].



Рис. 3.4: Связь между содержанием белого вещества и растяжимостью артерий [3].

#### 3.2 Одномерная модель церебрального кровообращения

#### 3.2.1 Одномерная модель кровотока в одном сосуде

Апробация алгоритмов сегментации и соответствующей скелетонизации сети церебральных сосудов проводилась путем моделирования церебральной гемодинамики с использованием одномерной модели кровотока. Модель кровотока описана в главе 2 отчета за первый этап проекта, а также в ряде работ, опубликованных ранее, например, [6] и др. В данном разделе мы вновь даем краткое описание модели, при этом модифицируем граничные условия в области стыковок сосудов (бифуркаций и анастомозов артерий и областей слияния вен) таким образом, чтобы соответствовать условиям кровотока в области церебральных артерий.

В качестве основы одномерной модели кровотока использовалась квазиодномерная нелинейная модель пульсирующего течения вязкой несжимаемой жидкости (крови) в эластичной трубке (сосуде). Законы сохранения массы и импульса жидкости для каждой трубки расматриваются в виде

$$\partial S_k / \partial t + \partial (S_k u_k) / \partial x = 0, \qquad (3.1)$$

$$\partial u_k / \partial t + \partial \left( u_k^2 / 2 + p_k / \rho \right) / \partial x = f_{fr} \left( S_k / S_k^0, u_k \right), \qquad (3.2)$$

где t — время; x — координата по длине сосуда, отсчитываемая от точки сопряжения с сосудами младших поколений;  $\rho$  — плотность крови (предполагается равной 1 г/см<sup>3</sup>); k — номер сосуда;  $S_k$  — текущее поперечное сечение сосуда;  $S_k^0$  — поперечное сечение сосуда при условии, что содержащаяся в нем жидкость покоится;  $u_k$  — текущая линейная скорость потока, осредненная по поперечному сечению в предположении пузейлевского вида профиля течения;  $P_k$  — давление в сосуде, отсчитываемое от атмосферного;  $f_{fr}$  — сила вязкого трения;

Сила трения вычисляется как

$$f_{fr}(S_k, u_k, S_k^0) = -\frac{4\pi\mu u_k}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k}\right),$$
(3.3)

где  $\mu$  — динамическая вязкость крови (предполагается равной 4 мПа·с).

Эластичные свойства стенки сосуда задаются уравнением состояния, связывающим площадь поперечного сечения сосуда и трансмуральное давление (разность между кровяным давлением и давлением в окружающих тканях), которое замыкает систему (3.1)–(3.2)

$$p_k(S_k) - p_{*k} = \rho c_k^2 f(S_k) , \qquad (3.4)$$

где S-образная функция f(S) приближается как

$$f(S_k) = \begin{cases} \exp(S_k/S_k^0 - 1) - 1, & S_k > S_k^0 \\ \ln(S_k/S_k^0), & S_k \le S_k^0 \end{cases},$$
(3.5)

 $p_{*k}$  — давление в окружающих тканях,  $c_k$  — скорость распространения малых возмущений в покое ( $S_k = S_k^0$ ), которую можно рассматривать как скорость пульсовой волны (pulse wave velocity — PWV) в состоянии покоя [7].
### 3.2.2 Граничные условия

В областях стыковки сосудов с номерами  $k = k_1, k_2, \ldots, k_M$  (бифуркации и анастомозы артерий и слияния вен) в качестве одного из граничных условий используется закон сохранения массы в виде

$$\sum_{k=k_1,k_2,\dots,k_M} \varepsilon_k Q_k\left(t,\tilde{x}_k\right) u_k\left(t,\tilde{x}_k\right) = 0, \qquad (3.6)$$

где для сосудов, входящих в область бифуркации,  $\varepsilon_k = 1, x_k = L_k$  (выход из сосуда); для сосудов, исходящих из области бифуркации,  $\varepsilon_k = 1, x_k = 0$  (вход в сосуд).

Поскольку церебральные сосуды являются достаточно протяженными (т.е. соотношение  $d_k/L_k \leq 1$  выполняется практически везде), а течение крови в них является ламинарным, то в качестве одного из граничных условий предлагается использовать условие непрерывности давления в виде

$$p_k(S_k(t, \tilde{x}_k)) - p_{node} = 0, k = k_1, \dots, k_M,$$
(3.7)

где  $p_{node}$ — давление в точке стыковки. Для сосудов, входящих в область стыковки, —  $x_k = L_k$  (выход из сосуда), для сосудов, исходящих из области стыковки, —  $x_k = 0$  (вход в сосуд),  $L_k$  — длина сосуда с индексом k. Уравнения (3.6), (3.7) дополняются условиями совместности гиперболической системы (3.1), (3.2) вдоль характеристик, исходящих из области. Таким образом, в области стыковки из Mсосудов формируется система из 2M + 1 нелинейного уравнения: M условий совместности, M уравнений непрерывности давления (3.7) и закон сохранения массы (3.6) относительно 2M + 1 переменной  $S_k, u_k, p_{node}, k = k = k_1, \ldots, k_M$ .

В случае стыковки терминальных артерий и терминальных вен соотношения (3.7) заменяются на широко используемый в физиологии закон Пуазейля

$$p_k\left(S_k\left(t,\tilde{x}_k\right)\right) - p_{node}^l\left(t\right) = \varepsilon_k R_k S_k\left(t,\tilde{x}_k\right) u_k\left(t,\tilde{x}_k\right), k = k_1, \dots, k_M, \qquad (3.8)$$

где  $R_k$  — эффективное гидродинамическое сопротивление для k-го сосуда в области артерио-венозной стыковки. Коэффициенты  $R_k$  подбираются так, чтобы обеспечить перепад давления между артериями и венами в соответствии с физиологическими значениями.

На входе в аорту (артерия, соединенная с сердцем) в качестве краевых условий задавался объемный кровоток

$$u_{in}(t,0) \cdot S_{in}(t,0) = Q_{heart}(t).$$
 (3.9)

Функция  $Q_{heart}(t)$  представляет собой профиль (см. Рис. 3.5), типичный для потока крови через аорту человека [8]. Сердечный выброс (количество крови, поступающее в аорту за сердечный цикл) при этом составляет 65 мл, период сердечных сокращений — 1 сек (частота 1 Гц). Функция  $Q_{heart}(t)$  использовалась для проведения моделирования гемодинамики в норме, а также может использоваться в качестве базовой (см., например, раздел 8) при моделировании гемодинамики при физических нагрузках или патологических изменениях работы сердца. При этом производится масштабирование амплитуды кривой и/или длительности сердечного цикла.



РИС. 3.5: Граничное условие на входе в сосуд (на основе данных [8])

На выходе из верхней полой вены (вена, соединенная с сердцем) в качестве краевых условий задавалось постоянное давление (8 мм.рт.ст.). Более точный подход должен учитывать модель сердца и стыковку с ней (например, модель из раздела 4). Однако, для задач проекта, связанных с оценкой локальных гемодинамических индексов, связанных с наличием препятствий (стенозы) кровотоку (предварительные рассчеты приведены в конце настоящего раздела), данный подход является приемлемым, поскольку, во-первых, он способен обеспечить квазипериодичность решения, а во-вторых, условия постоянного давления в месте впадения верхней полой вены в сердце являются близкими к наблюдаемым физиологами и другими специалистами, занимающимися вопросами функционирования сердечно-сосудистой системы.

### 3.2.3 Начальные условия

Поскольку в рассматриваемых расчетах ставится задача моделирования квазипериодического режима, то начальные условия могут быть выбраны из достаточно большого диапазона физически и физиологически корректных значений (положительная величина поперечного сечения, непрерывность и ограниченность скорости при обходе по центральным линиям сосудов), характерных для рассматриваемой системы (сеть церебральных сосудов). Использовались следующие начальные условия, близкие к состоянию покоя

$$S_k(0,x) = S_k^0, u_k(0,x) = 0. (3.10)$$

В качестве  $S_k^0$  выбирается значение поперечного сечения сосуда, соответствующее его ненапряженному состоянию (поскольку именно это значение, как правило, можно напрямую определить из анатомических атласов, данных морфометрических исследований, данных МРТ и т.п.). Начальная скорость предполагалась равной нулю. При таком выборе начальных условий требуется произвести с помощью модели расчеты нескольких сердечных циклов, после чего во всей сосудистой сети устанавливается квазипериодический режим. Конкретное количество предварительных сердечных циклов зависит от количества сосудов в рассматриваемой сети, их размера, топологии сети, близости начальных условий к квазистационарному состоянию. Во всех расчетах данного отчетного периода, как и на предыдущем этапе, для достижения квазипериодического режима требовалось проводить предварительные расчеты на протяжении не более 10 сердечных циклов.

### 3.2.4 Ауторегуляция сосудистого русла

Способность сосуда менять свои эластичные свойства в зависимости от локального давления и потока крови (ауторегуляция) является важным отличием артерии от эластичной трубки. Это свойство вносит существенный вклад в формирование динамического профиля церебрального кровотока, поскольку регулярная смена положения тела в поле силы тяжести, смена интенсивности мозговой и физической активности и др. приводят к существенному изменению кровотока в церебральном русле. Нарушение регуляторной функции церебральных сосудов может приводить к повышению давления вплоть до инсульта, либо к падению давления вплоть до обморока. В данной модели ауторегуляция рассматривается как зависимость скорости рапространений малых возмущений в стенке  $c_k$  от среднего давления  $\overline{p}_k$  [9]. Значение  $c_k$  обновляется каждый сердечный цикл по следующему алгоритму

$$\frac{c_{k,new}}{c_{k,old}} = \sqrt{\frac{\overline{p}_{k,new}}{\overline{p}_{k,old}}},\tag{3.11}$$

где

$$\begin{split} \overline{p}_{k,new} &= \frac{1}{(T_3 - T_2)l_k} \int_{T_2}^{T_3} \int_{0}^{l_k} p(x,t) dx dt; \\ \overline{p}_{k,old} &= \frac{1}{(T_2 - T_1)l_k} \int_{T_1}^{T_2} \int_{0}^{l_k} p(x,t) dx dt; \end{split}$$

 $l_k$  — длина сосуда с номерном  $k; T_1, T_2, T_3, T_4$  — моменты начала последовательно идущих (возможно, переменных по длительности) сердечных циклов. Значение параметра ск, используемое для расчета следующего сердечного цикла, вычисляется как

$$c_k = c_{k,old} + \gamma \frac{t - T_3}{T_4 - T_3} (c_{k,new} - c_{k,old}), \qquad (3.12)$$

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

### 3.3 Проведение расчетов по моделированию церебрального кровообращения

В данном разделе рассматриваются методы настройки функиональных параметров сети церебральных сосудов с учетом индивидуальных особенностей конкретного пациента или характерных групп пациентов. Эти методы вместе с учетом анатомических и функциональных особенностей, изложенных в п. 3.1, используются для настройки анонимизированных индивидуальных моделей, основанных на историях болезней двух конкретных пациентов. Там, где это возможно, использованы только данные, полученные методами регулярной клинической диагностики, доступными в большинстве медицинских учреждений РФ соответствующего профиля (MPT/KT, ангиография, ультразвуковые исследования). С помощью настроенных сетей произведены расчеты гемодинамики церебрального кровотока в норме и при наличии стеноза сонных артерий.

#### 3.3.1Настройка функциональных параметров сети церебральных сосудов

Моделирование церебрального кровотока проводилось на данном этапе для двух случаев, основанных на анонимных историях болезней конкретных пациентов. Для проведения в этих случаях корректных расчетов с помощью одномерной модели требуется определение одномерного каркаса (графа) сосудистой сети, приписывание ребрам графа анатомических свойств (средние диаметры соответствующих сосудистых сегментов), функциональных свойств (коэффициенты эластичности стенок или параметры  $c_k$  из (3.5)), определение коэффициентов гидродинамического сопротивления ( $R_k$  из (3.8)) для областей артериовенозных стыковок, граничных условий на входе и выходе из сети.

На основе индивидуальных данных пациента (МРТ/КТ исследования) может быть проведена сегментация и реконструкция графа крупных и средних артерий (см. Задачи 1, 2) и определение средних диаметров соответствующих сегментов сосудов, приписываемых ребрам графа. На основе обзора современной литературы и опроса ведущих медицинских экспертов, привлеченных к выполнению данного проекта, мы заключили, что все остальные параметры, перечисленные выше и необходимые для проведения расчетов, не могут быть напрямую определены для конкретного пациента методами современной диагностики. Эти параметры оценивались, исходя из общедоступных физиологических данных о церебральном кровотоке и путем сопоставления показателей, рассчитываемых при моделировании, с известными из индивидуальных диагностических исследований (линейная скорость кровотока на основе ультразвуковых исследований). Следует отметить, что такие данные (ультразвуковые исследования линейной скорости кровотока) доступны лишь для сосудов шеи. Проведение таких исследований для сосудов, находящихся в черепной коробке, в принципе невозможно. Часть соображений, позволяющих, тем не менее, проводить корректную настройку моделей, рассмотрена в п. 3.1. Ниже приведены дополнительные рассуждения, позволяющие в итоге получить методику достаточно точной индивидуализированной настройки модели церебрального кровотока.

У взрослого человека через церебральные сосуды проходит около 750 мл крови в минуту, что составляет 15-20% от минутного объема всего кровообращения [1, 8]. Ткани мозга очень чувствительны к изменениям параметров кровотока. Слишком большое количество крови приводит к чрезмерному возрастанию давления, что может повредить сосуды и ткани мозга, а слишком слабое кровоснабжение приводит к кислородному голоданию и отмиранию клеток. Центральной частью сердечнососудистой системы мозга является виллизиев круг — кольцеобразная структура из артерий, кровь к которым доставляется через внутренние сонные и позвоночные артерии. Существует несколько распространенных вариаций строения виллизиева круга [1, 10], при большинстве из которых, он оказывается незамкнут. Доля людей с полностью замкнутым виллизиевым кругом составляет всего 20-25%. При таких значительных индвидуальных отклонениях пациент-ориентированное моделирование становится особенно актуальным. Эластичные свойства сосудов шеи и головы исследованы достаточно широко [11, 12]. Важным параметром, характеризующим эластичность стенок сосудов является скорость пульсовой волны ( $c_k$  из (3.5)). Измеренные скорости пульсовой волны имеют достаточно широкий разброс от 3 до 20 м/с. Как правило, высокие значения этого параметра соответствуют пациентам старше 60 лет с повышенным давлением (гипертонией). Существует большое количество иследований, устанавливающих связь между различными заболеваниями или видами профессиональной деятельности и  $c_k$  [13, 14].

При настройке индивидуальных моделей, рассмотренных на данном этапе, параметр  $c_k$  подбирался в соответствии с диапазоном значений, соответствующих некурящему мужчине в возрасте около 60 лет без серьезных сосудистых заболеваний, ожирения, не имеющего специальной физической подготовки (не занимавшегося спортом профессионально). Первичная оценка параметров проводилась на основе данных [15]. Более точная настройка параметров  $c_k$  выполнялась путем сопоставления временных профилей линейной скорости, определенных путем моделирования, и ультразвуковых измерений.

Сопротивления  $R_k$  (3.8) периферических областей подбирались так, чтобы обеспечить необходимый перепад давления между концевыми артериями и венами и соответствующие физиологические распределения потоков [15].

Одномерная структура (граф) венозной сети достраивалась в предположении об ее эквивалентности артериальной части. При этом топология графа и длины ребер сохранялись. Диаметры сосудов в отсутствии кровотока увеличивались в 2 раза (т.е. параметр  $S_k^0$  увеличивался в 4 раза), а коэффициент  $c_k$  уменьшался на 20%, что соответствует общепринятым в физиологии значениям.

Постановка граничных условий на входе и выходе из сети обсуждались в п.3.2.2.

# 3.3.2 Проведение гемодинамических расчетов для апробации алгоритмов сегментации и соответствующей скелетонизации сети церебральных сосудов в норме

С помощью разработанных на данном этапе индивидуализированных моделей церебрального кровотока были проведены расчеты для двух пациентов. В первом случае был диагностирован стеноз в левой внутренней сонной артерии (см. приложение A Puc. A.1), во втором — стеноз в правой внутренней сонной артерии (см. приложение A Puc. A.2). Для апробации модели кровотока в норме стенозированным областям приписывались параметры соседних сосудов. В обоих случаях расчеты проводились на сетях, охватывающих крупные артерии плечевой области, шеи и головы: дугу аорты, подключичные артерии, сонные артерии, позвоночные артерии, артерии виллизиева круга. У каждого пациента были измерены скорости кровотока с помощью ультразвуковой допплерографии в правой и левой общих и внутренних сонных артериях. Также были приведены данные о скоростях кровотока, которые при доппллераграфии в клинической практике считаются нормальными (данные получены в Первом Московском Государственном Медицинском Университете и предоставлены на условиях сохранения анонимности пациентов). Следует отметить, что скорости, измеренные с помощью допплерографии, являются максимальными по сечению и по времени. Для того чтобы сравнивать с ними скорости  $u_k$  из (3.1), следует брать их удвоенное максимальное значение (в предположении параболического профиля скоростей, что соответствует предположениям, при которых получена используемая одномерная модель кровотока, описанная в п. 3.2.1).

На Рис. 3.6 и 3.7 представлены рассчитанные скорости кровотока в крупных артериях шеи и головы для первого и второго пациента соответственно. Сравнение рассчитанных скоростей с клиническими данными представлены в таблице 3.1.

ТАБЛИЦА 3.1: Максимальные скорости, расчитанные с помощью модели. Модель — среднее арифметическое рассчитанных скоростей в середине правого и левого сосудов; норма — дипазон значений, который в клинической практике считается нормой.

Артерия	Номер сосуда		Скорость кровтока, см/с		
	Сеть 1(Рис. А.1)	Сеть 2(Рис. А.2)	Сеть 1	Сеть 2	Норма
Общая сонная	3,26	2,13	60	59	50-104
Внутренняя сонная	27,86	$19,\!28$	48	60	32 - 100
Наружная сонная	74-75,12-13	29-31,14-16	60	90	37 - 105
Позвоночная	42,55	$5,\!10$	50	35	20-61
Подключичная	54-52-50,56-60-64	40,3-4,41-43-46	98	95	60 - 150

Рассчитанные скорости попадают в диапазон значений, считающийся нормой в клинической практике, что позволяет говорить об адекватности предложенных методов сегментации и моделирования одномерного кровотока в сети церебральных сосудов.



Рис. 3.6: Рассчитанные скорости кровотока в сети одномерных артерий первого пациента. Параметры сосудов указаны в таблице А.1 приложения А.

# 3.3.3 Проведение предварительных гемодинамических расчетов для апробации алгоритмов сегментации и соответствующей скелетонизации сети церебральных сосудов при стенозе сонной артерии

Рассматриваются те же случаи, что и в п. 3.3.2. Стеноз моделировался как небольшой сосуд с уменьшенным сечением. В первом случае стеноз составлял 90% от нормального просвета сосуда, т.е. площадь сечения соответствующего сосуда  $S_0$  была уменьшена в 10 раз. Во втором случае стеноз составлял 80% от нормального просвета сосуда. У обоих пациентов была измерена скорость кровотока в четырех точках, в том числе в месте стеноза.

В таблице 3.2 представлены данные по сравнению измеренных и вычисленных значений скоростей для модели первого пациента. Для левой внутренней сонной артерии измерения скорости производились в месте стеноза.



Рис. 3.7: Рассчитанные скорости кровотока в сети одномерных артерий второго пациента. Параметры сосудов указаны в таблице A.2 приложения A.

ТАБЛИЦА 3.2: Скорости кровотока при наличии стеноза, расчитанные с помощью первой сети сосудов (Рис. А.1 приложения А). Мод. — скорости, расчитанные с помощью модели; Изм. — скорости, измеренные у пациента; Ошиб. — различие между измеренным и вычисленным значением.

Артерия	Скорости при стенозе, см/с					
(номер на Рис. А.1)	Справа		Слева			
	Мод.	Изм.	Ошиб.	Мод.	Изм.	Ошиб.
Общая сонная (26,3)	50	55	9%	51	54	5.5%
Внутренняя сонная (27,86)	72	67	7%	240	220	10%

В таблице 3.3 представлены аналогичные данные для модели второго пациента. Для правой внутренней сонной артерии измерения скорости производились в месте стеноза.

Из результатов сравнения можно заключить, что скорость кровотока в месте стеноза во втором случае удалось воспроизвести менее точно, чем в первом. Это связано с тем, что во втором случае стеноз обладет сложной пространственной геометрией,

ТАБЛИЦА 3.3: Скорости кровотока при наличии стеноза, расчитанные с помощью второй сети сосудов (Рис. А.2 приложения А). Мод. — скорости, расчитанные с помощью модели; Изм. — скорости, измеренные у пациента; Ошиб. — различие между измеренным и вычисленным значением.

Артерия	Скорости при стенозе, см/с					
(номер на Рис. А.2)	Справа		Слева			
	Мод.	Изм.	Ошиб.	Мод.	Изм.	Ошиб.
Общая сонная (13,36)	51	58	12%	60	56	7%
Внутренняя сонная (19,28)	130	96	35%	58	55	5%

которая не может быть полностью воспроизведена одномерной моделью гемодинамики.

## 3.4 Анализ полученных результатов

Следует отметить существенное влияние разрешения MPT/KT исследований на качество данных и, как следствие, на сегментацию средних и мелких сосудов, в том числе артерий, образующих виллизиев круг, а следовательно и на последующую реконструкцию одномерного структурного каркаса сети. Недостаточное качество данных может препятствовать корректному определению структуры виллизиева круга, поскольку становится неясным, связана ли его незамкнутость с анатомическими особенностями конкретного пациента или с недостаточным качеством DICOM изображений. В двух случаях, рассмотренных на данном этапе проекта, на основе экспертной оценки проводилось дополнительное замыкание виллизиева круга с вмешательством пользователя. Полностью автоматический алгоритм должен с высокой степенью точности решать этот вопрос самостоятельно. Это возможно путем повышения качества входных данных либо требует разработки специальных алгоритмов распознавания и анализа имеющихся данных о структуре виллизиева круга, что является отдельной научной проблемой.

На входе в аорту задавался временной профиль осредненного по сечению объемного кровотока, соответствующего норме. Требуется исследование чувствительности модели к этому параметру. Большая степень индивидуализации может быть достигнута за счет учета частоты сердечных сокращений, артериального давления, профиля линейной скорости кровотока в не слишком удаленных от сердца артериях (например, в сонных), полученного на основе ультразвуковых исследований, а также других параметров, позволяющих более точно оценить динамику сердечного выброса. При этом кривая, используемая в данной работе (см. Рис. 3.5) должна быть соответствующим образом отмасштабирована по обеим осям. Аналогичные исследования были проведены нами на данном этапе при оценке фракционированного резерва коронарного кровотока (см. раздел 8). Оценка чувствительности церебрального кровотока к данному параметру будет выполнена на следующем этапе проекта.

Несмотря на указанные выше трудности, можно заключить, что на данном этапе разработана методика индивидуализированного моделирования церебрального кровотока с удовлетворительной точностью. Все цели, запланированные по данному направлению в начале отчетного периода, полностью достигнуты.

# Литература

- Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека: учебник для вузов: в 2 ч. Москва: Мир, 1996.
- [2] Камкин А.Г., Каменский А.А. Фундаментальная и клиническая физиология: учебник для студ. высш.учеб. заведений. — Москва: Издательский центр "Академия 2004. — С. 1072.
- [3] Taking the pulse of aging: Mapping pulse pressure and elasticity in cerebral arteries with optical methods / M. Fabiani, K.A. Low, C.H. Tan et al. // Psychophysiology. 2014. Vol. 51, no. 11. Pp. 1072-1088.
- [4] Chronic cigarette smoking and the microstructural integrity of white matter in healthy adults: A diffusion tensor imaging study / R.H. Paul, S.M. Grieve, R. Niaura et al. // Nicotine & tobacco research. - 2008. - Vol. 10, no. 1. - Pp. 137-147.
- [5] Mechanisms underlying cerebrovascular effects of cigarette smoking in rats in vivo / M. Iida, H. Iida, S. Dohi et al. // Stroke. — 1998. — Vol. 29, no. 8. — Pp. 1656–1665.
- [6] Симаков С.С., Холодов А.С., Евдокимов А.В. Методы расчета глобального кровотока в организме человека с использованием гетерогенных вычислительных моделей // Медицина в зеркале информатики. — Москва: Наука, 2008. — С. 124– 170.
- [7] Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Webb D.J. Pulse wave analysis and arterial stiffness // Journal of cardiovascular pharmacology. 1998. Vol. 32(3). Pp. S33-37.
- [8] Ganong W.F. Review of Medical Physiology. Stanford, CT: Appleton and Lange, 1999.
- [9] Simakov S., Gamilov T., Soe Y.N. Computational study of blood flow in lower extremities under intense physical load // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. - 2013. - Vol. 28, no. 5. - Pp. 485-503.

- [10] Blood flow in the circle of willis: Modeling and calibration / K. Devault, P.A. Gremaud, M.S. Olufsen et al. // Multiscale Modeling and Simulation. - 2008. - Vol. 7, no. 2. - Pp. 888-909.
- [11] Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: influence of timing algorithm and heart rate / S. Millasseau, A.D. Stewart, S.J. Patel et al. // *Hypertension*. - 2005.
  - Vol. 45, no. 2. - Pp. 222-226.
- [12] Pulse wave velocity in the carotid artery / G.L. Sorensen, J.B. Jensen, J. Udesen et al. // Ultrasonics Symposium, 2008. IUS 2008. / IEEE. – 2008. – Pp. 1386–1389.
- [13] Relationship between arterial stiffness and athletic training programs in young adult men / T. Otsuki, S. Maeda, M. Iemitsu et al. // American journal of hypertension.
   2007. - Vol. 20, no. 9. - Pp. 967-973.
- [14] The continuum of pulse wave velocity from young elite athletes to uncontrolled older patients with resistant hypertension / E.R. Sala, J.C. Rosell, C.P. Encinas et al. // *Journal of Hypertension*. - 2010. - Vol. 28. - P. e313.
- [15] Blood-flow volume quantification in internal carotid and vertebral arteries: Comparison of 3 different ultrasound techniques with phase-contrast MR imaging / S.O. Oktar, C. Yücel, D. Karaosmanoglu et al. // American Journal of Neuroradiology. — 2006. — Vol. 27, no. 2. — Pp. 363–369.

# Задача 4

Разработка 0D и 3D моделей желудочков и предсердий для учета возможных патологий сердца.

# 4.1 0D модель желудочков и предсердий

Сетевая одномерная модель кровообращения, используемая в Задачах 3, 8, может быть замкнута с помощью осредненной (0D) модели сердца, что позволяет моделировать функционирование системы кровообращения в полной мере. Данная 0D модель сердца может быть использована для моделирования различных патологий сердца, как врожденных, так и приобретенных: дефекты межжелудочковой и междпредсердной перегородок, гипертрофия желудочка (патологическое утолщение стенок), стенозы клапанов, неполное открытие или неполное закрытие клапанов, пролапс митрального клапана (прогиб клапана в желудочек во время систолы, приводящий к обратному кровотоку (регургитации) в желудочек) и др. Давление в камерах сердца при таких патологиях может также использоваться для уточнения модели коронарного кровотока, разрабатываемой в рамках данного проекта (см. п. 8).

Представленная ниже осредненная (0D) модель сердца является развитием четырехкамерной модели, предложенной в [1, 2] и др. А именно, в данной работе модифицируется концепция внешнего давления со стороны стенок миокарда и рассматривается более физиологичная модель переменной эластичности миокарда во время сердечного цикла, которая определяется динамикой электрического потенциала миокарда. Также предложена модификация модели сердца за счет включения немгновенного закрытия клапанов сердца по аналогии с [3]. Предложен новый алгоритм стыковки модели с моделью одномерного кровотока, численная реализация и тестирование которого будут осуществлены на следующем этапе. В расчетах на данном этапе используются условия постоянного давления на концах исходящих из сердца артерий и входящих в него вен. Сердце представляет собой четыре камеры, связанных между собой как показано на Рис. 4.1. Камеры соединены в определенной последовательности, и некоторые из соединений, в силу своего анатомического строения, обеспечивают односторонний кровоток. Каждая камера сердца рассматривается как сферический резервуар с толстыми стенками, эластичность которых может меняться во времени.

Правая и левая части сердца в норме (при отсутствии врожденных дефектов межпредсердной или межжелудочковой перегородок) не соединяются и имеют сходное принципиальное строение. В дальнейшем там, где не требуется конкретизация, будет рассматриваться только левое предсердие и левый желудочек. Далее для индексов примем следующие обозначения: d — фаза диастолы, fr — сила трения, max— максимальное значение, min — минимальное значение, p — сила давления, pb начало P-волны, pw — длительность P-волны, r — сила сопротивления, s — систола, s1 — пик систолы, s2 — конец систолы, 0 — начальное значения.



Рис. 4.1: Модель сердца. 1 — левый желудочек, 2 — правый желудочек, 3 — правое предсердие, 4 — левое предсердие, 5 — выход в аорту, 6 — полая вена, 7 — выход в легкие, 8 — легочная вена, 14 — митральный клапан, 23 — трехстворчатый клапан, 51 — аортальный клапан, 72 — клапан легочной артерии.

Динамика объема каждой камеры определяется уравнением, эквивалентным второму закону Ньютона

$$I_j \frac{d^2 V_j}{dt^2} + R_j \frac{dV_j}{dt} + e_j(t) V_j = p_j, j = 1, \dots, 4$$
(4.1)

где j — номер камеры,  $V_j$  — объем камеры,  $I_j$  — коэффициент инерционности стенок камеры,  $R_j$  — коэффициент гидравлического сопротивления в силу сложного трехмерного течения крови в камере,  $e_j$  — коэффициент эластичности стенки камеры, определяемый как

$$e_{j}(t) = E_{j}^{syst} + \frac{E_{j}^{syst} + E_{j}^{diast}}{2}e(t)$$
(4.2)

где  $E_j^{syst}, E_j^{diast}$  — константы, определяемые независимо для каждой камеры, e(t) — периодическая функция активации, определяемая динамикой электрического потенциала миокарда.



Рис. 4.2: Функции активации для левого желудочка и левого предсердия в модели переменной эластичности.

Аналитический вид функций активации, в отличие от ошибочно приведенного в [3], имеет вид для левого желудочка

$$e(t) = \begin{cases} 1 - \cos\left(\frac{t}{T_{s1}}\pi\right), 0 \leq t \leq T_{s1} \\ 1 - \cos\left(\frac{t - T_{s2}}{T_{s1} - T_{s2}}\pi\right), T_{s1} < t < T_{s2} \\ 0, T_{s2} \leq t \leq T \end{cases}$$
(4.3)

и для левого предсердия

$$e(t) = \begin{cases} 0, 0 \leq t \leq T_{pb} \\ 1 - \cos\left(\frac{t - T_{pb}}{T_{pw}} 2\pi\right), T_{pb} < t < T_{pb} + T_{pw} \\ 0, T_{pb} + T_{pw} \leq t \leq T. \end{cases}$$
(4.4)

Функции активации для левого предсердия и левого желудочка показаны на Рис. 4.2

Стыковка камер между собой, а также с исходящими артериями и входящими венами, осуществляется за счет учета перепада давления в виде закона Пуазейля

$$Q_{ij} = \frac{\alpha_{ij}}{r_{ij}} \left( P_j - P_i \right) \tag{4.5}$$

где i, j — пара индексов, соответствующая индексам стыкуемых камер или камеры и конца стыкуемого сосуда,  $r_{ij}$  — гидравлическое сопротивление канала между камерами или между камерой и сосудом,  $P_i$  — давление в камере сердца или на конце сосуда,  $Q_{ij}$  — объемный кровоток между камерами или между камерой и сосудом,  $\alpha_{i,j}$  — функция открытия угла, при этом

$$\alpha_{ij} = \begin{cases} 0, -\infty < \theta \leqslant \theta_{ij}^{min}, \\ \frac{1 - \cos \theta_{ij}}{1 - \cos \theta_{ij}^{max}}, \theta_{ij}^{min} < \theta \leqslant \theta_{ij}^{max}, \\ 1, \theta > \theta_{ij}^{max}, \end{cases}$$
(4.6)

где  $\theta$  — угол открытия клапана; закон сохранения массы запишется в виде

$$\frac{dV_i}{dt} = \sum_j \alpha_{ij} Q_{ij}, i = 1, \dots, 4, \qquad (4.7)$$

где i — индекс камеры сердца, j — индексы соседних камер или концов сосудов в соответствии со стыковкой. Также для стыковок камер с сосудами должны использоваться условия совместности гиперболической системы (3.1), (3.2) вдоль характеристики, покидающей область. Данные условия обеспечивают интеграцию с одномерной сетевой моделью кровотока, изложенной в разделе 3. На данном этапе рассматривалось условие постоянного давления на концах стыкующихся с камерами сердца артерий и вен. Это предположение достаточно хорошо выполняется для стыковок с венами, поскольку фактические колебания давления в этих областях незначительны. В случае стыковок с артериями, требуется дальнейшая доработка модели и учет условий совместности, определяющих связь с линейной скоростью кровотока и поперечным сечением входа в аорту и входа в легочную артерию.

Типичная функция открытия клапана показана на Рис. 4.3.



Рис. 4.3: Функция клапана.

Согласно второму закону Ньютона, динамика угла открытия сердечных клапанов определяется согласно следующему уравнению [3]:

$$\frac{d^2\theta_{ij}}{dt^2} = K^{fr}\frac{d\theta_{ij}}{dt} + K^p \left(P_j - P_i\right)\psi_{ij}\cos\theta_{ij} + F^r_{ij},\tag{4.8}$$

где

$$\psi_{ij} = \begin{cases} 0, P_i < P_j \text{ и } \theta_{ij} < \theta_{ij}^{min}, \\ 1, \text{ иначе.} \end{cases}$$
(4.9)

$$F_{ij}^{r} = \begin{cases} 0, \theta_{ij}^{max} \theta_{ij} < \theta_{ij}^{max} \\ K^{r} \tan\left(10\left(\theta_{ij} - \theta_{ij}^{max}\right)\right), \theta_{ij} \ge \theta_{ij}^{max} \text{ and } \frac{d\theta_{ij}}{dt} > 0 \\ K^{r} \tan\left(10\left(\theta_{ij} - \theta_{ij}^{min}\right)\right), \theta_{ij} \le \theta_{ij}^{min} \text{ and } \frac{d\theta_{ij}}{dt} < 0, \end{cases}$$
(4.10)

где  $K^{fr}, K^p, K^r$  — константы сил трения, давления и сопротивления (в соответствии с принятыми в [3]). Мы предлагаем модифицировать силы давления и трения, действующих на клапан, в соответствии со следующими физиологическими соображениями.

Сила давления зависит от разницы давлений по разные стороны от клапана. Эта сила максимальна, если клапан закрыт, и минимальна, если клапан открыт на максимально возможный угол. Также предполагается, что сила давления отсутствует, если клапан закрыт и разница давлений отрицательна (клапан не может открываться в обратную сторону). Для учета всех этих эффектов введена дополнительная функция  $\psi$ .

Сила сопротивления связана с анатомическим строением клапана. Клапаны в положении максимального открытия удерживаются сухожилиями и угол не может увеличиваться больше некоторого максимального значения. Также, в норме, клапан не может прогибаться против основного потока (внутрь соответствующей камеры). Таким образом, сила сопротивления при приближении угла открытия к минимальному и максимальному допустимым значениям должна давать определенную асимптотику — резко возрастать в обоих этих случаях, что обеспечивается уравнением (4.9).

Полученная модель (4.1)-(4.10) состоит из четырех нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений второго порядка, связанных между собой дополнительно алгебраическими соотношениями и дифференциальными соотношениями первого порядка. При этом при старших производных стоят малые коэффициенты, и, таким образом, система является жесткой. Для ее численной реализации использовался метод продолженных систем (пары Обрешкова) [4] и конкретная реализация в виде *A* и *L* устойчивой схемы третьего порядка аппроксимации [5].

# 4.2 Численный анализ учета влияния движения клапанов

На Рис. 4.4, 4.5, 4.6, 4.7 показаны результаты расчетов соответственно углов открытия аортального и митрального клапанов, давления в левом желудочке и левом предсердии, потоков через аортальный и митральный клапаны, объема левого желудочка и левого предсердия, рассчитанные с помощью модели А с немгновенным закрытием клапанов (предложена в данной главе) и модели В с мгновенным закрытием клапанов. Модель В отличается тем, что функции клапанов меняют свои значения скачком между 0 и 1 в моменты времени, соответствующие систоле и диастоле

$$\alpha_{ij} = \begin{cases} 0, 0 \leqslant t < T_{open,ij}, \\ 1, T_{open,ij} \leqslant t \leqslant T_{close,ij}, \\ 0, T_{close,ij} < t \leqslant T. \end{cases}$$
(4.11)

Это аналогично подходу использованному, например, в [1, 2].

Во всех экспериментах производится расчет нескольких сердечных циклов, после чего происходит выход всех решений на периодический режим. Сравнительный анализ проводился, начиная с третьего сердечного цикла.



Рис. 4.4: Углы открытия аортального и митрального клапана. модель А — немгновенное закрытие клапанов, модель В — мгновенное закрытие.

Из Рис. 4.4 видно, что процесс открытия и закрытия клапана в модели А является непрерывным и относительно плавно меняющимся по сравнению с моделью В. Процесс открытия и закрытия клапана занимает 0.05 с. Результаты, представленные на Рис. 4.5, 4.6 и 4.7 для модели А хорошо согласуются с данными, представленными в медицинских атласах и учебниках по физиологии [6]. Давление в левом желудочке варьируется между 0 и 120 мм. рт. ст. Максимум систолического давления соответствует стандарному значению в норме 120 мм. рт. ст. Максимальный поток через аортальный клапан достигает 900 мл/с, что также соответствует нормальному значению потока (при диаметре аорты равном 3 см). Максимальный поток через митральный клапан составляет 300 мл/с.

На Рис. 4.6 для модели А наблюдается регургитация (обратный кровоток) через клапаны в начале диастолы. Это объясняется немгновенным закрытием клапанов. Во время закрытия клапанов давление в желудочке успевает достичь значения ниже, чем в аорте. В результате чего имеет место кратковременный обратный заброс крови в желудочек, что полностью соответствует данным из физиологии кровотока [6]. Максимальный обратный объемный кровоток через аортальный клапан составляет 150 мл/с, максимальный обратный объемный кровоток через митральный клапан — 100 мл/с. Объем левого желудочка варьируется между 50 и 120 мл, объем левого предсердия — между 40 и 60 мл.



Рис. 4.5: Давление в левом желудочке и предсердии. модель А — немгновенное закрытие клапанов, модель В — мгновенное закрытие.

Сравнение моделей A и B показывает существенную разницу по всем рассчитываемым параметрам. Одним из наиболее заметных расхождений является завышенное значение давления в левом желудочке (130 мм. рт. ст.), рассчитанное с помощью модели B (с мгновенным закрытием клапанов) по сравнению с моделью A (120 мм. рт. ст.) (см. Рис. 4.5).

Явление обратного кровотока в ранней диастоле (регургитация) наблюдается в обеих моделях (области с отрицательными значениями потока на Рис. 4.6). Во время ранней диастолы в обеих моделях обратный поток через аортальный клапан достигает 150 мл/с. Во время ранней систолы в модели А наблюдается обратный поток через митральный клапан с максимумом 100 мл/с. В модели В обратный поток через митральный клапан отсутствует. В результате в модели В наблюдается небольшое



Рис. 4.6: Поток через аортальный и митральный клапаны. модель А — немгновенное закрытие клапанов, модель В — мгновенное закрытие.



Рис. 4.7: Объем левого желудочка и предсердия. модель А — немгновенное закрытие клапанов, модель В — мгновенное закрытие.

возрастание максимального кровотока через аортальный клапан. Тем не менее, наличие обратного кровотока в модели В может быть обусловлено одним из двух или обоими факторами: неудачный выбор моментов закрытия и открытия клапанов, неустойчивость численного решения при скачкообразном переключении функции клапанов. Ни один из этих факторов не связан с физиологическими свойствами рассматриваемой системы.

