

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 третий.

Исполнители проекта:

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

Руководитель проекта:

Василевский Ю.В., д.ф.-м.н.

14 декабря 2016 г.

Аннотация

Данный отчет посвящен результатам работ в рамках третьего этапа (2016 год) проекта «Многомасштабное моделирование системы кровообращения в пациент-ориентированных лечебных технологиях кардиологии, сосудистой неврологии и онкологии».

На третьем этапе проекта (2016 год) было запланировано решение задач по следующим направлениям:

- I. Многомасштабное моделирование в задачах гемодинамики (**Задачи 1-8** календарного плана работ на 2016 год)
- II. Исследование опухолевого ангиогенеза и оценка возможностей антианогенной терапии (**Задачи 9, 10** календарного плана работ на 2016 год)
- III. Разработка моделей транспортных процессов в лимфатической системе (**Задачи 11, 12** календарного плана работ на 2016 год)
- IV. Ультразвуковое исследование сосудов (**Задача 13** календарного плана работ на 2016 год)

На третьем этапе проекта (2016 год) было запланировано решение следующих задач.

Задача 1

Численное исследование церебральной гемодинамики при стенозе церебральных артерий до и после их стентирования с использованием данных конкретных пациентов. Разработка автоматизированного алгоритма настройки функциональных параметров модели одномерной гемодинамики для конкретного пациента.

Задача 2

Исследование вопроса о возможности физиологической оценки тяжести стеноза церебральных артерий. Анализ гемодинамических индексов и разработка методики вычислительной оценки гемодинамической значимости стенозов церебральных артерий, в том числе при их многососудистом поражении.

Задача 3

Расчет коронарной гемодинамики с помощью одномерной сетевой гемодинамической модели при многососудистом стенотическом поражении коронарных

артерий до и после их стентирования на расширенном наборе данных конкретных пациентов. Разработка автоматизированного алгоритма настройки функциональных параметров модели для конкретного пациента. Анализ гемодинамических индексов и разработка методики вычислительной оценки физиологической значимости стенозов коронарных артерий при интенсивной физической нагрузке.

Задача 4

Интеграция осредненной 0D модели сердца с одномерной сетевой моделью кровотока в магистральных сосудах. Проведение расчетов для исследования кровотока в сердце при патологиях, связанных с недостаточностью клапанов сердца (стенозы) и с нарушением ритма сердца (тахикардия и брадикардия). Для расчета кровотока в сердце будет использовано мгновенное значение давления на концах сосудов, соединенных с его камерами (ранее в качестве приближения использовалось постоянное среднее давление). В результате будет получена нелинейная система уравнений, использующая параметры в каждой области стыковки камер сердца и кровеносных сосудов (аорты, легочной артерии и впадающих в сердце вен). Будет разработан численный метод решения этой системы.

Задача 5

Разработка методов реконструкции трехмерной динамической модели желудочков сердца и методов моделирования трехмерного течения крови внутри желудочков. Проведение численного моделирования гидродинамической работы сердца с учетом некоторых патологий.

Задача 6

Разработка модели глобального кровотока с возможностью включать детальный 3D расчет для отдельных частей. Основная цель – разработка эффективного численного метода интегрирования совместной 1D-3D-1D модели и итерационного алгоритма сопряжения составных частей.

Задача 7

Разработка параллелизуемой версии линейного решателя на основе неполного треугольного разложения. Численное исследование итерационной сходимости и эффективности распараллеливания линейного решателя для одной из задач гемодинамики.

Задача 8

Параллельная реализация численной модели трехмерных течений несжимаемой жидкости в сосудах с эластичными стенками. Численные эксперименты

на известных тестовых задачах и расчет с физиологически релевантными параметрами.

Задача 9

На основе разработанной в 2015 году математической модели будут проведены исследования комбинированной противоопухолевой терапии, использующей бевацизумаб и различные цитотоксические/цитостатические препараты. Будет проведена оценка совместимости различных комбинаций препаратов и оценка эффективности протоколов их введения для неoadьювантной и паллиативной терапий.

Задача 10

На основе данных, полученных при расчете изменений течения крови в микроциркуляторной сети в результате опухолевого ангиогенеза, в математическую модель роста опухоли с учетом ангиогенеза будет включен еще один метаболит – кислород. С помощью полученной модели будет проведено исследование различий в энергетическом балансе нормальных и злокачественных клеток.

Задача 11

Разработка алгоритма построения сети кровеносных сосудов в лимфатическом узле и сопряжения данной сети с остальными структурными элементами лимфатического узла.

Задача 12

Численная реализация уравнений гидродинамики для лимфатического узла. Проведение полномасштабных расчетов по динамике транспортных процессов (течение лимфы и перенос гуморальных факторов в лимфатическом узле).

Задача 13

Численное исследование влияния анатомических особенностей (например, бифуркации, наличие аневризмы) магистральных сосудов на результат ультразвукового исследования.

По каждой из задач были получены следующие результаты.

Направление I. Многомасштабное моделирование в задачах гемодинамики.

Задача 1. Разработан метод моделирования церебральной гемодинамики при стенозе церебральных артерий до и после устранения стеноза с использованием данных конкретных пациентов. Предложенный подход позволяет с высокой точностью оценивать распределение скоростей кровотока в церебральной сети после хирургических вмешательств на основе стандартных диагностических

измерений, проведенных до операции. Разработан алгоритм настройки функциональных параметров сети церебральных сосудов на основе индивидуальных характеристик пациента и измерений скоростей кровотока.

Задача 2. Разработан метод оценки гемодинамической значимости стеноза при многососудистом поражении сонных и позвоночных артерий. Метод основан на моделировании распределения кровотока в брахиоцефальных артериях и Виллизиевом круге при различных вариантах устранения стенозов (устранение только одного стеноза, устранение всех стенозов). Предложен гемодинамический индекс оценки степени тяжести стеноза в церебральных артериях, основанный на соотношении скоростей кровотока в коллатеральных артериях. Рассмотрена взаимосвязь индекса с направлением потока крови в артериях Виллизиева круга.

Задача 3. Разработан автоматизированный метод индивидуальной оценки регионарного резерва кровотока с помощью одномерной сетевой динамической модели при многососудистом стенозирующем поражении коронарных артерий. Предложена методика вычислительной оценки физиологической значимости стенозов коронарных артерий при интенсивной физической нагрузке и других факторах, приводящих к повышенной интенсивности работы сердца.

Задача 4. Разработана осредненная 0D модель сердца с учетом функционирования сердечных клапанов, выполнена интеграция данной модели сердца с одномерной сетевой моделью кровотока в магистральных сосудах. Разработан итерационный метод решения полученной нелинейной системы уравнений. Проведены расчеты и выполнен анализ кровотока в сердце и сердечного выброса при патологиях, связанных с недостаточностью клапанов сердца (стенозы) и с нарушением ритма сердца (тахикардия и брадикардия). Согласно полученным результатам, разработанная модель позволяет корректно оценивать снижение сердечного выброса при этих патологиях.

Задача 5. Разработана методика реконструкции динамической сеточной модели желудочков сердца по динамическим контрастированным снимкам компьютерной томографии. Построена топологически инвариантная динамическая сеточная модель для левого желудочка женщины 50 лет на основе КТ снимков. Разработан конечно-элементный метод расчета течения крови в движущемся желудочке сердца пациента. Проведен расчет течения крови в повышенной вязкостью на фазе систолы и части фазы диастолы.

Задача 6. Исследован итерационный алгоритм расчета 1D-3D моделью течения крови, в частности, влияние параметров релаксации на сходимость численного решения. Показано, что удачный выбор данных параметров может ускорить вычисления в несколько раз. Существующий алгоритм расчета 1D-0D-3D моделью подтвердил свою эффективность при небольших числах Пекле (не более 10-30, в зависимости от задачи). Показано, что в остальных случаях продуктивным решением является уменьшение числа Пекле за счет измельчения расчетной сетки. Предложена модификация существующего алгоритма расчета, предписывающая условия Дирихле для трехмерной области на 1D-3D интерфейсе вместо условия Неймана, используемого ранее. Применение нового алгоритма на границах втекания жидкости в трехмерную область в комбинации со старым алгоритмом на границах вытекания позволило моделировать реальные течения крови. Проведены численные эксперименты по 1D-3D моделированию течения несжимаемой жидкости в сети силиконовых трубок, имитирующих крупные артерии человека, и течения крови в церебральных сосудах реального пациента.

Задача 7. Разработаны принципы построения специального упорядочивания и распределения данных по процессорам, которые необходимы для обеспечения надежной и эффективной работы параллельного линейного решателя систем Озейна. Показано, что использование упорядочивания позволяет повысить эффективность решения как в однопроцессорном, так и в многопроцессорном режимах расчета. Показано, что эффективность параллельного решения линейных систем сильно зависит от методики построения перекрытия данных между процессорами. Разработаны основные принципы оптимальной методики построения перекрытия.