Также отметим, что максимум кровотока через аортальный клапан в модели A достигается на 0.05 с позже по сравнению с моделью В. Что, по-видимому, связано с немгновенным закрытием клапанов в модели А. Незначительные на первый взгляд изменения в потоках приводят к существенному изменению объемов левого предсердия и желудочка (см. Рис. 4.7).

В итоге, осредненная модель сердца с учетом немгновенного закрытия клапанов лучше соответствует описываемому физиологическому процессу и, соответственно,

позволяет повысить качество моделирования. Модель позволяет учитывать многие сердечные патологии: неполное открытие или неполное закрытие клапанов в результате стеноза и других факторов, гипертрофия (увеличение) желудочков и предсердий, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, учащенное сердцебиение и др.

Для повышения качества предполагаемых результатов следует также произвести полную сшивку осредненной модели сердца и одномерной сетевой модели кровотока.

	~ ~		~		~
Параметр	Значение	Параметр	Значение	Параметр	Значение
$E_{1s}$	2.0 мм рт.ст./мл	$\theta_{min,51}$	0°	$T_{s1}$	0.3c
$E_{1d}$	0.05 мм рт.ст./мл	$\theta_{max,51}$	$75^{\circ}$	$T_{s2}$	0.44c
$I_1$	10 <sup>-5</sup> мм рт.ст./мл	$\theta_{min,14}$	0°	$T_{pb}$	0.92c
$R_1$	$4\cdot 10^{-5}$ мм рт.ст. $\cdot$ с/мл	$\theta_{max,14}$	$75^{\circ}$	$T_{pw}$	0.08c
$E_{4s}$	0.25 мм рт.ст./мл	$P_5$	100 мм рт.ст.	$T_{open,51}$	0.15c
$E_{4d}$	0.15 мм рт.ст./мл	$P_8$	37 мм рт.ст.	$T_{close,51}$	0.33c
$I_4$	10 <sup>-5</sup> мм рт.ст./мл			$T_{open,14}$	0.44c
$R_4$	$4 \cdot 10^{-4}$ мм рт.ст. $\cdot$ с/мл			$T_{close,14}$	1c
$K^p$	$5.5 \cdot 10^3 \frac{\text{рад}}{(c^2 \cdot \text{мм рт. ст.})}$				
$K^r$	$10^{6}$				
$K^{fr}$	50 Гц				

ТАБЛИЦА 4.1: Значения параметров модели.

## 4.3 3D модель желудочков и предсердий

Для учета возможных патологий сердца было предложено внедрение трехмерных моделей сердца в комплекс моделирования. Детальные анатомически корректные трехмерные модели миокарда, желудочков сердца и предсердий могут быть использованы для моделирования электрофизиологической, механической и гидродинамической активностей сердца. Искусственное создание областей поражения миокарда позволит оценить возможные изменения в нормальной работе сердца. Другим примером учета патологий в сердце является моделирование неправильной работы клапанов сердца. Задача полномасштабного моделирования электромеханической и гидродинамической работы сердца является сложной. При моделировании требуется учет как индивидуального строения сердца пациента, так и существенно анизотропной структуры миокарда. В моделирование также включаются отдельные модели ионных токов в миоцитах и механические модели миокарда. Для моделирования тока крови в активном сердце потребуется трехмерная модель FSI и модель клапанов сердца. Большой объем подготовительных и вычислительных работ, необходимых для проведения трехмерного пациент-ориентированного моделирования желудочков сердца и предсердий, ставит вопрос о целесообразности использования подобных моделей в оперативной диагностике и лечении.

В рамках настоящего проекта на отчетном этапе была запланирована разработка 3D модели желудочков сердца и предсердий. Целью этих работ является анализ целесообразности внедрения именно 3D моделей по сравнению с 0D моделями. За отчетный период была проведена сегментация анатомических данных проекта Visible Human Project (VHP) и создана трехмерная геометрическая модель миокарда, желудочков сердца и предсердий. Были построены конечно-элементные расчетные сетки и разработана конечно-элементная электрофизиологическая модель миокарда.

#### Сегментация желудочков сердца и предсердий

Отличительной особенностью сердца по сравнению с остальными органами и тканями человеческого тела является его постоянная механическая активность. В силу того, что сердце находится в движении, получение объемных КТ и МРТ снимков высокого разрешения является довольно сложной задачей. При увеличении разрешения снимков увеличится время, необходимое на извлечение снимков томографом. При этом сердце за время работы томографа успевает сдвинуться на значительное расстояние и результат получается размазанным. По этой причине КТ и МРТ снимки сердца как правило обладают невысоким разрешением. На практике для диагностики в медучреждениях чаще с помощью приборов ультразвукового исследования проводят эхокардиографию (ЭхоКГ) для получения динамической картины активности сердца в одном или нескольких плоских сечениях. Детальное восстановление трехмерной модели сердца по результатам ЭхоКГ не представляется возможным, тем не менее, ЭхоКГ может быть использована для адаптации референтной модели сердца под особенности пациента.

Второй отличительной особенностью является анизотропная структура мышечных волокон в сердце. Единственным неинвазивным методом определения хода волокон миокарда в настоящее время считается диффузионная MPT (DT-MRI) [7], однако низкое разрешение и дороговизна этого метода на текущий момент не позволяют использовать DT-MRI для реконструкции структуры волокон сердца in vivo. В литературе предложен ряд методов, позволяющих задать ход волокон алгоритмически на основе предположения о подобии структуры волокон сердца у человека [8, 9]. Для разработки и тестирования трехмерных моделей сердца нашей группой была построена референтная анатомическая модель на основе снимков VHP. Эта анатомическая модель будет использована для апробации различных методов моделирования сердца и оценки целесообразности внедрения пациент-ориентированных моделей. Референтная модель также может быть использована для адаптации к снимкам пациентов, в том числе ЭхоКГ.

Данные VHP состоят из КТ, МРТ и фотоснимков тела мужчины 38 лет. Оцифрованные фотоснимки в трансверсальной плоскости с шагом 1 мм имеют разрешение 0.33×0.33 мм. Фотоснимки были отцентрированы, отмасштабированы и загружены в программу сегментации ITK-SNAP [10]. Для удобства из всего объёма были выбраны лишь снимки грудной клетки (см. Рис. 4.8). Размеры трехмерного изображения составляют 573 × 330 × 170 вокселей с разрешением 1 мм.



Рис. 4.8: Графический интерфейс программы сегментации ITK-SNAP, фотоснимки VHP, область грудной клетки.

С помощью метода активных контуров и классификатора на основе случайных деревьев была проведена сегментация полостей и сосудов сердца. На фотоснимках эти области имеют темный или синий цвет. На КТ и МРТ снимках с применением контраста эти области также будут значительно отличаться по интенсивности от окружающих тканей. Далее полученный объект был условно разделен на несколько участков, которые соответствуют правому (RA) и левому (LA) предсердиям, правому (RV) и левому (LV) желудочкам сердца, аорте (Aorta), легочному стволу (Pulmonary trunk) и верхней (Superior vena cava) и нижней (Inferior vena cava) полым венам (см. Рис. 4.9).

На следующем этапе вокруг сегментированных полостей и сосудов была сегментирована область миокарда (Myocardium), который отличается по структуре и цвету от окружающих жировых и костных тканей, а также от легких (см. Рис. 4.10). Стоит



РИС. 4.9: Сегментация полостей и сосудов сердца в программе ITK-SNAP.

отметить, что на KT и MPT снимках ткань миокарда также может быть отделена от окружающих тканей по порогам интенсивности.



РИС. 4.10: Сегментация миокарда в программе ITK-SNAP.

На завершающем этапе было проведено сглаживание сегментации. Область миокарда была условно поделена на четыре части: правое (RA myocardium) и левое (LA myocardium) предсердия, правый (RV myocardium) и левый (LV myocardium) желудочки сердца (см. Рис. 4.11). Такое деление будет удобно при дальнейшем моделировании и алгоритмическом задании хода волокон миокарда. Деление миокарда на области было произведено с помощью операций математической морфологии над бинарными масками сегментации и дальнейшей ручной корректировкой замеченных неточностей. Отметим, что деление межжелудочковой перегородки на области правого и левого желудочка сердца является довольно условным.

Полученная сегментированная модель представляет собой воксельную структуру с размерами 128 × 119 × 129 вокселей с разрешением 1 мм и 12 материалами, соответствующими разным полостям и сосудам сердца, а также четырем областям



РИС. 4.11: Итоговая сегментация сердца по снимкам VHP в программе ITK-SNAP.

миокарда. Сегментированная модель позволяет оценить массу миокарда и объемы желудочков сердца. При относительной плотности миокарда, равной 1.05 г/мл, масса миокарда правого желудочка составляет 95 г, масса миокарда левого желудочка – 187 г. Объем правого желудочка – 77 мл, объем левого желудочка – 21 мл. Полученная масса миокарда попадает в референтные интервалы для мужчины 38 лет [11, 12], а объем левого желудочка сердца лежит за пределами нижней границы референтных значений [12]. Несоответствие объемов желудочков сердца от исследований in vivo объясняется тем, что снимки VHP были получены уже после смерти донора и остановки сердца. Заниженый объем левого желудочка сердца в полученной сегментации будет учитываться в дальнейшем. При необходимости объем желудочка может быть искусственно расширен за счет незначительного утоньшения стенок левого желудочка сердца.

С помощью программной библиотеки CGAL [13] была построена неструктурированная тетраэдральная сетка с максимальным диаметром тетраэдров 3 мм и с шагом сетки на границе сердца и на интерфейсах между материалами 1 мм. Расчетная сетка содержит 367318 тетраэдров и 77953 вершины (см. Рис. 4.12).



Рис. 4.12: Конечно-элементная расчетная сетка сердца VHP: а) полупрозрачная трехмерная модель; б) треугольная сетка на поверхности модели; в) сечение объемной сетки плоскостью, проходящей через полости сердца.

Построенная расчетная сетка может быть использована при моделировании электрофизиологической активности сердца.

# 4.4 Электрофизиологическая модель сердца

Первым этапом в моделировании электромеханической и гидродинамической активности сердца является моделирование электрофизиологической активности. Моделирование электрофизиологической активности сердца включает моделирование на разных масштабах от внутриклеточного электрического возбуждения до прохождения электрического тока и построения карт активации всего сердца. Существует множество математических моделей, описывающих электрофизиологическую активность сердца [14]. Как правило, на уровне моделирования одной клетки используется система обыкновенных дифференциальных уравнений. На уровне ткани миокарда используется система уравнений в частных производных, например, бидоменная модель. Квазистатические уравнения Максвелла могут быть использованы для моделирования распространения электрического тока за пределами сердца. В последнее время в литературе уделяется особое внимание численным методам в задачах электрофизиологии сердца, а также методам верификации разных схем и моделей [15, 16].

В настоящем отчете будет представлена математическая постановка монодоменной и бидоменной моделей для миокарда, а также предложена численная схема для решения этих уравнений. Будут проведены вычислительные эксперименты для проверки предложенной схемы на наборе эталонных тестов.

#### 4.4.1 Бидоменная и монодоменная модели

Рассмотрим область  $\Omega$  с границей  $\partial \Omega$ . Для начала рассмотрим уравнения бидоменной модели, т.к. уравнения монодоменной модели являются частным случаем бидоменной модели. Уравнения бидоменной модели отражают сохранение тока во внутриклеточном и внеклеточном пространствах. Обозначим через  $\varphi_i$  и  $\varphi_e$  внутриклеточный и внеклеточный электрический потенциалы, определенные во всех точках  $\Omega$ . Определим трансмембранное напряжение как  $v = \varphi_i - \varphi_e$ . Тогда уравнения бидоменной модели с неизвестными  $\varphi_e$  и v имеют вид:

$$\chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, v) \right) - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla (v + \varphi_e)) = I_i \quad \text{B} \ \Omega,$$
  
$$\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \varphi_e + \sigma_i \nabla v) = -I_{\text{total}} \quad \text{B} \ \Omega,$$
  
(4.12)

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, v), \tag{4.13}$$

где  $C_m$  – удельная емкость клеточной мембраны,  $\chi$  – отношение площади к объему клетки,  $\sigma_i$  и  $\sigma_e$  – внутриклеточный и внеклеточный тензоры проводимости,  $I_i$  – внутриклеточный объемный источник тока,  $I_{\text{total}} = I_i + I_e$ ,  $I_e$  – внеклеточный объемный источник тока,  $\mathbf{u} \equiv \mathbf{u}(t, \mathbf{x})$  – вектор фазовых переменных, определяющих текущее состояние клетки,  $I_{\text{ion}}$  и  $\mathbf{f}$  – заданные функции, описывающие клеточную модель.

Типичные граничные условия для (4.12) имеют вид:

$$\mathbf{n} \cdot (\sigma_i \nabla (v + \varphi_e)) = 0 \quad \text{ha } \partial\Omega,$$

$$\mathbf{n} \cdot (\sigma_e \nabla \varphi_e) = 0 \quad \text{ha } \partial\Omega,$$

$$(4.14)$$

где **n** – внешний вектор нормали. Система уравнений (4.12)-(4.14) дополняется соответствующими начальными условиями для v и **u**. Для  $\varphi_e$  начальных условий не требуется, т.к. она определяется с точностью до постоянной функции от времени.

Уравнения монодоменной модели могут быть получены из уравнений бидоменной модели в случае, если внутриклеточный и внеклеточный тензоры проводимости пропорциональны:

$$\chi \left( C_m \frac{\partial v}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{u}, v) \right) - \nabla \cdot (\sigma \nabla v) = I \ {}_{\text{B}} \ \Omega, \tag{4.15}$$

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{u}, v), \tag{4.16}$$

где  $\sigma$  – эффективная проводимость и I – стимулирующий ток. Граничное условие имеет вид:

$$\mathbf{n} \cdot (\sigma \nabla v) = 0 \text{ Ha } \partial \Omega. \tag{4.17}$$

#### 4.4.2 Бидоменная модель с бассейном

Уравнения бидоменной модели с бассейном используются для моделирования сердечной ткани, помещенной в проводимую ванну (например, корпус человека). Через  $\Omega_b$  обозначим область бассейна, в который вложена область  $\Omega$ , см. Рис. 4.13. Неизвестная v определена только в  $\Omega$  и уравнения (4.12)-(4.13) также верны в  $\Omega$ . Однако  $\varphi_e$  определено во всей области  $\Omega_b \cup \Omega$ , а внутри бассейна добавляется уравнение:

$$\nabla \cdot (\sigma_b \nabla \varphi_e) = 0 \quad {}_{\mathrm{B}} \Omega_b, \tag{4.18}$$



Рис. 4.13: Область с бассейном

где σ<sub>b</sub> – проводимость в бассейне. К этим уравнениям добавляются граничные условия и условия сшивки. Таким образом, помимо непрерывности φ<sub>e</sub> вдоль ∂Ω, добавляются уравнения:

$$\mathbf{n} \cdot \sigma_e \nabla \varphi_e = \mathbf{n} \cdot \sigma_b \nabla \varphi_e \quad \text{ha } \partial \Omega,$$

$$\mathbf{n} \cdot \sigma_b \nabla \varphi_e = I_E^{(\text{surf})} \quad \text{ha } \partial \Omega_b \setminus \partial \Omega,$$

$$(4.19)$$

где  $I_E^{(\text{surf})}$  – источник тока, примененный к границе внешней области (например, может быть использован для описания дефибрилляционных электродов).

## 4.4.3 Численная схема

Для построения численной схемы решения уравнений бидоменной модели будем использовать схему расщепления по неизвестным  $\varphi_e$  и v. Для дискретизации по времени, для простоты, рассмотрим неявную схему первого порядка. Для дискретизации по пространству будем использовать метод конечных элементов с кусочнолинейными элементами на тетраэдральных сетках. Таким образом, в матричном виде получим следующую систему уравнений на каждом временном шаге:

$$\mathbf{K}_{i+e}\varphi_e^{n+1} = -\mathbf{K}_i \mathbf{v}^n + \mathbf{M} \mathbf{i}_{\text{total}} \left(\frac{1}{\chi C_m} \mathbf{K}_i + \frac{1}{\Delta t} \mathbf{M}\right) \mathbf{v}^{n+1} = \mathbf{M} \left(\frac{1}{\Delta t} \mathbf{v}^n - \frac{1}{C_m} \mathbf{i}_{\text{ion}} + \frac{1}{\chi C_m} \mathbf{i}_i\right) - \frac{1}{\chi C_m} \mathbf{K}_i \varphi_e^{n+1}$$
(4.20)

Здесь  $\mathbf{K}_i, \mathbf{K}_{i+e}$  – матрицы жесткости при использовании тензоров  $\sigma_i$  и  $\sigma_i + \sigma_e$ , соответственно,  $\mathbf{M}$  – матрица масс,  $\Delta t$  – шаг по времени,  $\mathbf{v}^n$  – вектор неизвестных,  $\mathbf{i}_*$  – вектор правых частей  $\mathbf{I}_*$ .

Для генерации и решения полученных систем уравнений используется пакет Ani3D.

### 4.4.4 Численный эксперимент

Для верификации численных моделей рассмотрим примеры с точными решениями [16]. Для бидоменной модели рассмотрим область  $\Omega = [0,1]^3$ . Для простоты возьмем  $I_i = 0, I_{\text{total}} = 0$ . Будем использовать следующую искусственную трехпараметрическую клеточную модель:  $\mathbf{u} = (u_1, u_2, u_3)$  и

$$\mathbf{f}(\mathbf{u}, v) = \begin{bmatrix} (u_1 + u_3 - v)^2 u_2^2 + 0.5(u_1 + u_3 - v) u_2^2(v - u_3) \\ -(u_1 + u_3 - v) u_2^3 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (4.21)$$

$$I_{\rm ion}(\mathbf{u}, v) = -\frac{C_m}{2}(u_1 + u_3 - v)u_2^2(v - u_3) + \frac{\beta(v - u_3)}{\chi}, \qquad (4.22)$$

где  $\beta$  – произвольный параметр.

Возьмем следующее начальное значение:  $v(0, \mathbf{x}) = \cos(\pi x) \cos(2\pi y) \cos(3\pi z)$ . Тогда точное решение системы уравнений примет вид:

$$\varphi_e(t, \mathbf{x}) = -(1+t)^{1/2} \cos(\pi x) \cos(2\pi y) \cos(3\pi z) + c(t),$$

где c(t) – постоянная функция от времени.

Для бидоменной модели с бассейном рассмотрим область  $\Omega_{all} = [-1, 2] \times [0, 1] \times [0, 1]$ , в которой находится  $\Omega = [0, 1]^3$ . Таким образом, ткань окружена бассейном с двух сторон. Стимулирующий электрод представим в виде

$$I_E^{(\text{surf})} = \begin{cases} -\alpha & \text{при } x = -1 \\ \alpha & \text{при } x = 2 \\ 0 & \text{иначе} \end{cases}$$

Возьмем следующее начальное значение:  $v(0, \mathbf{x}) = \cos(\pi x) - \frac{\alpha}{s_e} x$  при параметрах  $s_e, \alpha$  из [16]. Тогда точное решение системы уравнений:

$$v = (1+t)^{1/2} \cos(\pi x) - \frac{\alpha}{s_e} x,$$

$$\varphi_e = \begin{cases} -(1+t)^{1/2} + \frac{\alpha}{s_b}x & \text{при } -1 \le x \le 0\\ -(1+t)^{1/2}\cos(\pi x) + \frac{\alpha}{s_e}x & \text{при } 0 \le x \le 1\\ -(1+t)^{1/2}\cos(\pi x) + \frac{\alpha}{s_e}x + \frac{\alpha}{s_b}(x-1) & \text{при } 1 \le x \le 2 \end{cases}$$

число степеней свободы	$L^2$ -норма	порядок
2801	1.097e-1	
20417	3.834e-2	1.58
155905	1.210e-2	1.70

ТАБЛИЦА 4.2: Сходимость для бидоменной модели

ТАБЛИЦА 4.3: Сходимость для бидоменной модели с бассейном

число степеней свободы	<i>L</i> <sup>2</sup> -норма	порядок
8279	1.755e-1	
59912	6.124e-2	1.56
462811	1.933e-2	1.71

Для предложенных тестовых примеров были проведены расчеты с помощью пакета Ani3D. Результаты по сходимости конечно-элементного решения к точному представлены в таблицах 4.2, 4.3.

Численная схема демонстрирует порядок сходимости близкий ко второму на эталонных решениях из [16]. Предварительные расчеты с клеточной моделью ионных токов на анатомической модели сердца продемонстрировали значительную вычислительную сложность модели. Дальнейшее сопряжение электрофизиологической модели с трехмерной механической моделью приведет к еще большему усложнению модели. На текущем этапе использование полной трехмерной анатомически корректной модели электромеханической активности сердца представляется нецелесообразным в рамках оперативного пациент-ориентированного моделирования сердечной деятельности. На следующем этапе предлагается пропустить моделирование электромеханической активности и перейти сразу к моделированию гидродинамической активности сердца. Современные томографы позволяют получить снимки сердца в динамике. С помощью автоматических методов сегментации может быть получена трехмерная анатомическая динамическая модель желудочков. С помощью этой модели и моделей клапанов (учитываемых в виде специальных граничных условий) может быть проведено моделирование течения и выброса крови. Исследование электромеханической активности сердца с использованием трехмерных анатомических моделей предлагается провести в рамках отдельной фундаментальной научноисследовательской работы.

В ходе работ за отчетный период были созданы трехмерные модели желудочков и предсердий, разработана численная схема решения уравнений бидоменной модели для моделирования электрофизиологической активности сердца, проведено численное моделирование и сравнение с эталонными решениями уравнений бидоменной модели. Проведен анализ целесообразности использования полной электромеханической модели активности сердца. Сделан вывод о преждевременности внедрения трехмерных электромеханических моделей сердца на текущем этапе.

# Литература

- [1] Холодов А.С. Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ // Компьютерные модели и прогресс медицины. — Москва: Наука, 2001. — С. 127–163.
- [2] Симаков С.С., Холодов А.С., Евдокимов А.В. Методы расчета глобального кровотока в организме человека с использованием гетерогенных вычислительных моделей // Медицина в зеркале информатики. — Москва: Наука, 2008. — С. 124– 170.
- [3] Korakianitis T., Shi Y. Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves // Journal of biomechanics. — 2006. — Vol. 39, no. 11. — Pp. 1964–1982.
- [4] Butcher J., Schnalová P. Predictor-corrector Obreshkov pairs // Computing. 2013. Vol. 95, no. 5. Pp. 355-371.
- [5] Холодов А.С., Лобанов А.И., Евдокимов А.В. Разностные схемы для решения жестких обыкновенных дифференциальных уравнений в пространстве неопределенных коэффициентов. — Москва: МФТИ, 1985.
- [6] Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека: учебник для вузов: в 2 ч. Москва: Мир, 1996.
- [7] Imaging-based assessment and modeling of the structures of the myocardium / E.W. Hsu, L.J. Healy, D.R. Einstein, A.P. Kuprat // Computational Cardiovas-cular Mechanics. Springer Science + Business Media, 2010. Pp. 23–39.
- [8] Fiber orientation in the canine left ventricle during diastole and systole / D.D. Streeter, H.M. Spotnitz, D.P. Patel et al. // Circulation research. 1969. Vol. 24, no. 3. Pp. 339–347.
- [9] A comparison of monodomain and bidomain reaction-diffusion models for action potential propagation in the human heart / M. Potse, B. Dubé, J. Richer et al. // *IEEE Transactions on Biomedical Engineering.* — 2006. — Vol. 53, no. 12. — Pp. 2425–2435.

- [10] User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability / P.A. Yushkevich, J. Piven, H.C. Hazlett et al. // NeuroImage. - 2006. - Vol. 31, no. 3. - Pp. 1116-1128.
- [11] Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance / A. M. Maceira, S. K. Prasad, M. Khan, D. J. Pennell // European heart journal. - 2006. - Vol. 27, no. 23. - Pp. 2879-2888.
- [12] Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study / P.A. Cain, R. Ahl, E. Hedstrom et al. // BMC Medical Imaging. 2009. Vol. 9, no. 1. P. 2.
- [13] Rineau L., Yvinec M. A generic software design for Delaunay refinement meshing // Computational Geometry. - 2007. - Vol. 38, no. 1-2. - Pp. 100-110.
- [14] Mathematical models and numerical methods for the forward problem in cardiac electrophysiology / G.T. Lines, M.L. Buist, P. Grottum et al. // Computing and visualization in science. - 2002. - Vol. 5, no. 4. - Pp. 215-239.
- [15] Simulation methods and validation criteria for modeling cardiac ventricular electrophysiology / S. Krishnamoorthi, L.E. Perotti, N.P. Borgstrom et al. // PloS one. — 2014. — Vol. 9, no. 12. — P. e114494.
- [16] Pathmanathan P., Gray R. A. Verification of computational models of cardiac electro-physiology // International journal for numerical methods in biomedical engineering. - 2013. - Vol. 30, no. 5. - Pp. 525-544.

# Задача 5

Разработка корректных граничных условий на стыке одномерной сетевой модели и модели трехмерных течений вязкой несжимаемой жидкости.

# 5.1 Введение

В настоящее время геометрически многомасштабное моделирование кровообращения популярно среди исследователей со всего мира [1–6]. Такие модели позволяют детально описать течение крови в трехмерной области интереса, а также дают представление об осредненных параметрах кровотока в остальной части сердечнососудистой системы, представляемой одномерным графом. Обычно одномерные сосуды считаются эластичными, поскольку подвижность стенки является механизмом распространения давления и пульсовых волн. Одномерная модель основывается на уравнениях 'Эйлера. В трехмерной области гемодинамика описывается уравнениями Навье-Стокса для вязкой несжимаемой жидкости. Стенки трехмерной области зачастую считаются твердыми, поскольку такое предположение существенно снижает трудоемкость вычислений, в отличие от аналогичных трехмерных моделей течения крови в сосудах с эластичными стенками (fluid-structure interaction). Главной проблемой многомасштабных моделей является физиологически корректное сопряжение одномерной и трехмерной моделей.

Обычно для сопряжения одномерной и трехмерной моделей на стыке областей разных размерностей требуют непрерывности каких-либо гемодинамических параметров (нормальной компоненты тензора напряжения, полного напряжения, потока, давления, сечения сосуда [1, 4, 5, 7, 8]). В рассматриваемом случае, когда стенки одномерного сосуда эластичные, а трехмерного сосуда фиксированные, на стыке областей разных размерностей могут возникать нефизичные отраженные волны и неустойчивость в численном решении [9]. Данная проблема возникает из-за различий свойств стенок в одномерной и трехмерной областях. В литературе известен подход, когда указанное несоответствие решается использованием вспомогательного поглощающего устройства на интерфейсе. Таким вспомогательным устройством может быть модельный аналог электрической цепи [9]. При успешном подборе параметров в численном решении отсутствуют осцилляции, отраженные волны, а профили гемодинамических характеристик оказываются корректными. Существенным недостатком приведенного подхода является сложность оценки параметров, поскольку нет прямого соответствия между электрическими параметрами и гидродинамическими.

В этой главе мы представляем альтернативный подход к многомасштабному моделированию, где в качестве поглощающего устройства используется механическая модель вместо электрической. Эта модель представляет собой эластичную (виртуальную) сферу, расположенную на стыке одномерной и трехмерной областей. Сфера имеет объем и массу стенок. При таком подходе отсутствие эластичности стенок в трехмерной модели компенсируется за счет эластичности добавленной сферы. Уравнения модели сферы и условия сопряжения выводятся из понятных механических принципов, что дает ряд преимуществ, в частности, возможность подбора параметров на основе физиологических данных. Только правильно подобранные расчетные параметры могут обеспечить корректное сопряжение одномерной и трехмерной моделей.

### 5.1.1 Модель эластичной сферы

Для компенсации отсутствия эластичности стенок трехмерной области мы предлагаем использовать дополнительную поглощающую виртуальную модель, представляющую собой эластичную сферу. Она должна моделировать небольшой участок сосуда, расположенный между областями разных размерностей. Предполагается, что сфера наполнена жидкостью и имеет переменный объем. Давление в жидкости распределено однородно во всем занимаемом шаре. Сфера может растягиваться под действием разности внутреннего и внешнего давлений, при этом эластичные свойства ее стенок характеризуются растяжимостью *С*.

Для сопряжения эластичной сферы с одномерной и трехмерной областями может использоваться закон Пуазейля. В этом случае оценке подлежит гидродинамическое сопротивление между одномерным сосудом и сферой ( $R_{1D0D}$ ), а также между сферой и трехмерной областью ( $R_{0D3D}$ ).
#### 5.1.2 Оценка необходимых параметров

Предположим, что эластичная сфера является нольмерной. Она может моделироваться по аналогии с каждой из четырех камер динамического сердца, представленной в работе [10]. Пусть масса стенок и гидродинамическое сопротивление жидкости в сфере равны нулю, тогда ее кинематика описывается следующим образом:

$$\frac{V - V_0}{C} = p_{0D},\tag{5.1}$$

где V — объем жидкости внутри сферы;  $p_{0D}$  — разность внешнего и внутреннего давлений сферы;  $V_0$  — объем сферы при  $p_{0D} = 0$ .

Пусть эластичная сфера моделирует участок одномерного сосуда длиной *l*. Эластичные свойства одномерного сосуда описываются уравнением состояния [10]:

$$p - p_{\text{ext}} = \rho c^2 f(S),$$

где p — внутреннее давление в сосуде;  $p_{\text{ext}}$  — внешнее давление в сосуде;  $\rho$  — плотность крови; c — эластичность одномерного сосуда; f(S) — функция, имеющая следующее представление:

$$f(S) = \begin{cases} \exp(S\widehat{S}^{-1} - 1) - 1, & \text{for } S > \widehat{S} \\ \ln(S\widehat{S}^{-1}), & \text{for } S \le \widehat{S}, \end{cases}$$
(5.2)

S — сечение сосуда;  $S = \hat{S}$  при  $p - p_{\text{ext}} = 0$ . Известны и другие зависимости давления от площади попречного сечения сосуда, например, [3]. Все они подходят для целей производимых исследований с незначительными модификациями дальнейших выкладок.

Основываясь на исследованиях в работе [11], параметры сопротивления  $R_{1D0D}$  и  $R_{0D3D}$  могут быть оценены на основе характеристического импеданса одномерной модели:

$$R_{1\text{D0D}} + R_{0\text{D3D}} = \frac{\rho c}{\hat{S}}.$$
 (5.3)

Численные эксперименты показали, что распределение сопротивления между величинами  $R_{1D0D}$  и  $R_{0D3D}$  не существенно, важен суммарный вклад.

Другим важным аспектом является оценка растяжимости сферы C. Пусть изменение объема сферы равно изменению площади поперечного сечения одномерного сосуда, умноженной на его длину:  $\Delta V = \Delta(lS)$ . Изменение давления в эластичной сфере подчиняется тому же закону, что и в одномерном сосуде (5.2). Таким образом, из соотношения 5.1 имеем

$$\frac{1}{C} = \frac{\Delta(\rho c^2 f(S))}{\Delta(lS)} = \frac{\rho c^2}{l} \frac{\partial f(S)}{\partial S}.$$

Отсюда

$$\frac{\partial f(S)}{\partial S} = \begin{cases} \widehat{S}^{-1} \exp{(S\widehat{S}^{-1} - 1)}, & \text{for } S > \widehat{S} \\ S^{-1}, & \text{for } S \le \widehat{S}. \end{cases}$$

В предположении малых деформаций имеем

$$\frac{\partial f(S)}{\partial S} \sim \widehat{S}^{-1}.$$

Таким образом, при малых деформациях получаем уравнение для коэффициента растяжимости

$$C = \frac{\rho l S}{c_0^2}.$$
(5.4)

На основе реализованых нами численных экспериментов (в том числе описанных в следующем разделе) можно заключить, что значения суммы коэффициентов  $R_{1D0D}$ + $R_{0D3D}$ , а также параметра C критичны для получения удовлетворительных результатов.

## 5.2 Численные эксперименты

#### 5.2.1 Оптимальность используемых параметров

Для исследования используемых параметров были реализованы следующие эксперименты. Рассчитывался кровоток в области, состоящей из одного одномерного сосуда и следующего за ним трехмерного сосуда. Длины обоих сосудов равнялись 5 см, площади поперечного сечения  $\pi$ см<sup>2</sup>. Эластичность одномерного сосуда бралась равной c = 350,700,1050 см/с. Для сопряжения моделей разных размерностей использовалась эластичная сфера, заменяющая участок сосуда с длиной 0.1 см и площадью поперечного сечения  $\pi$ см<sup>2</sup>. Растяжимость сферы была получена основе оценки 5.4: при c = 350 см/с C = 111,5 г·см<sup>-1</sup>·с<sup>-4</sup>, при c = 700 см/с C = 223 г·см<sup>-1</sup>·с<sup>-4</sup>, при c = 1050 см/с C = 334 г·см<sup>-1</sup>·с<sup>-4</sup>.

На входе задавался поток, во-первых, с синусоидальным профилем:

$$Q_{in} = 0.1 \sin\left(\frac{2\pi}{0.3}t\right),\,$$

во-вторых, с ступенчатым профилем:

$$Q_{in} = \begin{cases} 0.1 & \text{for } t \le 0.1, \\ 0 & \text{for } t > 0.1. \end{cases}$$
(5.5)

Данные профили используются для стандартных тестов, которые рассматриваются в других работах по многомасштабному моделированию кровотока и позволяют провести сравнение с ранее полученными результатами.

В результате эксперимента вычислялись площадь поперечного сечения и поток на конце одномерного сосуда, граничащем с эластичной сферой (x = l), в зависимости от времени. Кроме того, такая же задача рассчитывалась одномерной моделью в длинном сосуде. Решение, полученное во втором случае, мы считали референтным. Разность численных решений, полученных в первом и во втором случаях, является погрешностью. На Рис. 5.1 приведена их  $L^2$  норма. Видно, что при значениях сопротивления, полученного с помощью оценки 5.3 погрешность минимальна.

# 5.2.2 Моделирование течения крови в правых коронарных артериях

Далее приведен численный эксперимент по моделированию течения крови в правых коронарных артериях. Расчетная 3D область была получена путем сегментации данных KT-томографии конкретного пациента. Параметры 3D области и сетки (см. Рис. 5.2) подробно описаны в работе [12], стенки считаются твердыми, влияние мышечных сокращений игнорируется. Для построения сетки использовался программный пакет ANI3D [13], размер сетки 120 191 тетраэдров, полученная после дискретизации система уравнений имеет 623 883 неизвестных. Для трехмерной модели используются следующие параметры: вязкость  $\nu = 0.04$  см<sup>2</sup>/с, плотность  $\rho = 1$ г/см. Одномерная область  $\Omega_{1D}$  представлена одним сосудом длиной 1 см, диаметром 0.27 см (что соответствует диаметру границы втекания). Скорость распространения малых возмущений в стенке бралась равной  $c_0 = 1312$  см/с [14].

Профиль заданного потока на входе в одномерную область показан на Рис. 5.3.
Данные были получены на основе измерений пациента и описаны в работах [15, 16]. На всех границах вытекания в трехмерной области заданы условия Неймана -ν(∇**u**) · **n** + p**n** = **0**. Длина одного сердечного цикла в расчетах равна 0.735 с.



Рис. 5.1:  $L^2$  норма погрешности для а),с) площади поперечного сечения и b),d) потока в точке x = l при разных значениях параметра  $R_{1D0D} + R_{0D3D}$ , где  $c_0 = 350,700,1050$  см/с. Точками отмечены результаты при значениях  $R_{1D0D} + R_{0D3D}$ , соответствующих (5.3). Случаи а) и b) соответствуют задаче, когда на входе задан синусоидальный профиль потока, с) и d) для профиля-ступеньки.

Параметры эластичной сферы оценивались на основе физиологических данных:  $C = 3.5 \cdot 10^{-9} \text{ см}^4 \cdot \text{c}^2 \cdot \text{г}^{-1}$  (длина сосуда, моделируемого эластичной сферой, предполагается равной 0.13 см, что эквивалентно радиусу 1D сосуда),  $R_{1\text{D0D}} + R_{0\text{D3D}} = 17894$  г· с<sup>-1</sup>· см<sup>-4</sup>.

Результаты расчетов предаставлены на Рис. 5.3 и 5.4. Поток и площадь сечения сосуда на стыке областей разных размерностей повторяют профили, заданные на входе в одномерную область, без видимых осцилляций. Графики, полученные при расчете предложенной многомасштабной моделью, более точные, чем аналогичные при использовании стандартных условий сопряжения. Поля давления и скорости, вычисленные в трехмерной области, соответствуют действительности, см. Рис. 5.4.



Рис. 5.2: Многомасштабная модель правой коронарной артерии.



Рис. 5.3: Сверху слева: поток на входе в  $\Omega_{1D}$  область. Сверху справа: поток; снизу слева: площадь поперечного сечения, рассчитанные на конце одномерного сосуда, стыкующегося с эластичной сферой. Снизу справа: сравнение площади поперечного сечения при стандартном (синия линия) и с использовании эластичной сферы (красная линия) сопряжении одномерной и трехмерной моделей.



Рис. 5.4: На верхней картинке изображены линии тока, цвет которых соответствует абсолютному значению скорости (см/с) в момент времени 1.6 с; на нижней картинке избражено давление (г см/с<sup>2</sup>) в момент времени 1.6с

### 5.3 Выводы

При многомасштабном моделировании кровотока, когда стенки одномерной области считаются эластичными, а трехмерной — фиксированными, на интерфейсе могут возникать нефизичные отраженные волны. Для предотвращения этого эффекта и компенсации отсутствия эластичности в трехмерной задаче предложено использовать эластичную сферу на стыке одномерной и трехмерной областей. В данной главе приведено физическое описание полученной задачи. Кроме того, проведена оценка необходимых параметров на основе физиологических данных, экспериментально доказана оптимальность одной из теоретических оценок. Представленный подход применялся для моделирования течения крови в правых коронарных артериях конкретного пациента: корректный выбор параметров подтвержден отсутствием нефизичных осцилляций в численном решении.

## Литература

- On the coupling of 3D and 1D Navier-Stokes equations for flow problems in compliant vessels / L. Formaggia, J.F. Gerbeau, F. Nobile, A. Quarteroni // Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. — 2001. — Vol. 191, no. 6. — Pp. 561-582.
- [2] Multiscale modeling of the cardiovascular system: application to the study of pulmonary and coronary perfusions in the univentricular circulation / K. Lagana, R. Balossino, F. Migliavacca et al. // Journal of biomechanics. 2005. Vol. 38, no. 5. Pp. 1129-1141.
- [3] Formaggia L., Quarteroni A., Veneziani A. Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system. — Springer Science & Business Media, 2010. — Vol. 1.
- [4] Patient-specific modeling and multi-scale blood simulation for computational hemodynamic study on the human cerebrovascular system / M. Oshima, R. Torii, S. Tokuda et al. // Current pharmaceutical biotechnology. — 2012. — Vol. 13, no. 11. — Pp. 2153-2165.
- [5] Multidimensional modelling for the carotid artery blood flow / S. Urquiza, P. Blanco,
   M. Venere, R. Feijroo // Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering.
   2006. Vol. 195, no. 33-36. Pp. 4002-4017.
- [6] Nachit A., Panasenko G., Abdelmalek Z. Asymptotic partial domain decomposition in thin tube structures: numerical experiments // Journal for Multiscale Computational Engineering. - 2013. - Vol. 11, no. 5. - Pp. 407-441.
- [7] Dobroserdova T., Olshanskii M. A finite element solver and energy stable coupling for 3D and 1D fluid models // Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. - 2013. - Vol. 259. - Pp. 166-176.
- [8] Formaggia L., Moura A., Nobile F. On the stability of the coupling of 3D and 1D fluid-structure interaction models for blood flow simulation // Mathematical Modelling and Numerical Analysis. - 2007. - Vol. 41, no. 4. - Pp. 743-769.