Задача 8. Проведены численные параллельные расчеты трехмерных течений несжимаемой жидкости в сосуде с эластичными стенками для различных параметров. В качестве референтных значений были взяты физиологически релевантные параметры из известной тестовой задачи. В процессе расчета отслеживались деформации стенки сосуда в различные моменты времени $t = 1.6, 3.2, 4.8, 6.4, 8$ мс (далее фазы). При использовании параметров тестового случая была качественно воспроизведена лишь первая фаза, после чего проявилась неустойчивость в области жидкости. Причины неустойчивости будут исследованы в дальнейшей работе. В случае десятикратно повышенной вязкости жидкости, были рассчитаны первые четыре фазы, причем формы волн стенки качественно совпадают с формой волны в тестовой задаче для первых трех

фаз, демонстрируя лишь небольшое отличие в четвёртой фазе. В случае уменьшения вдвое значения давления на входе (при сохранении всех остальных параметров задачи), успешно были посчитаны все пять фаз. Все расчеты были параллельными. Расчеты с использованием 48 вычислительных ядер показали эффективность ускорения 69

Направление II. Исследование опухолевого ангиогенеза и оценка возможностей антиангиогенной терапии.

Задача 9. Численно исследована эффективность различных схем комбинированной противоопухолевой терапии, предложен новый протокол введения антиангиогенного препарата, приводящий к увеличению времени ремиссии опухоли. Разработана предварительная модель роста и терапии опухоли, учитывающая динамику интерстициальной жидкости в ткани. В результате численного анализа обнаружена область в пространстве параметров, определяющих динамику интерстициальной жидкости, в которой монотерапия бевацизумабом приводит не просто к существенному замедлению роста, а к уменьшению размера (поджиманию) опухоли.

Задача 10. Разработана математическая модель роста и терапии ангиогенной опухоли, учитывающая динамику кислорода в ткани. Разработана гидродинамическая модель микроциркуляторной сети. Разработан алгоритм полного нелокального сопряжения модели опухолевого роста и гидродинамической модели микроциркуляторной сети. Эта модель позволяет учесть нелокальное влияние изменения структуры и плотности капиллярной сети на рост опухоли. Показано, что в случае немонотонного роста опухоли на коротких временах (несколько месяцев) введение бевацизумаба в конце фазы быстрого роста приводит к более существенному блокированию опухолевого роста (и по времени, и по количеству клеток). Данный результат может иметь практическое значение при использовании предоперационной (неoadьювантной) терапии.

Направление III. Разработка моделей транспортных процессов в лимфатической системе.

Задача 11. Разработан алгоритм построения сети кровеносных сосудов в лимфатическом узле и сопряжения данной сети с сетью фибробластных ретикулярных клеток.

Задача 12. Исследованы закономерности течения лимфы в сети кондуитов, образуемых системой фибробластных ретикулярных клеток, при наличии повреждений сосудов сети. Получены предельные значения доли удаленных сосудов сети, при которой теряется связность сети и прекращается течение лимфы.

Направление IV. Ультразвуковое исследование сосудов.

Задача 13. Разработан алгоритм моделирования сеточно-характеристическим методом проведения транскраниальных ультразвуковых исследований (УЗИ) с использованием ультразвукового датчика с фазированной решеткой. Проведены верификационные расчеты для фантома (тестового образца) Gammex 1430 LE при помощи датчика Сономед-500. Полученные результаты согласуются с экспериментальными данными. Построена численная модель головы человека на основании данных компьютерной томографической ангиографии, выполнены трехмерные расчёты распространения ультразвука в черепно-мозговом отделе человека при проведении транскраниального УЗИ при наличии и отсутствии аневризмы средней церебральной артерии. Получена динамическая картина распространения ультразвукового импульса с учетом реологии различных тканей черепно-мозгового отдела и контактных поверхностей сложной формы при проведении транскраниального УЗИ. Показано, что влияние кровеносных сосудов на поле давления мало, однако, давление вдоль кровеносных сосудов головного мозга (их мера видимости во время УЗИ) значительно меняется. Наличие аневризмы вносит изменения в распределение давлений на сосуд, а давление в окрестности патологии максимально при сканировании через височное окно.

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):

1. Bessonov N., Sequeira A., Simakov S., Vassilevskii Yu., Volpert V.
Methods of blood flow modelling
Mathematical Modelling of Natural Phenomena, 2016, Vol. 11, No. 3, pp.1–25
<http://dx.doi.org/10.1051/mmnp/201611101>
2. Danilov A., Pryamonosov R., Yurova A.
Image segmentation for cardiovascular biomedical applications at different scales
Computation, 2016, Vol. 4, No. 3, p. 35.
<http://dx.doi.org/10.3390/computation4030035>

3. Dobroserdova T., Olshanskii M., Simakov S.
Multiscale coupling of compliant and rigid walls blood flow models
International Journal for Numerical Methods in Fluids
<http://dx.doi.org/10.1002/flid.4241>
4. Bocharov G., Novkovic M., Onder L., Kislitsyn A., Savinkov R.
Modelling the FRC network of lymph node
2015 International Workshop on Artificial Immune Systems (AIS). IEEE. pp.1–2
<http://dx.doi.org/10.1109/AISW.2015.7469235>
5. Gorodnova N., Kolobov A., Mynbaev O., Simakov S.
Mathematical modeling of blood flow alteration in microcirculatory network due to angiogenesis
Lobachevskii Journal of Mathematics, 2016, Vol. 37, No. 5, pp. 541–549
<http://dx.doi.org/10.1134/S199508021605005X>
6. Симаков С.С., Гамилов Т.М., Копылов Ф.Ю., Василевский Ю.В.
Оценка гемодинамической значимости стеноза при множественном поражении коронарных сосудов с помощью математического моделирования
Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2016, Том 162, № 7, с.128–131
7. Кузнецов М.Б., Городнова Н.О., Симаков С.С., Колобов А.В.
Многомасштабное моделирование роста, прогрессии и терапии ангиогенной опухоли
Биофизика, 2016, Том 61, № 5, с.1029–1039
8. Beklemysheva K., Grigoriev G., Kazakov A., Kulberg N., Petrov I., Salamatova V., Vasyukov A., Vassilevski Yu.
Transcranial ultrasound of cerebral vessels in silico: proof of concept
Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling, 2016, Vol.31, No.5, pp.317-328
<http://dx.doi.org/10.1515/rnam-2016-0030>
9. Кузнецов М.Б., Губернов В.В., Колобов А.В.
Влияние динамики интерстициальной жидкости на рост и терапию ангиогенной опухоли. Анализ с помощью математической модели.
Биофизика, 2017, Том 62, № 1, с.151–160
10. Savinkov R., Kislitsyn A., Watson D.J., van Loon R., Sazonov I., Novkovic M., Onder L., Bocharov G.
Data-driven modelling of the FRC network for studying the fluid flow in the conduit

system

Engineering Applications of Artificial Intelligence, 2016

<http://dx.doi.org/10.1016/j.engappai.2016.10.007>

11. Буренчев Д.В., Копылов Ф.Ю., Быкова А.А., Гамилов Т.М., Гогниева Д.Г., Симаков С.С., Василевский Ю.В.
Математическая модель прогнозирования кровотока в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий на предоперационном этапе каротидной эндартерэктомии
Российский кардиологический журнал (принята к печати)
12. Grebennikov D., van Loon R., Novkovic M., Onder L., Savinkov R., Sazonov I., Tretyakova R., Watson D.J., Bocharov G.
Critical issues in modelling lymph node physiology
Computation (принята к печати)
13. Tinelli A., Mynbaev O.A., Sparic R., Vergara D., Di Tommaso S., Salzet M., Maffia M., Malvasi A.
Angiogenesis and vascularization of uterine leiomyoma: clinical value of pseudocapsule containing peptides and neurotransmitters
Current protein & peptide science, 2016, Vol. 17
<http://dx.doi.org/10.2174/1389203717666160322150338>
14. Vassilevski Yu., Gamilov T., Kopylov Ph.
Personalized computation of fractional flow reserve in case of two consecutive stenosis

ECCOMAS Congress 2016, Proceedings of the VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering. 2016. pp. 90-97
15. Gamilov T., Pryamonosov R., Simakov S.
Modeling of patient-specific cases of atherosclerosis in carotid arteries
ECCOMAS Congress 2016, Proceedings of the VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering. 2016. pp. 90-97
16. Danilov A., Pryamonosov R., Yurova A.
Image segmentation techniques for biomedical modeling: electrophysiology and hemodynamics