- [9] A 3D/1D geometrical multiscale model of cerebral vasculature / T. Passerini, M. de Luca, L. Formaggia et al. // Journal of Engineering Mathematics. — 2009. — Vol. 64, no. 4. — Pp. 319–330.
- [10] Simakov S., Kholodov A. Computational study of oxygen concentration in human blood under low frequency disturbances // Mathematical models and computer simulations. - 2009. - Vol. 1, no. 2. - Pp. 283-295.
- [11] Reduced modelling of blood flow in the cerebral circulation: Coupling 1-D, 0-D and cerebral auto-regulation models / J. Alastruey, S. Moore, K. Parker et al. // International journal for numerical methods in fluids. — 2008. — Vol. 56, no. 8. — Pp. 1061–1067.
- [12] Konshin I.N., Olshanskii M.A., Vassilevski Yu.V. ILU preconditioners for nonsymmetric saddle-point matrices with application to the incompressible Navier-Stokes equations // SIAM Journal on Scientific Computing. 2015. Vol. 37, no. 5. Pp. A2171-A2197.
- [13] Advanced Numerical Instruments 3D / K. Lipnikov, Yu. Vassilevski, A. Danilov et al. — http://sourceforge.net/projects/ani3d.
- [14] Arterial pulse wave velocity in coronary arteries / J. Aguado-Sierra, K. Parker, J. Davies et al. // Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06.
  28th Annual International Conference of the IEEE / IEEE. 2006. Pp. 867-870.
- [15] Jung J., Hassanein A., Lyczkowski R. Hemodynamic computation using multiphase flow dynamics in a right coronary artery // Annals of biomedical engineering. — 2006. — Vol. 34, no. 3. — Pp. 393–407.
- [16] Levy M. Berne and Levy: Principles of Physiology. Elsevier Mosby, 2006.

## Задача 6

Разработка локальной численной модели пространственных течений несжимаемой жидкости в сосудах с эластичными стенками.

### 6.1 Введение

Корректное описание взаимодействия жидкости с упругим телом (fluid-structure interaction, FSI) является одним из ключевых этапов при исследовании большего числа биомединских задач. В последние годы, моделированию FSI при решении различных задач, связанных с сердечно-сосудистой системой, посвящается все больше работ, например, [1–3]. На данном этапе в рамках проекта исследуется метод численного решения задачи FSI в случае вязкой несжимаемой жидкости и гиперупругого материала (сжимаемого или несжимаемого). Подобная постановка часто используется для описания течения крови в сердечно-сосудистой системе.

Можно выделить два основных подхода при решении задач FSI. В первом из них жидкость и упругая структура рассматриваются как единое целое (монолитный подход) [4–8], при этом условия сопряжения на интерфейсе неявным образом участвуют в процедуре решения. В рамках второго подхода [4, 9–12] жидкость и упругое тело рассматриваются отдельно друг от друга (разделенный подход). При решении задач данным методом последовательно решаются подзадачи для жидкой области и упругой области, и вычисленные силы для одной подзадачи определяют граничные условия другой подзадачи. Известной проблемой второго подхода является численная устойчивость метода, которая сильно зависит от условий сопряжения на границе раздела жидкости и упругого тела. В то же время, монолитный подход требует эффективных алгебраических решателей и более сложен для имплементации.

Следуя общепринятым соглашениям, будем называть численный алгоритм решения задачи FSI сильно сопряженным (strongly coupled), если условия на границе раздела точно удовлетворяются на каждом шаге по времени. В противном случае, будем называть алгортим решения слабо сопряженным (weakly coupled). Хорошо известно, что слабое сопряжение на границе может приводить к численной неустойчивости из-за эффекта присоединенной массы [13, 14]. Сильно сопряженные алгоритмы, в целом, более стабильны, но более трудоемки с точки зрения вычислений. Заметим, что можно потребовать сильного сопряжения для решения задачи FSI в рамках разделенного подхода, но это может быть очень затратно из-за слабой сходимости итераций между подзадачами [15]. На данном этапе мы будем использовать сильно сопряженный алгоритм для монолитного конечно-элементного подхода, и уменьшение вычислительных затрат будет достигнуто за счет процедуры экстраполяции, которая приводит к полунеявному методу, требующему решения только одной линейной проблемы на каждом шаге по времени.

#### 6.1.1 Модель FSI

Рассмотрим область  $\Omega(t) \subset \mathbb{R}^N$ , N = 2, 3, которая изменяется во времени и состоит из двух подобластей  $\Omega^f(t)$  и  $\Omega^s(t)$ . При этом  $\Omega^f(t)$  и  $\Omega^s(t)$  – подобласти, занятые жидкостью и упругим телом, соответственно. Обозначим границу раздела жидкости и упругой среды (интерфейс) как  $\Gamma^{fs}(t) := \partial \Omega^f(t) \cap \partial \Omega^s(t)$ , и области в начальный момент времени обозначим следующим образом:

$$\Omega_f = \Omega^f(0), \quad \Omega_s = \Omega^s(0), \quad \Gamma_{fs} = \Gamma^{fs}(0).$$

Деформация упругого тела определяется как

$$\boldsymbol{\xi}^s \ : \ \Omega_s \times [0,t] \to \bigcup_{t \in [0,T]} \Omega^s(t),$$

где соответствующие пермещения  $\mathbf{u}^s$  определяются как  $\mathbf{u}^s(\mathbf{x},t) := \mathbf{x} - \boldsymbol{\xi}^s(\mathbf{x},t)$ , скорости  $\mathbf{v}^s = \partial_t \mathbf{u}^s = \partial_t \boldsymbol{\xi}^s(\mathbf{x},t)$ .

Динамика жидкости описывается полем скоростей  $\mathbf{v}^{f}(\mathbf{x},t)$  и функцией давления  $p^{f}(\mathbf{x},t)$ , которые определяются в области  $\Omega^{f}(t)$  для  $t \in [0,T]$ . Для решения задачи FSI мы будем использовать произвольную Лагранжево-Эйлерову постановку (Arbitrary Lagrangian-Eulerian, ALE). Для этого введем вспомогательное отображение

$$\boldsymbol{\xi}^f : \ \Omega_f \times [0,t] \to \bigcup_{t \in [0,T]} \Omega^f(t)$$

так, что  $\boldsymbol{\xi}^s = \boldsymbol{\xi}^f$  на  $\Gamma_{fs}$ . В общем,  $\boldsymbol{\xi}^f$  не описывает траектории материальных точек,

а определяет непрерывное продолжение поля перемещений на подобласть, занимаемую жидкостью в начальный момент времени

$$\mathbf{u}^f := \operatorname{Ext}(\mathbf{u}^s) = \mathbf{x} - \boldsymbol{\xi}^f(\mathbf{x}, t) \quad \text{in } \Omega_f \times [0, t].$$
(6.1)

На интерфейсе будем использовать граничные условия прилипания и непротекания:

$$\mathbf{v}^s = \mathbf{v}^f \quad \text{on } \Gamma_{fs}. \tag{6.2}$$

Следуя основной идее монолитного численного подхода [5], определим глобальные непрерывные поля для перемещений и скоростей следующим образом:

$$\mathbf{u} = \begin{cases} \mathbf{u}^s \ \mathbf{B} \ \Omega_s, \\ \mathbf{u}^f \ \mathbf{B} \ \Omega_f, \end{cases} \quad \mathbf{v} = \begin{cases} \mathbf{v}^s \ \mathbf{B} \ \Omega_s, \\ \mathbf{v}^f \ \mathbf{B} \ \Omega_f. \end{cases}$$

Тогда, глобальный градиент деформации запишется как  $\mathbf{F} = \mathbf{I} + \nabla \mathbf{u}$ , и его определитель —  $J := \det(\mathbf{F})$ .

Введем следующие обозначения:  $\rho_s$  и  $\rho_f = \text{const} - \text{плотности упругого тела и жид$  $кости, соответственно; <math>\sigma_s$ ,  $\sigma_f - \text{напряжения Коши, такие что } J(\sigma_s \circ \boldsymbol{\xi}^s) \mathbf{F}^{-T}$ первый тензор Пиолы-Кирхгоффа в упругой среде,  $\sigma_s \circ \boldsymbol{\xi}^s(\mathbf{x}) := \sigma_s(\boldsymbol{\xi}^s(\mathbf{x})).$ 

Уравнения движения жидкости и упругого тела относительно областей до деформации имеют вид

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} = \begin{cases} \rho_s^{-1} \operatorname{div} \left( J(\boldsymbol{\sigma}_s \circ \boldsymbol{\xi}^s) \mathbf{F}^{-T} \right) & \text{in } \Omega_s, \\ (J\rho_f)^{-1} \operatorname{div} \left( J(\boldsymbol{\sigma}_f \circ \boldsymbol{\xi}^f) \mathbf{F}^{-T} \right) - (\nabla \mathbf{v}) (\mathbf{F}^{-1} (\mathbf{v} - \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t})) & \text{in } \Omega_f. \end{cases}$$
(6.3)

Скорость в упругой области  ${\bf v}$  определяется как

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} = \mathbf{v} \quad \text{in } \Omega_s. \tag{6.4}$$

Жидкость считается несжимаемой, что может быть записано в виде:

$$\operatorname{div}\left(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{v}\right) = 0 \quad \text{in } \Omega_f. \tag{6.5}$$

В дополнение к (6.2), условие баланса нормальных напряжений на границе раздела приводит ко второму условию на интерфейсе:

$$\boldsymbol{\sigma}_f \mathbf{F}^{-T} \mathbf{n} = \boldsymbol{\sigma}_s \mathbf{F}^{-T} \mathbf{n} \quad \text{on } \Gamma_{fs}.$$
(6.6)

Границу  $\Omega(0)$  можно разделить на границу упругой среды  $\Gamma_{s0} := \partial \Omega(0) \cap \partial \Omega_s$ , границу жидкости с граничными условиями Дирихле и границу с условиями на вытоке:  $\partial \Omega(0) \cap \partial \Omega_f = \Gamma_{f0} \cup \Gamma_{out}$ . Тогда граничные условия запишем как

$$\mathbf{v} = \mathbf{g} \text{ on } \Gamma_{f0}, \quad \boldsymbol{\sigma}_f \mathbf{F}^{-T} \mathbf{n} = \mathbf{0} \text{ on } \Gamma_{\text{out}}, \quad \mathbf{u} = \mathbf{0} \text{ on } \Gamma_{s0} \cup \Gamma_{f0} \cup \Gamma_{\text{out}},$$
 (6.7)

и начальные условия имеют вид

$$\mathbf{u}(\mathbf{x},0) = \mathbf{0} \quad \mathbf{B} \ \Omega(0), \quad \mathbf{v}(\mathbf{x},0) = \mathbf{v}_0(\mathbf{x}) \quad \mathbf{B} \ \Omega(0). \tag{6.8}$$

Жидкость является вязкой Ньютоновской жидкостью, тогда относительно начальной конфигураци определяющее соотношение для жидкости запишется как

$$\boldsymbol{\sigma}_f = -p_f \mathbf{I} + \mu_f (\nabla \mathbf{v} \mathbf{F}^{-1} + \mathbf{F}^{-T} (\nabla \mathbf{v})^T) \quad \text{in } \Omega_f.$$
(6.9)

Для упругой области рассмотрим два гиперупругих материала. Один из них — сжимаемая, геометрически нелинейная модель материала Сен-Венана-Кирхгофа

$$\boldsymbol{\sigma}_{s} = \frac{1}{J} \mathbf{F}(\lambda_{s} \operatorname{tr}(\mathbf{E})\mathbf{I} + 2\mu_{s}\mathbf{E})\mathbf{F}^{T}, \qquad (6.10)$$

где  $\mathbf{E} = \frac{1}{2} \left( \mathbf{F}^T \mathbf{F} - \mathbf{I} \right)$  — тензор деформации Грина-Лагранжа, и  $\lambda_s, \mu_s$  — коэффициенты Ламе. В качестве второго материала рассмотрим несжимаемый неогуковский материал

$$\boldsymbol{\sigma}_s = \mu_s \mathbf{F} \mathbf{F}^T - p_s \mathbf{I},\tag{6.11}$$

где  $p_s$  — гидростатическое давление Первый тензор Пиолы-Кирхгоффа для несжимаемого материала может быть записан как

$$J\boldsymbol{\sigma}_s \mathbf{F}^{-T} = \mu_s \mathbf{F} - J p_s \mathbf{F}^{-T}$$

Для удобства обозначений положим  $p_s = 0$  в  $\Omega_s$  для сжимаемого материала, и определим глобальное давление следующим образом

$$p = \begin{cases} p_f & \mathbf{B} \ \Omega_f, \\ p_s & \mathbf{B} \ \Omega_s. \end{cases}$$

Таким образом, решение задачи FSI в начальных координатах состоит в нахождении распределения давления p и непрерывных полей скорости и деформаций  $\mathbf{v}$ ,  $\mathbf{u}$ , удовлетворяющих системе уравнений, граничным условиям и условиям на интерфейсе (6.3)–(6.9), вместе с (6.10) или (6.11), при условии заданного продолжения (6.1). Прежде чем переходить к вопросу об энергетическом балансе задачи FSI, приведем несколько соотношений, которые будут полезны при дальнейшем описании численного метода и его анализа. Условия сохранения массы жидкости можно записать как

$$\frac{\partial J}{\partial t} + \operatorname{div}\left(J\mathbf{F}^{-1}(\mathbf{v} - \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t})\right) = 0 \quad \text{in } \Omega_f.$$
(6.12)

Тождество Пиолы div  $(J\mathbf{F}^{-1}) = 0$  приводит к следующему равенству

$$\operatorname{div}\left(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{v}\right) = J(\nabla\mathbf{v}): \mathbf{F}^{-T} \quad \text{in } \Omega_f, \tag{6.13}$$

где  $\mathbf{A}: \mathbf{B}:=\sum_{i,j=1}^N A_{ij}B_{ij}$ . Для несжимаемого однородного материала  $(J=1, \rho_s=\mathrm{const})$  тождество Пиолы приводит к

$$J(\nabla \mathbf{v}): \mathbf{F}^{-T} = 0 \quad \text{in } \Omega_s. \tag{6.14}$$

#### 6.1.2 Энергетическое тождество

Для краткости рассмотрим случай однородных граничных условий **g** = 0. Приведем следующее равенство, которое будем использовать далее:

$$\int_{\Omega_f} \left( (\mathbf{w} \cdot \nabla u) v + \frac{1}{2} ((\operatorname{div} \mathbf{w}) u v) \, \mathrm{d}\mathbf{x} = \int_{\Omega_f} \frac{1}{2} \left( (\mathbf{w} \cdot \nabla u) v - (\mathbf{w} \cdot \nabla v) u \right) \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \frac{1}{2} \int_{\partial \Omega_f} (\mathbf{n} \cdot \mathbf{w}) u v \, \mathrm{d}\mathbf{s}.$$
(6.15)

Домножим первое равенство в (6.3) на  $\rho_s \mathbf{v}$ , второе — на  $J \rho_f \mathbf{v}$ , и проинтегрируем по первоначальной области с учетом (6.15), в итоге получим

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \left( \int_{\Omega_s} \rho_s |\mathbf{v}|^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \rho_f \int_{\Omega_f} J \, |\mathbf{v}|^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x} \right) - \frac{\rho_f}{2} \int_{\Omega_f} \frac{\partial J}{\partial t} \, |\mathbf{v}|^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \int_{\Omega_s} J(\boldsymbol{\sigma}_s \circ \boldsymbol{\xi}^s) \mathbf{F}^{-T} : \nabla \mathbf{v} \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \int_{\Omega_f} J(\boldsymbol{\sigma}_f \circ \boldsymbol{\xi}^f) \mathbf{F}^{-T} : \nabla \mathbf{v} \, \mathrm{d}\mathbf{x} - \frac{\rho_f}{2} \int_{\Omega_f} \operatorname{div} \left( J \mathbf{F}^{-1} (\mathbf{v} - \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}) \right) |\mathbf{v}|^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \frac{\rho_f}{2} \int_{\Gamma_{\text{out}}} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} |\mathbf{v}|^2 \, \mathrm{d}\mathbf{s} = 0.$$

Тождество (6.12) позволяет упростить последнее выражение

$$\frac{1}{2} \frac{d}{dt} \left( \int_{\Omega_s} \rho_s |\mathbf{v}|^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \rho_f \int_{\Omega_f} J \, |\mathbf{v}|^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x} \right) + \int_{\Omega_s} J(\boldsymbol{\sigma}_s \circ \boldsymbol{\xi}^s) \mathbf{F}^{-T} : \nabla \mathbf{v} \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ + \int_{\Omega_f} J(\boldsymbol{\sigma}_f \circ \boldsymbol{\xi}^f) \mathbf{F}^{-T} : \nabla \mathbf{v} \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \frac{\rho_f}{2} \int_{\Gamma_{\text{out}}} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} |\mathbf{v}|^2 \, \mathrm{d}\mathbf{s} = 0.$$

Для материала Сен-Венана-Кирхгофа третий член можно переписать в виде

$$\begin{aligned} \int_{\Omega_s} J(\boldsymbol{\sigma}_s \circ \boldsymbol{\xi}^s) \mathbf{F}^{-T} : \nabla \mathbf{v} \, \mathrm{d}\mathbf{x} &= \int_{\Omega_s} J(\boldsymbol{\sigma}_s \circ \boldsymbol{\xi}^s) \mathbf{F}^{-T} : \nabla \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ &= \int_{\Omega_s} J(\boldsymbol{\sigma}_s \circ \boldsymbol{\xi}^s) \mathbf{F}^{-T} : \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial t} \, \mathrm{d}\mathbf{x} = \int_{\Omega_s} \mathbf{F}(\lambda_s \mathrm{tr}(\mathbf{E}) + 2\mu_s \mathbf{E}) : \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial t} \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ &= \int_{\Omega_s} (\lambda_s \mathrm{tr}(\mathbf{E}) \mathbf{I} + 2\mu_s \mathbf{E}) : \mathbf{F}^T \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial t} \, \mathrm{d}\mathbf{x} = \frac{1}{2} \int_{\Omega_s} (\lambda_s \mathrm{tr}(\mathbf{E}) \mathbf{I} + 2\mu_s \mathbf{E}) : \frac{\partial (\mathbf{F}^T \mathbf{F})}{\partial t} \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ &= \int_{\Omega_s} (\lambda_s \mathrm{tr}(\mathbf{E}) \mathbf{I} + 2\mu_s \mathbf{E}) : \mathbf{F}^T \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} \, \mathrm{d}\mathbf{x} = \frac{1}{2} \frac{d}{dt} \int_{\Omega_s} (\lambda_s \mathrm{tr}(\mathbf{E})^2 + 2\mu_s |\mathbf{E}|_F^2) \, \mathrm{d}\mathbf{x} \, . \end{aligned}$$

Здесь и далее  $|...|_F$  обозначает норму Фробениуса. Используя обозначение  $\widehat{\mathbf{D}}(\mathbf{v}) = \frac{1}{2} (\nabla \mathbf{v} \mathbf{F}^{-1} + \mathbf{F}^{-T} (\nabla \mathbf{v})^T)$  для тензора скоростей деформаций в ALE координатах, и с учетом (6.5) и (6.13), получим

$$\int_{\Omega_f} J(\boldsymbol{\sigma}_f \circ \boldsymbol{\xi}^f) \mathbf{F}^{-T} : \nabla \mathbf{v} \, \mathrm{d}\mathbf{x} = 2\mu_f \int_{\Omega_f} J |\widehat{\mathbf{D}}(\mathbf{v})|_F^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x}$$

Следовательно, энергетическое тождество в ALE координатах принимает форму

$$\frac{1}{2}\frac{d}{dt}\left(\int_{\Omega_s} \rho_s \left|\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}\right|^2 \,\mathrm{d}\mathbf{x} + \rho_f \int_{\Omega_f} J \,|\mathbf{v}|^2 \,\mathrm{d}\mathbf{x} + \int_{\Omega_s} (\lambda_s \mathrm{tr}(\mathbf{E})^2 + 2\mu_s |\mathbf{E}|_F^2) \,\mathrm{d}\mathbf{x}\right) \\ + 2\mu_f \int_{\Omega_f} J |\widehat{\mathbf{D}}(\mathbf{v})|_F^2 \,\mathrm{d}\mathbf{x} + \frac{\rho_f}{2} \int_{\Gamma_{\mathrm{out}}} \mathbf{v} \cdot \mathbf{n} |\mathbf{v}|^2 \,\mathrm{d}\mathbf{s} = 0. \quad (6.16)$$

Для задачи FSI в случае несжимаемого неогуковского материала, уравнение баланса энергий имеет ту же форму с потенциальной энергией упругой структуры (третий член в (6.16)), равной  $\int_{\Omega_s} \mu_s |\mathbf{F}|_F^2 \, \mathrm{d} \mathbf{x}$ .

### 6.2 Дискретизация

В данном разделе рассмотрим дискретизацию задачи FSI по времени и по пространству. Тот факт, что мы рассматриваем нашу задачу в начальных координатах, позволяет избежать использования триангуляции и пространств конечноэлементных функциий, которые зависят от времени. Отметим, что существуют подходы, основанные на использовании пространственно-временных методов конечных элементов, например [16, 17]. Рассмотрим множество симплексов (треугольников в двумерном случае и тетраэдров в трехмерном случае), которое является регулярной триангуляцией исходной области  $\overline{\Omega}(0) = \overline{\Omega}_s \cup \overline{\Omega}_f$ . Рассмотрим соответствующие конечно-элеметные пространства  $\mathbb{V}_h \subset H^1(\Omega(0))^N$  и  $\mathbb{Q}_h \subset L^2(\Omega(0))$ для пробных функций и следующие два подпространства для тестовых функций:  $\mathbb{V}_h^0 = \{\mathbf{v} \in \mathbb{V}_h : \mathbf{v}|_{\Gamma_{s0}\cup\Gamma_{f0}} = \mathbf{0}\}$  и  $\mathbb{V}_h^{00} = \{\mathbf{v} \in \mathbb{V}_h^0 : \mathbf{v}|_{\Gamma_{sf}} = \mathbf{0}\}$ . Мы считаем, что  $\mathbb{V}_h^0$  и  $\mathbb{Q}_h$  образуют LBB-устойчивую конечно-элементную пару, т.е., существует такая константа  $c_0$ , независящая от сетки, что

$$\inf_{q_h \in \mathbb{Q}_h} \sup_{\mathbf{v}_h \in \mathbb{V}_h^0} \frac{(q_h, \operatorname{div} \mathbf{v}_h)}{\|\nabla \mathbf{v}_h\| \|q_h\|} \ge c_0 > 0.$$

Считая шаг по времени  $\Delta t$  постоянным, мы используем следующее обозначение  $\mathbf{u}^k(\mathbf{x}) \approx \mathbf{u}(k\Delta t, \mathbf{x});$  для **v** и *p* поступим аналогично.

Введем следующие обозначения для формулирования метода дискретизации. Симметричную часть тензора  $\mathbf{A} \in \mathbb{R}^{N \times N}$  обозначим как  $\{\mathbf{A}\}_s = \frac{1}{2}(\mathbf{A} + \mathbf{A}^T)$ . Напомним, что  $\mathbf{F}(\mathbf{u}) := \mathbf{I} + \nabla \mathbf{u}$ , и положим

$$\begin{aligned} \mathbf{D}_{\mathbf{u}}\mathbf{v} &= \{ (\nabla \mathbf{v})\mathbf{F}^{-1}(\mathbf{u}) \}_{s}, \quad \mathbf{E}(\mathbf{u}_{1},\mathbf{u}_{2}) = \frac{1}{2} \left\{ \mathbf{F}(\mathbf{u}_{1})^{T}\mathbf{F}(\mathbf{u}_{2}) - \mathbf{I} \right\}_{s}, \\ \mathbf{S}(\mathbf{u}_{1},\mathbf{u}_{2}) &= \lambda_{s} \operatorname{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}_{1},\mathbf{u}_{2}))\mathbf{I} + 2\mu_{s}\mathbf{E}(\mathbf{u}_{1},\mathbf{u}_{2}). \end{aligned}$$

Заметим, что  $\mathbf{S}(\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2) = \mathbf{S}^T(\mathbf{u}_1, \mathbf{u}_2) = \mathbf{S}(\mathbf{u}_2, \mathbf{u}_1).$ 

Пусть  $J^k := \det(\mathbf{F}(\mathbf{u}^k))$ . Для заданных конечно-элементных функций  $f^i, i = 0, \ldots, k$ ,  $\tilde{f}^k$  обозначет экстраполированные величины при  $t = (k+1)\Delta t$ ,  $\left[\frac{\partial f}{\partial t}\right]^k$  обозначает конечно-разностную аппроксимацию производной по времени при  $t = k\Delta t$ . В случае сжимаемого материала Сен-Венана-Кирхгофа конечно-элементная постановка состоит в следующем: найти  $\{\mathbf{u}^{k+1}, \mathbf{v}^{k+1}, p^{k+1}\} \in \mathbb{V}_h^0 \times \mathbb{V}_h \times \mathbb{Q}_h$ , так что  $\mathbf{v}^{k+1} =$  $\mathbf{g}_h(\cdot, (k+1)\Delta t)$  на  $\Gamma_{f0}, \mathbf{v}^{k+1} = \mathbf{0}$  на  $\Gamma_{s0}$  и выполняется следующее уравнение:

$$\int_{\Omega_{s}} \rho_{s} \left[ \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \right]^{k+1} \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \int_{\Omega_{s}} \mathbf{F}(\tilde{\mathbf{u}}^{k}) \mathbf{S}(\mathbf{u}^{k+1}, \tilde{\mathbf{u}}^{k}) : \nabla \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\
+ \int_{\Omega_{f}} \rho_{f} \tilde{J}^{k} \left[ \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \right]^{k+1} \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \int_{\Omega_{f}} \rho_{f} \tilde{J}^{k} (\nabla \mathbf{v}^{k+1}) \mathbf{F}^{-1}(\tilde{\mathbf{u}}^{k}) \left( \mathbf{v}^{k} - \left[ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^{k} \right) \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\
+ \int_{\Omega_{f}} 2\mu_{f} \tilde{J}^{k} \mathbf{D}_{\tilde{\mathbf{u}}^{k}} \mathbf{v}^{k+1} : \mathbf{D}_{\tilde{\mathbf{u}}^{k}} \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} - \int_{\Omega_{f}} p^{k+1} \tilde{J}^{k} \mathbf{F}^{-T}(\tilde{\mathbf{u}}^{k}) : \nabla \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\
+ \int_{\Omega_{f}} \frac{\rho_{f}}{2} \left( \left[ \frac{\partial J}{\partial t} \right]^{k} + \operatorname{div} \left( J^{k} \mathbf{F}^{-1}(\tilde{\mathbf{u}}^{k}) (\mathbf{v}^{k} - \left[ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^{k}) \right) \right) \mathbf{v}^{k+1} \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} = 0$$
(6.17)

для всех  $\boldsymbol{\psi} \in \mathbb{V}_{h}^{0}$ ,

$$\int_{\Omega_s} \left[ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^{k+1} \boldsymbol{\varphi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} - \int_{\Omega_s} \mathbf{v}^{k+1} \boldsymbol{\varphi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} = 0 \tag{6.18}$$

для всех  $oldsymbol{arphi} \in \mathbb{V}_h^{00},$  и

$$\int_{\Omega_f} \tilde{J}^k(\nabla \mathbf{v}^{k+1}) : \mathbf{F}^{-T}(\tilde{\mathbf{u}}^k) q \, \mathrm{d}\mathbf{x} = 0$$
(6.19)

для всех  $q \in \mathbb{Q}_h$ . Интегралы по поверхности в (6.17) исчезают в силу условий на интерфейсе (6.6). Условие сопряжения на  $\Gamma_{sf}$  является сильным, т.е.

$$\left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}\right]^{k+1} = \mathbf{v}^{k+1} \quad \text{on } \Gamma_{sf}. \tag{6.20}$$

Отметим, что сильное условие сопряжение на границе раздела (6.20) вместе с (6.18) приводит к тому, что  $\left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}\right]^{k+1} = \mathbf{v}^{k+1}$  выполняется в обычном смысле в  $\Omega_s$ . Уравнения (6.17)–(6.20) с заданными начальными условиями и непрерывным продолжением  $\mathbf{u}^{k+1} \in \mathbb{V}_h^0$  из  $\Omega_s$  в  $\Omega_f$  определяют дискретную задачу.

Отметим, что несмотря на то, что на интерфейсе задается условие сильного сопряжения (6.20), только линейная алгебраическая система должна решаться на каждом шаге по времени. Метод конечных элементов (6.17)–(6.20) становится полунеявной схемой второго порядка, если положить

$$\widetilde{f}^k := 2f^k - f^{k-1}, \qquad \left[\frac{\partial f}{\partial t}\right]^k := \frac{3f^k - 4f^{k-1} + f^{k-2}}{2\Delta t}.$$

В следующем разделе мы рассмотрим вопрос об энергетической устойчивости конечноэлементной схемы (6.17)–(6.20) первого порядка.

Замечание 6.1. Заметим, что последний член (6.17) соответствует уравнению (6.12) и добавлен в конечно-элементную постановку для обеспечения консервативности дискретизации. На практике, при вычислениях данный член часто опускается, однако он важен для численного анализа, представленного в следующем разделе. При использовании конечно-элементного метода для уравнений Навье-Стокса для несжимаемой жидкости в Эйлеровом описании включение подобного члена соответствует асисимметричной форме конвективных членов Темама [18].

Замечание 6.2. В случае несжимаемой неогуковской модели должны быть сделаны следующие модификации:

(i) Областью интегрирования для члена с давлением (шестой член в (6.17)) теперь будет вся область  $\Omega(0)$ :

$$-\int_{\Omega_s\cup\Omega_f} p^{k+1}\tilde{J}^k \mathbf{F}^{-T}(\tilde{\mathbf{u}}^k): \nabla \boldsymbol{\psi} \,\mathrm{d}\mathbf{x};$$
(6.21)

(ii) Заменить второй член в (6.17) на

$$\mu_s \int_{\Omega_s} \mathbf{F}(\mathbf{u}^{k+1}) : \nabla \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d} \mathbf{x};$$

(iii) Рассмотреть условие несжимаемости в виде (6.14) и добавить дополнительное ограничение к конечно-элементной постановке:

$$\int_{\Omega_s} \tilde{J}^k \nabla \mathbf{v}^{k+1} : \mathbf{F}^{-T}(\tilde{\mathbf{u}}^k) q \, \mathrm{d}\mathbf{x} = 0 \quad \forall \ q \in \mathbb{Q}_h.$$

Таким образом, вместо (6.19) мы накладываем ограничение на всю область  $\Omega(0)$ :

$$\int_{\Omega_s \cup \Omega_f} \tilde{J}^k(\nabla \mathbf{v}^{k+1}) : \mathbf{F}^{-T}(\tilde{\mathbf{u}}^k) q \, \mathrm{d}\mathbf{x} = 0 \quad \forall \ q \in \mathbb{Q}_h.$$
(6.22)

## 6.3 Анализ устойчивости

В данном разделе мы покажем энергетический баланас и оценку устойчивости для решения (6.17)-(6.20). Мы рассмотрим только метод первого порядка, для этого положим

$$\tilde{f}^k = f^k, \quad \left[\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t}\right]^k := \frac{\mathbf{v}^k - \mathbf{v}^{k-1}}{\Delta t}, \quad \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}\right]^k := \frac{\mathbf{u}^k - \mathbf{u}^{k-2}}{2\Delta t}.$$
(6.23)

Далее для более ясного анализа, заменим третий член в (6.17) на

$$\int_{\Omega_f} \rho_f J^{k-1} \left[ \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \right]^{k+1} \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x}. \tag{6.24}$$

Как принятно в анализе устойчивости, рассмотрим случай однородых граничных условий на  $\Gamma_{f0}$ , т.е.  $\mathbf{g} = \mathbf{0}$  в (6.7).

Сначала рассмотрим случай сжимаемого материала Сен-Венана-Кирхгофа. Имеют место следующие тождества:

$$2\left(\mathbf{E}(\mathbf{u}^{k},\mathbf{u}^{k+1})-\mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1},\mathbf{u}^{k})\right) = \{\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k})^{T}\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k+1})\}_{s} - \{\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k-1})^{T}\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k})\}_{s}$$
$$= \{\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k})^{T}\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k+1})\}_{s} - \{\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k})^{T}\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k-1})\}_{s}$$
$$= \{\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k})^{T}(\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k+1})-\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k-1}))\}_{s}$$
$$= \{\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k})^{T}(\nabla\mathbf{u}^{k+1}-\nabla\mathbf{u}^{k-1})\}_{s}.$$
(6.25)

Далее, вследствие симметрии S получим

$$\begin{aligned} \mathbf{F}(\mathbf{u}^k) \mathbf{S}(\mathbf{u}^{k+1}, \mathbf{u}^k) &: (\nabla \mathbf{u}^{k+1} - \nabla \mathbf{u}^{k-1}) \\ &= \mathbf{S}(\mathbf{u}^{k+1}, \mathbf{u}^k) : \{\mathbf{F}(\mathbf{u}^k)^T (\nabla \mathbf{u}^{k+1} - \nabla \mathbf{u}^{k-1})\}_s \\ &= 2\mathbf{S}(\mathbf{u}^{k+1}, \mathbf{u}^k) : (\mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1}) - \mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k)). \end{aligned}$$
(6.26)

Положим в (6.17)

Учитывая (6.20),  $\psi$  является подходящей тестовой функцией, т.е.  $\psi \in \mathbb{V}_h^0$ . Будем рассматриваеть каждый результирующий член по отдельности, и начнем с первого члена в (6.17):

$$\begin{split} \int_{\Omega_s} \rho_s \left[ \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \right]^{k+1} \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} &= \int_{\Omega_s} \rho_s \left( \frac{\mathbf{v}^{k+1} - \mathbf{v}^k}{\Delta t} \right) \left( \frac{\mathbf{u}^{k+1} - \mathbf{u}^{k-1}}{2\Delta t} \right) \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ &= \int_{\Omega_s} \rho_s \left( \frac{\mathbf{u}^{k+1} - \mathbf{u}^k - \mathbf{u}^{k-1} + \mathbf{u}^{k-2}}{(\Delta t)^2} \right) \left( \frac{\mathbf{u}^{k+1} - \mathbf{u}^{k-1}}{2\Delta t} \right) \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ &= \frac{1}{2\Delta t} \int_{\Omega_s} \rho_s \left( \left| \frac{\mathbf{u}^{k+1} - \mathbf{u}^{k-1}}{2\Delta t} \right|^2 - \left| \frac{\mathbf{u}^k - \mathbf{u}^{k-2}}{2\Delta t} \right|^2 \right) \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ &+ \frac{\Delta t}{2} \int_{\Omega_s} \rho_s \left| \frac{\mathbf{u}^{k+1} - \mathbf{u}^k - \mathbf{u}^{k-1} + \mathbf{u}^{k-2}}{2(\Delta t)^2} \right|^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x}. \end{split}$$
(6.27)

Используя (6.25) и (6.26), мы получим второй член в (6.17):

$$\begin{split} \int_{\Omega_s} \mathbf{F}(\mathbf{u}^k) \mathbf{S}(\mathbf{u}^{k+1}, \mathbf{u}^k) &: \nabla \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} = \frac{1}{\Delta t} \int_{\Omega_s} \mathbf{S}(\mathbf{u}^{k+1}, \mathbf{u}^k) : (\mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1}) - \mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k)) \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ &= \frac{\lambda_s}{2\Delta t} \int_{\Omega_s} \left( \left[ \mathrm{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1})) \right]^2 - \left[ \mathrm{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k)) \right]^2 \right) \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ &+ \frac{\mu_s}{\Delta t} \int_{\Omega_s} \left( |\mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1})|_F^2 - |\mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k)|_F^2 \right) \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ &+ \frac{\lambda_s}{2\Delta t} \int_{\Omega_s} \left[ \mathrm{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1})) - \mathrm{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k)) \right]^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ &+ \frac{\mu_s}{\Delta t} \int_{\Omega_s} \left| \mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1}) - \mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k) \right|_F^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x}. \end{split}$$
(6.28)

Непосредственные вычисления для третьего члена в (6.17) имеют вид:

$$\int_{\Omega_{f}} \rho_{f} J^{k-1} \left[ \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \right]^{k+1} \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} = \int_{\Omega_{f}} \frac{\rho_{f}}{2} \frac{J^{k} |\mathbf{v}^{k+1}|^{2} - J^{k-1} |\mathbf{v}^{k}|^{2}}{\Delta t} \, \mathrm{d}\mathbf{x} \\ - \int_{\Omega_{f}} \frac{\rho_{f} |\mathbf{v}^{k+1}|^{2}}{2} \left[ \frac{\partial J}{\partial t} \right]^{k} \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \int_{\Omega_{f}} \frac{\Delta t \, \rho_{f} J^{k-1}}{2} \left| \left[ \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \right]^{k+1} \right|^{2} \, \mathrm{d}\mathbf{x}. \quad (6.29)$$

Применяя (6.15) к четвертому (инерциальному) члену в (6.17) и используя граничные условия и условия на интерфейсе, получим:

$$\int_{\Omega_{f}} \rho_{f} J^{k}(\nabla \mathbf{v}^{k+1}) \mathbf{F}^{-1}(\mathbf{u}^{k}) (\mathbf{v}^{k} - \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}\right]^{k}) \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x}$$

$$= -\int_{\Omega_{f}} \frac{\rho_{f}}{2} \mathrm{div} \left( J^{k} \mathbf{F}^{-1}(\mathbf{u}^{k}) (\mathbf{v}^{k} - \left[\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}\right]^{k}) \right) |\mathbf{v}^{k+1}|^{2} \, \mathrm{d}\mathbf{x}$$

$$+ \int_{\Gamma_{\mathrm{out}}} \frac{\rho_{f}}{2} \mathbf{v}^{k} \cdot \mathbf{n} |\mathbf{v}^{k+1}|^{2} \, \mathrm{d}\mathbf{s}. \quad (6.30)$$

Пятый член в (6.17) дает

$$\int_{\Omega_f} \mu_f J^k \mathbf{D}_{\mathbf{u}^k}(\mathbf{v}^{k+1}) : \mathbf{D}_{\mathbf{u}^k} \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} = \int_{\Omega_f} \mu_f J^k \left| \mathbf{D}_{\mathbf{u}^k}(\mathbf{v}^{k+1}) \right|_F^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x} \,,$$

и следующий член с давлением исчезает в силу условия несжимаемости (6.19). Наконец, последний член взаимно уничтожается с подобными членами противоположного знака в (6.30) и (6.29). Подставляя все равенства обратно в (6.17), после некоторых сокращений, получим следующий баланс энергий для конечно-элементной постановки задачи FSI с первым порядком дискретизации по времени:

$$\begin{split} &\frac{1}{2} \int_{\Omega_s} \frac{\rho_s}{\Delta t} \left( \left| \left[ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^{k+1} \right|^2 - \left| \left[ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^k \right|^2 \right) \, \mathrm{d} \mathbf{x} \\ &+ \frac{\rho_f}{2} \int_{\Omega_f} \frac{1}{\Delta t} \left( J^k | \mathbf{v}^{k+1} |^2 - J^{k-1} | \mathbf{v}^k |^2 \right) \, \mathrm{d} \mathbf{x} \right\} \quad \text{изменение} \\ &+ \frac{\lambda_s}{2\Delta t} \left( \left\| \operatorname{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1})) \right\|_{\Omega_s}^2 - \left\| \operatorname{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k)) \right\|_{\Omega_s}^2 \right) \right\} \quad \text{изменение} \\ &+ \frac{\mu_s}{\Delta t} \left( \left\| \mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1}) \right\|_{\Omega_s}^2 - \left\| \mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k) \right\|_{\Omega_s}^2 \right) \right\} \quad \text{изменение} \\ &+ \frac{\mu_s}{\Delta t} \left( \left\| \mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1}) \right\|_{\Omega_s}^2 - \left\| \mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k) \right\|_{\Omega_s}^2 \right) \right\} \quad \text{изменение} \\ &+ 2\mu_f \int_{\Omega_f} J^k \left| \mathbf{D}_{\mathbf{u}^k}(\mathbf{v}^{k+1}) \right|_F^2 \, \mathrm{d} \mathbf{x} \right\} \quad \overset{\text{энергия диссипации}}{\mathbf{b} \text{ жидкости}} \\ &+ \frac{\lambda_s \Delta t}{2} \left\| \frac{1}{\Delta t} \left( \operatorname{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1})) - \operatorname{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k)) \right) \right\|_{\Omega_s}^2 \\ &+ \mu_s \Delta t \left\| \frac{1}{\Delta t} \left( \mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1}) - \mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k) \right) \right\|_{\Omega_s}^2 \\ &+ \frac{\rho_f(\Delta t)}{2} \int_{\Omega_f} J^{k-1} \left\| \left[ \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \right]^{k+1} \right\|^2 \, \mathrm{d} \mathbf{x} \\ &+ \frac{\Delta t}{2} \left\| \rho_s^{\frac{1}{2}} \frac{\mathbf{u}^{k+1} - \mathbf{u}^k - \mathbf{u}^{k-1} + \mathbf{u}^{k-2}}{2(\Delta t)^2} \right\|_{\Omega_s}^2 \\ &= - \frac{\rho_f}{2} \int_{\Gamma_{\text{out}}} \mathbf{v}^k \cdot \mathbf{n} | \mathbf{v}^{k+1} |^2 \, \mathrm{d} \mathbf{s} . \right\} \quad \overset{\text{поток энергии через}}{\text{открытую границу}}$$