ECCOMAS Congress 2016, Proceedings of the VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering. 2016. pp. 454-461
17. Gamilov T., Kopylov Ph., Simakov S.
Computational Simulations of Fractional Flow Reserve Variability

Numerical Mathematics and Advanced Applications - ENUMATH 2015, Lecture Notes in Computational Science and Engineering 112, B. Karasözen et al. (eds.) pp. 499-508

http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-39929-4_48

18. Dobroserdova T., Simakov S., Gamilov T., Pryamonosov R., Sakharova E.

Patient-specific blood flow modelling for medical applications

MATEC Web of Conferences, 2016, Vol. 76, p. 05001.

<http://dx.doi.org/10.1051/mateconf/20167605001>

Оглавление

Аннотация	i
Оглавление	xi
Задача 1	1
1.1 Одномерная модель церебрального кровообращения	1
1.1.1 Одномерная модель кровотока в одном сосуде	1
1.1.2 Граничные условия	2
1.1.3 Области микроциркуляции	4
1.1.4 Начальные условия	6
1.1.5 Ауторегуляция сосудистого русла	6
1.2 Настройка функциональных параметров модели одномерной гемодинамики для конкретного пациента	7
1.2.1 Настройка граничных условий на сердце и давления на выходе из системы	8
1.2.2 Настройка сопротивлений периферических областей	9
1.2.3 Настройка жёсткости сосудов	10
1.2.4 Последовательность настройки функциональных параметров	11
1.3 Исследование церебральной гемодинамики при стенозе церебральных артерий до и после их стентирования	12
1.3.1 Данные пациентов	12
1.3.2 Сравнение вычисленных и измеренных скоростей кровотока	14
1.3.3 Выводы	15
Задача 2	19
2.1 Физиологическая оценка тяжести стеноза церебральных артерий	19
2.2 Анализ гемодинамических индексов и разработка методики вычислительной оценки гемодинамической значимости стенозов	20
2.3 Многососудистое поражение артерий шеи	23
2.4 Анализ результатов	24
Задача 3	26
3.1 Модель коронарного кровотока. Настройка функциональных параметров	26
3.1.1 Модель гемодинамики	26
3.1.2 Алгоритм настройки функциональных параметров модели для конкретного пациента	28

3.2	Сравнение гемодинамических индексов, характеризующих степень серьезности стеноза коронарной артерии	30
3.2.1	Регионарный резерв кровотока. Степень перекрытия просвета сосуда	30
3.3	Расчет коронарной гемодинамики при многососудистом поражении коронарных артерий до и после их стентирования	32
3.4	Анализ физиологической значимости стенозов коронарных артерий при физических нагрузках	34
3.5	Исследование чувствительности регионарного резерва кровотока к эластичным свойствам сосудов	35
Задача 4		39
4.1	Интеграция осредненной 0D модели сердца с одномерной сетевой моделью кровотока в магистральных сосудах	39
4.2	Результаты расчетов параметров кровотока в сердце при патологиях, связанных с недостаточностью клапанов и с нарушением ритма сердца	44
4.2.1	Стеноз митрального клапана	45
4.2.2	Аортальная регургитация	48
4.2.3	Изменение сердечного ритма	50
Задача 5		54
5.1	Реконструкция трехмерной динамической модели желудочков сердца .	54
5.1.1	Сегментация динамических КТ снимков левого желудочка . . .	55
5.1.2	Построение динамической расчетной сетки для левого желудочка	58
5.2	Уравнения динамики жидкости в области с заданной движущейся границей.	61
5.3	Задача о динамике кровотока в сокращающемся левом желудочке сердца	62
5.4	Заключение.	66
Задача 6		69
6.1	1D модель глобального кровотока	69
6.2	3D модель течения жидкости	71
6.3	Сопряжение 1D и 3D моделей	73
6.3.1	Условия сопряжения 1D и 3D моделей	73
6.3.2	Численный алгоритм расчета	74
6.4	Численные эксперименты	76
6.4.1	Исследование влияние параметров релаксации на эффективность численного алгоритма	76
6.4.2	Моделирование течения крови в сети силиконовых трубок . . .	78
6.4.3	Моделирование течения крови в церебральных сосудах	82
6.5	Заключение	84
Задача 7		86
7.1	Особенности решения линейных систем в задачах гемодинамики . . .	86
7.2	Применение переупорядочивания матрицы при решении линейных систем для задач гемодинамики	87
7.3	Использование параллельных линейных решателей для задач гемодинамики	89

7.4	Заключение	96
Задача 8		99
8.1	Уравнения взаимодействия жидкости и тела в рамках моделирования течения крови в эластичном сосуде	99
8.2	Задача о распространении пульсовой волны в кровеносном сосуде цилиндрической формы	101
Задача 9		109
9.1	Комбинированная противоопухолевая терапия	109
9.1.1	Модель	111
9.1.2	Результаты	115
9.2	Модель роста ангиогенной опухоли с учетом динамики интерстициальной жидкости	121
9.2.1	Модель	124
9.2.2	Результаты	125
9.2.3	Обсуждение результатов	129
Задача 10		139
10.1	Модель роста опухоли с учетом двух ключевых метаболитов	139
10.1.1	Модель	141
10.1.2	Результаты	145
10.2	Структурная модель микроциркуляторной сети	151
10.2.1	Генерация	152
10.2.2	Расчет потока крови	153
10.3	Интеграция моделей	155
10.3.1	Локальная интеграция моделей. Включение кислорода	155
10.3.2	Общая интеграция моделей.	156
Задача 11		165
11.1	Исходные данные	166
11.2	Алгоритм построения графа сети	166
11.3	Интегративная геометрическая модель сосудистых сетей ЛУ	167
11.4	Программная реализация	168
Задача 12		171
12.1	Течение лимфы в сосудистых элементах лимфоузла	171
12.1.1	Моделирование потока лимфы в системе кондуитов сети ФРК	171
12.1.2	Поток лимфы при разрушении сети ФРК	174
12.2	Выводы	177
Задача 13		179
13.1	Математическая модель и численный метод	181
13.1.1	Система уравнений акустики	181
13.1.2	Численный метод	182
13.2	Расчетная сетка	188
13.2.1	Анатомическое строение головы человека	188
13.2.2	Артериальные аневризмы	190

13.2.3	Математическая модель головы человека	192
13.2.4	Реология	193
13.3	Фантомы	195
13.4	Преобразователи с фазированной решеткой	197
13.4.1	Базовый ультразвуковой импульс и генерация импульсов	197
13.4.2	Структура преобразователей с фазированной решеткой	197
13.4.3	Управление фокусировкой и направлением луча	199
13.4.4	Модель датчика	200
13.5	Результаты расчетов модельной задачи	201
13.5.1	Постановка задачи	201
13.5.2	Прямой фронт	201
13.5.3	Фокусировка	202
13.6	Моделирование УЗИ фантома	205
13.6.1	Результаты расчетов	206
13.7	Моделирование УЗИ черепно-мозгового отдела	208
13.8	Заключение	212
A	Структуры артериальных сетей пациентов со стенозом в сонной артерии	216
B	Структуры коронарных сетей пациентов	222

Задача 1

Численное исследование церебральной гемодинамики при стенозе церебральных артерий до и после их стентирования с использованием данных конкретных пациентов. Разработка автоматизированного алгоритма настройки функциональных параметров модели одномерной гемодинамики для конкретного пациента.

1.1 Одномерная модель церебрального кровообращения

Описание модели одномерного кровотока, используемой для численного исследования гемодинамики церебральных артерий, приводилось в отчетах за предыдущие этапы проекта. В данном разделе приведены основные положения этой модели с уделением особого внимания отличиям от предыдущих версий. Основными отличиями являются система уравнений в местах стыковки сосудов и постановка граничных условий на стыковке с областями микроциркуляции.

1.1.1 Одномерная модель кровотока в одном сосуде

Модель описана в главе 2 отчета за первый этап проекта, а также в ряде работ опубликованных ранее [1, 2] и в ходе выполнения текущего этапа проекта.

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 рассматриваются в виде

$$\partial S_k / \partial t + \partial (S_k u_k) / \partial x = 0, \quad (1.1)$$

$$\partial u_k / \partial t + \partial (u_k^2 / 2 + p_k / \rho) / \partial x = f_{fr}(S_k / S_k^0, u_k), \quad (1.2)$$

где t — время; x — координата по длине сосуда, отсчитываемая от точки сопряжения с сосудами младших поколений; ρ — плотность крови (предполагается равной 1 г/см^3); 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 задается соотношением [1]

$$f_{tr}(S_k, u_k, S_k^0) = -\frac{4\pi\mu u_k}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right), \quad (1.3)$$

где μ — динамическая вязкость крови (предполагается равной $4 \text{ мПа}\cdot\text{с}$).