Здесь и далее  $\|\cdot\|_{\Omega_s}$  обозначает  $L^2(\Omega_s)$  норму. Отметим, что равенство выше напоминает энергетическое тождество (6.16) оригинальной FSI проблемы до нескольких членов порядка  $O(\Delta t)$ . В упругой структуре эти члены всегда будут диссипативными, в то время как в жидкости сделаем следующее предположение относительно ALE поля перемещений. Предположим, что продолжение перемещений в области жидкости таково, что для любого k выполняется  $J^k > 0$  в  $\Omega_f$ , т.е. наши перемещения не запутывают сетку. Для удобства обозначений мы будем использовать  $\|\cdot\|_{\Omega_f^k} := \left(\int_{\Omega_f} J^k |\cdot|^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x}\right)^{\frac{1}{2}}$ , которое определяет k-зависимую норму для  $J^k > 0$ . Члены в четвертой группе в левой части неотрицательны, поэтому, если их опустим, то перейдем от равенства к неравенству. Если  $\Gamma_{\text{out}}$  всегда определяет границу вытока, или  $\Gamma_{\text{out}} = \emptyset$ , тогда граничный член неотрицателен и также может быть отброшен. Таким образом, приходим к следующему неравенству:

$$\begin{split} \frac{1}{2} \left\| \rho_s^{\frac{1}{2}} \left[ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^{k+1} \right\|_{\Omega_s}^2 &+ \frac{\rho_f}{2} \| \mathbf{v}^{k+1} \|_{\Omega_f^k}^2 \\ &+ \frac{\lambda_s}{2} \| \operatorname{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1})) \|_{\Omega_s}^2 + \mu_s \| \mathbf{E}(\mathbf{u}^k, \mathbf{u}^{k+1}) \|_{\Omega_s}^2 + 2\mu_f(\Delta t) \| \mathbf{D}_{\mathbf{u}^k}(\mathbf{v}^{k+1}) \|_{\Omega_f^k}^2 \\ &\leq \frac{1}{2} \left\| \rho_s^{\frac{1}{2}} \left[ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^k \right\|_{\Omega_s}^2 + \frac{\rho_f}{2} \| \mathbf{v}^k \|_{\Omega_f^{k-1}}^2 + \frac{\lambda_s}{2} \| \operatorname{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k)) \|_{\Omega_s}^2 + \mu_s \| \mathbf{E}(\mathbf{u}^{k-1}, \mathbf{u}^k) \|_{\Omega_s}^2 \end{split}$$

Для дискретизации по времени для k = 0, 1, положим  $\mathbf{u}^{-2} := \mathbf{u}^{-1} := \mathbf{u}^{0}$ . Просуммируем неравенство, записанное выше, для  $k = 0, \ldots, N-1$ , и получим энергетическую оценку

$$\frac{1}{2} \left\| \rho_{s}^{\frac{1}{2}} \left[ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^{N} \right\|_{\Omega_{s}}^{2} + \frac{\lambda_{s}}{2} \| \operatorname{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^{N-1}, \mathbf{u}^{N})) \|_{\Omega_{s}}^{2} + \mu_{s} \| \mathbf{E}(\mathbf{u}^{N-1}, \mathbf{u}^{N}) \|_{\Omega_{s}}^{2} \\
+ \frac{\rho_{f}}{2} \| \mathbf{v}_{N} \|_{\Omega_{f}^{N-1}}^{2} + 2\mu_{f} \sum_{k=0}^{N-1} \Delta t \| \mathbf{D}_{\mathbf{u}^{k}}(\mathbf{v}^{k+1}) \|_{\Omega_{f}^{k}}^{2} \\
\leq \frac{\rho_{f}}{2} \| \mathbf{v}_{0} \|_{\Omega_{f}^{0}}^{2} + \frac{\lambda_{s}}{2} \| \operatorname{tr}(\mathbf{E}(\mathbf{u}^{0}, \mathbf{u}^{0})) \|_{\Omega_{s}}^{2} + \mu_{s} \| \mathbf{E}(\mathbf{u}^{0}, \mathbf{u}^{0}) \|_{\Omega_{s}}^{2}. \quad (6.31)$$

Аналогичные соотноношения получаются при анализе несжимаемого неогуковского материала. Второй член с напряжением в (6.17) отличается, это приводит к следующему:

$$\frac{\mu_s}{2\Delta t} \int_{\Omega_s} \mathbf{F}(\mathbf{u}^{k+1}) : \nabla(\mathbf{u}^{k+1} - \mathbf{u}^{k-1}) \, \mathrm{d}\mathbf{x} = \frac{\mu_s}{2\Delta t} \int_{\Omega_s} \mathbf{F}(\mathbf{u}^{k+1}) : (\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k+1}) - \mathbf{F}(\mathbf{u}^{k-1})) \, \mathrm{d}\mathbf{x}$$
$$= \frac{\mu_s}{4\Delta t} \int_{\Omega_s} |\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k+1}) - \mathbf{F}(\mathbf{u}^{k-1})|_F^2 \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \frac{\mu_s}{4\Delta t} \int_{\Omega_s} \left( |\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k+1})|_F^2 - |\mathbf{F}(\mathbf{u}^{k-1})|_F^2 \right) \, \mathrm{d}\mathbf{x}.$$
(6.32)

Подобно (6.31), суммирование по k = 0, ..., N - 1 дает априорную оценку

$$\frac{1}{2} \left\| \rho_{s}^{\frac{1}{2}} \left[ \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right]^{N} \right\|_{\Omega_{s}}^{2} + \frac{\mu_{s}}{4} \| \mathbf{F}(\mathbf{u}^{N}) \|_{\Omega_{s}}^{2} + \frac{\rho_{f}}{2} \| \mathbf{v}_{N} \|_{\Omega_{f}^{N-1}}^{2} + 2\mu_{f} \sum_{k=0}^{N-1} \Delta t \| \mathbf{D}_{\mathbf{u}^{k}}(\mathbf{v}^{k+1}) \|_{\Omega_{f}^{k}}^{2} \\
\leq \frac{\rho_{f}}{2} \| \mathbf{v}_{0} \|_{\Omega_{f}^{0}}^{2} + \frac{\mu_{s}}{2} \| \mathbf{F}(\mathbf{u}^{0}) \|_{\Omega_{s}}^{2}. \quad (6.33)$$

Подытожим полученные результаты в виде следующей теоремы

**Теорема 6.3.** Предположим, что продолжение конечно-элементного поля перемещений на область  $\Omega_f$  таково, что  $J^k > 0$  при всех  $k = 1, \ldots, N - 1$ , и  $\Gamma_{out}$  всегда граница выхода потока или  $\Gamma_{out} = \emptyset$ . Тогда решение конечно-элементным методом (6.17)-(6.20), с экстраполяцией и производной по времени, определенными согласно (6.23), (6.24), удовлетворяет априорной оценке (6.31). Для несжимаемого материала необходимые изменения объяснены в замечании 6.2. В этом случае численное решение удовлетворяет априорной оценке (6.33).

## 6.4 Численный эксперимент

Для сравнительного анализа описанного выше метода рассмотрим проблему, предложенную в [19], и часто используемую для оценки численных методов решения задачи FSI. Для численного решения будет использован полунеявный метод конечных элементов второго порядка, описанный в п. 6.2 Для непрерывного продолжения поля перемещений (6.1), мы будем использовать уравнение линейной теории упругости [20]

$$-\operatorname{div}\left(\lambda_m(\operatorname{div}\mathbf{u})\mathbf{I} + \mu_m(\nabla\mathbf{u} + \nabla\mathbf{u}^T)\right) = 0 \quad \text{in } \Omega_f, \tag{6.34}$$

с дополнительными пространство-зависимыми параметрами  $\lambda_m, \mu_m$ .

Мы будем использовать элементы P2-P1 (Taylor-Hood) для переменных в жидкости и элементы P2 для перемещений. В случае несжимаемого материала мы проводили эксперименты как с глобально непрерывными P1 элементами для множителя Лагранжа из пространства  $\mathbb{Q}_h$ , так и с разрывными вдоль  $\Gamma_{\rm fs}$  P1 элементами в жидкой подобласти и упругой подобласти. Для решения линейной алгебраической системы на каждом шаге использовался решатель, основанный на точной факторизации. Разработка предобусловленного итеративного метода решения получающихся алгебраических систем, основанного на неполной LU факторизации [21], отнесена на будущее.

#### Описание геометрии

Мы будем рассматривать FSI3 тест из [19]. Жесткий диск радиуса r = 0.05 с центром в точке (0.2, 0.2) помещен в двумерную прямоугольную область [0, 2.5] × [0, 0.41]. Здесь и далее мы будем использовать следующие единицы измерения: метр — для длин, секунды — для времени. Прямоугольная балка шириной 0.02 и длиной 0.35 прикрепелена к данному диску, причем средняя линия балки проходит через центр диска и параллельна *x*-оси. Жидкость занимает всю прямоугольную область за исключением областей с диском и балкой ( $\Omega_f$ ). Упругой структурой считается только упругая балка  $\Omega_s$ . Интересующими нас статистиками, которые будут сравниваться, являются: отклонения точки балки A(t) относительно осей *x* и *y*, причем начальные координаты точки A(0) = (0.6, 0.19); сила сопротивления и подъемная сила  $F_D$ ,  $F_L$ ; частоты  $f_1$  и  $f_2$  для *x*- и *y*-отклонений, когда установится периодическое движение.

Материал для балки считается сжимаемым материалом Сен-Венана-Кирхгофа. Параметры для материала и жидкости приведены в Таблице 6.1.

Таблица 6.1: Параметры модели для жидкости и балки для FSI3 теста

На входе задается параболический профиль скоростей

$$v_1(0, y, t) = \frac{12}{0.1681}v(t)y(0.41 - y), \quad y \in [0, 0.41],$$

где

$$v(t) = \begin{cases} rac{1}{2} \left( 1 - \cos\left(rac{\pi t}{2}
ight) 
ight) &$$
для  $t < 2, \\ 1 &$ для  $t \ge 2. \end{cases}$ 

Границей вытока является x = 2.5.

Для использования конечно-элементного метода (6.17)-(6.20) были построены три конформные сетки первоначальной области  $\Omega_f \cup \Omega_s$ , причем сетки локально сгущались в окрестности границы раздела жидкость-структура. Число элементов для всех сеток и соответствующее число степеней сводобы представлены в Таблице 6.2. Увеличенный фрагмент сетки 2 представлен на Рис. 6.1.



Таблица 6.2: Расчетные сетки для FSI3 теста

Рис. 6.1: Деформируемая (виртуальная) сетка при t = 7.96, соответствущая максимальному перемещению в поперечном течению сечении. Показана область вблизи диска и балки

Параметры упругости для построения продолжения поля перемещений (6.19) были взяты *ad hoc* и считались кусочно-постоянными в  $\Omega_f$ :

 $\lambda_m(\mathbf{x}) = \begin{cases} 20\lambda_s & \text{если ячейка граничит с балкой,} \\ \lambda_s & \text{в противном случае,} \end{cases}$   $\mu_m(\mathbf{x}) = \begin{cases} 20\mu_s & \text{если ячейка граничит с балкой,} \\ \mu_s & \text{в противном случае.} \end{cases}$ 

Увеличенная жесткость для малых элементов сетки в окрестности балки позволяет достигнуть более однородной деформации сетки в области жидкости, таким образом, обеспечивая выполнение условия  $J \ge c_0 > 0$  в  $\Omega_f$ , см. [22].



РИС. 6.2: Поле вектора скоростей для периодического решения при *t* = 8.

Вычисления проводились с фиксированным временным шагом до момента t = 8. К моменту времени t = 4, численное решение выходит на нестационарный периодический режим. Поля вектора скорости периодического решения, вычисленное на сетке 2 при t = 8 показано на Рис. 6.2. Отчетливо видны вихревые дорожки за структурой. На Рис. 6.3 представлены графики перемещений  $u_1(A(t))$  и  $u_2(A(t))$  на временном интервале [7,8].



РИС. 6.3: Графики отклонений точки балки А относительно осей х и у

Таблица 6.3: Вычисленная статистика для FSI3 теста для временного интервала [7,8], референтные интервалы основаны на различных результатах из [23], и референтные величины взяты из [24].

Сетка	$\delta t$	$u_1(A) \cdot 10^3$	$u_2(A) \cdot 10^3$	$F_D$	$F_L$	$f_1$	$f_2$
1	$10^{-3}$	$-2.8\pm2.6$	$1.5\pm34.3$	$432.9\pm22.3$	$0.98 \pm 152.1$	10.81	5.48
2	$10^{-3}$	$-3.0\pm2.8$	$1.4\pm35.9$	$453.8\pm26.8$	$2.6 \pm 154.0$	10.81	5.41
3	$10^{-3}$	$-3.0\pm2.9$	$1.4 \pm 36.1$	$458.0 \pm 27.6$	$3.0 \pm 154.5$	10.81	5.40
3	$2 \cdot 10^{-3}$	$-3.0\pm2.8$	$1.4\pm35.9$	$458.4\pm26.7$	$3.2\pm152.3$	10.87	5.43
3	$4\cdot 10^{-3}$	$-3.0\pm2.8$	$1.4\pm35.7$	$459.2\pm26.1$	$3.8 \pm 143.0$	10.87	5.43
[23]		$ \begin{array}{c} [-3.04, -2.84] \\ \pm [2.67, 2.87] \end{array} $	$\begin{array}{c} [1.28, 1.55] \\ \pm [34.61, 46.63] \end{array}$	$\begin{array}{c} [452.4, 474.9] \\ \pm [26.19, 36.63] \end{array}$	$\begin{array}{c} [1.81, 3.86] \\ \pm [152.7, 165.9] \end{array}$	[10.84, 11.63]	[4.98, 5.46]
[24]		$-2.91\pm2.74$	$1.46 \pm 35.2$	$460.3\pm27.67$	$2.41 \pm 157$	10.95	5.48

Статистики для жидкости и структуры, которые сравниваются для тестового случая, были вычислены для трех сеток с временными шагами  $\Delta t \in \{4 \cdot 10^{-3}, 2 \cdot 10^{-3}, 10^{-3}\}$  и представлены в Таблице 6.3. Данные статистики были вычислены для временного интервала [7,8]. Средние значения перемещений и сил были получены путем усреднения минимальных и максимальных величин для временного интервала [7,8]. Периоды  $f_1$  и  $f_2$  были определены как время между пиковыми значениями. Все вычисленные статистики сходились при уменьшении шага сетки и шага по времени. Полученные величины в хорошем соответствии с результатами [23], где использовались другие методы расчета при, как минимум, 50000 степеней свободы, и также хорошо согласуется с результатами работы [24], вычисленных с помощью конечных элементов более высокого порядка и с 525226 степенями свободы.

## 6.5 Выводы

Предложена новая численная модель для решения двумерных и трехмерных задач о течении несжимаемой вязкой жидкости в сосудах с эластичными стенками. Данная численная схема имеет второй порядок точности по времени, и на каждом временном шаге требует решения только одной системы линейных алгебраических уравнений. Доказана безусловная (без ограничения на шаг по времени) устойчивость метода в случае первого порядка точности по времени. Результаты численных экспериментов позволяют предположить, что и в случае второго порядка точности предлагаемый метод также является устойчивым. Были получены энергетические оценки в случае несжимаемой ньютоновской жидкости и гиперупругого сжимаемого (Сен-Венан-Кирхгофа) и несжимаемого (неогуковского) материалов.

## Литература

- Bodnár T., Galdi G. P., Nečasová Š. Fluid-Structure Interaction and Biomedical Applications. — Springer, 2014.
- [2] Formaggia L., Quarteroni A., Veneziani A. Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system. — Springer Science & Business Media, 2010. — Vol. 1.
- [3] Tu J., Inthavong K., Wong K. K. L. Computational Hemodynamics-Theory, Modelling and Applications. — Springer, 2015.
- [4] Hou G., Wang J., Layton A. Numerical methods for fluid-structure interaction a review // Communications in Computational Physics. – 2012. – Vol. 12, no. 2. – Pp. 337–377.
- [5] Hron J., Turek S. A monolithic FEM/multigrid solver for an ALE formulation of fluid-structure interaction with applications in biomechanics. — Springer Berlin Heidelberg, 2006. — Pp. 146–170.
- [6] Hubner B., Walhorn E., Dinkler D. A monolithic approach to fluid-structure interaction using space-time finite elements // Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. - 2004. - Vol. 193, no. 23. - Pp. 2087-2104.
- [7] A monolithic approach to fluid-structure interaction / C. Michler, S. J. Hulshoff,
  E. H. van Brummelen, R. de Borst // Computers & Fluids. 2004. Vol. 33,
  no. 5. Pp. 839-848.
- [8] A monolithic Lagrangian approach for fluid-structure interaction problems /
   P. B. Ryzhakov, R. Rossi, S. R. Idelsohn, E. Onate // Computational mechanics. 2010. Vol. 46, no. 6. Pp. 883-899.
- Badia S., Nobile F., Vergara C. Fluid-structure partitioned procedures based on Robin transmission conditions // Journal of Computational Physics. — 2008. — Vol. 227, no. 14. — Pp. 7027–7051.

- [10] Stability of a coupling technique for partitioned solvers in FSI applications / J. Degroote, P. Bruggeman, R. Haelterman, J. Vierendeels // Computers and Structures.
   2008. Vol. 86, no. 23. Pp. 2224-2234.
- [11] Performance of partitioned procedures in fluid-structure interaction / J. Degroote, R. Haelterman, S. Annerel et al. // Computers and Structures. - 2010. - Vol. 88, no. 7. - Pp. 446-457.
- [12] Mok D.P., Wall W.A. Partitioned analysis schemes for the transient interaction of incompressible flows and nonlinear flexible structures // Trends in computational structural mechanics, Barcelona. - 2001.
- [13] Causin P., Gerbeau J. F., Nobile F. Added-mass effect in the design of partitioned algorithms for fluid-structure problems // Computer methods in applied mechanics and engineering. - 2005. - Vol. 194, no. 42. - Pp. 4506-4527.
- [14] Förster C., Wall W. A., Ramm E. Artificial added mass instabilities in sequential staggered coupling of nonlinear structures and incompressible viscous flows // Computer methods in applied mechanics and engineering. — 2007. — Vol. 196, no. 7. — Pp. 1278–1293.
- [15] Fernández M. A., Moubachir M. A Newton method using exact Jacobians for solving fluid-structure coupling // Computers & Structures. — 2005. — Vol. 83, no. 2. — Pp. 127–142.
- [16] Modelling of fluid-structure interactions with the space-time finite elements: Arterial fluid mechanics / T. E Tezduyar, S. Sathe, T. Cragin et al. // International Journal for Numerical Methods in Fluids. - 2007. - Vol. 54, no. 6-8. - Pp. 901-922.
- [17] Tezduyar T. E., Sathe S., Stein K. Solution techniques for the fully discretized equations in computation of fluid-structure interactions with the space-time formulations // Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering. - 2006. --Vol. 195, no. 41. - Pp. 5743-5753.
- [18] Temam R. Navier-Stokes equations: theory and numerical analysis. American Mathematical Soc., 2001. — Vol. 343.
- [19] Turek S., Hron J. Proposal for Numerical Benchmarking of Fluid-Structure Interaction between an Elastic Object and Laminar Incompressible Flow // Fluid-Structure Interaction / edited byH.-J. Bungartz, M. Schäfer. Springer Berlin Heidelberg, 2006. Vol. 53 of Lecture Notes in Computational Science and Engineering. Pp. 371-385. URL: http://dx.doi.org/10.1007/3-540-34596-5\_15.

- [20] Sackinger P. A., Schunk P. R., Rao R. R. A Newton-Raphson pseudo-solid domain mapping technique for free and moving boundary problems: a finite element implementation // Journal of Computational Physics. — 1996. — Vol. 125, no. 1. — Pp. 83-103.
- [21] Konshin I., Olshanskii M., Vassilevski Yu. ILU preconditioners for non-symmetric saddle point matrices with application to the incompressible Navier-Stokes equations // SIAM Journal on Scientific Computing. - 2015. - Vol. 37. - Pp. A2171-A2197.
- [22] Stein K., Tezduyar T. E., Benney R. Mesh moving techniques for fluid-structure interactions with large displacements // Journal of Applied Mechanics. - 2003. -Vol. 70, no. 1. - Pp. 58-63.
- [23] Numerical Benchmarking of Fluid-Structure Interaction: A Comparison of Different Discretization and Solution Approaches / S. Turek, J. Hron, M. Razzaq at al. // Fluid Structure Interaction II / edited byH.-J. Bungartz, M. Mehl, M. Schäfer. Springer Berlin Heidelberg, 2010. Vol. 73 of Lecture Notes in Computational Science and Engineering. Pp. 413-424. URL: http://dx.doi.org/10.1007/ 978-3-642-14206-2\_15.
- [24] Liu Jie. A second-order stable explicit interface advancing scheme for FSI with both rigid and elastic structures and its application to fish swimming simulations // Computers & Fluids. - 2015. - Vol. 118. - Pp. 274-292.

## Задача 7

## Разработка параллельной реализации трехмерных моделей течения несжимаемых жидкостей.

В данном разделе представлено обоснование работоспособности и надежности параллелизуемого линейного решателя для седловых задач в применении к решению несжимаемых уравнений Навье–Стокса. Обсуждаются свойства задачи, необходимые для сходимости метода, формулируется основная теорема об устойчивости разложения, а также приведены результаты численных экспериментов по расчету течения крови в правой коронарной артерии. Данное исследование формирует фундамент для параллельной реализации трехмерных моделей течения несжимаемых жидкостей. На втором этапе численные эксперименты ограничены последовательными расчетами.

### 7.1 Введение

Необходимость данного исследования вызвана сложностью решения уравнений Навье-Стокса, описывающих течение вязкой несжимаемой ньютоновской жидкости. Для ограниченной области  $\Omega \subset \mathbb{R}^d$  (d = 2, 3) с границей  $\partial \Omega$ , и заданными интервалом времени [0, T], значениями **f**, **g** и **u**<sub>0</sub>, требуется найти поле скорости **u** = **u**(**x**, t) и поле давления  $p = p(\mathbf{x}, t)$ , такое что

$$\begin{cases} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \nu \Delta \mathbf{u} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p = \mathbf{f} & \text{in } \Omega \times (0, T] \\ \text{div } \mathbf{u} = 0 & \text{in } \Omega \times [0, T] \\ \mathbf{u} = \mathbf{g} & \text{on } \Gamma_0 \times [0, T], \quad -\nu(\nabla \mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} + p\mathbf{n} = \mathbf{0} & \text{on } \Gamma_N \times [0, T] \\ \mathbf{u}(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{u}_0(\mathbf{x}) & \text{in } \Omega \end{cases}$$
(7.1)

где  $\nu$  – кинематическая вязкость,  $\Delta$  – Лапласиан,  $\nabla$  – градиент и div – дивергенция;  $\partial \Omega = \overline{\Gamma}_0 \cup \overline{\Gamma}_N$  и  $\Gamma_0 \neq \emptyset$ . Неявная дискретизация по времени и линеаризация системы Навье-Стокса (7.1) с помощью метода Пикара (простой итерации) приводит к последовательности (обобщенных) задач Озейна, записываемых в виде

$$\begin{cases} \alpha \mathbf{u} - \nu \Delta \mathbf{u} + (\mathbf{w} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p = \hat{\mathbf{f}} \text{ in } \Omega \\ \text{div } \mathbf{u} = \hat{g} \text{ in } \Omega \quad , \qquad (7.2) \\ \mathbf{u} = \mathbf{0} \text{ on } \Gamma_0, \quad -\nu (\nabla \mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} + p\mathbf{n} = \mathbf{0} \text{ on } \Gamma_N \end{cases}$$

где  $\mathbf{w}$  – известное поле скорости с предыдущей итерации или шага по времени,  $\alpha$  пропорциональна шагу по времени ( $\alpha = 0$  для стационарной задачи), и правая часть учитывает неоднородность граничных условий в постановке нелинейной задачи.

Конечно-элементная пространственная дискретизация (7.2) приводит к разреженным системам большой размерности вида

$$\begin{pmatrix} A & B^T \\ B & -C \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f \\ g \end{pmatrix},$$
(7.3)

где u и p представляют дискретные значения скорости и давления, соответственно,  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$  – дискретизация диффузионных, конвективных и зависящих от времени членов,  $B^T \in \mathbb{R}^{n \times m}$  – дискретный градиент, B – (отрицательная) дискретная дивергенция,  $C \in \mathbb{R}^{m \times m}$  – матрица, возможно полученная с помощью стабилизационных членов для давления, f и g содержат внешние силы и граничные члены. Если дискретизация удовлетворяет LBB ('inf-sup') условию устойчивости [1], то стабилизация давления не требуется и поэтому выполнено условие C = 0. Если LBB условие не выполнено, то стабилизационная матрица  $C \neq 0$  является симметричной и положительно полуопределенной, вид C зависит от конкретной пары используемых конечных элементов. Для симметричной положительно определенной матрицы A, решение (7.3) эквивалентно нахождению седловой точки лагранжиана, и поэтому систему (7.3) часто называют системой *седловой точки*. В литературе сейчас принято рассматривать (7.3) как несимметричную или обобщенную седловую задачу, если  $A \neq A^T$ .

На данном этапе проекта мы рассмотрим приближенное LU разложение с отсечением малых элементов по порогу. Пороговое ILU разложение для несимметричных седловых задач, возникающих из CFD приложений еще недостаточно исследовано в литературе. В данной работе изучается эффективность применения ILU( $\tau$ ) разложения в зависимости от порога фильтрации  $\tau$ , коэффициента вязкости  $\nu$ , а также шага сетки и шага по времени. Свойства конвективного поля скорости **w** часто также влияют на эффективность переобуславливания, т.к. алгебраическая связность узлов может сильно влиять на локальные направления потока. Для оценки эффективности ILU разложения мы проводили численные эксперименты с однонаправленными и сложными трехмерным циркуляционным потоками, включая потоки,

возникающие в приложениях динамики кровотока.

Мы получили оценки численной устойчивости LU разложения для несимметричных седловых матриц. Показано, что (1,1)-блок матрицы A является положительно определенной матрицей, таким образом (точное) LU разложение (7.3) существует, и его численная устойчивость определяется константами эллиптичности матрицы A и величиной соотношения симметричной и кососимметричной частями матрицы A. Данный анализ применяется к дискретным линеаризованным уравнениям Навье– Стокса.

Во многих случаях неполное  $ILU(\tau)$  разложение с оптимизированным значением параметра  $\tau$  обеспечивает недорогое (в смысле заполнения) и эффективное (в смысле затрат на итерации) переобуславливание для (7.3), но для течений с большим числом Рейнольдса (малое значение  $\nu$ ) таких исследований не было. В этих случаях мы показываем, что двухпараметрический вариант порогового ILU разложения ILU $( au_1, au_2)$  может дать существенный выигрыш. Для симметричных положительно определенных матриц, такое разложение также известно в литературе как разложение Холецкого второго порядка или с ограничениями по памяти или вариант Тисменецкого-Капорина для разложения Холецкого. Для обоих вариантов разложения  $ILU(\tau)$  и  $ILU(\tau_1,\tau_2)$ , выбор оптимального значения параметров зависит от свойств задачи. Численные эксперименты показывают, что выбор квазиоптимального значения параметров возможен, что приводит к эффективности переобуславливания нечувствительной к изменениям параметра  $\alpha$ , анизотропии сетки, сложности w и умеренно зависит от значения  $\nu$ . Наконец, мы рассматриваем модельную задачу в численно реконструированной правой коронарной артерии реального пациента для набора параметров, описывающих физиологически обоснованный сценарий кровотока. Ниже более подробно будет описана эффективность ILU разложений для данной задачи гемодинамики.

Проведенный анализ показывает, что для того чтобы судить о стабильности LU разложения для (7.3), нужно убедиться в положительной определенности (1,1) блока матрицы A и оценить константу  $C_A$ , которая выражает отношение кососимметричности матрицы A, и постоянную эллиптичности  $c_A$ . Ниже, в разделе 7.2, мы оцениваем  $C_A$  и  $c_A$  для дискретной линеаризованной системы уравнений Навье–Стокса. В разделе 7.3 мы обосновываем, почему этот анализ является важным, когда мы рассматриваем неполное разложение.

## 7.2 Свойства матриц А и S

Чтобы изучить свойства матриц, мы используем конечно-элементную постановку задачи. Пусть  $\{\varphi_i\}_{1 \leq i \leq n}$  и  $\{\psi_j\}_{1 \leq j \leq m}$  являются базисами в  $\mathbb{V}_h$  и  $\mathbb{Q}_h$ , соответственно. Для произвольного  $v \in \mathbb{R}^n$  и соответствующего  $\mathbf{v}_h = \sum_{i=1}^n v_i \varphi_i$ , выполнено следующее:

$$\langle Av, v \rangle = \alpha \|\mathbf{v}_h\|^2 + \nu \|\nabla \mathbf{v}_h\|^2 + \frac{1}{2} \int_{\Gamma_N} (\mathbf{w} \cdot \mathbf{n}) |\mathbf{v}_h|^2 \, ds + \frac{1}{2} ((\operatorname{div} \mathbf{w}) \mathbf{v}_h, \mathbf{v}_h), \qquad (7.4)$$

где **n** – внешняя нормаль к  $\Gamma_N$ . Нам также понадобится матрица масс для скорости, матрица жесткости M и K:  $M_{ij} = (\varphi_i, \varphi_j), K_{ij} = (\nabla \varphi_i, \nabla \varphi_j),$  и матрица масс  $M_p$ :  $(M_p)_{ij} = (\psi_i, \psi_j)$  – для давлений.

Чтобы избежать повторений, в дальнейшем используются следующие обозначения: бинарное отношение  $x \leq y$  означает, что существует константа c, такая что  $x \leq cy$ , и c не зависит от параметров, от которых могут зависеть x и y, например,  $\nu$ ,  $\alpha$ , шаг сетки и свойства **w**. Очевидно, что  $x \gtrsim y$  определяется как  $y \leq x$ .

**Теорема 7.1.** Предположим что  $\mathbf{w} \in L^{\infty}(\Omega)$ , задача и параметры дискретизации удовлетворяют некоторым условиям (см. [2]). Тогда матрица А является положительно определенной и выполняется соотношение

$$\langle Av, v \rangle \ge \frac{1}{4} \langle (\alpha M + \nu K)v, v \rangle \quad \forall \ v \in \mathbb{R}^n \quad and \quad C_A \lesssim 1 + \frac{\|\mathbf{w}\|_{L^{\infty}(\Omega)}}{\sqrt{\nu\alpha} + \nu + h_{\min}\alpha}, \tag{7.5}$$

где  $C_A$  – константа, определенная в

$$\|S_{\rm S}^{-\frac{1}{2}}S_{\rm N}S_{\rm S}^{-\frac{1}{2}}\| \le \|A_{\rm S}^{-\frac{1}{2}}A_{\rm N}A_{\rm S}^{-\frac{1}{2}}\| =: C_A$$
(7.6)

и, следовательно,  $c_A \geq \frac{1}{4}\lambda_{\min}(\alpha M + \nu K).$ 

Более того, матрица  $S := BA^{-1}B^T + C$  также является положительно определенной и выполнено

$$\langle Sq,q \rangle \gtrsim \frac{\langle M_pq,q \rangle}{(\nu+\alpha+\|\mathbf{w}\|_{L^{\infty}(\Gamma_{\mathrm{N}})}+\|\operatorname{div}\mathbf{w}\|_{L^{\infty}(\Omega)})(1+C_A^2)} \quad \forall \ q \in \mathbb{R}^m.$$

Доказательство этой теоремы мы привели в работе [2].

## 7.3 Двухпараметрическое пороговое ILU разложение

Для улучшения производительности переобуславливания для особенно сложных задач мы рассматриваем двухпараметрический вариант порогового ILU разложения Тисменецкого–Капорина. Разложение было предложено и изучено в [3, 4] для случая симметричных положительно определенных матриц. Ниже мы рассматриваем обобщение разложения Тисменецкого–Капорина для случая несимметричных седловых матриц и даем дальнейшее его обоснование.

Пусть задана матрица  $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ , рассмотрим разложение в виде

$$A = LU + LR_u + R_\ell U - E, \tag{7.7}$$

где  $R_u$  и  $R_\ell$  – строго верхне- и нижне-треугольные матрицы, в то время как U и L – верхне- и нижне-треугольные матрицы, соответственно. Если заданы два малых параметра  $\tau_1$  и  $\tau_2$ , мы будем предполагать что абсолютные значения элементов матриц  $R_\ell$  и  $R_u$  не превосходят  $au_1$ , и E – матрица ошибок с элементами порядка  $O( au_2)$ . Будем называть (7.7) как ILU( $\tau_1, \tau_2$ ) разложение матрицы А. Очевидно, что обычное разложение ILU( $\tau$ ) может быть рассмотрено как (7.7) с  $R_u = R_\ell = 0$  и  $\tau_2 = \tau$ . Важным преимуществом двухпараметрического ILU разложения над обычным ILU( $\tau$ ) разложением является то, что заполнение L и U определяется первым порогом  $\tau_1$ , в то время как качество полученного переобуславливания в основном определяется вторым порогом  $\tau_2$ , при этом выполняется соотношение  $\tau_1^2 \leq \tau_2$ . Грубо говоря, выбирая  $au_2 = au_1^2 := au^2$  можно ожидать, что заполнение разложения  $\mathrm{ILU}( au_1, au_2)$  будет аналогично таковому для разложения  $ILU(\tau)$ , в то время как сходимость крыловского итерационного метода с переобуславливанием будет лучше, и ассимптотически (для  $\tau \to 0$ ) может быть сравнима со сходимостью для разложения ILU( $\tau^2$ ). Это замечание более точно сформулировано в [4] для симметричных положительно определенных матриц, где выводятся оценки для собственных значений и К-числа обусловленности  $L^{-1}AU^{-1}$  для  $L^T = U$  и  $R_\ell = R_u^T$ . Тем не менее, каких либо оценок для разложения (7.7) в общем несимметричном случае неизвестно. Заметим, что оценка (2.5) из [5], примененная к матрице  $(L + R_{\ell})(U + R_u) = A + R_{\ell}R_u + E$ , дает нижнюю оценку на ведущие элементы разложения (7.7):

$$|L_{ii}U_{ii}| \ge \min_{v \in \mathbb{R}^n} \frac{\langle (A + R_{\ell}R_u + E)v, v \rangle}{\|v\|^2} \ge c_A - \|R_{\ell}R_u\| - \|E\|,$$

с константой эллиптичности  $c_A$  и нормами  $||R_{\ell}R_u||$ , ||E|| пропорциональными  $\tau_1^2$  и  $\tau_2$ , соответственно. Таким образом, стабильность решения системы с матрицами L и U зависит от величины второго порога и *квадрата* первого порога, в то время как заполнение определяется через  $\tau_1$ , а не  $\tau_1^2$ .



Рис. 7.1: Течение в правой коронарной артерии: верхний-левый рисунок показывает зависимость от времени скорости входного потока, верхний-правый – количество BiCGStab итераций, нижний-левый – относительное заполнение переобуславливателя, и нижний-правый – время решения системы линейных уравнений. Все показанные данные являются функциями от времени решения задачи.



Рис. 7.2: Правая коронарная артерия: расчетная сетка.

## 7.4 Течение в правой коронарной артерии

Рассмотрим эффективность использования ILU разложения для модельной гемодинамической задачи течения крови в правой коронарной артерии. Геометрия расчетной области была восстановлена на основе реальной коронарной КТ-ангиографии, использовался пакет ANI3D [6] для создания тетраэдральной сетки (см. Рис. 7.2) и для построения конечно-элементных систем (7.3). Диаметр поперечного сечения на входе составлял около 0.27 см, вся расчетная область была ограничена параллелепипедом со сторонами 6.5 см ×6.8 см ×5 см. Расчетная сетка состояла из 120 191 тетраэдров, что приводило к системе дискретных уравнений Навье–Стокса с 623 883 неизвестными. Другие параметры модели:  $\nu = 0.04 \text{ см}^2/\text{с}$ ,  $\rho = 1 \text{ г/см}^3$ , период одного кардиологического цикла составлял 0.735 с. Зависимость от времени скорости входного потока показана на Рис. 7.1 (вверху-слева), она была предложена в работе [7] на основе клинических измерений. Эти данные использовались для определения скорости потока на входе, в то время как профиль скорости определялся из условия течения Пуазейля. Неймановское граничное условие  $-\nu(\nabla \mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} + p\mathbf{n} = \mathbf{0}$  было наложено на всех границах выходных потоков. Модели эластичности стенок не использовались, т.е. стенки сосудов считались твердыми.

Система уравнений Навье–Стокса (7.1) интегрировалась по времени полунеявным методом второго порядка с  $\Delta t = 0.005$ . Задача Озейна (7.2) решалась на каждом шаге по времени с помощью переобусловленного метода BiCGstab. Решение с предыдущего временного шага использовалось как начальное приближение. Для построения переобуславливателя мы использовали двухпараметрическое ILU разложение с параметрами  $\tau_1 = 0.03$  и  $\tau_2 = 7\tau_1^2$ . Этот выбор переобуславливания и его параметров обеспечил стабильные вычисления во время всего кардио-цикла. При проведении вычислительных экспериментов использовался один из узлов Asus RS704D-E6 кластера ИВМ РАН процессора Intel Xeon X5650@2.67 ГГц с оперативной памятью 24 Гб. Данные об эффективности использования переобуславливания показаны на Рис. 7.1. Интересно отметить, что график заполнения LU-множителей существенно отражает значение скорости входного потока. Благодаря свойству адаптивности порогового разложения, изменения количества итераций и времени решения линейной системы достаточно умеренные (см. правые графики на Рис. 7.1). Рассчитанное решение является физиологически обоснованным.

### 7.5 Заключительные замечания и выводы

Сложность решения линейных уравнений, возникающих при численном решении линеаризованных уравнений Навье–Стокса, вызвала необходимость дополнительного исследования сходимости метода и устойчивости построения неполного треугольного разложения. В качестве модельной задачи рассматривалось трехмерное течение крови в правой коронарной артерии. Исследование эффективности рассмотренного варианта двухпараметрического неполного ILU разложения проводилось в последовательном режиме. Рассмотренный метод допускает достаточно эффективную параллельную реализацию, исследование свойств параллельной реализации метода будет проводиться на следующих этапах работы.