Эластичные свойства стенки сосуда задаются уравнением состояния, связывающим поперечное сечение сосуда и трансмуральное давление (разность между кровяным давлением и давлением в окружающих тканях), которое замыкает систему (1.1)–(1.2)

$$p_k(S_k) - p_{*k} = \rho c_k^2 f(S_k), \quad (1.4)$$

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

$$f(S_k) = \begin{cases} \exp(S_k/S_k^0 - 1) - 1, & S_k > S_k^0 \\ \ln(S_k/S_k^0), & S_k \leq S_k^0, \end{cases} \quad (1.5)$$

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 [3]. Параметр c_k отвечает за эластичность сосудов, высокие значения $c_k > 1200 \text{ см/с}$ характерны для артерий пожилых людей и соответствуют жестким сосудам, низкие значения $c_k < 600$ соответствуют эластичным сосудам и характерны для спортсменов лыжников или легкоатлетов-стайеров.

1.1.2 Граничные условия

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

$$\sum_{k=k_1, k_2, \dots, k_M} \varepsilon_k Q_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k) = 0, \quad (1.6)$$

где для сосудов, входящих в область бифуркации, $\varepsilon_k = 1, \tilde{x}_k = L_k$ (выход из сосуда); для сосудов, исходящих из области бифуркации, $\varepsilon_k = 1, \tilde{x}_k = 0$ (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 интеграла Бернулли в виде

$$p_k(S_k(t, \tilde{x}_k)) + \frac{\rho u_k^2(t, \tilde{x}_k)}{2} = const, k = k_1, \dots, k_M. \quad (1.7)$$

Для сосудов, входящих в область стыковки $\tilde{x}_k = L_k$ (выход из сосуда), для сосудов, исходящих из области стыковки $\tilde{x}_k = 0$ (вход в сосуд), L_k — длина сосуда с индексом k . Уравнения (1.6), (1.7) дополняются условиями совместности гиперболической системы (1.1), (1.2) вдоль характеристик, исходящих из области. Таким образом, в области стыковки из M сосудов формируется система из $2M + 1$ нелинейного уравнения: M условий совместности, M уравнений непрерывности давления (1.7) и закон сохранения массы (1.6) относительно $2M + 1$ переменной $S_k, u_k, p_{node}, k = k = k_1, \dots, k_M$.

В случае стыковки терминальных артерий и терминальных вен соотношения (1.7) заменяются на широко используемый в физиологии закон Пуазейля

$$p_k(S_k(t, \tilde{x}_k)) - p_{node}^l(t) = \varepsilon_k R_k S_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k), k = k_1, \dots, k_M, \quad (1.8)$$

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

$$u_{in}(t, 0) \cdot S_{in}(t, 0) = Q_{heart}(t). \quad (1.9)$$

Функция $Q_{heart}(t)$ представляет собой профиль (см. рис. 1.1), типичный для потока крови через аорту человека [4]. Ударный объем (количество крови, поступающее в аорту за сердечный цикл) при этом составляет 65 мл, период сердечных сокращений — 1 сек (частота 1 Гц). Функция $Q_{heart}(t)$ может масштабироваться для корректирования режима работы сердца. Одной из характерных особенностей кровотока при физических нагрузках является увеличение сердечного выброса.

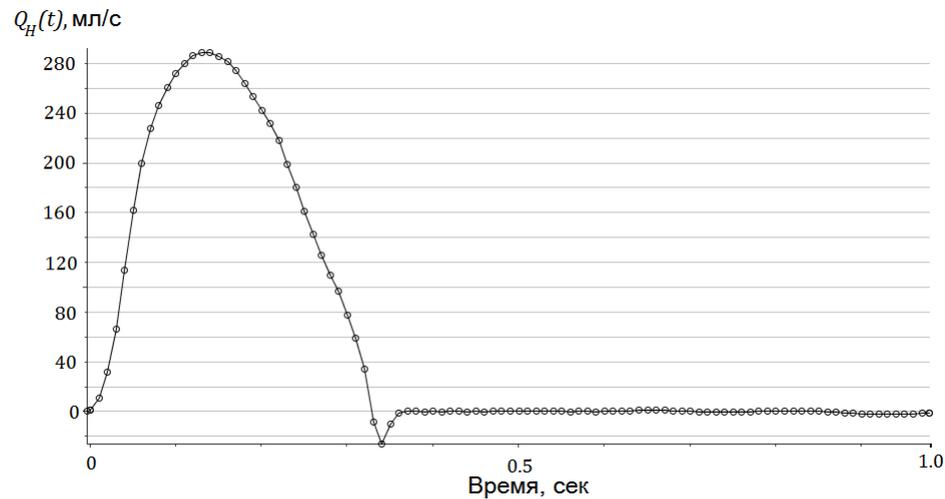


Рис. 1.1: Граничное условие на входе в сосуд (на основе данных [4])