## Литература

- Girault V., Raviart P.A. Finite element approximation of the Navier-Stokes equations // Lecture Notes in Mathematics, Berlin Springer Verlag. - 1979. - Vol. 749.
- [2] Konshin I.N., Olshanskii M.A., Vassilevski Y.V. ILU preconditioners for nonsymmetric saddle point matrices with application to the incompressible Navier-Stokes equations // SIAM Journal on Scientific Computing. - 2015. - Vol. 37, no. 5. -Pp. A2171-A2197.
- [3] Tismenetsky M. A new preconditioning technique for solving large sparse linear systems // Linear Algebra and its Applications. 1991. Vol. 154. Pp. 331-353.
- [4] Kaporin I.E. High quality preconditioning of a general symmetric positive definite matrix based on its UTU+UTR+RTU-decomposition // Numerical Linear Algebra with Applications. - 1998. - Vol. 5, no. 6. - Pp. 483-509.
- [5] Golub G.H., Van Loan Ch. Unsymmetric positive definite linear systems // Linear Algebra and its Applications. - 1979. - Vol. 28. - Pp. 85-97.
- [6] Advanced Numerical Instruments 3D / K. Lipnikov, Yu. Vassilevski, A. Danilov et al.
   http://sourceforge.net/projects/ani3d, 2014.
- [7] Jung J., Hassanein A., Lyczkowski R. W. Hemodynamic computation using multiphase flow dynamics in a right coronary artery // Annals of biomedical engineering.
   2006. - Vol. 34, no. 3. - Pp. 393-407.
## Задача 8

Проведение расчетов по определению регионарного резерва кровотока для коронарных сосудов с помощью одномерной сетевой и одномернотрехмерной гибридной моделей кровотока. Верификация модели путем сопоставления с данными по историям болезней конкретных пациентов.

## 8.1 Фракционированный (регионарный) резерв кровотока при атеросклерозе коронарных артерий

Хроническая ишемическая болезнь сердца (ХИБС), обусловленная стенозирующим атеросклерозом коронарных артерий, — одно из наиболее распространенных кардиологических заболеваний в РФ. В 2010-2011 годах заболеваемость ХИБС в РФ составила 193.9 и 211 случаев на 100 тыс. населения соответственно. Заболеваемость стенокардией напряжения также высока и составляет 212.1 и 223.8 на 100 тыс. населения соответственно [1]. Помимо медикаментозной терапии, для облегчения симптомов и улучшения прогноза жизни у этих пациентов используются различные методы реваскуляризации миокарда (ангиопластика, установка стента или коронарное шунтирование) [2]. После проведения коронароангиографии специалисты часто сталкиваются с проблемой оценки гемодинамической значимости выявленных стенозов коронарных артерий.

Ранее в качестве параметра, характеризующего степень значимости стеноза, использовался коэффициент оносительного сужения просвета сосуда. Данный параметр может быть оценен с помощью ангиографии коронарной области. Перекрытие более чем 70-80% просвета сосуда обычно считается достаточным для хирургического вмешательста. При перекрытии менее чем в 50%, как правило, обходятся неинвазивными методами лечения. Клиническая практика показала, что во многих случаях стенозы с высокой степенью относительного сужения просвета сосуда не оказывают существенного влияния на гемодинамику, тогда как стенозы со сравнительно низкой степенью перекрытия могут привести к инфаркту. То есть данный показатель далеко не в полной мере отражает всех особенности кровотока при стенозе.

В настоящее время важную роль при лечении пациентов с ХИБС играет физиологическая оценка тяжести стенозов коронарных артерий. Атеросклеротическое поражение коронарных артерий повышает резистентность коронарных сосудов и снижает максимальную перфузию миокарда. У многих пациентов причиной ишемии миокарда является патология микроциркуляторного русла. Таким образом, определение роли стеноза коронарных сосудов и разделение патологии проводных сосудов (коронарные артерии) от патологии резистивных сосудов (микроциркуляторное русло) необходимо для определения тактики лечения больных с ХИБС. Для этого оценивают коронарный кровоток и давление в постстенотическом сегменте, используя интракоронарные датчики [3].

В норме коронарные артерии способны обеспечивать значительное увеличение коронарного кровотока, не снижая интракоронарного давления. Эта функция значительно изменяется при атеросклерозе, когда резистентность коронарных артерий преобладает над микроциркуляторным руслом. И, таким образом, коронарная резистентность увеличивается совместно с тяжестью стеноза и значительно ограничивает максимальную перфузию миокарда.

Современным подходом к решению задачи оценки гемодинамической тяжести стеноза является оценка регионарного (фракционированного) резерва кровотока (ФРК или FFR, fractional flow reserve) коронарных артерий [4]. Показатель FFR рассчитывается как отношение среднего давления в дистальной по отношению к стенозу части сосуда (область сосуда за стенозом, ниже по течению) к среднему давлению в аорте при введении вазодилатирующего (сосудорасширяющего) препарата [5, 6]. Величина FFR в районе 80% является рекомендуемым порогом, определяющим необходимость хирургического вмешательства. Использование FFR позволило значительно уменьшить количество дорогостоящих и сложных операций, а также уменьшить количество осложнений после лечения [5]. Более подробно особенности коронарного кровотока, имеющие место при атеросклерозе коронарных артерий, а также роль FFR проанализированы участниками проекта в [7].

Измерение FFR проводится путем проведения эндоваскулярного ультразвукового датчика в коронарную артерию. Это является дорогостоящей инвазивной процедурой с потенциально возможными осложнениями. Современные неинвазивные методы оценки FFR основаны на трехмерном моделировании потока крови в отдельной области исследуемого сосуда (виртуальный FFR) [8–10]. Оценка FFR с помощью трехмерных моделей вызывает сомнения и критику специалистов [11] из-за невозможности постановки корректных граничных условий для каждого конкретного пациента, моделирования сосудов без учета эластичности их стенок (модели с жесткими стенками), высоких требований к вычислительным ресурсам, ограниченной области моделирования, сложности в подборе параметров модели и ее настройки для конкретного пациента.

Использование одномерных гемодинамических методов для оценки FFR является относительно новым подходом. Одномерный подход также может быть использован для изучения чувствительности FFR к различным режимам работы сердца [12]. В работе [13] удалось получить хорошее соответствие между измеренными и рассчитанными (с помощью одномерной модели) значениями FFR. Этого удалось добиться благодаря подбору параметров модели, однако одномерная структура сосудистой сети была построена без учета индивидуальных особенностей на основе анатомических атласов.

### 8.2 Настройка функциональных параметров модели коронарного кровообращения

Одномерная сетевая модель коронарного кровообращения основана на модели гемодинамики, описанной в разделе 3.2.1. Отличие состоит в том, что точки ветвления сосудов рассчитываются с помощью условия (3.8). Это изменение связано с необходимостью увеличивать гидродинамическое сопротивление коронарного русла во время систолы, а также учитывать падение давления около участка стеноза.

Все коронарные артерии можно разделить на две группы: исходящие от правой коронарной артерии (ПКА) и от левой коронарной артерии (ЛКА). Коронарные артерии подвергаются сильному воздействию со стороны миокарда и, как правило, имеют более жесткие стенки, чем остальные сосуды. Параметр  $c_k$  (см. (3.4)) был взят равным 1200 см/с для ветвей РКА и 950 см/с для ветвей ЛКА в соответствии с [14].

Основная особенность коронарной гемодинамики, принципиально отличающая ее от кровотока в других сосудах, состоит в том, что во время систолы миокард оказывает сжимающее воздействие на коронарные артерии, расположенные в тканях сердца, тем самым уменьшая или полностью останавливая кровоток в них. Основной поток крови проходит через коронарные артерии в фазу диастолы, когда сердечные мышцы расслаблены [7, 15]. Для моделирования действия миокарда на сосуды была произведена модификация уравнения состояния (3.4). К терминальным сосудам артериальной и венозной сетей предлагается дополнительно прикладывать давление  $P_{ext}^{cor}$ . Профиль давления миокарда, использованный в данной работе для артерий левого сердца (ветвей ЛКА), показан на Рис. 8.1. Профиль давления  $P_{ext}^{cor}$  для сосудов левого и правого серд-



Рис. 8.1: Внешнее давление, прикладываемое к терминальным коронарным артериям левого сердца (ветви ЛКА).

ца оценивался на основе профилей давления крови в левом и правом желудочках. Максимальное значение было выбрано равным 120 мм. рт. ст. для ветвей ЛКА и 30 мм. рт. ст. для ветвей ПКА (т.е. для случая ПКА график на Рис. 8.1 был соотвествующим образом отмасштабирован). Это было сделано на основе следующих предположений. Ветви ЛКА питают левое сердце (левое предсердие и левый желудочек), поэтому при сжатии сердечных мышц терминальные артерии испытывают давление, примерно равное давлению в левом желудочке. Аналогично терминальные артерии, происходящие от ПКА, испытывают давление со стороны мышц, сжимающих правый желудочек. Более точные профили давлений могут быть получены при помощи моделирования напряжений в миокарде, находящегося под действием электрических импульсов, генерируемых водителем ритма. Это является отдельной задачей и выходит за рамки данного проекта. Опубликованных работ, содержащих такие результаты, участникам проекта на сегодняшний день неизвестно.

Другой существенной особенностью коронарного кровообращения является возрастание гидродинамического сопротивления областей микроциркуляции во время систолы. В данной модели артерии и вены соединены напрямую, поэтому для моделирования понижения проходимости области микроциркуляции использовался параметр  $R_k$  в (3.8) для соответствующих узлов артериовенозной стыковки. В соответствии с [16] значения  $R_k$  во время систолы повышалось в три раза по сравнению с соответствующими значениями во время диастолы. Стандартные значения  $R_k$  и  $c_k$ , соответствующие норме, подбирались так, чтобы значения скоростей кровотока и потоков крови в различных участках коронарных артерий соответствовали клиническим данным [15–17].

## 8.3 Проведение расчетов по определению фракционированного резерва кровотока

# 8.3.1 Верификация модели путем сопоставления с данными пациентов

С помощью автоматических методов обработки КТ/МРТ изображений, разработанных в рамках данного проекта (см. разделы 1 и 2), были получены геометрические характеристики коронарных артериальных сетей двух пациентов. Схемы полученных сетей приведены на Рис. 8.2. Сети венозных сосудов имеют идентичную структуру, но имеют увеличенные в два раза диаметры и уменьшенную на 20% жесткость (коэффициент  $c_k$ ). Терминальные артерии соединены с терминальными венами через виртуальные сосуды (не показаны на схеме 8.2) со следующими параметрами: длина 20 см, диаметр 3 см,  $c_k = 300$  см/с, сопротивление  $R_k = 6$  кдин · с/см5. Параметры виртуальных сосудов подбирались таким образом, чтобы обеспечить необходимое падение давлений и замедление кровотока между артериями и венами. Алгоритм подбора значений  $c_k$  и  $R_k$  заключается в разделении всех сосудов на две группы — ветви правой коронарной артерии и ветви левой коронарной артерии. Значения функциональных и геометрических параметров обеих сетей указаны в табл. 8.1. Постановка граничных условий на стыках с сердцем идентична п. 3.2.1.

Влияние всех артерий помимо коронарных предлагается рассматривать в виде одного крупного интегрального сосуда. Его параметры подобраны таким образом, что он забирает значительную часть кровотока и обеспечивает соответствующее падение давлений между артериями и венами (сосуд номер 2 на Рис. 8.2).

Для моделирования стеноза использовались данные ангиографии и анонимизированные истории болезней пациентов (данные получены в Первом Московском Государственном Медицинском Университете и предоставлены на условиях сохранения анонимности пациентов). У первого пациента было диагностировано 3 стеноза: проксимальная треть левой коронарной артерии (ЛКА) с перекрытием в 55%, в средней трети левой огибающей артерии (ОА) с перекрытием в 80%, в средней трети передней левой нисходящей артерии — 50%. У второго пациента было диагностировано 2 стеноза: стеноз длиной 2 см в проксимальной части правой коронарной артерии с



Рис. 8.2: Схемы сетей артерий двух пациентов. ЛКА — левая коронарная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ОА — огибающая артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия. А, В, С, D, Е — стенозы.

ТАБЛИЦА 8.1: Параметры артериальных сетей двух пациентов (Рис. 8.2). k — номер сосуда согласно Рис. 8.2;  $l_k$ , см — длина;  $d_k$ , мм — диаметр;  $c_k$ , см/с — скорость распространения малых возмущений в стенке сосуда из (3.4),  $R_k$ , дин·с/см<sup>5</sup> — сопротивление из (3.8). Вены имеют идентичную структуру, но  $c_k$  уменьшена на 20%, диаметры  $d_k$  удвоены.

Пациент 1									
k	$l_k$	$d_k$	$c_k$	$R_k$	k	$l_k$	$d_k$	$c_k$	$R_k$
1	5.28	21.7	1050	20	10	0.59	3.6	950	720
2	60.0	25.1	840	20	11	6.1	3.0	950	720
3	2.72	3.1	1200	7200	12	2.05	1.17	950	720
4	1.44	1.31	1200	7200	13	1.75	1.21	950	720
5	1.40	2.73	1200	7200	14	1.39	3.8	950	720
6	6.75	1.52	1200	7200	15	12.1	2.05	950	720
$\overline{7}$	5.01	2.50	1200	7200	16	5.4	1.91	950	720
8	1.27	1.19	1200	7200	17	0.38	1.01	950	720
9	5.65	0.157	1200	7200	18	2.62	1.19	950	720
Пациент 2									
k	$l_k$	$d_k$	$c_k$	$R_k$	k	$l_k$	$d_k$	$c_k$	$R_k$
1	5.28	21.7	1050	20	8	7.34	1.64	1200	7200
2	60.0	25.1	840	20	9	9.9	2.92	1200	7200
3	1.22	2.5	1200	7200	10	2.36	1.66	1200	7200
4	1.28	1.55	1200	7200	11	2.67	2.14	1200	7200
5	2.22	3.57	1200	7200	12	1.35	3.6	950	720
6	2.11	1.01	1200	7200	13	11.5	2.37	950	720
7	2.26	3.28	1200	7200	14	11.6	2.74	950	720

перекрытием в 55%, стеноз длиной в 2 см в средней трети передней левой нисходящей артерии — 80%. Для каждого стеноза были напрямую измерены значения FFR с помощью внутрисосудистого датчика давления.

Стеноз моделировался путем разбиения сосуда на три части: проксимальную (выше

стеноза по потоку, перед стенозом), стенозированную и дистальную (ниже стеноза по потоку, за стенозом), см. Рис. 8.3. Параметры проксимальной и дистальной части совпадают с параметрами исходного сосуда. Параметры стенозированной части модифицировались из соображений размерности  $S_{0stenosed} = (1 - \alpha)S_0, R_{stenosed} = \frac{1}{(1-\alpha)^2}R$ , где  $\alpha$  — степень стеноза,  $S_0$  — площадь сечения исходного сосуда в ненапряженном состоянии, R — сопротивление исходного сосуда.



Рис. 8.3: Модель стеноза для одномерной модели сосуда.

Значения FFR были рассчитаны как отношение среднего давления в дистальной по отношению к стенозу части сосуда  $\overline{P}_{dist}$  к среднему давлению в аорте  $\overline{P}_{aortic}$  при состоянии полнокровия, вызванном введением вазодилататора при помощи соотношения

$$FFR = \frac{\overline{P}_{dist}}{\overline{P}_{aortic}}.$$
(8.1)

Действие вазодилататора моделировалось удвоением  $S_0$  в рассматриваемом сосуде ( проксимальной, дистальной и стенозированной частях), уменьшением его сопротивления R в пять раз и отключением в сосуде ауторегуляции. Значения рассчитанных FFR были получены при сердечном выбросе 65 мл и частоте сердечных сокращений 60 ударов в минуту. В таб. 8.2 представлено сравнение рассчитанных и измеренных значений FFR, а также относительное отклонение рассчитанного значения от измеренного.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что даже при наличии ограниченного количества информации о пациенте, оценка FFR может быть выполнена с приемлемой точностью методами математического моделирования с использованием одномерной модели гемодинамики. В случае близости вычисленного с помощью моделирования значения FFR к переходному (около 0.8), результат моделирования следует подтверждать прямыми измерениями. Однако при вычисленных значениях FFR менее 0.7 или более 0.9 можно достаточно уверенно делать вывод о необходимости хирургического вмешательства (или отсутствия такой необходимости) без инвазивного (внутрисосудистого) измерения FFR. Однако, для клинически значимого обоснования этого предположения требуется проведение большего количества аналогичных сравнительных расчетов.

Стеноз	Измеренный FFR	Вычисленный FFR	Ошибка
A	0.51	0.58	+14%
В	0.72	0.84	+17%
$\mathbf{C}$	0.59	0.61	+3%
D	0.74	0.78	+5%
Ε	0.93	0.87	-5%

ТАБЛИЦА 8.2: Измеренные и вычисленные фракционированные резервы кровотока (FFR) (см. Рис. 8.2)

#### 8.3.2 Исследование зависимости фракционированного резерва кровотока от сердечного выброса

В рамках данной работы была также исследована зависимость FFR от сердечного выброса. Возрастание сердечного выброса может быть обусловленно рядом различных факторов: физической активностью, гипертонией, стрессом и др. Все эти условия невозможно или затруднительно воспроизвести при клинической диагностике конкретного пациента. Однако они в определенной степени могут быть учтены с помощью предлагаемой нами методики численного моделирования.

Для каждого из двух случаев рассматривалось три варианта сердечного выброса при постоянной частоте сердечных сокращений в 1 Гц: 65 мл, 97.5 мл и 135 мл. Временной профиль сердечного выброса (см. Рис. 3.5) масштабировался для каждого случая. Результаты расчетов представлены в табл. 8.4.

Также по аналогичной методике были проведены исследования влияния частоты сердечных сокращений при фиксированном сердечном выбросе в 65 мл. Расчеты проводились для отдельно взятого стеноза при различных параметрах  $\alpha$ . Результаты опубликованы в [12] и представлены на Рис. 8.5.

Результаты показывают, что при увеличении интенсивности работы сердца значения FFR понижаются. В результате стенозы, которые не являются гемодинамически значимыми в покое, могут оказаться в категории гемодинамически значимых при повышении интенсивности сердечной активности.



РИС. 8.4: Рассчитанные значения FFR для различных сердечных выбросов. (a) — пациент 1; (b) — пациент 2. Нумерация стенозов (A, B, C, D, E) указана на Рис. 8.2



РИС. 8.5: Рассчитанные значения FFR для различных частот сердечных сокращений и степеней перекрытия сосуда  $\alpha$ . Расчеты проводились для стеноза D (Рис. 8.2)

#### 8.4 Анализ полученных результатов и выводы

Точность, полученная при сравнении численной оценки и измеренного FFR для всех случаев, рассмотренных в данном разделе является удовлетворительной. Относительная погрешность составила не более 17%, что говорит лишь о хорошем качественном соответствии в некоторых случаях, но является недостаточным для окончательного внедрения данной методики в клинический инструментарий.

Одним из ключевых моментов, на котором основана данная работа, является использование лишь таких индивидуальных данных пациентов, которые могут быть получены с помощью неинвазивных методик диагностики во многих медицинских учреждениях РФ соответствующего профиля. Для улучшения данной методики виртуальной неинвазивной оценки FFR требуется проведение статистически значимого количества расчетов и сопоставлений со значениями клинических измерений. К сожалению, проведение прямых (инвазивных) измерений FFR с одновременным проведением MPT/KT исследований осуществялется достаточно редко. Поэтому требуется время для сбора статистически значимого количества подобных историй болезней.

К источникам погрешностей, влияющих на обоснованность методики, следует отнести погрешности прямого измерения FFR, поскольку они связаны с инструментальной ошибкой и субъективным фактором (т.е. могут зависеть от квалификации и индивидуальных особенностей сотрудника, осуществляющего измерения). Вторым источником погрешностей является неточность при сегментации и реконстркции одномерной сети на основе MPT/KT изображений. В этой связи существенно то, что сердце, а вместе с ним и коронарные сосуды, изменяют свое положение во время MPT/KT обследований, и даже синхронизация по ЭКГ не позволяет повысить качество входных данных для сегментации медицинских изображений.

Третьим источником ошибок является неточность задания индивидуальных данных, таких, как эластичность стенок сосудов, профиль сердечного выброса, пространственно-временной профиль напряжений миокарда. Все эти параметры не могут быть измерены индивидуально для каждого пациента с помощью современных клинических методов диагностики.

В четвертых, существенный вклад в погрешность результатов могут вносить область применимости математической модели и предположения, на которых она построена. В частности, значения коэффициентов гидродинамического сопротивления  $R_k$  из (3.8) не могут быть измерены напрямую. В некоторых математических постановках задачи одномерной сетевой гемодинамики вместо условия (3.8) широко используется непрерывность интеграла Бернулли или, иногда, непрерывность давления в точках стыковок сосудов. И, таким образом, определение коэффициентов не требуется  $R_k$ . Сеть коронарных сосудов располагается внутри и на поверхности миокарда, совершающего сложные движения, связанные с сокращением/расслаблением и спиральным смещением. Такое поведение системы оказывает существенное влияние на кровоток в коронарных сосудах. Коэфиициенты гидравлического сопротивления помогают в определенной мере учесть вклад этих факторов. Значения  $R_k$ определялись в нашей работе путем подбора и сопоставления расчитанных величин (линейная скорость) с хорошо известными характерными физиологическими значениями (в силу отсутствия данных ультразвуковой допплерографии для рассматриваемых историй болезни). Это также вносит вклад в снижение финальной точности численной опенки FFR.

Отдельно следует отметить, что FFR является относительным, а не абсолютным параметром. При разработке вычислительной модели ставилась задача оценки именно этого параметра, возможно без абсолютно точного воспроизведения абсолютных гемодинамических показателей (скорость, давление). Нами показано, что такой подход имеет достаточно хороший потенциал для предсказательного моделирования и оценки FFR.

В дальнейшем все перечисленные выше аспекты должны быть проанализированы более тщательно, а влияние источников ошибок по возможности минимизировано.

Тестовые расчеты коронарного кровотока с помощью гибридной модели были проведены для правой коронарной артерии (см. п. 5.2.2). Однако, идея виртуальной оценки регионарного резерва кровотока – одномерно-трехмерная гибридная модель – оказалась нежизнеспособной. Как было отмечено выше, коронарный кровоток существенно зависит от сжимающих воздействий на коронарные сосуды со стороны миокарда, поэтому модель трехмерного течения в сосуде с твердой стенкой не может дать уточнения течения, полученного с помощью квазиодномерных уравнений коронарной гемодинамики. Использование модели трехмерного течения в сосуде с эластичными стенками для уточнения существующей одномерной модели требует, помимо её численной реализации (запланированной на 2016 год), ещё и гидромеханической трехмерной модели сердца, что выходит за рамки проекта.

## Литература

- [1] Заболеваемость взрослого населения России в 2011 году. Статистические материалы. 2012.
- [2] 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) / S. Windecker, P. Kolh, F. Alfonso et al. // European Heart Journal. — 2014. — Vol. 35, no. 37. — Pp. 2541–2619.
- [3] Johnson N.P., Kirkeeide R.L., Gould K.L. Is discordance of coronary flow reserve and fractional flow reserve due to methodology or clinically relevant coronary pathophysiology? // JACC Cardiovascular Imaging. — 2012. — Vol. 5, no. 2. — Pp. 193– 202.
- [4] Adiputra Y., Chen S.L. Clinical relevance of coronary fractional flow reserve: Artof-state // Chinese Medical Journal. - 2015. - Vol. 128, no. 10. - Pp. 1399-1406.
- [5] Zarins T.K., Taylor C.A., Min J.K. Computed fractional flow reserve (FFTCT) derived from coronary CT angiography // Journal of cardiovascular translational research. - 2013. - Vol. 6, no. 5. - Pp. 708-714.
- [6] Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: Modeling the significance of coronary lesions. Results from the VIRTU-1 (VIRTUal fractional flow reserve from coronary angiography) study / P.D. Morris, D. Ryan, A.C. Morton et al. // JACC: Cardiovascular Interventions. - 2013. - Vol. 6, no. 2. - Pp. 149-157.
- [7] Role of measurement of fractional flow reserve in coronary artery atherosclerosis / Ph.Yu. Kopylov, A.A. Bykova, Yu.V. Vasilevsky, S.S. Simakov // Terapevticheskii arkhiv. - 2015. - T. 87, № 9. - C. 106-113.
- [8] Bernad E.S., Bernad S.I., Craina M.L. Hemodynamic parameters measurements to assess severity of serial lesions in patient specific right coronary artery // Bio-medical materials and engineering. — 2014. — Vol. 24, no. 1. — Pp. 323–334.

- [9] Taylor C.A., Fonte T.A., Min J.K. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: Scientific basis // Journal of the American College of Cardiology. - 2013. - Vol. 61, no. 22. - Pp. 2233-2241.
- [10] Hemodynamic analysis of patient-specific coronary artery tree / J.-M. Zhang, T. Luo, S.Y. Tan et al. // International journal for numerical methods in biomedical engineering. - 2015. - Vol. 31, no. 4. - P. e02708.
- [11] Virtual fractional flow reserve by coronary computed tomography Hope or hype? / R. Rajani, Y. Wang, A. Uss et al. // EuroIntervention. — 2013. — Vol. 9, no. 2. — Pp. 277–284.
- [12] Patient-specific anatomical models in human physiology / Y.V. Vassilevski, A.A. Danilov, T.M. Gamilov et al. // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. - 2015. - Vol. 30, no. 3. - Pp. 185-201.
- [13] Boileau E., Nithiarasu P. One-dimensional modelling of the coronary circulation. Application to noninvasive quantification of fractional flow reserve (FFR) // Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics. - 2015. - Vol. 21. - Pp. 137-155.
- [14] Arterial pulse wave velocity in coronary arteries / J. Aguado-Sierra, K. Parker, J. Davies et al. // Engineering in Medicine and Biology Society, 2006. EMBS'06.
  28th Annual International Conference of the IEEE / IEEE. 2006. Pp. 867-870.
- [15] Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека: учебник для вузов: в 2 ч. Москва: Мир, 1996.
- [16] Effect of ventricular contraction, pressure, and wall stretch on vessels at different locations in the wall / M.A. Vis, P.H.M. Bovendeerd, P. Sipkema, N. Westerhof // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. — 1997. — Vol. 272, no. 6. — Pp. H2963–H2975.
- [17] A clinical study on coronary artery blood velocity measured by digital tracing coronary angiography / X. Chen, B. Luo, R. Yang, L. Chen // Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi = Journal of biomedical engineering = Shengwu yixue gongchengxue zazhi. - 2007. - Vol. 24, no. 2. - Pp. 294-298.

## Задача 9

Сопряжение модели сосудистой сети и микромодели роста опухоли. Численное исследование процессов опухолевого ангиогенеза и оценка возможностей антиангиогенной терапии препятствовать неоваскуляризации опухоли.

# 9.1 Моделирование противоопухолевой антиангиогенной монотерапии (ПАМ)

На данном этапе в рамках проекта была продолжена работа по моделированию развития васкуляризированной опухоли. В разработанную ранее математическую модель роста опухоли с учетом ангиогенеза [1] был включен антиангиогенный препарат. Таким образом, данная модель позволит исследовать влияние ангиогенеза на рост опухоли и рассмотреть эффективность ПАМ. В качестве антиангиогенного агента в модели был рассмотрен бевацизумаб (торговое название АВАСТИН), который является первым противоопухолевым антиангиогенным препаратом, прошедшим все стадии доклинических и клинических испытаний. В настоящее время он активно используется в клинической практике. Бевацизумаб является моноклональным антителом к фактору роста эндотелия сосудов (VEGF – vascular endothelial growth factor), который считается наиболее универсальной сигнальной молекулой, стимулирующей процесс ангиогенеза (не только опухолевого). Бевацизумаб необратимо связывается с VEGF, переводя его в неактивное состояние, что должно блокировать опухолевый ангиогенез. Однако, несмотря на высокий уровень распространения бевацизумаба в клинической практике, не существует единого мнения о его противоопухолевой эффективности. Клинические данные свидетельствуют, что для одних типов (локализаций) антиангиогенная терапия оказывается эффективной, для других типов малоэффективной или полностью неэффективной [2-4]. Существует два основных объяснения полученных данных. Первое – для некоторых

типов опухолей VEGF является не единственной, и возможно не основной, сигнальной молекулой, стимулирующей ангиогенез. Следовательно, в этих случаях бевацизумаб не может полностью остановить процесс опухолевой неоваскуляризации. Второе объяснение основывается на результатах проведенного нами математического моделирования [1]. Установлено, что для диффузных (высоко инвазивных) опухолей ангиогенез не влияет на скорость роста, так как они растут (распространяются в пространстве) в основном за счет высокой индивидуальной подвижности своих клеток, а не за счет активной пролиферации, Рис. 9.1. В литературе есть данные, подтверждающие наше (второе) объяснение противоопухолевой неэффективности бевацизумаба [2, 3]. Однако, в разных случаях могут реализовываться (в той или иной мере) оба этих варианта.



Рис. 9.1: Зависимость скорости роста диффузной (слева) и малоинвазивной (справа) опухолей от интенсивности опухолевого ангиогенеза.

Блок-схема модели роста опухоли с учетом противоопухолевой монотерапии бевацизумабом представлена на Рис. 9.2. Выбор бевацизумаба обоснован еще и потому, что существует достаточное количество экспериментальных данных, позволяющих идентифицировать практически все параметры модели, определяющие его концентрацию в крови (клинические протоколы введения, время полувыведения ) и динамику в ткани (константа связывания с VEGF, коэффициент диффузии). Одним из ключевых параметров, определяющим динамику бевацизумаба в модели, является проницаемость стенок капилляров. Экспериментальные данные значения этого параметра отсутствуют, что потребовало отдельного исследования.

#### 9.1.1 Оценка проницаемости капилляров

Абсолютное большинство веществ поступают из кровеносной системы в ткань через капилляры. Их стенки состоят из одного слоя эндотелиальных клеток и позволяют осуществлять быстрый обмен газами, водой и растворенными веществами с внутритканевой жидкостью [5]. Характерные размеры капилляра: радиус — 5 – 10 мкм,



Рис. 9.2: Блок-схема модели.  $n_1$ ,  $n_2$  и m — пролиферирующие и мигрирующие клетки опухоли и некроз сответственно, S — глюкоза, VEGF — фактор роста эндотелия сосудов, EC — плотность сосудистой сети, A — бевацизумаб. Зелеными стрелками показаны стимулирующие связи, красными — ингибирующие.

средняя длина в ткани — 0,5 – 1 мм, толщина стенки — 10<sup>-4</sup>(см). Капиллярная сеть имеет различную плотность в зависимости от потребностей разных органов, при этом часть капилляров закрыты, когда орган находится в покое, и включаются в работу только при его функциональном напряжении [6].

Вещества проходят через капиллярную стенку тремя способами: диффузией, фильтрацией и пиноцитозом. При нормальных условиях в минуту на 100 г ткани диффузией перемещается 300 мл воды с растворенными веществами, а остальными способами — только 0,6 мл [5]. Жирорастворимые молекулы, в том числе кислород, способны напрямую проникать через капиллярную стенку, растворяясь в липидной мембране ее клеток. Диффузия жиронерастворимых молекул ограничена порами капиллярной стенки. Для них процесс диффузии можно описать законом Фика, преобразованным следующим образом:  $J_S = -D' \frac{A_p}{\Delta x'} \varphi (C_{cap} - C_{tis})$ , где  $D' - эф-фективная диффузия, <math>A_p$  — площадь пор,  $\varphi = \frac{(r-a)^2}{r^2}$  (где r — радиус поры, a гидродинамический радиус молекулы — доступная молекуле доля пространства в поре (т.к. молекула не может приблизиться к ее стенке ближе, чем на величину своего радиуса),  $\Delta x'$  – длина поры (она больше, чем ширина мембраны, т.к. поры могут располагаться под углом к поверхности капилляра),  $(C_{cap} - C_{tis})$  — разность концентраций вещества в капилляре и ткани [7]. Эффективная диффузия уменьшается относительно коэффициента свободной диффузии D при росте отношения a/r согласно уравнению Ренкина:  $\frac{D'}{D} = (1 - \frac{a}{r})^2 (1 - 2, 1\frac{a}{r} + 2, 09(\frac{a}{r})^3 - 0, 95(\frac{a}{r})^5),$ где первый множитель характеризует пространственное ограничение, а второй —

ограничение диффузии вследствие гидродинамических помех [8]. Когда радиус молекулы достигает 15% от радиуса поры, коэффициент диффузии падает вдвое.

В практических расчетах удобнее использовать другой вариант формулы для диффузии через капиллярную стенку:  $J_S = -PS(C_{cap} - C_{tis})$ , где S — площадь капиллярной стенки,  $P = -D' \frac{A_p}{S\Delta x'} \varphi$ , проницаемость мембраны для вещества [5, 7], которую можно получить экспериментально, измерив параметры  $J_S, S, (C_{cap} - C_{tis})$ . Для капилляров соматического типа (встречающихся в скелетных мышцах, коже, лёгких) в которых поры представляют собой межклеточные щели шириной 4 - 5нм и занимают менее 0,1% поверхности, в литературе есть параметры проницаемости для глюкозы  $9 - 13 \cdot 10^6 (\text{см/c})$  [9], для кислорода  $10^{11} (\text{см/c})$  [10]. Эксперименты показывают, что кислород диффундирует даже через стенки артериол (при этом значительная его часть потребляется в ее стенке), так что насыщение гемоглобина в капиллярах может падать до 80% от его значения в артериолах.

В работах по исследованию проницаемости капилляров обычно используют величину PS в расчете на массу органа. На Рис. 9.3 представлена полученная из различных экспериментов зависимость параметра PS (в расчете на 100 г ткани) капилляров соматического типа от размера молекулы жиронерастворимого вещества [11]. Эксперименты проводились в скелетной мышце и коже млекопитающих. Для сравнения на рисунке дана точка для кислорода (эксперимент в легочной ткани). Пунктирная линия показывает значения коэффициента свободной диффузии, красная линия теоретическое предсказание значения при предположении, что в капиллярной стенке существуют поры только радиуса 5 нм. Проникновение через стенки соматических капилляров макромолекул указывает на то, что в них есть поры больших радиусов — 20 - 30 нм [12].

Кроме капилляров соматического типа, в организме есть капилляры, которые имеют прерывистый эндотелий (например, в печени), а также капилляры, которые содержат фенестрации (окна) от 20 до 100 нм в ширину (например, в почках, кишечнике) [5]. У сосудов, образованных в результате опухолевого ангиогенеза, также есть значительное количество больших пор, кроме того, они имеют больший средний радиус и меньшее кровяное наполнение по сравнению с соматическими сосудами предсуществующей сети [13]. Вследствие увеличенной проницаемости для макромолекул, а также подавления функции лимфатической системы, в опухоли наблюдается так называемый эффект повышенной проницаемости и удержания, т.е. скопления макромолекул в опухоли, чего не наблюдается в нормальной ткани, что указывает на преимущество макромолекулярных противоопухолевых препаратов [14, 15].



Рис. 9.3: Влияние размера молекулы вещества на его проницаемость через соматические капилляры.

В модели рассматриваются три химических вещества: глюкоза (180Да), VEGF (38-42 кДа) и бевацизумаб (149 кДа). Они существенно отличаются по своим молекулярным массам, и, значит, по размерам и по проницаемостям через капиллярную стенку. При расчете коэффициентов проницаемостей для глюкозы, VEGF и бевацизумаба для определенности мы предполагали, что поры предсуществующих капилляров имеют радиус 5 нм, а фенестрированные, образованные в результате опухолевого ангиогенеза, капилляры отличаются от них тем, что каждая их сотая пора увеличена до 25 нм, при этом их проницаемость равна сумме проницаемостей через поры двух типов. Используя в качестве опорных значений найденные в литературе величины проницаемости через соматические капилляры для глюкозы и некоторых макромолекул [9, 16], мы получили значения интересующих нас проницаемостей. Оказалось, что проницаемость фенестрированных капилляров по сравнению с предсуществующими для глюкозы увеличивается примерно в полтора раза, в то время как для VEGF она вырастает почти в 40 раз, а для бевацизумаба — почти в 160. Конечно, такая оценка содержит целый ряд допущений и приближений, но для модели она вполне подходит, так как для параметров проницаемости важен порядок величины, а не конкретное значение, которое в реальной жизни будет сильно варьироваться как пространственно, так и в зависимости от типа опухоли, возраста пациента и других факторов.

#### 9.1.2 Математическая модель

Основным результатом расчетов проницаемостей в предсуществующих и фенестрированных капиллярах стало *решение* о разделении проницаемостей (соответственно, плотностей сетей) в модели на две отдельные переменные. Окончательная математическая модель состоит из 8-ми обыкновенных дифференциальных уравнений и уравнений в частных производных: трех уравнений для плотностей клеток опухоли (делящихся, мигрирующих и мертвых, соответственно  $n_1(r,t)$ ,  $n_2(r,t)$  и m(r,t))

$$\begin{aligned} \frac{\partial n_1}{\partial t} &= Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2 - \frac{\partial (I(x)n_1)}{\partial x}, \\ \frac{\partial n_2}{\partial t} &= D_n \frac{\partial^2 n_2}{\partial x^2} + P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - d_n n_2 - \frac{\partial (I(x)n_2)}{\partial x}, \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= d_n n_2 - \frac{\partial (I(x)m)}{\partial x}, \end{aligned}$$
(9.1)  
$$\begin{aligned} P_1(S) &= k_1 exp(-k_2S), \quad P_2(S) &= k_3(1 - \tanh[(S_{crit} - S)\epsilon]), \\ I(x) &= D_n \frac{\partial n_2}{\partial x} + \int_0^x [Bn_1 - H(n_1 + n_2)(1 - n_t)]dr; \end{aligned}$$

двух уравнений на плотности предсуществующей — *EC* и фенестрированной — *FC*, образованной в результате опухолевого ангиогенеза, капиллярных сетей

$$\frac{\partial EC}{\partial t} = -ln_t EC,$$

$$\frac{\partial FC}{\partial t} = \frac{RV}{V + V^*} (EC + FC) \left(1 - \frac{EC + FC}{EC_{max}}\right) - ln_t FC,$$
(9.2)

трех уравнений для описания концентраций ключевых химических веществ в модели (S — глюкозы, основного метаболита; V — VEGF, медиатора ангиогенеза; A бевацизумаба, антиангиогенного препарата).

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t} &= D_S \frac{\partial^2 S}{\partial x^2} + Q_{S,EC} EC + Q_{S,FC} FC - \\ &- \frac{q_t (n_1 + kn_2)S}{S + S^*} - \frac{q_h (1 - n_t)S}{S + S^*}, \\ \frac{\partial V}{\partial t} &= D_V \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} + p(fn_1 + n_2) - \omega V(EC + FC) - d_V V - \\ &- (k_A A_0) AV - P_{V,EC} EC \cdot V - P_{V,FC} FC \cdot V, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial A}{\partial t} &= D_A \frac{\partial^2 A}{\partial x^2} + P_{A,EC} EC(1 - A) + P_{A,FC} FC(1 - A) - \\ &- d_A A - (k_A V_0) AV. \end{aligned}$$

$$(9.3)$$

Предполагалось, что на левой границе находится центр опухоли, растущей направо — в направлении нормальной ткани с предсуществующей сосудистой сетью. Граничные условия имеют вид

$$\begin{cases}
 n_{1x}(0,t) = 0, \\
 n_{2x}(0,t) = 0, \\
 m_x(0,t) = 0, \\
 EC_x(0,t) = 0, \\
 FC_x(0,t) = 0, \\
 S_x(0,t) = 0, \\
 V_x(0,t) = 0, \\
 A_x(0,t) = 0, \\
 A_x(L,t) = 0.
\end{cases}$$

$$\begin{cases}
 n_1(L,t) = 0, \\
 n_2(L,t) = 0, \\
 m(L,t) = 0, \\
 S(L,t) = 1, \\
 EC(L,t) = 1, \\
 FC(L,t) = 0, \\
 V_x(L,t) = 0, \\
 A_x(L,t) = 0.
\end{cases}$$
(9.4)

В начальный момент времени t = 0 во всей области предполагалось, что S(x,0) = 1, V(x,0) = 0, EC(x,0) = 1, FC(x,0) = 0, A(x,0) = 0,  $n_2(x,0) = m(x,0) = 0$ , небольшая популяция делящихся клеток опухоли находится только возле левой границы области:  $n_1(x,0) = 0.5 - 0.02x^2$  при  $x \le 5$  и  $n_1(x,0) = 0$  при x > 5. Изначально концентрация бевацизумаба в крови  $A_0 = 0$ , и только когда радиус опухоли достигает 2 см,  $A_0$  приобретает постоянное ненулевое значение, что моделирует проведение антиангиогенной терапии.

Модель содержит большое количество параметров, значения которых брались преимущественно из литературных данных из экспериментов *in vitro* и *in vivo*. Недостающие параметры модели подбирались из физиологически обоснованного диапазона так, чтобы воспроизводить известную структуру опухоли в ткани. Для удобства расчетов все параметры были обезразмерены. В качестве нормировочных были выбраны следующие значения для времени —  $t_0 = 1$  час, длины —  $L_0 = 10^{-2}$  см, плотности клеток —  $n_{max} = 10^8$ клеток/мл, концентрации глюкозы —  $S_0 = 1$  мг/мл, концентрации VEGF —  $V_0 = 10^{-13}$  моль/мл. Как уже было сказано, нормальная плотность поверхности предсуществующих капилляров в ткани была принята за единицу  $EC_0 = 1$ . Плотность поверхности новообразованных капилляров нормировалась на ту же величину. Нормировочное значение для концентрации бевацизумаба  $A_0$  варьируется, задавая различные уровни препарата в крови. Более подробно о выборе параметров модели и их значениях можно прочитать в [1, 17].

Система уравнений (9.1)-(9.4) решалась как в одномерной плоской области, так и в сферически симметричном случае. Результаты расчетов в этих случаях совпадали с высокой степенью точности, так как отличия оператора Лапласа в сферически симметричном и плоском случае существенны только для малых радиусов, где в опухоли располагается некроз. Для численного решения системы уравнений (9.1)-(9.4) был использован метод расщепления по физическим процессам. Конвективные уравнения решались методом Лакса-Вендроффа, кинетические уравнения — методом Рунге-Кутты четвертого порядка, а для уравнений диффузии была использована схема Кранка-Николсона.

#### 9.1.3 Результаты и выводы

На этом этапе главной целью нашей работы было исследование влияния концентрации бевацизумаба в крови на скорость роста и структуру опухоли. На Рис. 9.4 представлены профили плотностей клеток опухоли и площади поверхности капилляров, а также концентраций переменных среды в момент «начала терапии». Из рисунка видно, что наша модель правильно воспроизводит структуру опухоли — слой активных клеток на границе и некротическая зона в центре опухоли. При этом внутри опухоли близко к ее границе находится максимум концентрации VEGF, а снаружи, вплотную к опухоли плотность капиллярной сети увеличена за счет новообразованных капилляров, тогда как внутри опухоли капилляры практически отсутствуют.

На Рис. 9.5 продемонстрированы профили переменных модели в случае успешной антиангиогенной терапии бевацизумабом, при котором уровень препарата в крови считается постоянным и равным  $A_0 = 10^{-8}$ моль/л, а на Рис. 9.6 приведены зависимости радиуса опухоли от времени для разных режимов терапии, а также для случая роста опухоли в ее отсутствии. За радиус опухоли условно принималась максимальная координата, для которой суммарная плотность опухолевых клеток



Рис. 9.4: Профили плотностей опухолевых клеток  $n_t$ , активных опухолевых клеток  $n_1 + n_2$ , предсуществующей капиллярной сети EC, суммарной капиллярной сети EC + FC, фактора роста эндотелия сосудов VEGF и концентрации глюкозы S в момент «начала терапии».

n<sub>t</sub> ≥ 0.01. Хорошо видно, что с увеличением A<sub>0</sub> в выбранном диапазоне значений происходит существенное уменьшение скорости роста опухоли и качественное изменение режима ее роста: с конвективного на диффузный.



Рис. 9.5: Профили плотностей опухолевых клеток  $n_t$ , активных опухолевых клеток  $n_1 + n_2$ , предсуществующей капиллярной сети EC, суммарной капиллярной сети EC + FC, фактора роста эндотелия сосудов VEGF и концентраций глюкозы S и препарата A на 3-ий (слева) и 30-ый (справа) день терапии. Концентрация препарата в крови постоянна и равна  $A_0 = 10^{-8}$ моль/л.

В случае поддержания концентрации бевацизумаба в крови на уровне  $A_0 = 10^{-8}$ 



Рис. 9.6: Зависимость радиуса опухоли от времени для различных уровней препарата в крови A<sub>0</sub>.

моль/л на 30-й день в ткани практически не остается несвязанного VEGF, и одновременно рост опухоли переходит от конвективного к диффузному режиму, что обеспечивает максимально возможный противоопухолевый эффект. Дальнейшее увеличение дозировки бевацизумаба ускоряет скорость выведения VEGF из ткани - так, при концентрации бевацизумаба в крови  $A_0 = 10^{-7}$  моль/л уже на 2-й день терапии ангиогенез останавливается, так как суммарное количество VEGF в ткани уменьшается примерно в 150 раз относительно значения в момент «начала терапии». Однако это не приводит к моментальному переходу к диффузному режиму, так как конвективный рост опухоли от 2 до 2.2 см обеспечивается за счет уже существующей на момент «начала терапии» кровеносной сети.

Таким образом, согласно нашей модели, концентрация бевацизумаба в крови  $A_0 = 10^{-8}$  моль/л достаточна для достижения максимального противоопухолевого эффекта антиангиогенной терапии. Между тем, в клинической практике медики назначают онкологическим больным дозы бевацизумаба 5-15 мг на кг массы пациента каждые две-три недели [18]. С учетом низкой скорости распада бевацизумаба и его небольшого кажущегося объема распределения, дозировка не ниже 10 мг/кг, вводимая не реже, чем раз в две недели, обеспечивает концентрацию препарата в крови на уровне  $10^{-6}$  моль/л.

Таким образом наше исследование показало, что дозировка бевацизумаба, достаточная для успешного блокирования ангиогенеза (10<sup>-8</sup> моль/л), фактически на два порядка меньше дозировок, распространенных в медицинской практике (порядка 10<sup>-6</sup> моль/л). Конечно, эти различия могут быть обусловлены необходимостью перекрыть вариабельность физиологических параметров организма пациента (плотность сосудистой сети, ее проницаемость, а также скорость вывода бевацизумаба из крови) и различия в типах опухолей для достижения гарантированного антиангиогенного эффекта. Однако, по нашему мнению, эти отличия не могут повышать дозировку бевацизумаба, необходимую для получения максимального противоопухолевого эффекта, более, чем на порядок. Уже первичное введение сверхвысокой дозы дозы бевацизумаба (10<sup>-6</sup> моль/л) должно обеспечить быстрое (в течение 1-2 дней) связывание всего активного VEGF в тканях, а значит, полное блокирование опухолевого ангиогенеза. Но для поддержания достигнутого эффекта можно использовать в разы меньшие дозировки бевацизумаба. Такой режим введения препарата, не снижая противоопухолевой эффективности терапии, позволит уменьшить негативные эффекты, которые, в частности для случая перфорации кишечника, могут носить летальный характер [19]. Кроме того, такой график введения позволит существенно сократить расходы на проведение терапии с использованием бевацизумаба, курс которой в настоящее время стоит приблизительно на 50 тысяч долларов больше, чем стандартная химиотерапия, в пересчете на одного пациента [20].



Рис. 9.7: Модельное исследование «щадящего» протокола противоопухолевой антиангиогенной терапии для опухоли диаметром 5 см. Частота введения бевацизумаба раз в 2 недели. Количество VEGF, приведенное на графике, получено интегрированием всей области моделирования. Диффузный рост опухоли не учитывался.

Мы провели модельное исследование «щадящего» протокола антиангиогенной терапии, в котором только первое введение бевацизумаба соответствует стандартному введению (15 мг на кг массы пациента), а все последующие дозы меньше в 5 раз. Результаты моделирования, приведенные на Рис. 9.7 и 9.8, показывают, что даже для больших опухолей с диаметром 15 см (что находится на границе физиологически возможных значений для человека) и введением бевацизумаба раз в 3 недели предложенный «щадящего» протокол позволяет успешно блокировать опухолевый ангиогенез и практически останавливать конвективный рост опухоли.



Рис. 9.8: Модельное исследование «щадящего» протокола противоопухолевой антиангиогенной терапии для опухоли диаметром 15 см. Частота введения бевацизумаба раз в 3 недели. Количество VEGF, приведенное на графике, получено интегрированием всей области моделирования. Диффузный рост опухоли не учитывался.

Таким образом, мы считаем целесообразным провести сравнительные клинические исследования стандартного протокола введения бевацизумаба (постоянная стандартная дозировка) и «щадящего» протокола со стандартно высокой первой дозой бевацизумаба и последующими поддерживающими дозами, пониженными в 3-5 раз.

#### 9.2 Валидация модели микроциркуляторного русла

#### 9.2.1 Моделирование структуры микроциркуляторного русла

При выполнении проекта в данном отчетном периоде продолжалась разработка методов построения структурно-анатомической модели микроциркуляторной сети в окрестности опухоли. Структурно-анатомическая настройка модели проводилась на основе параметров из анатомических атласов, литературы по физиологии и исследований с помощью микрокомпьютерной томографии (MKT) [21]. На данном этапе была предложена модификация алгоритма, позволяющая достраивать и интегрировать в существующую микроциркуляторную сеть новообразованные (ангиогенные) сосуды как равномерно по всему объему, так и с учетом пространственного распределения фактора роста сосудов (VEGF) в пространстве.

Валидация модели была проведена путем сравнения численных результатов, полученных с помощью нескольких реализаций модели, соответствующих типичным характеристикам микроциркуляторного русла, и физиологического диапазона этих значений. В качестве одного из основных физиологических критериев принималась равномерность распределения удельной перфузии (отношение интегрального объемного кровотока в элементарном объеме к величине этого объема) для здоровой капиллярной сети, не содержащей новообразования.

Основные геометрические параметры, которые настраивались при построении сети, это объемная плотность сосудов, их длины и диаметры, а также зависимость значений функциональных параметров капилляров от их уровня (удаленности от дренирующих артериол и венул). Распределение длин и диаметров бралось из [21], [22]. На приведенных гистограммах (см. Рис. 9.9) показано распределение, используемое в модели.



Рис. 9.9: Сопоставление количества сосудов определенной длины, заданное в модели. N — количество сосудов.

В структурно-анатомической модели микрососудов корректное распределение длин и расположение сосудов в пространстве достигалось путем применения алгоритма центральных сил (Direct Force Layout) [23]. Под корректным расположением сосудов понимается равномерное распределение их по пространству с дополнительным ограничением, состоящим в сохранении длины протяженных структурных элементов, соответствующих капиллярам. Длина приписывается сосудам первоначально в качестве параметра. Этот алгоритм более подробно был рассмотрен на первом этапе. Диаметр сосуда является назначаемым параметром. Распределение по диаметрам сосудов бралось из [21].

Модель сосудистой сети строилась в два этапа. На первом этапе выполнения алгоритма строилась сеть артериол и венул со случайным равномерным распределением вершин и с заданным, как описано выше, распределением длин и диаметров, приписанных к ребрам сети в качестве параметров. К этой структуре применялась одна из модификаций алгоритма центральных сил раскладки графа, описанных в [23]. В результате распределение геометрических расстояний между вершинами сети (т.е. распределение длин капилляров) приводится в соответствие с рапределением длин, приписанных к ребрам сети в качестве параметров. На втором этапе к этой сети достраивается сеть капилляров таким образом, что из каждой артериолы или венулы выходит от 8 до 10 капиллярных деревьев с разным количеством поколений. Далее артериальные и венозные капилляры соединяются между собой. Концевые элементы деревьев вновь образованных ангиогенных сосудов соединялись с ближайшими соседями. При этом артериальные капилляры соединялись только с венозными и наоборот. Таким образом, артериальные и венозные сети образуют единую сеть сосудов, заполняющую шаровую область, в центре которой в дальнейшем располагается очаг роста опухоли. Предполагается, что вся область снабжается и дренируется только одной артериолой и одной венулой.

#### 9.2.2 Математическая модель кровотока

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 между входом и выходом сети и реологические свойства крови. Для оценки кровотока в построенных капиллярных сетях на данном этапе использовалась упрощенная модель, включающая осредненный закон фильтрации жидкости аналогичного закону Пузаейля для каждого микрососуда

$$Q_k = G_k (P_k^{in} - P_k^{out}) \tag{9.5}$$

и закон сохранения массы для каждой точки стыковки микрососудов

$$\sum_{k} G_k (P_k^{in} - P_k^{out}) = 0. (9.6)$$

Для каждого k-го микрососуда (артериолы, капилляра или венулы) коэффициент  $G_k$  проводимости определяется как

$$G_k = \frac{\pi R_k^4}{8\mu_k L_k},\tag{9.7}$$

где  $Q_k$  — объемный поток крови через сосуд,  $P_k^{in}$  — давление на входе в сосуд,  $P_k^{out}$  — давление на выходе из сосуда,  $R_k$  — диаметр сосуда,  $L_k$  — длина сосуда,  $\mu$  —

вязкость крови в сосуде. На входе и выходе сети задавались давления в соответствии с физиологическими значениями для микрососудов рассматриваемого размера.

Данная модель является приближенной и не учитывает такие существенные факторы, как зависимость коэффициента вязкости в микрососуде от показателя гематокрита (концентрация эритроцитов), зависящего в данном случае от размеров (диаметра) сосуда и объемного потока в нем. Модель, учитывающая эти факторы, была нами разработана на первом этапе и будет использоваться в дальнейшем. Использование упрощенной модели на данном этапе обусловлено необходимостью проведения быстрой вычислительной оценки кровотока в больших сетях (порядка 10 – 100 тыс. сосудов), позволяющих получить значение объемной плотности сосудов, близкое к физиологической, на пространственных масштабах порядка 1 см, характерных для анализа роста опухоли.

#### 9.2.3 Исследование на равномерность удельной перфузии

Здоровая капиллярная сеть (не содержащая новообразованных сосудов) должна обеспечивать равномерную перфузию каждого элементарного объема ткани. Для проверки воспроизводимости этого физиологического факта нашей моделью и валидации разработанного нами алгоритма генерации участка микрососудостого русла, а также для определения границ применимости этого алгоритма, мы рассмотрим шаровую область, заполненную микрососудистыми сетями с различным количеством сосудов. Для каждой случайной реализации проводился расчет объемного кровотока в каждом сосуде сети с помощью модели описанной в п. 9.2.2. Шаровая область разбивалась на заданное количество шаровых слоев с одинаковым расстоянием между внутренней и внешней сферическими поверхностями как показано на Рис. 9.10. Таким образом, внешний радиус шарового слоя *n* определяется как

$$r_n = (R/N)n, \tag{9.8}$$

где *n* — номер шарового слоя, *R* — радиус области, *N* — число элементов разбиения области. Для каждого шарового слоя определялась величина удельной перфузии. Под удельной перфузией понималось отношение суммарного объемного кровотока во всех микрососудах, попавших в рассматриваемый шаровой слой к объему этого шарового слоя). Аналогично определялась удельная перфузия в центральной шаровой области (область, соответствующая *n* = 1 на Рис. 9.10).



Рис. 9.10: Разбиение области расчета на шаровые слои, Roбл — радиус расчетной области,  $r_i$  — внешний радиус шарового слоя, N — число элементов разбиения области.

Анализ удельной перфузии проводился для двух шаровых областей с диаметрами 0.8 см и 1.3 см. В каждом случае рассматривалось заполнение области тремя вариантами микрососудистых сетей, состоящих из 40 тыс., 80 тыс. и 160 тыс. микрососудов соответственно. Таким образом, расчет удельной перфузии рассматриваемого объема проводился в условиях близких к физиологической плотности сосудов составляющей для человека приблизительно 200 тыс. микрососудов на 1 см<sup>3</sup>.

Результаты моделирования представлены на Рис. 9.11 и 9.12. Рассматривается величина относительной удельной перфузии, определяемая соотношением

$$\bar{Q}_i = \frac{Q_i/V_i}{Q_1/V_1},$$
(9.9)

где  $Q_i$  — интегральный поток в i-ом шаровом слое,  $V_i$  — объем i-го шарового слоя.

Для здоровой сети микрососудистого русла однородной ткани величина  $\bar{Q}_i$  должна быть постоянной величиной и не зависеть от выбранного объема для осреднения. Из Рис. 9.11 и 9.12 следует, что при недостатоной объемной плотности микрососудистого русла удельная перфузия не является постоянной. С повышением объемной плотности микрососудов кривые относительной удельной перфузии приближаются к теоретическому пределу ( $\bar{Q}_i = 1, i = 1, \ldots, N$ ). При этом в случае ткани с меньшим диаметром (0.8 см) максимальная объемная плотность достигает более высокого значения. Соответственно, среди рассмотренных случаев физиологически корректное (с точки зрения равномерности распределения удельной перфузии в области) поведение системы достигается в случае области с диаметром 0.8 см с количеством микрососудов 160 тыс. (кривая С на Рис. 9.11). Величина  $Q_1/V_1$  в (9.9) выбрана в качестве референтного значения для вычисления относительных величин, поскольку поток на участках микрососудистой сети, близких к поверхности области, вычисляется с достаточно большой погрешностью, особенно при невысокой объемной плотности микрососудистого русла. Это связано с тем, что реальная микрососудистая сеть выходит за пределы рассматриваемой области и связана с соседними регионами. Таким образом, притоки из соседних регионов не учитываются в данном подходе. Однако из Рис. 9.11 и 9.12 видно, что при объемной плотности микрососудов близкой к физиологическим значениям, ошибка вычисления потоков на границе области становится не значительной.



Рис. 9.11: Диаметр области 0.8 см. Q — относительная удельная перфузия, n — номер шарового слоя. А — 40 тыс. сосудов, В — 80 тыс. сосудов, С — 160 тыс. сосудов).



Рис. 9.12: Диаметр области 1.3 см. Q — относительная удельная перфузия, п — номер шарового слоя. А — 40 тыс. сосудов, В — 80 тыс. сосудов, С — 160 тыс. сосудов).

# 9.3 Сопряжение модели микрососудистой сети и модели роста опухоли

Основной задачей данного этапа являлось осуществление интеграции структурноанатомической модели микроциркуляторной сети с моделью роста опухоли. Блоксхема взаимодействия моделей представлена на Рис. 9.13. Модель роста опухоли позволяет среди прочих параметров рассчитывать концентрацию VEGF в области непораженной ткани, окружающей опухоль. Распределение концентрации VEGF позволяет сделать вывод о вероятности появления новых (ангиогенных) сосудов (см. Рис. 9.14). На основе этого распределения структура микрососудистой сети обновляется и производится перерасчет объемного кровотока в окрестности области роста опухоли. Распределение объемного кровотока в окрестности области объему (см. Рис. 9.15) из-за наличия новообразованных сосудов и асоциированного с ними локального повышения эффективной проницаемости. Оно позволяет сделать вывод об изменении притока питательных веществ, потребляемых опухолью (глюкоза и кислород). С учетом этого модель опухоли позволяет произвести расчет нового распределения VEGF и описанный выше цикл повторяется.



Рис. 9.13: Схема мультимодельного обмена данными

Соотношение между предсуществующими и новообразованными капиллярами определяется величиной

$$P = 1 + \frac{N_{ang}}{N_{nat}},\tag{9.10}$$

где  $N_{nat}$  — количество капилляров в здоровой сети,  $N_{ang}$  — количество капилляров новообразованных под воздействием выделенного VEGF. Также используется величина

$$FC = P - 1.$$
 (9.11)

На Рис. 9.14 приведены результаты расчетов распределения новообразованных капилляров в зависимости от расстояния до центра опухоли на различных стадиях



Рис. 9.14: Распределение новообразованных капилляров в зависимости от расстояния до центра опухоли. Стадии роста опухоли: А — 6 день, В — 11 день, С — 16 день, D — 21 день, Е — 26 день.

ее роста. Пиковое значение сдвигается от центра опухоли в соответствии с увеличением ее радиуса. В соответствии с этими распределениями проводилось обновление структуры модели микроциркуляторного русла. Результаты расчетов удельной перфузии для соответствующих стадий привдены на Рис. 9.15. Из Рис. 9.15 видно, что максимумы удельной перфузии смещаются вместе с максимумами VEGF и, соответственно, вместе с максимумами распределения новообразованных капилляров. Это обусловлено локальным повышением эффективной проницаемости для кровотока в областях ангиогенной активности.



Рис. 9.15: Зависимость удельной перфузии от расстояния до центра опухоли (осреднение по шаровым слоям по Рис. 9.10). Стадии роста опухоли: А — 6 день, В — 11 день, С — 16 день, D — 21 день, Е — 26 день.

Локальное повышение эффективной проницаемости микроциркуляторной сети в связи с ангиогенной активностью приводит также и к повышению проницаемости всего рассматриваемого макроучастка. В силу физиологических особенностей системы перепад давления между питающей рассматриваемый участок микроциркуляции артериолой и дренирующей венулой остается постоянным в широком диапазоне эффективной проницаемости, поскольку он определятся внешними по отношению к данному участку гемодинамическими условиями и свойствами окружающей ткани. Следовательно, интегральный кровоток через рассматриваемую область возрастает.

Важной характеристикой, необходимой для дальнейшего развития модели роста опухоли с учетом ангиогенеза, является функция, задающая связь между плотностью капиллярной сети и объемным притоком в нее крови. Эта зависимость позволяет включить в модель второй ключевой метаболит — кислород. Поступление кислорода в ткань зависит не от удельной площади поверхности капиллярной сети, а от суммарного числа эритроцитов, отдающих кислород в ткань, что линейно связано с интегральным объемным кровотоком. На графике 9.16 приведен пример такой зависимости, полученной с помощью разработанной нами модели для сети, заполняющей объем ткани диаметром 0.5 см.



Рис. 9.16: Объемный кровоток (мм<sup>3</sup>/сек) во входной артериоле, питающей область, в зависимости от количества новообразованных капилляров.

Плотность микроциркуляторной сети менялась за счет равномерного добавления по объему разного числа новообразованных капилляров. Из Рис. 9.10 следует, что двухкратное увеличение плотности капиллярной сети приводит к увеличению кровотока в ней лишь на 25%. Это свидетельствует о том, что опухолевый ангиогенез оказывает более выраженное влияние на приток глюкозы, чем на приток кислорода. Это соответствует экспериментальным данным о преимущественном анаэробном расщеплении глюкозы (гликолизе) в опухолевых клетках.

#### 9.4 Выводы

Результаты расчетов кровотока в окрестности растущей опухоли с помощью модели микроциркуляции позволяют учесть увеличение кровотока, обусловненного опухолевым ангиогенезом. Это позволяет производить расчет изменения притока кислорода в опухоль и окружающую её ткань. Таким образом, становится возможным расширить модель роста опухоли за счет включения в нее второго ключевого субстрата — кислорода. Это имеет важное прикладное значение для моделирования комплексной противоопухолевой терапии, так как позволяет описывать действие цитотоксических препаратов, чувствительных к метаболическим процессам в опухолевой клетке. Данный вопрос будет более подробно исследоваться в ходе дальнейшего выполнения проекта.

В результате математического моделирования роста опухоли с учетом ангиогенеза было показано, что он ускоряет рост только малоинвазивных опухолей, тогда как для диффузных, высокоинвазивных опухолей ангиогенез не влияет на скорость их роста в ткани. Это означает, что использование антиангиогенных препаратов неэффективно при противоопухолевой терапии высоко инвазивных (диффузных) опухолей. Кроме того, при детальном моделировании противоопухолевой антиангиогенной монотерапии бевацизумабом был предложен «щадящий» протокол введения, в котором только первая дозировка стандартно высокая, а все последующие могут быть уменьшены в 3-5 раз. Мы понимаем, что для использования предложенного «щадящего» протокола в лечебной практике необходимо провести доклинические (короткие) и клинические испытания. Однако, обладая той же противоопухолевой эффективностью, что и стандартный протокол введения бевацизумаба, «щадящий» протокол имеет два существенных преимущества. Первое, существенно снижаются негативные эффекты полного блокирования ангиогенеза во всем организме (особенно тяжелые для желудка). Второе, существенно сокращаются расходы на лечение, так как стандартный протокол в пересчете на одного пациента стоит до 50 тыс. долларов США, а «щадящий» будет дешевле в 3-5 раз.

## Литература

- Kolobov A. V., Kuznetsov M.B. Investigation of the effects of angiogenesis on tumor growth using a mathematical model // Biophysics. — 2015. — Vol. 60, no. 3. — Pp. 449–456.
- [2] Evaluating the impact of bevacizumab maintenance therapy on overall survival in advanced non-small-cell lung cancer / G. Dranitsaris, N. Beegle, A. Ravelo et al. // *Clinical lung cancer.* - 2013. - Vol. 14, no. 2. - Pp. 120-127.
- [3] A phase II study of bevacizumab plus erlotinib for gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer / A.H. Ko, A.P. Venook, E.K. Bergsland et al. // Cancer chemotherapy and pharmacology. - 2010. - Vol. 66, no. 6. - Pp. 1051-1057.
- [4] Bevacizumab in Japanese patients with malignant glioma: from basic research to clinical trial / S. Takano, E. Ishikawa, K. Nakai et al. // OncoTargets and therapy. 2014. Vol. 7. P. 1551.
- [5] Камкин А.Г., Каменский А.А. Фундаментальная и клиническая физиология // М.: Академия. — 2004. — Рр. 521–551.
- [6] Завъялов А.В., Смирнов В.М. Нормальная физиология. 2009.
- [7] Levick J.R. An introduction to cardiovascular physiology. Butterworth-Heinemann, 2013.
- [8] Renkin E.M. Filtration, diffusion, and molecular sieving through porous cellulose membranes // The Journal of general physiology. — 1954. — Vol. 38, no. 2. — Pp. 225-243.
- [9] Renkin E.M. Multiple pathways of capillary permeability. // Circulation research.
   1977. Vol. 41, no. 6. Pp. 735–743.
- [10] Landis E.M., Pappenheimer J.R. Exchange of substances through the capillary walls // Handbook of physiology. - 1963. - Vol. 2, no. 2. - Pp. 961-1034.
- [11] Renkin E.M., Curry F.E. Transport of water and solutes across capillary endothelium // Membrane transport in biology. - 1979. - Vol. 4. - Pp. 1-45.

- [12] Grotte G. Passage of dextran molecules across the blood-lymph barrier // Acta chirurgica Scandinavica. Supplementum. - 1956. - Vol. 211. - P. 1.
- [13] Morphological aspects of tumor angiogenesis and microcirculation / M.A. Konerding, C. Van Ackern, E. Fait et al. // Blood perfusion and microenvironment of human tumors. Berlin: Springer-Verlag. — 1998. — Pp. 5–17.
- [14] Greish K. Enhanced permeability and retention of macromolecular drugs in solid tumors: a royal gate for targeted anticancer nanomedicines // Journal of drug targeting. - 2007. - Vol. 15, no. 7-8. - Pp. 457-464.
- [15] Vascular permeability enhancement in solid tumor: various factors, mechanisms involved and its implications / H. Maeda, J. Fang, T. Inutsuka, Y. Kitamoto // International immunopharmacology. - 2003. - Vol. 3, no. 3. - Pp. 319-328.
- [16] Clough G., Smaje L.H. Exchange area and surface properties of the microvasculature of the rabbit submandibular gland following duct ligation. // The Journal of physiology. - 1984. - Vol. 354, no. 1. - Pp. 445-456.
- [17] Kolobov A. V., Gubernov V. V., Kuznetsov M.B. The study of antitumor efficacy of bevacizumab antiangiogenic therapy using a mathematical mode // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. — 2015. — Vol. 30, no. 5. — Pp. 289–297.
- [18] Bevacizumab: A dose review / A.T. Falk, J. Barrière, E. François, Ph. Follana // Critical reviews in oncology/hematology. - 2015. - Vol. 94, no. 3. - Pp. 311-322.
- [19] Phase II study of bevacizumab in patients with platinum-resistant ovarian cancer or peritoneal serous cancer / S.A. Cannistra, U.A. Matulonis, R.T. Penson et al. // Journal of Clinical Oncology. - 2007. - Vol. 25, no. 33. - Pp. 5180-5186.
- [20] Bevacizumab in recurrent, persistent, or advanced stage carcinoma of the cervix: Is it cost-effective? / N.T. Phippen, Ch.A. Leath, L.J. Havrilesky, J.C. Barnett // *Gynecologic oncology.* - 2015. - Vol. 136, no. 1. - Pp. 43-47.
- [21] A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions / S.K. Stamatelos, E. Kim, A.P. Pathak, A.S. Popel // Microvascular research. 2014. Vol. 91. Pp. 8-21.
- [22] Su S. W., Catherall M., Payne S. The influence of network structure on the transport of blood in the human cerebral microvasculature // Microcirculation. 2012. Vol. 19, no. 2. Pp. 175–187.
[23] Algorithmic basis for pathway visualization / S. Simakov, I. Ispolatov, S. Maslov, A. Nikitin // Pathway analysis for drug discovery: computational infrastructure and applications / Ed. by A. Yuryev. — Wiley, 2008. — Pp. 67–102.

# Задача 10

Проведение обзорного исследования современной литературы по процессам лимфоангиогенеза и транспортным свойствам лимфатической системы. Разработка начальных версий моделей миграционных и транспортрых процессов в лимфатической системе, включая лимфатические узлы.

## 10.1 Моделирование транспортных процессов в лимфатической системе

Лимфатическая система (ЛС) является важной компонентой сосудистой системы организма человека, опосредующей рециркуляцию порядка 2 литров жидкости в сутки. ЛС состоит из сети сходящихся сосудов, которые переносят избыток жидкости, белков и продуктов метаболизма клеток из тканей в кровеносную систему. Несмотря на принципиальную значимость ЛС для замыкания процессов транспорта в сосудистой системе организма, работы, связанные с математическим моделированием ЛС, практически отсутствуют. Единственным исключением является модель N.P. Reddy [1], опубликованная около сорока лет назад. Исчерпывающий обзор текущего состояния исследований в области моделирования лимфатической системы представлен в недавней публикации 2012 г. [2]. Следует выделить работы 2015 года в этой области, которые исчерпывают все значимые результаты в этом направлении [3–5].

Моделирование ЛС связано с построением и решением следующих моделей и задач:

- 1. модель динамики межклеточной жидкости;
- 2. модель лимфатического сосуда;
- 3. механизм проталкивания лимфы в лимфатической системе;
- 4. уравнения, описывающие течение лимфы в сосуде;

- 5. сетевая модель лимфатических сосудов и органов;
- 6. совместная модель описания давления и течения в сети сосудов;
- 7. модели лимфоидных органов (лимфатические узлы, селезенка, тимус и др.).

Существуют отдельные работы по исследованию процессов 1-6. Однако, к настоящему моменту отсутствуют анатомически корректные модели лимфоидных органов. Одной из первых математических моделей следует считать работу [6], в которой была построена упрощенная модель лимфатического узла (ЛУ). Лимфатические узлы являются наиболее многочисленным блоком иммунной системы, в котором происходит мониторинг чужеродных антигенов и развитие иммунных реакций. В организме человека имеется порядка 500 ЛУ.

Открытым вопросом для реализации моделей динамики лимфы в ЛС является определение транспортных свойств ЛУ, таких как, гидравлическая проводимость, характеристики клеточных структур как пористых сред, сопряжение с кровеносной сосудистой системой ЛУ. С учетом изложенных выше аргументов, в центре исследований по проекту в 2015 году были две задачи — построение анатомически корректной геометрической модели лимфатического узла [7] и исследование движения лимфы в транспортной системе ЛУ — сети фибробластных ретикулярных клеток (ФРК) в рамках упрощающих предположений. Применение современных технологий высокоразрешающей флуоресцентной микроскопии и антител для иммуногистохимической визуализации структур и клеток лимфоидных органов открыло новые возможности в построении анатомически корректных геометрических моделей ЛУ.

## 10.2 Вычислительная модель структуры лимфатического узла

## 10.2.1 Модель сети фибробластых ретикулярных клеток

Построение модели [7, 8] включает в себя выполнение следующих этапов:

- 1. Генерация дерева сети ФРК согласно статистическим данным.
- 2. Построение воксельной модели, аппроксимирующей дерево из п.1 с учетом диаметра каналов. На данном этапе в модели возникают циклы и новые узлы, полученные в местах соприкасания каналов.
- 3. Отсечение элементов модели, пересекающихся с другими элементами лимфатического узла (ЛУ).

- 4. Отсечение элементов модели, отделившихся в п.3 от основной массы сети.
- 5. Преобразование воксельной модели к твердотельной.
- 6. Сглаживание поверхности модели и экспорт.

### Построение первичного дерева

Первый узел размещается в точке с координатами (0,0,0), после чего от него производится поуровневое (level to level) построение дерева согласно статистическим данным о ветвлении сети ФРК и длинах ее каналов, как показано на Рис. 10.1: Для каждого узла гарантируется разнонаправленность его ветвей путем вычисле-



Рис. 10.1: Построение первичного дерева сети фибробластных ретикулярных клеток

ния длины вектора суммы их направляющих и сравнения ее с допустимым отклонением от нулевого вектора. Кроме того, на данном этапе алгоритм гарантирует расстояние больше или равное фиксированному между узлами дерева.

### Воксельная аппроксимация

Каждая ветвь дерева разбивается на множество кусков, длина которых не превышает размер вокселя (который, в свою очередь, определяет подробность итоговой модели). Затем для ветви выполняется операция аппроксимации с учетом радиуса (в модель заносятся все воксели, центры которых были определены как находящиеся от ветви на расстоянии не более, чем радиус канала), см. Рис. 10.2.



Рис. 10.2: Воксельная аппроксимация сети фибробластных ретикулярных клеток

## Отсечение элементов, пересекающихся с другими фрагментами модели ЛУ

Для данной операции все модели фрагментов лимфатического узла преобразуются в воксельные путем, аналогичным аппроксимации дерева сети ФРК. Отличие заключается в том, что каждый треугольник аппроксимируемой модели преобразуется в набор точек, расстояние между которыми не превышает размера вокселя, с последующим поиском ближайшего вокселя и удалением его в случае принадлежности сети ФРК.

## Отсечение элементов модели, отделившихся от основной массы сети

Для отсечения вокселей, отделившихся от основной массы сети ФРК, из точки (0,0,0) выполняется построение графа связности вокселей. Все не вошедшие в него элементы удаляются.

## Преобразование воксельной модели к твердотельной

Воксельная модель преобразуется к твердотельной путем аппроксимации внешних граней полигональной сеткой с последующей идентификацией и устранением повторяющихся вершин.

## Сглаживание поверхности модели

Поверхность твердотельной модели сглаживается путем итерационного смещения вершин к точкам, вычисляемым как среднее арифметическое вершины и всех ее соседей, что позволяет получить объект, изображенный на Рис. 10.3



Рис. 10.3: Сглаживание твердотельной модели сети фибробластных ретикулярных клеток

## 10.2.2 Твердотельная модель макроструктур ЛУ

При моделировании трехмерной структуры лимфатического узла использовалось обобщенное построение его макроэлементов. Он представляется совокупностью компонент: субкапсулярный синус, В-клеточные фолликулы, сеть фибробластных ретикулярных клеток, система высокоэндотелиальных венул, медуллярная область.

## Субкапсулярный синус

Субкапсулярный синус представляет из себя полую оболочку лимфатического узла, внутри которой протекает лимфатическая жидкость. От внутренней части субкапсулярного синуса отходят трабекулярные синусы. Это отдельные каналы, по которым жидкость просачивается внутрь лимфатического узла. Алгоритм построения субкапсулярного синуса лимфатического узла был создан с учетом того, что ЛУ не является объектом с идеальной границей. Для создания неоднородности на внутренней и внешней поверхности субкапсулярного синуса к объекту применяется специальный алгоритм триангуляции области с заданным коэффициентом шума. Зашумление координат поверхности используется для того, чтобы сделать внешний вид субкапсулярного синуса более похожим на реальные данные визуализации. Алгоритм заключается в том, что координаты каждой вершины сдвигаются случайным образом по одной из осей координат: X, Y, Z. Для распределения случайной величины использовано нормальное распределение с нулевым средним и стандартным отклонением возмущения по координатам, равным 1.6 мкм. При помощи такой реализации создается реалистичная аппроксимация формы субкапсулярного синуса, как показано на Рис. 10.4.



Рис. 10.4: Внутренняя поверхность субкапсулярного синуса

## В-клеточный фолликул

Следующим моделируемым объектом является В-клеточный фолликул. Ключевые размеры фолликулов были реконструированы с помощью данных по срезу лимфатического узла. Общий алгоритм:

- на плоскости расставляем опорные точки, используя данные поверхности изображения В-клеточного фолликула;
- 2. сплайнами аппроксимируем последовательность точек двумерного среза;
- 3. путем вращения полученного контура создаем трехмерную область;
- 4. триангулируем полученную область.

Для того, чтобы улучшить разрешение геометрической модели В-клеточного фолликула используется сплайн-интерполяция.

## Высокоэндотелиальные венулы

Одним из элементов обобщенной модели лимфатического узла, который был существенно упрощен при построении, является система кровеносных сосудов в ЛУ [9]. Контуры кровеносных сосудов и высокоэндотелиальных венул в лимфатическом узле аппроксимируются на основе кусочно-линейных функций [10]. После формирования траектории сосудов задается их радиус и осуществляется триангуляция соответствующих объектов. В данной модели расположение кровеносных сосудов и высокоэндотелиальных венул было выбрано таким образом, чтобы они проходили между В-клеточными фолликулами, воспроизводя основной контур кровообращения в лимфатическом органе.

### Медуллярная область

Медуллярная область моделируется как набор вытянутых отростков, распространяющихся в Т-клеточной зоне. Центральная ось каждого отростка представляет собой кусочно-линейную функцию пространственных координат. Изначально брались несколько векторов, ориентированных под разными углами и создавалась ломанная траектория для объекта. Далее, с максимальным радиусом в 14 µм траектория преобразовывалась в трехмерный объект.

Результирующая сеточная модель геометрии лимфатического узла показана на Рис. 10.5.



Рис. 10.5: Тетраэдральная сеточная аппроксимация геометрической модели лимфатического узла

## 10.3 Гидравлическая проводимость сети ФРК

Сеть фибробластных ретикулярных клеток формирует систему кондуитов, в которых перемещается лимфа между субкапсулярным синусом, местом поступления лимфы в ЛУ через афферентный лимфатический сосуд, и медуллярными синусами, перед выходом через эфферентные сосуды. Влияние топологии сети на гидравличекую проводимость внутренней области ЛУ является важной, но неисследованной задачей. Совместно с зарубежными коллегами (College of Engineering of the Swansea University (UK): Dr. Igor Sazonov и Dr. Raoul Van Loon) нами реализуется исследование вопроса о гидравлической проводимости сети кондуитов. С помощью разработанного нами алгоритма генерируется сеть со статистически заданными характеристиками длин ребер и степеней вершин, как показано на Рис. 10.6, а) и b), соответственно. Зарубежные коллеги оценивают такие характеристики как суммарное сопротивление сети и распределение потока по сегментам сети.



Рис. 10.6: Граф сети кондуитов образованных 1000 фибробластных ретикулярных клеток и распределение степеней вершин и длин связей

На данном этапе были проведены начальные исследования структуры и общих характеристик тока жидкости через сеть сосудов (кондуитов), аппроксимируемых цилиндрами с жесткими стенками, с заданной топологией сети. Для нее исследуется задача о распределении потока жидкости в сегментах в ситуации, когда жидкость поступает через входные каналы на левой границе области и выходит на правой границе. Для расчетов используются уравнение Пуазейля и закон сохранения массы в области ветвления.

Пример графа сети кондуитов, состоящей из 10<sup>4</sup> вершин показан на Рис. 10.6, с). Для данного варианта сети оценка относительной величины гидравлического сопротивления имеет величину порядка 0.054. Расчет гистограммы распределения объемного тока жидкости по сегментам сети ФРК приведен на Рис. 10.6, d). Получено, что это распределение носит треугольный характер, причем оно сохраняется и для сетей большего размера, например 10<sup>4</sup> и 10<sup>5</sup> вершин, т.е является робастным по отношению к размеру сети.

В целом, проведенные исследования заложили основу для решенеия задачи о моделировании транспортных процессов в лимфатическом узле и интеграции лимфатических узлов в глобальную модель циркуляции лимфы в организме человека.

# Литература

- Reddy N.P., Krouskop T.A., Newell P.H. Jr. A computer model of the lymphatic system // Computers in Biology and Medicine. - 1977. - Vol. 7, no. 1. - Pp. 181-197.
- [2] Margaris K.P., Black R.A. Modelling the lymphatic system: challenges and opportunities // Journal of the Royal Society: Interface. — 2012. — Vol. 9, no. 1. — Pp. 601-612.
- [3] Image based modelling of fluid flow through lymph nodes / L.J. Cooper, B. Ganapathisubramani, G.F. Clough, T. Roose // Proceeding of the 4th International Conferences ob Coputational and Mathematical Biomedical Engineering. — 2015. — Vol. 1. — Pp. 452–455.
- [4] Modeling lymph flow and fluid exchange with blood vessels in lymph nodes / M. Jafarnejad, M.C. Woodruff, D.C. Zawieja et al. // Lymphatic Research and Biology. - 2015. - Pp. 1-40.
- [5] Heppell C., Roose T., Richardson G. A model for interstitial drainage through a sliding lymphatic valve // Bulletin of mathematical biology. — 2015. — Vol. 77, no. 6. — Pp. 1101–1131.
- [6] Reaction-diffusion modelling of interferon distribution in secondary lymphoid organs / G. Bocharov, A. Danilov, Yu. Vassilevski et al. // Mathematical Modelling of Natural Phenomena. - 2011. - Vol. 6, no. 7. - Pp. 13-26.
- [7] Computational Approach to 3D Modeling of Lymph Node Geometry / A. Kislitsyn,
   R. Savinkov, G. Bocharov et al. // Computation. 2015. Vol. 62, no. 3. —
   Pp. 222–234.
- [8] Modelling the FRC network of lymph node / G. Bocharov, A. Kislitsyn, R. Savinkov et al. // IEEE Conference Proceedings. — 2015, 2 pages, in press.
- [9] Global lymphoid tissue remodeling during a viral infection is orchestrated by a B cell-lymphotoxin-dependent pathway / V. Kumar, E. Scandella, R. Danuser et al. // Blood. 2010. Vol. 115, no. 23. Pp. 4725-4733.

[10] Peters J. Efficient one-sided linearization of spline geometry. — Addison-Wesley, 2004. — Vol. A of Mathematics of Surfaces.

# Задача 11

Моделирование воздействия экстремальных ударных нагрузок на церебральные и коронарные сосуды при травмах. Разработка биокомпозитной модели стенок сосудов различных типов.

## 11.1 Введение

Экспериментальное изучение некоторых протекающих в организме механических процессов, в особенности патологических, нередко является затруднительным. При решении задач, возникающих в промышленности, возможно проведение большого количества экспериментов с различными постановками и, в некоторых случаях, непосредственное наблюдение за процессами - скоростные камеры, заглубленные датчики давления и т.д. Однако при решении задач, возникающих в медицине, исследователь может видеть только конечный результат столкновения и крайне ограничен в наборе постановок. Также, зачастую бывает сложно установить обстоятельства, при которых произошла травма. Примерами таких задач могут служить феномен «противоудара» при черепно-мозговой травме, процесс повреждения мениска в коленном суставе, механизмы воздействия на сердце при сильном ударе по грудной клетке.

При разработке надежных математических моделей функционирования различных органов возникает ряд проблем. Наиболее сложной из них является экспериментальная верификация расчетных данных, так как соответствующие клинические данные сложно найти в открытой печати. Нередко остается открытым вопрос о нахождении достоверных механических характеристик биологических тканей, особенно в случае использования сложных реологических моделей: например, наследственных моделей вязкости или анизотропных моделей упругости. Еще одной проблемой является выявление степени влияния индивидуальных различий на достоверность результатов моделирования. Во всех работах, посвященных численному моделированию биологических процессов, эти задачи находят какое-либо решение, но каждая из них требует отдельного исследования.

Численное решение задач о воздействии ударной нагрузки на череп и грудную клетку человека может позволить исследовать механизмы формирования областей разрушения и повреждения тканей, а также выявить наиболее существенные факторы, влияющие на размер этих областей для различных тканей и при различных постановках задачи. Особый интерес представляют крупные сосуды, так как сложная неоднородная анизотропная структура их стенок может приводить к повреждениям даже при сравнительно слабых нагрузках. При этом такие повреждения сложно диагностировать сразу, но они могуть приводить к серьезным отложенным последствиям. Волновые процессы, протекающие в тканях человеческого организма при столкновении с ударником или твердой поверхностью, определяют картину повреждения этих тканей. Темой данной работы является численное моделирование динамического воздействия на сосуды черепа и грудной клетки человека. При столкновении происходит распространение упругих волн в теле, и, в силу сложного внутреннего строения биологических тканей, итоговые области максимальных нагрузок формируются в результате интерференции прямых волн, а также отражённых и преломлённых на внешних границах и поверхностях раздела сред. Полученные результаты - зависимость нагрузки на стенки сосудов от времени - могут быть также использованы при моделировании кровотока.

Применение сеточно-характеристического метода позволяет корректно моделировать волновые процессы, происходящие в деформируемом твердом теле - в том числе, процессы преломления и отражения упругих волн на границах и контактах сложной формы. Сеточно-характеристический метод подробно описан в [1] и [2], его верификация на различных механических задачах - в работах [3], [4], [5], [6], [7]

## 11.2 Математическая модель и численный метод

## 11.2.1 Математическая модель

Для математического моделирования волновых процессов в деформируемом твёрдом теле в приближении упругих малых деформаций и линейной упругости используется система динамических уравнений (уравнения движения и реологические соотношения) [8], [9]:

$$\rho \dot{v}_i = \nabla_j \sigma_{ij} + f_i$$
 (уравнения движения)  
 $\dot{\sigma}_{ij} = q_{ijkl} \dot{\varepsilon}_{kl} + F_{ij}$  (реологические соотношения). (11.1)

Здесь  $\rho$  – плотность среды,  $v_i$  – компоненты скорости смещения,  $\sigma_{ij}$ ,  $\varepsilon_{ij}$  – компоненты тензоров напряжений и деформаций,  $\nabla_j$  – ковариантная производная по *j*-й координате,  $f_i$  – массовые силы, действующие на единицу объёма,  $F_{ij}$  – правая часть, используемая, например, для описания диссипации в моделях с учётом вязкости. В случае малых деформаций тензор скоростей деформаций  $e_{ij} = \dot{\varepsilon}_{ij}$  выражается через компоненты скорости смещения линейным образом:

$$e_{ij} = \frac{1}{2} (\nabla_j v_i + \nabla_i v_j). \tag{11.2}$$

Вид компонент тензора 4-го порядка q<sub>ijkl</sub> и правой части F<sub>ij</sub> определяется реологией среды.

Для замыкания системы уравнений (11.1) её необходимо дополнить уравнением состояния, определяющим зависимость плотности от напряжений:

$$\rho = \rho_0 e^{\frac{p}{K}},\tag{11.3}$$

где  $p = -\frac{1}{3} \sum \sigma_{kk}$  – давление,  $K = \lambda + \frac{2}{3}\mu$  – коэффициент всестороннего сжатия,  $\lambda$  и  $\mu$  – параметры Ламе. Параметры Ламе зависят от материала и связаны с модулем продольной упругости и коэффициентом Пуассона следующим образом:

$$\lambda = \frac{E\nu}{(1+\nu)(1-2\nu)}, 
\mu = G = \frac{E}{2(1+\nu)}.$$
(11.4)

Здесь E – модуль продольной упругости,  $\nu$  – коэффициент Пуассона, G – модуль сдвига. В простейшем случае линейной упругости  $q_{ijkl} = \lambda \delta_{ij} \delta_{kl} + \mu (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk})$  и  $F_{ij} = 0$ . Тогда в приближении малых деформаций и в отсутствии внешних сил в трехмерном пространстве и декартовых координатах уравнения (11.1) принимают

вид

$$\frac{\partial v_x}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left( \frac{\partial \sigma_{xx}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{xy}}{\partial y} + \frac{\partial \sigma_{xz}}{\partial z} \right) 
\frac{\partial v_y}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left( \frac{\partial \sigma_{xy}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{yy}}{\partial y} + \frac{\partial \sigma_{yz}}{\partial z} \right) 
\frac{\partial v_z}{\partial t} = \frac{1}{\rho} \left( \frac{\partial \sigma_{xz}}{\partial x} + \frac{\partial \sigma_{yy}}{\partial y} + \frac{\partial \sigma_{zz}}{\partial z} \right) 
\frac{\partial \sigma_{xx}}{\partial t} = \left( \lambda + 2\mu \right) \frac{\partial v_x}{\partial x} + \lambda \frac{\partial v_y}{\partial y} + \lambda \frac{\partial v_z}{\partial z} 
\frac{\partial \sigma_{xy}}{\partial t} = \mu \left( \frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_y}{\partial x} \right) 
\frac{\partial \sigma_{xz}}{\partial t} = \mu \left( \frac{\partial v_x}{\partial x} + \frac{\partial v_z}{\partial x} \right) 
\frac{\partial \sigma_{yy}}{\partial t} = \lambda \frac{\partial v_x}{\partial x} + \left( \lambda + 2\mu \right) \frac{\partial v_y}{\partial y} + \lambda \frac{\partial v_z}{\partial z} 
\frac{\partial \sigma_{yz}}{\partial t} = \mu \left( \frac{\partial v_z}{\partial y} + \frac{\partial v_y}{\partial z} \right) 
\frac{\partial \sigma_{zz}}{\partial t} = \lambda \frac{\partial v_x}{\partial x} + \lambda \frac{\partial v_y}{\partial y} + \left( \lambda + 2\mu \right) \frac{\partial v_z}{\partial z}.$$
(11.5)

Очевидно, что уравнения (11.5) можно переписать в матричной форме:

$$\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \mathbf{A}_x \frac{\partial \vec{u}}{\partial x} + \mathbf{A}_y \frac{\partial \vec{u}}{\partial y} + \mathbf{A}_z \frac{\partial \vec{u}}{\partial z} = 0.$$
(11.6)

Здесь  $\vec{u} = \{v_x, v_y, v_z, \sigma_{xx}, \sigma_{yy}, \sigma_{zz}, \sigma_{xy}, \sigma_{xz}, \sigma_{yz}\}^T$  – вектор искомых функций, x, y, z – независимые пространственные переменные, t – время.

Аналогично можно записать более общую систему (11.1) в виде:

$$\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \mathbf{A}_x \frac{\partial \vec{u}}{\partial x} + \mathbf{A}_y \frac{\partial \vec{u}}{\partial y} + \mathbf{A}_z \frac{\partial \vec{u}}{\partial z} = \vec{f}.$$
 (11.7)

Здесь  $\vec{f}$  – вектор правых частей, размерность которого равна размерности исходной системы, а выражения для компонент зависят от реологии среды. Точный вид матриц  $\mathbf{A}_x$ ,  $\mathbf{A}_y$ ,  $\mathbf{A}_z$  также зависит от реологии среды.

Для линейно упругого тела тензор  $q_{ijkl}$  и правая часть  $F_{ij}$  в (11.1) принимают следующий вид:

$$q_{ijkl} = \lambda \delta_{ij} \delta_{kl} + \mu (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}),$$
  

$$F_{ij} = 0.$$
(11.8)

В этом соотношении  $\lambda$  и  $\mu$  – параметры Ламе,  $\delta_{ij}$  – символ Кронекера.

Для линейно упругого тела матрицы  $\mathbf{A}_x$ ,  $\mathbf{A}_y$ ,  $\mathbf{A}_z$  в (11.7) принимают следующий вид:

Для вязко-упругого тела при использовании модели Максвелла тензор  $q_{ijkl}$  и правая часть  $F_{ij}$  в (11.1) принимают следующий вид:

$$q_{ijkl} = \lambda \delta_{ij} \delta_{kl} + \mu (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}),$$
  

$$F_{ij} = -\frac{\sigma_{ij}}{\tau_0}.$$
(11.9)

В этом соотношении  $\lambda$  и  $\mu$  – параметры Ламе,  $\delta_{ij}$  – символ Кронекера,  $\tau_0$  – время релаксации.

Для вязко-упругого тела матрицы  $\mathbf{A}_x$ ,  $\mathbf{A}_y$ ,  $\mathbf{A}_z$  в (11.7) принимают вид, полностью совпадающий со случаем линейно упругого тела. Отличия присутствуют только в правой части уравнений, в которой для вязко-упругого тела возникают члены, отвечающие за диссипацию.

Рассмотрим матрицу общего вида:

$$\mathbf{A}_q = q_x \mathbf{A}_x + q_y \mathbf{A}_y + q_z \mathbf{A}_z, \tag{11.10}$$

где  $\mathbf{A}_q$  – обобщенный вид матрицы, возникающей при переходе в новую систему координат,  $q_x$  – производные базисных векторов нового базиса по старому базису. В случае, когда оба базиса ортонормированные,

$$q_x^2 + q_y^2 + q_z^2 = 1. (11.11)$$

В случае линейной упругости получаем следующий вид обобщенной матрицы  $A_q$  (с точностью до знака):

$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\rho}q_x & \frac{1}{\rho}q_y & \frac{1}{\rho}q_z & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\rho}q_x & 0 & \frac{1}{\rho}q_y & \frac{1}{\rho}q_z & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\rho}q_x & 0 & \frac{1}{\rho}q_y & \frac{1}{\rho}q_z \\ (\lambda + 2\mu)q_x & \lambda q_y & \lambda q_z & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu q_y & \mu q_x & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu q_z & 0 & \mu q_x & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \lambda q_x & (\lambda + 2\mu)q_y & \lambda q_z & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \mu q_z & \mu q_y & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \lambda q_x & \lambda q_y & (\lambda + 2\mu)q_z & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \end{pmatrix}$$
(11.12)

Полученная матрица имеет следующую структуру:

$$-\mathbf{A}_{q} = \begin{pmatrix} 0 & \mathbf{B} \\ \mathbf{C} & 0 \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{B} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\rho}q_{x} & \frac{1}{\rho}q_{y} & \frac{1}{\rho}q_{z} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\rho}q_{x} & 0 & \frac{1}{\rho}q_{y} & \frac{1}{\rho}q_{z} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\rho}q_{x} & 0 & \frac{1}{\rho}q_{y} & \frac{1}{\rho}q_{z} \end{pmatrix},$$

$$\mathbf{C} = \begin{pmatrix} (\lambda + 2\mu)q_{x} & \lambda q_{y} & \lambda q_{z} \\ \mu q_{y} & \mu q_{x} & 0 \\ \mu q_{z} & 0 & \mu q_{x} \\ \lambda q_{x} & (\lambda + 2\mu)q_{y} & \lambda q_{z} \\ 0 & \mu q_{z} & \mu q_{y} \\ \lambda q_{x} & \lambda q_{y} & (\lambda + 2\mu)q_{z} \end{pmatrix}.$$
(11.13)

При нахождении собственных значений и векторов по методу Челнокова [2] задача сводится к нахождению их для матрицы  $\mathbf{C}^T \mathbf{B}^T$ , которая имеет следующий вид:

$$\frac{1}{\rho} \begin{pmatrix} (\lambda+2\mu)q_x^2 + \mu q_y^2 + \mu q_z^2 & (\lambda+\mu)q_x q_y & (\lambda+\mu)q_x q_z \\ (\lambda+\mu)q_x q_y & \mu q_x^2 + (\lambda+2\mu)q_y^2 + \mu q_z^2 & (\lambda+\mu)q_y q_z \\ (\lambda+\mu)q_x q_z & (\lambda+\mu)q_y q_z & \mu q_x^2 + \mu q_y^2 + (\lambda+2\mu)q_z^2 \end{pmatrix}.$$
(11.14)

Собственные числа имеют вид:

$$\begin{pmatrix} \lambda_1 \\ \lambda_2 \\ \lambda_3 \end{pmatrix} = \frac{1}{\rho} (q_x^2 + q_y^2 + q_z^2) \begin{pmatrix} (\lambda + 2\mu) \\ \mu \\ \mu \end{pmatrix}.$$
 (11.15)

Таким образом, при смене базиса собственные числа  $\lambda_i$  меняются в  $q_x^2 + q_y^2 + q_z^2$  раз. Если оба базиса ортонормированные, то соотношение (11.11) выполняется и собственные числа не меняются при смене базиса. В случае же перехода в неортонормированный базис собственные числа могут меняться в широком диапазоне.

От  $\lambda_i$  напрямую зависит, какие точки на предыдущем шаге по времени будут нужны для реконструкции решения на новом временном слое. Чем больше значения  $\lambda_i$ , тем больше угол наклона характеристики. При увеличении  $\lambda_i$  следует ожидать уменьшения допустимого шага по времени (при использовании курантовского ограничения на шаг  $\lambda \tau/h \leq 1$ ), либо (при попытке сохранить шаг по времени неизменным) еще более неприятных последствий, таких как появление непредусмотренных характеристик, выводящих за пределы расчетной области.

## 11.2.2 Численный метод

Перед тем, как перейти к исследованию полной задачи (11.7) в трёхмерной постановке, рассмотрим одномерное уравнение вида

$$\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \mathbf{A} \frac{\partial \vec{u}}{\partial x} = 0. \tag{11.16}$$

## Решение одномерной задачи

Если матрица **A** имеет полный набор вещественных собственных значений, то такое уравнение называется гиперболическим, и его решения соответствуют процессам, которые носят волновой характер. Спектральное исследование матриц  $\mathbf{A}_x$ ,  $\mathbf{A}_y$ ,  $\mathbf{A}_z$  проведено в [2], где показано, что для них существует полный набор собственных значений и собственных векторов.

В этом случае для любой из матриц  $\mathbf{A}_x$ ,  $\mathbf{A}_y$ ,  $\mathbf{A}_z$  существует разложение:

$$\mathbf{A} = \mathbf{\Omega}^{-1} \mathbf{\Lambda} \mathbf{\Omega}, \tag{11.17}$$

где  $\Omega$  – матрица, строки которой  $\vec{\omega}_i^T$  являются собственными для матрицы  $\mathbf{A}$  и удовлетворяют соотношениям

$$\vec{\omega}_i^T \mathbf{A} = \lambda_i \vec{\omega}_i^T \tag{11.18}$$

или, что то же самое, транспонированные строки  $\Omega$  являются собственными векторами для матрицы  $\mathbf{A}^T$ 

$$\mathbf{A}^T \vec{\omega}_i = \lambda_i \vec{\omega}_i. \tag{11.19}$$

Здесь  $\Lambda = diag\{\lambda_i\}$  – диагональная матрица соответствующих собственных значений.

Домножив уравнение (11.16) слева на  $\Omega$ , получаем уравнение

$$\frac{\partial \mathbf{\Omega} \vec{u}}{\partial t} + \Lambda \frac{\partial \mathbf{\Omega} \vec{u}}{\partial x} = 0, \qquad (11.20)$$

которое после перехода к инвариантам Римана  $\vec{v} = \Omega \vec{u}$  приобретает вид

$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \Lambda \frac{\partial \vec{v}}{\partial x} = 0 \tag{11.21}$$

и тем самым распадается на *n* одномерных уравнений вида

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} + \lambda_i \frac{\partial v_i}{\partial x} = 0. \tag{11.22}$$

Таким образом, решение уравнения (11.16) представляется в виде суммы плоских волн, движущихся со скоростями  $\lambda_i$ .

### Сеточно-характеристический метод

После перехода к инвариантам Римана получено 9 независимых уравнений переноса вида (11.22). Рассмотрим уравнение такого вида подробнее. Вдоль характеристических кривых Г, таких что

$$\frac{dx}{dt} = \lambda, \tag{11.23}$$

уравнение (11.22) принимает вид

$$\frac{dv_i}{dt} = 0. \tag{11.24}$$

Таким образом, значения инвариантов Римана переносятся с временного слоя *n* на временной слой *n* + 1 вдоль характеристических кривых Г. При этом очевидно, что значения  $\lambda_i$  будут разные в зависимости от вида матрицы **A**, который определяется используемыми реологическими соотношениями.

Алгоритм поиска значений исходных переменных  $\vec{u}$  в некоторой точке  $x_m^{n+1}$  на новом временном слое состоит в следующем. Сначала для матрицы **A** необходимо найти собственные числа  $\lambda_i$ , которые определяют наклон характеристик (11.23), выпущенных из точки  $x_m^{n+1}$ . После этого для каждой характеристики  $\Gamma_i$  можно определить точку  $x_{i*}^n$  пересечения с временным слоем n.

В точке  $x_{i*}^n$  тем или иным способом определяются значения переменных  $\vec{u}_{i*}^n$ . Способы реконструкции могут быть различными, в данной работе используется интерполяция по сеточному шаблону на предыдущем временном слое (подробнее см.ниже). По найденным значениям  $\vec{u}_{i*}^n$  вычисляется *i*-ый инвариант Римана  $v_{i*}^n$  в точке  $x_{i*}^n$ . Значение инварианта вдоль  $\Gamma_i$  будет перенесено в точку  $x_m^{n+1}$  на новом временном слое:

$$v_{im}^{n+1} = v_{i*}^n. (11.25)$$

После того, как в точке  $x_m^{n+1}$  описанным образом найдены все 9 инвариантов Римана, можно найти в ней исходные переменные  $\vec{u}$ . Так как по определению  $\vec{v} = \Omega \vec{u}$ , то

$$\vec{u}_m^{n+1} = \mathbf{\Omega}^{-1} \vec{v}_*^n, \tag{11.26}$$

где  $\vec{v}_*^n$  – вектор, составленный из значений  $v_{i*}^n$ , подсчитанных в соответствующих точках на временном слое *n*. Как описано выше, точки, из которых берутся разные компоненты этого вектора, различны.

#### Схема с расщеплением по направлениям

Система (11.7) позволяет построить схему для решения трёхмерной задачи, если построены и исследованы одномерные схемы для задач:

$$\frac{\partial \vec{u}}{\partial t} + \mathbf{A}_{\xi_j} \frac{\partial \vec{u}}{\partial \xi_j} = 0. \tag{11.27}$$

Такой подход называется расщеплением по направлениям и был предложен Р.П. Федоренко ([10]). Идея метода решения исходной задачи состоит в замене исходной системы уравнений (11.7) одномерными системами – тремя в случае отсутствия в исходной системе правой части и четырьмя, если правая часть имеется:

$$\frac{\partial}{\partial t}\vec{u} + \mathbf{A}_x \frac{\partial}{\partial x}\vec{u} = 0, \qquad (11.28)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\vec{u} + \mathbf{A}_y \frac{\partial}{\partial y}\vec{u} = 0, \qquad (11.29)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\vec{u} + \mathbf{A}_z \frac{\partial}{\partial z}\vec{u} = 0, \qquad (11.30)$$

$$\frac{\partial}{\partial t}\vec{u} = \vec{f}.$$
(11.31)

Обозначим  $F(\mathbf{A}_{\xi_1}, \mathbf{A}_{\xi_2}, \mathbf{A}_{\xi_3}, \vec{f})$  оператор перехода между временными слоями n и n+1, а  $F_j(\mathbf{A}_{\xi_j}), j = 1..3$  и  $F_j(\vec{f}), j = 4$  – оператор, соответствующий *j*-ому уравнению в расщеплённой системе.

Необходимо сконструировать оператор *F* из операторов *F<sub>j</sub>*, *j* = 1..4, обеспечив при этом аппроксимацию и устойчивость итоговой схемы, а также приемлемую вычислительную сложность алгоритма при его реализации.

Как разобрано выше, для каждой одномерной задачи существует ограничение на шаг по времени

$$\tau_j \le \frac{\min(h)}{\max(|\lambda_j|)},\tag{11.32}$$

где min(h) – минимальная высота тетраэдра в сетке, а max( $|\lambda_j|$ ) – максимальное по модулю собственное число матрицы  $\mathbf{A}_{\xi_j}$ . Теоретически, в этом соотношении можно заменить min(h) на min( $h_j$ ) – минимальное расстояние в направлении j-ой оси координат от узла сетки до точки пересечения с ближайшей гранью соседнего тетраэдра. Это расстояние может быть несколько больше, чем абсолютный минимум высоты по сетке min(h), и за счет этого обеспечивать несколько больший допустимый шаг по времени. Однако, на практике в силу случайной ориентации как тетраэдров сетки, так и координатных осей, потенциальное преимущество мало и не стоит того, чтобы усложнять алгоритм расчёта как логически из-за добавления новых элементов, так и вычислительно из-за необходимости постоянно определять новые точки пересечения.

При выполнении условия на  $\tau_j$  схема, соответствующая оператору  $F_j$ , устойчива и имеет свой порядок аппроксимации по времени и пространству для одномерной задачи. Для обеспечения второго порядка аппроксимации итоговой схемы необходимо перемножить операторы  $F_j$ 

$$F(\mathbf{A}_{\xi_1}, \mathbf{A}_{\xi_2}, \mathbf{A}_{\xi_3}, \vec{f}) = F_1(\mathbf{A}_{\xi_1})F_2(\mathbf{A}_{\xi_2})F_3(\mathbf{A}_{\xi_3}).$$
(11.33)

С точки зрения реализации это означает, что сначала к значениям на временном слое *n* применяется первый оператор, потом к результату действия первого оператора – второй, к результату второго – третий. Значения, полученные после применения всех операторов, являются значениями на новом временном слое *n* + 1:

$$\vec{u}' = F_1(\mathbf{A}_{\xi_1})\vec{u}^n,$$
  
$$\vec{u}'' = F_2(\mathbf{A}_{\xi_2})\vec{u}',$$
  
$$\vec{u}^{n+1} = F_3(\mathbf{A}_{\xi_3})\vec{u}''.$$
 (11.34)

Допустимый шаг по времени определяется минимальным допустимым шагом по времени для схем  $F_i$ :

$$\tau = \min_{j}(\tau_j) = \min_{j}\left(\frac{\min(h)}{\max(|\lambda_j|)}\right) = \frac{\min(h)}{\max_{j}\max(|\lambda_j|)}.$$
(11.35)

Таким образом, расщепление данного вида обеспечивает второй порядок аппроксимации и не приводит к уменьшению допустимого шага по времени. Однако, если использовать схему в виде (11.33), то очевидным образом возникает несимметрия решения, так как направления координатных осей перестают быть равноправными.

Метод симметризации схемы достаточно очевиден – необходимо использовать не одно произведение операторов, которое порождает выделенные направления, а усреднять все возможные перестановки операторов  $F_j$ :

$$F(\mathbf{A}_{\xi_1}, \mathbf{A}_{\xi_2}, \mathbf{A}_{\xi_3}, \vec{f}) = \frac{1}{6} \sum_{i \neq j \neq k} F_i(\mathbf{A}_{\xi_i}) F_j(\mathbf{A}_{\xi_j}) F_k(\mathbf{A}_{\xi_k}).$$
(11.36)

Альтернативным способом симметризации схемы (11.33) является случайный выбор

базиса. В этом случае схема расщепления обеспечивает второй порядок аппроксимации многомерной задачи и возможность использовать большое значение  $\tau$ . Случайный выбор базиса обеспечивает отсутствие выделенных направлений и симметричность решения. За счет этого на каждом временном шаге требуется вычислять только три оператора  $F_i$ .

#### Метод на неструктурированных сетках

Идея сеточно-характеристического метода на неструктурированных сетках также основана на переносе инвариантов Римана вдоль направления характеристик [11]. В ходе расчёта для каждой характеристики, выпущенной из точки на новом временном слое, по углу наклона λ и шагу по времени τ определяется ячейка сетки на старом временном слое, в который попала данная характеристика. Простейшей формой ячейки неструктурированной сетки для двумерной постановки является треугольник, а для трёхмерной – тетраэдр.

После того, как определена ячейка, в которую попала характеристика, необходимо восстановить значение в точке пересечения характеристики со старым временным слоем. Для этого используется интерполяция значений в нужной точке по рассматриваемой ячейке, соответствующие формулы для интерполяций первого и второго порядка приведены в [12].

Гибридная схема на неструктурированной сетке строится принципиально так же, как для структурированной [10]. Используются две опорные схемы – разобранные выше схемы с интерполяцией первого и второго порядка. В зависимости от локальной гладкости численного решения происходит переключение между схемами – на гладких участках используется схема второго порядка, в области разрывов происходит переключение на схему первого порядка.

## Расчёт граничных узлов

Описанный метод подходит для расчёта внутренних узлов сетки, т.е. только в том случае, если все характеристики, выпущенные из узла, не выводит за пределы области интегрирования. В случае, когда узел находится на границе расчётной области, применяется иной подход для решения задачи. Рассматриваемая система уравнений в граничных узлах области интегрирования имеет ровно три [2] выводящие характеристики. Поэтому для корректной постановки задачи требуется задание граничных условий для каждого внешнего узла сетки в количестве, равном числу выводящих характеристик. В данной работе используется ряд граничных условий.

Свободная граница:

$$\sigma_{\tau} = \sigma_n = 0. \tag{11.37}$$

Здесь  $\sigma_n$  и  $\sigma_{\tau}$  – нормальное и тангенциальное напряжение в граничной точке. Заданная внешняя сила:

$$\sigma_{\tau} = \sigma_{\tau 0},$$
  
$$\sigma_{n} = \sigma_{n 0}.$$
 (11.38)

Здесь  $\sigma_{n0}$  и  $\sigma_{\tau 0}$  – заданные извне нормальное и тангенциальное напряжение в граничной точке.

Заданная скорость границы:

$$\vec{v} = \vec{v_0}.$$
 (11.39)

Здесь  $\vec{v_0}$  – заданный извне вектор скорости в точке границы.

#### Расчёт контактных узлов

Расчёт контактной границы между двумя телами в целом аналогичен расчёту границы тела. Однако, в точке контакта присутствуют два узла – по одному из каждого контактирующего тела. В каждом из них 6 уравнений исходной системы корректны, а 3 несовместны, так как соответствуют выводящим характеристикам. Кроме того, так как тела контактируют, для значений функции в двух рассматриваемых узлах есть уравнения связей. Уравнения связей должны задавать 6 условий, чтобы компенсировать 3 несовместные уравнения в каждом узле.

В результате получается система из 18 уравнений (6 у каждого узла и 6 уравнений связей) с 18 неизвестными (по 9 в каждом узле). Решая эту систему, получаем согласованные значения функции в обоих контактирующих узлах.

Уравнения связей могут быть различными, задавая различные условия контакта. В данной работе используется ряд контактных условий.

Скольжение тел друг относительно друга:

$$v_n = \tilde{v}_n,$$
  

$$\sigma_n = \tilde{\sigma}_n,$$
  

$$\sigma_\tau = \tilde{\sigma}_\tau = 0.$$
(11.40)

Здесь  $\sigma_n$  и  $\sigma_{\tau}$  – нормальное и тангенциальное напряжение в граничной точке. Символы с чертой относятся к первому телу, без черты – ко второму.

Слипание тел:

$$v_n = \tilde{v}_n,$$
  

$$v_\tau = \tilde{v}_\tau.$$
(11.41)

## 11.3 Удар по грудной клетке

Одной из механических задач, представляющих интерес для медицины, является изучение ударного воздействия на грудную клетку человека. Большая часть работ, посвященная данному вопросу, описывает процессы, происходящие при столкновении с массивным ударником, имеющим сравнительно низкую скорость, и проводится в рамках изучения последствий транспортных аварий. При этом слабо исследованным остается вопрос о столкновении с легким ударником на высокой скорости например, удар спортивного снаряда или пули, выпущенной из травматического оружия. Механические процессы и критерии повреждения в данном случае отличаются от тех, которые применяются при исследованиях последствий автомобильных аварий ([13], [14]). Например, согласно [14], одинаковые повреждения тканей скелета в случае быстрого легкого ударника наблюдались при существенно более слабом сжатии. Непосредственной корелляции степени повреждения тканей при этих двух постановках задачи на данный момент не выявлено. Таким образом, необходима разработка новых критериев оценки повреждений. В особенности это актуально при разработке новых средств защиты грудной клетки - бронежилетов, хоккейных нагрудников и т.д.

Характерными типами травм при транспортных авариях являются механические повреждения крупных сосудов грудной клетки, в том числе аорты. Разрыв аорты является второй по частоте причиной смерти, сразу после черепно-мозговых травм [15]. Согласно клиническим данным, чаще всего разрыв происходит в области перемычки с левой подключичной артерией ([16], [17], [18]), хотя риску подвергается вся верхняя часть аорты, располагающаяся в грудной клетке. Травмы сосудов, не приводящие к разрыву их стенок, сложно диагностировать, так как они не вызывают характерных и очевидных симптомов, но они повышают риск возникновения других болезней сосудов [19]. Для снижения риска летального исхода требуется быстрая диагностика повреждения сосудов.

В данной работе исследуется зависимость поведения тканей крупных сосудов грудной клетки при ударном воздействии. Точные клинические данные, по которым можно судить о количественной достоверности полученных результатов, весьма ограничены ([14], [13], [20]). Таким образом, математическое моделирование может предоставить информацию об оценке рисков возникновения областей повреждения тканей и их локации, но не может дать точного прогноза.

## 11.3.1 Постановка задачи

Для моделирования был выбран фрагмент человеческого тела выше диафрагмы и ниже шеи. Все органы выбранного фрагмента моделировались как отдельные упругие тела. В каждом органе была взята расчетная неструктурированная тетраэдральная сетка [21], [22]. Все контакты рассчитывались с условием полного слипания. Все границы, кроме области удара – свободная поверхность (силы, действующие на поверхность, равны нулю); область удара – зависимость давления от времени. В таблице 11.1 приведены использованные реологические параметры материалов.

При моделировании волновой картины в упругих телах необходимо особым образом учитывать контакт их с жидкостью - в случае человеческого организма, с кровью внутри сосудов.

Одним из способов является осреднение характеристик сосуда и крови и расчет их как одного тела. Такой подход позволяет использовать более грубую сетку и снижает объем необходимых вычислений, однако осреднение свойств приводит к потере всех эффектов на границе упругого тела с жидкостью. Это может изменить конечную картину повреждения тканей не только количественно, но и качественно.

Вторым способом является моделирование крови как отдельного упругого тела с параметром материала  $\mu$ , близким к нулю. Такое приближение позволяет с высокой точностью моделировать поведение контакта между жидкостью и твердым телом с точки зрения волновой картины, обеспечивая корректное воспроизведение всех механических процессов в данной области. Минусом такого подхода является необходимость моделировать стенку сосуда как отдельное тело, что требует измельчения сетки в данной области и существенно увеличивает количество расчетных узлов. Для того, чтобы выяснить применимость первого способа для дальнейших исследований, в данной работе рассматривались две модели аорты - сплошная и заполненная кровью.

Ткань	$ ho,\kappa$ г/м $^3$	$\lambda$ , M $\Pi$ a	$\mu$ , MПa
Жировая ткань	1000	$1.02\mathrm{e}{+00}$	7.5e-01
Мышцы	1000	$3.07\mathrm{e}{+00}$	$2.05\mathrm{e}{+00}$
Кости	1000	$7.86\mathrm{e}{+02}$	$1.18\mathrm{e}{+03}$
Легкие	600	2.86e-02	7.14e-04
Диафрагма	1000	$5.77\mathrm{e}{+00}$	$3.85\mathrm{e}{+00}$
Печень	1200	2.43e-01	6.07 e-02
Трахея	2000	$1.43\mathrm{e}{+01}$	$3.57\mathrm{e}{+00}$
Пищевод	1200	$7.14\mathrm{e}{+00}$	$1.79\mathrm{e}{+00}$
Сердце	1000	2.39e-01	5.96e-02
Кровь	1000	2.39e-01	5.00e-04
Артерии (20 лет)	1000	$6.0\mathrm{e}{+}00$	1.6e-01
Вены (20 лет)	1000	$1.6\mathrm{e}{+}01$	3.5e-01
Артерии (40 лет)	1000	$9.2\mathrm{e}{+00}$	1.9e-01
Вены (40 лет)	1000	$3.3\mathrm{e}{+01}$	6.7e-01
Артерии (60 лет)	1000	$1.9\mathrm{e}{+}01$	3.9e-01
Вены (60 лет)	1000	$5.6\mathrm{e}{+01}$	$1.1\mathrm{e}{+00}$

ТАБЛИЦА 11.1: Механические характеристики материалов

Необходимо отметить, что при измерении прочностных свойств материалов (особенно биологических тканей) зачастую проводятся измерения только для случая статической нагрузки. При этом пороги разрушения и параметры материалов для динамики и статики могут отличаться в несколько раз. Применение порогов для статики при моделировании динамического разрушения может существенно завысить размер получаемой области разрушения. Способов надежно оценить динамическую прочность по имеющимся данным статической прочности не существует.

В работе [23] описывается эксперимент по измерению прочностных свойств сосудов, и приведены результаты измерения для образцов от пациентов различного возраста. Проводились измерения продольной и поперечной прочности для статического и динамического случаев. По результатам исследования можно видеть, что динамическая прочность в 2-3 раза выше, чем статическая.

Для моделирования повреждения использовался критерий для растягивающего напряжения, количественные параметры (таблица 11.2) были взяты по данным работы [23], где приводятся значения для продольной и поперечной прочности при испытаниях на растяжение.

Удар моделировался заданием граничного условия внешней силы на прямоугольном участке поверхности. Рассматривалась энергия удара 8.0 кДж - из тех соображений, что данная энергия соответствует выстрелу из боевого оружия, энергия которого

Прочность, МПа	20 лет	40 лет	60 лет
Продольная	7.0	4.5	2.8
Поперечная	3.0	2.8	2.4

ТАБЛИЦА 11.2: Динамическая прочность сосудов при испытании на растяжение

была распределена бронежилетом по площади и времени. Для данной энергии последствия удара для разных групп людей могут значительно отличаться.

Общий вид расчетной области, обозначения осей и области удара приведены на Рис. 11.1.



Рис. 11.1: Вид расчетной области с обозначением осей и точки приложения удара.

## 11.3.2 Результаты численного эксперимента

В результате численных экспериментов были получены картины распределения компонент вектора скоростей и тензора напряжений на узлах расчетной сетки для трех различных возрастов. Помимо этого, были получены распределения максимальных за все время расчета напряжений сжатия, растяжения, сдвига и нормы девиатора тензора напряжения.

На Рис. 11.2 показана характерная волновая картина – зависимость распределения модуля скорости от времени. Можно видеть, что упругие волны распространяются гораздо медленнее в легких, чем в остальных тканях. Волны от точки соударения успевают обежать корпус, проинтерферировать и рассеяться к тому времени, как волна, идущая через легкие, достигнет их тыльной стороны. Ткань легких рассеивает и ослабляет ударную нагрузку на сердце и крупные сосуды грудной клетки.

На Рис. 11.3 приведено сравнение растягивающих напряжений, возникающих на аорте, при использовании различных моделей аорты. Наличие жидкости «разгружает» стенку аорты, и напряжения на ней становятся меньше. Таким образом, при моделировании сосудов применение осредненных моделей, не учитывающих наличие в сосуде крови, не является обоснованным. В дальнейшем рассматривалась только модель полой аорты, заполненной кровью.



Рис. 11.2: Модуль скорости для удара с энергией 8 кДж в различные моменты времени (18 мкс, 3.6 мс, 7.2 мс, 10.8 мс, 14.4 мс, 18 мс) для возраста 25 лет. Сверху – разрез в плоскости YZ, снизу – ХҮ.



Рис. 11.3: Сравнение моделей аорты, напряжения растяжения, возраст 60 лет. Слева - модель сплошной аорты (вид с двух сторон), справа - полой аорты, заполненной кровью (вид с двух сторон).

На Рис. 11.4 изображена аорта, цветом отображены максимальные по времени напряжение сжатия, модуль девиатора, сдвиг и растягивающее напряжение. При наличии экспериментальных данных по значениям порогов разрушения материала стенки аорты можно получить области ее повреждения по различным критериям. В дальнейшем рассматривались критерий по растяжению, так как для него, главным образом, проводятся натурные испытания, и критерий по модулю девиатора (критерий Мизеса), так как он наиболее корректно описывает механику разрушения тканей человеческого тела.

В расчете наблюдаются области повышенного напряжения на концах моделируемого участка аорты (Рис. 11.3). При этом, согласно клиническим данным, большая часть повреждений наблюдается возле перешейка аорты. Наличие подобных областей в расчете объясняется тремя факторами. Первый из них – в обеих использованных моделях на этих участках отсутствует кровь (Рис. 11.5). Второй фактор – наличие свободной границы на нижней поверхности. Возле нее возникает поверхностная волна высокой амплитуды, которую можно видеть на Рис. 11.2 (верхний ряд). Третий фактор – протяженный контакт с позвоночником в этой области. Ударная нагрузка



Рис. 11.4: Максимальные по времени напряжение сжатия, модуль девиатора, сдвиг и растягивающее напряжение на аорте. Верхний ряд – вид спереди, нижний – вид сзади. Возраст 40 лет.

распространяется по костям на порядки быстрее, чем по мягким тканям, и сравнительно слабо размывается вязкостью, вызывая повреждения окружающих тканей. На Рис. 11.6 можно видеть, что в верхнем сечении контакт аорты с позвоночником менее протяженный, чем в нижнем, где и наблюдаются более высокие напряжения. В дальнейшем рассматривался только перешеек аорты.

На Рис. 11.7 и 11.8 можно видеть зависимость максимальных напряжений от возраста. Изменение упругих характеристик материала в связи с возрастом приводит к повышению напряжений, возникающих на сосудах, при ударе с одной и той же энергией.

Номер участка	20 лет, кПа	40 лет, кПа	60 лет, кПа
1	68.4	82.5	92.5
2	61.4	82.9	105.9
3	57.7	82.4	115.5
4	62.7	83.4	99.1
5	27.9	45.4	62.5
6	35.2	52.1	66.2
7	29.8	45.1	57.2
Продольная прочность	7000	4500	2800
Поперечная прочность	3000	2800	2400

Таблица 11.3: Зависимость напряжений от возраста на выбранных участках аорты



Рис. 11.5: Расчетные сетки для модели полой аорты. Слева – стенка аорты, справа – кровь, в середине – совмещенное изображение.



Рис. 11.6: Геометрия расчетной области для аорты и костной ткани. Слева – общий вид с обозначенными сечениями, посередине – нижнее сечение, справа – верхнее сечение.

Рассмотрим эту зависимость более подробно. На Рис. 11.9 обозначены участки, на которых наблюдаются повышенные напряжения. В таблице 11.3 сведены напряжения, возникающие на этих участках, для разных возрастов и пороги разрушения по критерию растяжения. Можно видеть, что напряжения, возникающие в аорте при ударе с энергией 8 кДж, не превышают значения порогов прочности. Однако даже меньшие напряжения могут приводить к повреждению тканей - микроразрывам,



Рис. 11.7: Перешеек аорты. Зависимость максимальных напряжений растяжения от возраста. Слева – 20 лет, посередине – 40 лет, справа – 60 лет. Верхний ряд вид спереди, нижний - вид сзади.

расслоениям стенки аорты и повреждению прилегающих связок. При этом травма аорты, несмотря на тяжесть ее повреждения, может не сопровождаться яркими клиническими проявлениями. Исход этой травмы непредсказуем и неблагоприятен, поэтому ранняя диагностика имеет большое значение. Согласно полученным результатам, чем старше человек, тем более востребовано проведение такой ранней диагностики.

## 11.4 Удар по черепной коробке

В данном разделе рассматривается задача о численном моделировании сеточнохарактеристическим методом механических процессов, протекающих в системе черепмозг при различных динамических воздействиях. Эта задача является актуальной с точки зрения выяснения механизмов воздействия ударной нагрузки на церебральные сосуды при различных типах нагружения.



Рис. 11.8: Перешеек аорты. Зависимость максимального модуля девиатора от возраста. Слева – 20 лет, посередине – 40 лет, справа – 60 лет. Верхний ряд - вид спереди, нижний - вид сзади.

Из нейрохирургической практики известно, что области поражения мозга при черепно-мозговой травме не всегда совпадают с областями, прилежащими к месту удара [11]. Примером этому является известный феномен «противоудара» – при ударе затылком область поражения мозга локализуется в лобной части головы человека.

На сегодняшний день не существует теории, которая предложила бы механизм повреждения мозга и церебральных сосудов при ЧМТ и давала бы исчерпывающее объяснение всем фактам из клинической практики. Наиболее распространенными и успешными являются две теории — механическая и кавитационная.

Механическая теория объясняет возникновение зон поражения в области «противоудара» кинематикой костных пластинок. Согласно этой теории в момент удара пластинчатая кость в области крыши орбиты, больших и малых крыльев основной



Рис. 11.9: Рассматриваемые участки аорты. Верхний ряд - максимальные по времени растягивающие напряжения: 1 - контакт с сердцем, 2 - связка, соединяющая аорту и легочную артерию, 3 - передняя стенка аорты, 4 - контакт с костью. Нижний ряд - максимальный по времени модуль девиатора: 5 - связка, соединяющая аорту и легочную артерию, 6 - боковая стенка аорты, 7 - контакт с костью. Возраст 60 лет.

кости испытывает значительные деформации (до 1 см). Совершая возвратное движение, костная пластина вызывает поражение мозгового вещества. Однако ряд фактов не согласуется с этой теорией. Во-первых, у ряда больных при КТ-исследованиях в первые часы после травмы очагов ушибов мозга не обнаруживается, они возникают позже. Кроме того, такие очаги располагаются не только на поверхностях мозга, непосредственно прилегающих к костным пластинам, но и на полюсных и конвекситальных поверхностях, где с мозгом граничит не пластинчатая, а губчатая кость, которая при травме таких колебательных движений не совершает и мозг повредить не может.

Кавитационная теория строится на предположении, что вследствие ротационного движения мозга или смещения по инерции его массы на противоположной стороне образуется вакуум. Отрицательное давление, действующее в течение нескольких милисекунд, вызывает в текущей жидкости (крови) появление пузырьков газа (кавитацию). Перемещаясь с потоком крови в область более высокого давления, кавитационный пузырек «схлопывается», вызывая при этом гидродинамическую ударную волну, которая и разрушает стенки сосуда. Кавитационная теория хорошо объясняет развитие во времени очагов поражения и отсутствие в начальные моменты времени в них крови и травматически поврежденных клеток. Однако неясно, насколько кавитационные эффекты действительно имеют место в крови сосудов мозга. За пределами теории также тот факт, что локализация повреждений происходит в основном в лобной и височной долях.

По результатам анализа работ, опубликованных в печатных и электронных изданиях, можно сделать вывод о том, что подавляющее большинство исследовательских работ в области моделирования ЧМТ было проведено за рубежом с применением различных вариаций методов конечных элементов (МКЭ) (в частности, [24], [25], [26], [27]).

Несмотря на то, что моделирование головного отдела человека с помощью МКЭ в последние десять лет интенсивно развивается, оно еще далеко от того, чтобы иметь возможность объяснить механизмы повреждения мозга и предсказать последствия ЧМТ. Такие вопросы, как реология биоматериалов, составляющих голову человека, механическое взаимодействие поверхностей мозга и черепа, воздействие желудочков и пустот на распределение напряжений, рассмотрение многослойного строения оболочек мозга с воспроизведением его точной геометрии требуют дальнейшего исследования.

Получение достоверных результатов по повреждению церебральных сосудов при ударной нагрузке невозможно без корректного моделирования костей черепа, мозговых тканей и их взаимодействия друг с другом. В данной работе проводится исследование различных типов контактного условия на границе мозг-череп, различных моделей мозга и кости черепа и различных критериев разрушения. Рассматривается их влияние на волновую картину, возникающую в черепной коробке человека.

Основные трудности, возникающие в большинстве современных МКЭ моделей ударных воздействий на черепно-мозговой отдел человека, возникают в связи с высокой чувствительностью результата к аккуратному моделированию контактных взаимодействий черепа и мозга, а также к учету различных структурных неоднородностей в мозге [11].

Принципиально другим подходом является применение сеточно-характеристических методов, известных более аккуратной формулировкой граничных и контактных условий, а также способностью более адекватно описывать сложные волновые картины распространения возмущений в сильно гетерогенной среде.

Работа [28], по-видимому, является наиболее полной на сегодняшний день в данной области. В данной работе сформулирован ряд двумерных математических моделей

механической реакции системы череп-мозг на ударное воздействие, позволяющих численно определить распределение в пространстве пиковых механических нагрузок и деформаций тканей мозга. В работе проведен анализ влияния некоторых параметров на результат моделирования.

- Геометрия компонентов системы. В работе использовались три модели: простейшая двухкомпонентная модель череп-мозг, модель с учетом желудочков большого мозга, модель с учетом желудочков и серпа большого мозга. Получено, что все рассмотренные компоненты оказывают заметное влияние на рассматриваемые биомеханические процессы.
- Различные варианты контактных условий на границе череп-мозг. Использовались условия полного слипания и свободного скольжения. При использовании условий свободного скольжения получены результаты, гораздо лучше соответствующие данным клинической практики. Этот факт очевидно связан с тем, что в реальной системе между черепом и мозгом расположен слой внутричерепной жидкости. Таким образом, реальное контактное условие «два твердых тела через тонкий слой жидкости», которое при малых относительных скоростях тел хорошо приближается условием свободного скольжения. Аналогичные результаты получены в работах [29] и [30].
- Зависимость максимальных отрицательных и положительных, а также сдвиговых напряжений от направления удара для разных моделей. Получено, что отрицательные и положительные напряжения слабо зависят от использованных геометрических моделей и условий на контактных границах, в то время как для сдвиговых нагрузок зависимость от них значительная.

Также в работе [28] получено, что зоны повреждений мозга гораздо лучше коррелируют с зонами максимальных сдвигов, чем с зонами сжатий и растяжений. Об этой же особенности говорят и результаты работ [31] и [32]. В свете этого факта особенно интересной становится отмеченная выше зависимость расположения зон максимальных сдвигов от направления удара и от использованной модели.

## 11.4.1 Постановка задачи

Объяснение явлениям, наблюдаемым при черепно-мозговой травме (далее по тексту – ЧМТ) может дать только изучение сложных процессов, протекающих в неоднородной биологической конструкции, которую представляет из себя голова человека (Рис. 11.10). Слоистая конструкция покровов головного мозга ослабляет действие
продольных упругих волн (за счёт пористого слоя черепной коробки), поперечных упругих волн (за счёт слоя ликвора под костной частью), напряжений, вызванных нормальными, а также скользящими ударами. Можно предположить, что именно сложная волновая картина, обусловленная как геометрическими особенностями анатомии черепа, так и различием механических свойств компонентов системы черепмозг, определяет пространственное распределение областей напряжений [11].



Рис. 11.10: Строение черепной коробки человека: а – кости и твердая оболочка, сагиттальное сечение; б – оболочки мозга (фронтальный срез): 1 – кожа, 2 – надкостница, 3 – кость черепа, 4 – продольный шов, 5 – твердая оболочка, 6 – паутинная оболочка, 7 – сосудистая оболочка, 8 – субарахноидальное пространство, 9 – венозная впадина, 10 – арахноидальные грануляции, 11 – серп большого мозга, 12 – нижний сагиттальный синус (расстояния между оболочками преувеличены).

В задаче о черепно-мозговой травме можно выделить несколько характерных особенностей.

- Большое различие в механических свойствах компонентов биологической системы. Например, модули Юнга костной ткани и мозгового вещества различаются на порядки.
- Неоднородность внутреннего строения отдельных компонентов. Кости, к примеру, состоят из двух типов ткани – компактной и губчатой, которые заметно различаются по своим свойствам.
- Большое количество компонентов системы и их сложная геометрия.

Указанные особенности сильно затрудняют моделирование всей системы череп-мозг целиком. Поэтому естественно детально рассмотреть составляющие данной системы по отдельности. Это позволит лучше понять происходящие процессы на микроуровне, а также определить, какие из их свойств и особенностей являются важными для рассматриваемой полной задачи о ЧМТ. В данной частной задаче исследовались волновые процессы, происходящие в покровах мозга при динамическом нагружении. Рассматривалось прохождение волны нагрузки через череп и ликвор до мозга.

Данные о строении покровов мозга были взяты из [33], соответствующий срез приведен на Рис. 11.11.

При моделировании череп был принят состоящим из трех однородных слоев костной ткани – внешнего из компактной, промежуточного из губчатой и внутреннего из компактной, также в модель были включены внутричерепная жидкость (ликвор) и мозговое вещество (Рис. 11.12).

Моделировался нормальный удар медленно летящим шариком по черепу. Рассматривалась прямоугольная область, представляющая собой небольшую часть покровов мозга и собственно мозгового вещества (Рис. 11.12). На правой границе, соответствующей внешней стенке черепа, ставилось условие свободной границы (нулевые касательные и нормальные напряжения). На трех остальных границах, которые на самом деле свободными не являются, также ставилось условие свободной границы, но при этом геометрия области выбиралась таким образом, чтобы за рассматриваемое время возмущение не успело дойти до этих границ. Расчет различных слоев костной ткани черепа, внутричерепной жидкости и мозгового вещества производился сквозным образом.

Данные обо всех включенных в модель компонентах представлены в таблице 11.4.

Компонент	$ ho,$ кг/м $^3$	$\lambda, \Gamma \Pi a$	μ, ΓΠα	
Компактная костная ткань	1.60	7900	5270	
Губчатая костная ткань	1.50	3975	2650	
Ликвор	1.00	1700	0.001	
Мозговое вещество	1.02	1700	0.23	

Таблица 11.4: Механические характеристики рассматриваемых биологических материалов

Коэффициент  $\lambda$  для ликвора пересчитан из скорости звука,  $\mu$  взят ненулевым, чтобы не создавать вычислительных проблем.

Шарик и череп считались на двух разных сетках. Контактная граница между ними выделялась явным образом, на ней ставились условия свободного скольжения – равенство нормальных напряжений и нормальных компонент скорости и нулевые касательные напряжения.

Для моделирования системы череп-мозг использовалось несколько моделей головы человека. Простейшей из них является двухкомпонентная модель (Рис. 11.13а), в которой ткани кости и мозга описываются однородными изотропными материалами,



Рис. 11.11: Трансверсальное сечение головы человека. 1 – мягкие ткани, 2 – кости черепа, 3 – твердая оболочка (dura mater), 4 – синусы, 5 – серп большого мозга (falx cerebri), 6 – ликвор, 7 – серое и белое мозговое вещество, 8 – желудочки мозга



Рис. 11.12: Вид расчетной области (размер по вертикали не соблюден). 1 – мозговое вещество, 2 – ликвор, 3 – внутренний слой компактной костной ткани, 4 – слой губчатой костной ткани, 5 – внешний слой компактной костной ткани.

имеющими усредненные механические свойства. Более сложные модели учитывают наличие желудочка (Рис. 11.136) и мембраны твердой оболочки (Рис. 11.13в). Соответствующие расчетные сетки приведены на Рис. 11.14.

Реологические свойства биоматериалов приведены в таблице 11.4. Поведение костного материала моделировалась как изотропная линейноупругая сплошная среда со средними свойствами пластинчатой и губчатой кости.

Моделирование взаимодействия между черепом и мозгом является сложной задачей ввиду того, что в действительности мозг имеет большое количество различных по механическим свойствам оболочек, складчатых структур, врастающих друг в друга, с полостями, заполненными жидкостью (ликвором). В данной работе применялся метод явного выделения контактного разрыва с контактными условиями скольжения.

Внешняя нагрузка задавалась как соударение системы череп-мозг с абсолютно жесткой неподвижной преградой с заданной начальной скоростью (1–3 м/с).



Рис. 11.13: Использованные модели головы человека: а - двухкомпонентная модель, б - модель с желудочками, в - модель с желудочками и мембраной.



Рис. 11.14: Расчетные сетки для моделей головы человека: а - двухкомпонентная модель, б - модель с желудочками, в - модель с желудочками и мембраной.

### 11.4.2 Результаты численного эксперимента

#### Моделирование стенки черепа

Влияние различных слоев покровов мозга на распространение волны детально изучалось на одномерной модели. Внешняя нагрузка при этом задавалась в виде прямоугольного импульса длительности 15 мкс. В этом случае амплитуда первичной волны не меняется со временем, что позволяет сделать картину волновых процессов более четкой. На Рис. 11.15 представлены графики зависимости напряжения от координаты в различные моменты времени. Ось направлена по внешней нормали, ноль соответствует поверхности черепа. На графиках видно влияние различных слоев покровов мозга на распространение волны и отражение от контактных границ.



Рис. 11.15: Зависимость напряжения от координаты (1 – мозговое вещество, 2 – ликвор, 3 – внутренний слой компактной костной ткани, 4 – слой губчатой костной ткани, 5 – внешний слой компактной костной ткани): а - отражение от первой контактной границы, 6 - прохождение второй контактной границы, в - прохождение возмущения в ликвор.

Основные расчеты были сделаны на двумерной модели. Моделировался удар шариком из жесткого пластика сантиметрового диаметра, налетающим со скоростью 3 м/с перпендикулярно стенке черепа. Разумеется, такой удар не приводит к травмам. Но принципиальная картина волновых процессов не зависит от скорости шарика, поэтому ее можно выбрать малой для удобства расчетов. На Рис. 11.16 изображены изолинии напряжений в различные моменты времени.

На Рис. 11.17 представлены одномерные графики зависимости напряжений от координаты. Ось направлена по внешней нормали, ноль соответствует поверхности черепа.

Видно, что покровы мозга уменьшают напряжения во много раз. Сдвиговые напряжения полностью снимаются ликвором, нормальные напряжения ослабляются в стенке черепа на порядки. Отдельно стоит отметить, что нормальные напряжения, действующие вдоль оси у, концентрируются в слоях компактной костной ткани (Рис. 11.17в).

Эффективности покровов мозга как защитной конструкции также способствует то, что коэффициенты Ламе для мозгового вещества на порядки меньше, чем для остальных компонентов системы, при лишь небольших различиях плотности. Это приводит к тому, что возмущения в черепе и ликворе распространяются намного быстрее, чем в мозге. В результате диссипация возмущений в покровах мозга происходит гораздо быстрее, чем их проникновение в мозг. На Рис. 11.16 видно, что за время от 15 мкс до 25 мкс после удара возмущения практически не заходят вглубь



Рис. 11.16: Изолинии напряжений: а –  $\sigma_{xx}$  при t = 15 мкс., б –  $\sigma_{xx}$  при t = 25 мкс., в –  $\sigma_{xy}$  при t = 15 мкс., г –  $\sigma_{xy}$  при t = 25 мкс., д –  $\sigma_{yy}$  при t = 15 мкс., е –  $\sigma_{yy}$ при t = 25 мкс. Ось х направлена вправо, ось у – вверх. Шарик налетает справа.

мозга, а по ликвору и черепу они за это же время распространяются на довольно большие расстояния.

Также был выполнен количественный анализ результатов расчетов. В одномерном случае получено, что череп и ликвор снижают нагрузки на мозг в 20-30 раз по сравнению с нагрузками в месте нанесения удара. В двумерном случае нагрузки



Рис. 11.17: Зависимость напряжения от координаты (1 – мозговое вещество, 2 – ликвор, 3 – внутренний слой компактной костной ткани, 4 – слой губчатой костной ткани, 5 – внешний слой компактной костной ткани): а -  $\sigma_{xx}$ , б -  $\sigma_{xy}$ , в -  $\sigma_{yy}$ .

снижались в 300-400 раз, что связано с отмеченной выше большой скоростью диссипации возмущений. В трехмерном случае следует ожидать еще большего снижения нагрузок.

Картина распространения возмущений в стенке черепа носит явно выраженный волновой характер, наблюдается многократное отражение волн от контактных границ между отдельными компонентами. Соответственно, внутреннее строение рассматриваемой системы может оказывать сильное влияние на происходящие процессы. Таким образом, кажется логичным при дальнейшем моделировании использовать введенную многокомпонентную модель покровов мозга. Но этот подход наталкивается на две сложности.

- Введенная многокомпонентная модель требует сильного измельчения расчетной сетки, что ведет к уменьшению шага интегрирования.
- Значения механических параметров многих компонент системы не известны. При этом сложно оценить, насколько сильно их изменение скажется на итоговой картине.

Поэтому перед применением многокомпонентной модели разумно рассмотреть, насколько ее введение влияет на различные стадии процесса, и понять, когда ее использование разумно, а когда будет слабо сказываться на итоговых результатах.

В многокомпонентной модели череп был принят состоящим из трех однородных слоев костной ткани, также в модель были включены внутричерепная жидкость (ликвор) и мозговое вещество (Рис. 11.12). Для сравнения использовались две упрощенные модели. В первой из них слои 3, 4, 5 (Рис. 11.12) были объединены в один слой, состоящий их компактной костной ткани. Во второй модели слои объединялись так же, но итоговый слой состоял из губчатой ткани. Таким образом три модели (многокомпонентная и две упрощенные) позволили рассмотреть влияние как сложности модели (числа слоев), так и механических характеристик материала черепа. Для подробного рассмотрения распространения волн и их взаимодействия с контактными границами была выполнена серия одномерных расчетов. Внешняя нагрузка в одномерном случае задавалась в виде бесконечного прямоугольного импульса 10 МПа.

На Рис. 11.18 и 11.19 представлены графики зависимости напряжения от координаты в различные моменты времени для различных моделей. Ось направлена по внешней нормали к черепу, ноль соответствует поверхности черепа. На графиках видно влияние различных слоев покровов мозга на распространение волны и отражение от контактных границ.

Из двух рассмотренных моделей с однородным черепом приведены графики только для одной – для модели с черепом из компактной костной ткани – так как качественный вид графиков для этих двух моделей одинаков.



Рис. 11.18: Многокомпонентная модель. 1 — мозговое вещество, 2 — ликвор, 3 — внутренний слой компактной костной ткани, 4 — слой губчатой костной ткани, 5 — внешний слой компактной костной ткани.

Из графиков на Рис. 11.18 и 11.19 видно, что волновые картины для разных моделей кардинально различаются. Большее количество контактных границ в многокомпонентной модели определяет существенно более сложную волновую картину.

В двумерной постановке моделировался удар шариком из жесткого пластика сантиметрового диаметра, налетающим со скоростью 3 м/с перпендикулярно стенке черепа. Принципиальная картина волновых процессов не зависит от скорости шарика, поэтому ее можно выбрать малой для удобства расчетов.

На правой границе, соответствующей внешней стенке черепа, (Рис. 11.12) ставилось условие свободной границы. На трех остальных границах также ставилось условие



Рис. 11.19: Модель с однородным черепом из компактной костной ткани. 1 – мозговое вещество, 2 – ликвор, 3 – череп из компактной костной ткани.

свободной границы, но при этом геометрия области выбиралась таким образом, чтобы за рассматриваемое время сильное возмущение не успело дойти до этих границ. Расчет различных слоев костной ткани черепа, внутричерепной жидкости и мозгового вещества производился сквозным образом.

На Рис. 11.20 изображены изолинии напряжений в различные моменты времени, полученные с использованием упрощённой модели. Для многокомпонентной модели аналогичные картины приведены выше на Рис. 11.16. Видно, что на начальной стадии, пока картина еще носит ярко выраженный волновой характер, распределение напряжений в случае использования разных моделей покровов мозга сильно отличается.

На относительно больших временах (в 10–15 раз больших, чем время прохождения волны через покровы мозга), когда волновые процессы выражены уже относительно слабо и возмущения в заметной степени проникают в мозг, основную роль начинает играть различие механических свойств черепа и мозга. Так как оно на порядки больше, чем различие свойств компонент черепа между собой, то на этой стадии внутреннее строение черепа мало влияет на итоговую картину. Результаты расчетов по разным моделям на этом этапе отличаются между собой незначительно.

#### Моделирование системы череп-мозг

На Рис. 11.21 приведены интегральные характеристики механического воздействия на мозг при боковом ударе, полученные с помощью двухкомпонентной модели с условием свободного скольжения на границе череп-мозг. Наиболее опасными представляются концентрации максимальных растягивающих (Рис. 11.21б) и сдвиговых



Рис. 11.20: Модель с однородным черепом из компактной костной ткани. Изолинии напряжений. а  $-\sigma_{xx}$  при t = 7.5 мкс., б  $-\sigma_{xx}$  при t = 12.5 мкс., в  $-\sigma_{xy}$  при t = 7.5 мкс., г  $-\sigma_{xy}$  при t = 12.5 мкс., д  $-\sigma_{yy}$  при t = 7.5 мкс., е  $-\sigma_{yy}$  при t = 12.5 мкс. Ось х направлена вправо, ось у – вверх. Шарик налетает справа.

напряжений (Рис. 11.21в). В частности, упомянутое выше явление противоудара продемонстрировано на Рис. 11.216 – наиболее опасные повреждения мозгового вещества локализуются в области положительных напряжений.

На Рис. 11.22 приведены распределения сдвиговых напряжений при ударе снизу, полученные с помощью разных моделей. Использование условия полного слипания на границе череп-мозг приводит к концентрации сдвиговых напряжений вдоль контактной границы на боковых поверхностях, в то время как скользящий контакт полностью их снимает. Учет наличия желудочков оказывает слабое влияние на распределение областей максимального сжатия и растяжения, но существенно



Рис. 11.21: Результаты расчета двухкомпонентной модели: а - максимальное напряжение сжатия, б - максимальное напряжение растяжения, в - максимальное сдвиговое напряжение.

влияет на распределение сдвиговых нагрузок. Наличие мембраны является более существенным для локализации областей сжатия-растяжения при боковых ударах.



Рис. 11.22: Распределение сдвиговых напряжений для разных моделей: а - полное слипание на контактной границе, б - свободное скольжение на контактной границе, в - двухкомпонентная модель, слипание.

### 11.5 Выводы

В первой части данной работы проведено численное исследование влияния возраста на поведение крупных сосудов грудной клетки человеческого организма при

низкоскоростном ударном воздействии. Для моделирования использовался сеточнохарактеристический численный метод на неструктурированных тетраэдральных сетках. Особое внимание было уделено ударному воздействию на аорту, так как травмы аорты являются распространенной причиной летального исхода при травмах в транспортных авариях. По причине отсутствия надежных клинических данных по параметрам материалов и верификации полученных результатов рассмотренная модель дает только информацию о возможном риске, но не дает точных предсказаний о локации и размере травмированной области. Полученные результаты (картины распределения скоростей и напряжений) соответствуют данным существующих численных и клинических исследований низкоскоростных ударных воздействий на человеческий организм.

Согласно проведенным расчетам, возраст пациента влияет на поведение сосудов при ударной нагрузке: по мере старения вероятность их повреждения существенно увеличивается. Помимо разрыва стенки сосуда, представляют опасность и требуют исследований более слабые повреждения, не нарушающие целостность сосуда - контузии, расслоения, псевдо-аневризмы. Они могут быть вызваны напряжениями, не достигающими порога разрушения, особенно при многократном воздействии, но могут не вызывать явных симптомов. Полученные результаты показывают, что с увеличением возраста пациента ранняя диагностика таких повреждений становится более актуальной.

Во второй части работы рассмотрено ударное воздействие на черепную коробку человека. Используется сеточно-характеристический метод на нерегулярной треугольной сетке. Рассмотрены различные типы контактного условия на границе мозгчереп, различные модели мозга и кости черепа и различные критерии разрушения. Получены картины распределения скоростей и напряжений в различные моменты времени, проведен анализ полученных волновых картин при различных постановках задачи.

При сравнении моделей стенки черепа с различным количеством слоев и с различными их свойствами было показано, что выбор модели стенки черепа влияет на импульс, который проходит в ткани мозга и, соответственно, на итоговую картину повреждения тканей, в том числе, церебральных сосудов.

Полученные результаты позволяют определить напряжения в точках черепно-мозговой коробки, соответствующих крупным церебральным сосудам, даже без явного выделения последних. Их малый объем и реологические характеристики, сходные с окружающими тканями, позволяют оценить нагрузку (характерные напряжения по различным критериям разрушения) и использовать ее как для анализа возможных повреждений сосудов, так и для моделирования кровотока.

## Литература

- [1] *Магомедов К.М., Холодов А.С.* Сеточно-характеристические численные методы. Наука. М., 1988.
- [2] Челноков Ф.Б. Явное представление сеточно-характеристических схем для уравнений упругости в двумерном и трехмерном пространствах // Математическое моделирование. — 2006. — Vol. 18, по. 6. — Рр. 96–108.
- [3] Численное моделирование динамических процессов при низкоскоростном ударе по композитной стрингерной панели / И.Б. Петров, А.В. Васюков, К.А. Беклемышева et al. // Математическое моделирование. — 2014. — Vol. 26, по. 9. — Рр. 95–110.
- [4] Квасов И.Е., Петров И.Б. Численное моделирование волновых процессов в геологических средах в задачах сейсморазведки с помощью высокопроизводительных ЭВМ // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2012. — Vol. 52, по. 2. — Рр. 330–341.
- [5] Квасов И.Е., Петров И.Б., Челноков Ф.Б. Расчет волновых процессов в неоднородных пространственных конструкциях // Математическое моделирование. — 2009. — Vol. 21, по. 5. — Рр. 3–9.
- [6] Мониторинг состояния подвижного состава с помощью высокопроизводительных вычислительных систем и высокоточных вычислительных методов / И.Б. Петров, А.В. Фаворская, Н.И. Хохлов et al. // Математическое моделирование. — 2014. — Vol. 26, no. 7. — Рр. 19–32.
- [7] Голубев В.И., Петров И.Б., Хохлов Н.И. Моделирование волновых процессов внутри планеты с помощью гибридного сеточно-характеристического метода // Математическое моделирование. — 2015. — Vol. 27, по. 2. — Рр. 139–148.
- [8] Новацкий В. Теория упругости. Мир. М., 1975.
- [9] Седов Л.И. Механика сплошной среды. Том 1. Наука. М., 1970.

- [10] *Федоренко Р.П.* Введение в вычислительную физику. Изд-во Моск. физ.-техн. ин-та. М., 1994.
- [11] Агапов П.И., Белоцерковский О.М., Петров И.Б. Численное моделирование последствий механического воздействия на мозг человека // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2006. — Vol. 46, no. 9. — Pp. 1711–1720.
- [12] Петров И.Б., Фаворская А.В. Библиотека методов интерполяции высоких порядков на неструктурированных треугольных и тетраэдральных сетках // Информационные технологии. — 2011. — по. 9. — Рр. 30–32.
- [13] From military to civil loadings: Preliminary numerical-based thorax injury criteria investigations / A. Awoukeng Goumtcha, M. Bodo, L. Taddej, S. Roth // International journal for numerical methods in biomedical engineering. - 2015.
- [14] Bir C. The evaluation of blunt ballistic impacts of the thorax. Doctoral dissertation. Wayne State University, Detroit, 2000.
- [15] Finite element aortic injury reconstruction of near side lateral impacts using real world crash data / A. Belwadi, J.H. Siegel, A. Singh et al. // Journal of biomechanical engineering. - 2012. - Vol. 134, no. 1. - Pp. 263-269.
- [16] Sevitt S. Traumatic ruptures of the aorta: a clinico-pathological study // Injury. 1977. – Vol. 8, no. 3. – Pp. 159–173.
- [17] Greendyke R. M. Traumatic rupture of aorta: special reference to automobile accidents // Jama. — 1966. — Vol. 195, no. 7. — Pp. 527–530.
- [18] Lateral impact motor vehicle collisions: significant cause of blunt traumatic rupture of the thoracic aorta / D. Katyal, B.A. McLellan, F.D. Brenneman et al. // Journal of Trauma and Acute Care Surgery. - 1997. - Vol. 42, no. 5. - Pp. 769-772.
- [19] Vascular injury is associated with increased mortality in winter sports trauma / J.C. Eun, M. Bronsert, K. Hansen et al. // Annals of vascular surgery. 2015. Vol. 29, no. 1. Pp. 109–113.
- [20] Bir C., Viano D., King A. Development of biomechanical response corridors of the thorax to blunt ballistic impacts // Journal of biomechanics. — 2004. — Vol. 37, no. 1. — Pp. 73–79.
- [21] Modelling of bioimpedance measurements: unstructured mesh application to real human anatomy / A.A. Danilov, D.V. Nikolaev, S.G. Rudnev et al. // Rus. J. Numer. Anal. Math. Modelling. - 2012. - Vol. 27. - Pp. 431-440.

- [22] Danilov A.A., Salamatova V.Yu., Vassilevski Yu.V. Mesh generation and computational modeling techniques for bioimpedance measurements: an example using the VHP data // Journal of Physics: Conference Series. 2012. Vol. 407, no. 1. P. 012004.
- [23] Mohan D., Melvin J. W. Failure properties of passive human aortic tissue. I uniaxial tension tests // Journal of biomechanics. – 1982. – Vol. 15, no. 11. – Pp. 887–902.
- [24] Nahum A.M., Smith R.W., Ward C.C. Intracranial pressure dynamics during head impact // 21th Stapp Car Crash Conf. / Society of Automotive Engineers. — 1977.
- [25] Two dimensional finite element analysis of human brain impact responses: Application of scaling law / K. Ueno, J.W. Melvin, E. Lundquist, M.C. Lee // Crashworthiness and occupant protection in transportation systems. — 1989. — Vol. 106. — Pp. 123–124.
- [26] Ruan J.S., Khalil T., King A.I. Human head dynamic response to side impact by finite element modeling // Journal of biomechanical engineering. — 1991. — Vol. 113, no. 3. — Pp. 276–283.
- [27] Willinger R. Modal analysis of a finite element model of the head // IRCOBI Conf.
   1992. Pp. 183–297.
- [28] Агапов П.И. Численное моделирование механических факторов черепномозговой травмы: Дисс. канд. физ.-мат. наук. — М., 2005.
- [29] Kuijpers A.H., Claessens M.H., Sauren A.A. The influence of different boundary conditions on the response of the head to impact: a two-dimensional finite element study // Journal of neurotrauma. - 1995. - Vol. 12, no. 4. - Pp. 715-724.
- [30] Claessens M.H.A. Finite Element Modeling of the Human Head under Impact Conditions: Ph.D. thesis. — Eindhoven University of Technology, 1997.
- [31] Zhou C., Khalil T.B., King A. I. A new model comparing impact responses of the homogeneous and inhomogeneous human brain // 39th Stapp Car Crash Conf. / Society of Automotive Engineers. — 1995. — Pp. 121–137.
- [32] Finite element analysis of cerebral contusion / C. Chu, M. Lin, H.M. Huang, M.C. Lee // Journal of biomechanics. - 1994. - Vol. 27. - Pp. 187-194.
- [33] Рохен Й., Йокочи Ч., Лютьен-Дреколль Э. Большой атлас по анатомии. М., 2000.

## Приложение А

# Сети одномерных сосудов



Рис. А.1: Схема сети одномерных артерий первого пациента. Параметры сосудов указаны в табл. А.1. Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в два раза, параметры  $c_k$  (3.4) уменьшены на 20%



Рис. А.2: Схема сети одномерных артерий второго пациента. Параметры сосудов указаны в табл. А.2. Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в два раза, параметры  $c_k$  (3.4) уменьшены на 20%

ТАБЛИЦА А.1: Параметры сети первого пациента (рис. А.1). *k* – номер сосуда, *l* – длина, *d* – диаметр, *c* – жесткость (см. (3.4), *R* – сопротивление (только для терминальных сосудов, см. (3.8)). Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в два раза, параметры *c* (3.4) уменьшены на 20%

k	<i>l</i> , см	<i>d</i> , см	<i>с</i> , см/с	$R$ , кдин $\cdot$ с/см <sup>5</sup>	k	<i>l</i> , см	d, см	<i>с</i> , см/с	R, кдин·с/см <sup>5</sup>
1	3.05	2.99	600		44	2.29	0.34	700	
2	1.21	2.42	700		45	0.46	0.92	700	
3	14.9	0.74	700		46	2.72	0.29	700	50
4	15.34	0.4	700		47	8.40	0.72	700	
5	0.24	0.25	700		48	1.75	0.34	700	50
6	0.77	0.28	700		49	5.27	0.60	700	50
$\overline{7}$	1.43	0.23	700		50	0.81	1.00	700	
8	0.56	0.17	700	25	51	7.11	0.25	700	50
9	1.64	0.16	700	25	52	0.42	1.10	700	
10	1.72	0.18	700		53	2.79	0.49	700	
11	2.76	0.76	700		54	3.02	0.96	700	
12	0.51	0.39	700		55	26.9	0.28	700	
13	1.30	0.37	700		56	2.15	0.83	700	
14	2.14	0.38	700		57	0.78	0.49	700	
15	4.55	0.35	700		58	0.55	0.31	700	25
16	0.27	0.29	700		59	1.04	0.24	700	25
17	8.82	0.18	700	100	60	0.41	0.7	700	
18	0.59	0.16	700	100	61	2.05	0.42	700	
19	6.98	0.24	700	100	62	2.25	0.19	700	25
20	5.48	0.27	700		63	4.48	0.23	700	25
21	4.37	0.19	700	100	64	0.17	0.69	700	
22	1.59	0.16	700	100	65	2.15	0.34	700	25
23	8.84	0.19	700	100	66	7.57	0.66	700	
24	1.36	0.19	700	100	67	1.62	0.29	700	25
25	4.66	1.25	700		68	6.58	0.59	700	25
26	9.56	0.75	910		69	3.36	1.07	700	
27	19.8	0.42	910		70	3.05	2.27	600	
28	0.22	0.21	700		71	7.94	2.39	600	0.4
29	0.29	0.15	700		72	3.04	0.18	700	10
30	0.24	0.26	700		73	1.27	0.19	700	
31	0.46	0.23	700			0.91	0.53	700	
32	1.25	0.20	700	1.0	75	2.30	0.47	700	
33	1.70	0.16	700	10	76	0.40	0.45	700	
34	2.11	0.19	700		77	1.38	0.34	700	
35	2.50	0.18	700	10	78	4.79	0.35	700	
36	0.63	0.18	700	10	79	3.48	0.22	700	37.5
37	3.12	0.23	700		80	7.54	0.23	700	37.5
38	3.58	0.24	700	25		7.65	0.21	700	37.5
39	2.55	0.19	700	25	82	11.4	0.18	700	37.5
40	4.34	0.18	700	25	83	7.06	0.23	700	37.5
41	2.77	0.27	700			1.59	0.25	700	37.5
42	22.9	0.39	700	<b>F</b> 0		0.8	0.22	700	
43	1.3	0.21	700	50	86	1.0	0.40	700	

ТАБЛИЦА А.2: Параметры сети второго пациента (рис. А.2). k – номер сосуда, l – длина, d – диаметр, c – жесткость (см. (3.4), R – сопротивление (только для терминальных сосудов, см. (3.8)). Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в два раза, параметры c (3.4) уменьшены на 20%

k	l, cm	d, см	<i>с</i> , см/с	$R, m \kappa$ дин $\cdot m c/ m cm^5$	k	l, cm	d, см	<i>с</i> , см/с	$R, \mathrm{кдин}\cdot\mathrm{c}/\mathrm{cm}^5$
1	2.70	3.22	600		27	0.56	0.18	700	25
2	6.04	1.44	700		28	13.1	0.50	910	
3	3.52	0.86	700		29	2.28	0.39	700	
4	0.28	0.92	700		30	7.47	0.28	700	
5	23.2	0.41	700		31	0.14	0.16	700	37.5
6	4.34	0.34	700		32	0.87	0.17	700	37.5
7	1.11	0.22	700		33	5.41	0.22	700	
8	0.35	0.23	700	25	34	0.28	0.15	700	37.5
9	3.17	0.19	700	25	35	1.55	0.20	700	37.5
10	22.4	0.29	700		36	8.74	0.67	910	
11	5.35	0.93	700		37	1.82	0.18	700	
12	1.34	2.68	600		38	0.99	0.98	600	
13	13.3	0.73	700		39	8.79	2.54	600	0.4
14	3.17	0.38	700		40	13.2	0.61	700	
15	5.69	0.25	700		41	0.82	0.76	700	
16	0.21	0.18	700	25	42	0.65	0.37	700	50
17	0.40	0.20	700	25	43	4.75	0.77	700	
18	0.25	0.23	700	25	44	0.94	0.51	700	50
19	17.5	0.48	700		45	1.57	0.77	700	
20	0.89	0.28	700	25	46	1.34	0.27	700	50
21	1.85	0.19	700		47	5.13	0.70	700	50
22	2.31	0.20	700		48	0.71	0.50	700	50
23	2.91	0.28	700		49	1.4	0.2	700	
24	0.30	0.19	700	10	50	2.0	0.50	910	
25	1.48	0.19	700	10	51	1.0	0.50	910	
26	1.73	0.37	700						