На выходе из верхней поллой вены (вена, соединенная с сердцем) в качестве краевых условий задавалось постоянное давление (8 мм.рт.ст.).

1.1.3 Области микроциркуляции

В случае рассмотрения коронарного кровообращения система вен считалась структурно идентичной системе артерий. Области стыковки вен и артерий моделировались с помощью виртуальных сосудов и условий в виде соотношения Пуазейля (1.8).

В случае церебрального кровообращения на границах терминальной артерии с номером k ставилось условие в виде

$$R_k Q_k = p_k - p_v, \quad (1.10)$$

где p_v — центральное венозное давление (общее для всех сосудов); p_k — давление на конце терминальной артерии, $p_k = p_k(S_k)$; Q_k — поток крови через терминальную артерию, $Q_k = S_k u_k$; R_k — сопротивление k -й области микроциркуляции. Значение p_v бралось равным 8 мм рт ст по умолчанию. В случае наличия измерений венозного давления у пациента p_v соответственно редактируется. Сопротивление R_k в широком смысле является сопротивлением не только микроциркуляторной области, но и части венозной системы, в которой давление выше центрального венозного.

Использование условия (1.10) для церебральных сосудов связано с рядом соображений:

- Структура вен в церебральной области имеет значительные расхождения со структурой артерий [5]. Например, вены не замыкаются в кольцо аналогичное Виллизиеву кругу.
- Исключение вен позволяет уменьшить время расчетов. Сосудистая система шеи и головы включает в себя большое количество протяжённых сосудов. Использование условий (1.10) вместо виртуальных сосудов и дерева вен позволяет сократить время расчетов почти вдвое.
- Отсутствие вен и виртуальных сосудов позволяет уменьшить количество параметров системы, т.к. отпадает необходимость подбирать длины, диаметры и эластичности виртуальных сосудов. Уменьшение числа параметров является незначительным, т.к. все виртуальные сосуды имеют одинаковые характеристики, но при пациент-ориентированном моделировании любое уменьшение трудноопределяемых величин является преимуществом. Следует отметить, что сопротивления виртуальных сосудов с хорошей степенью точности аппроксимируют сопротивления R_k из соотношения (1.10), что позволило использовать наработки предыдущего этапа проекта.

Перечисленные аргументы не работают в случае моделирования кровотока в коронарных сосудах. Коронарная сеть является не такой обширной и запутанной, как церебральная, поэтому время расчетов даже при использовании вен не превышает времени работы алгоритма сегментации. Кроме того виртуальные сосуды используются для моделирования сжимающего действия миокарда.

Уравнение (1.10) дополняется условиями совместности системы (1.1),(1.2) и уравнением состояния (1.4). Полученная система решается с помощью итерационного процесса:

1. В качестве давления p_k берётся давление на предыдущем временном шаге.
2. С помощью соотношения $R_k Q_k = p_k - p_v$ вычисляется поток Q_k .
3. Условия совместности (см. [6]) и соотношение $Q_k = S_k u_k$ используются для вычисления площади сечения S_k
4. С помощью уравнения состояния (1.4) вычисляется $p_k^{new} = p(S_k)$
5. Если отличия p_k и p_k^{new} не превышает заданной точности (10^{-2} %), то итерационный процесс завершается. В противном случае в качестве p_k берётся новое значение p_k^{new} и процесс повторяется с шага 2.

Приведённый итерационный процесс не зависит от конкретного вида уравнения состояния. Он может использоваться, если заданы зависимости $p_k(S_k)$ и $\partial p_k / \partial S_k(S_k)$. Для получения полной картины церебрального кровотока необходимо учитывать структуру венозной сети [7]. Это позволяет оценить риски многих заболеваний и образования мальформаций. В рамках нашего подхода учет пациент-ориентированной венозной структуры существенно усложнил бы диагностику и потребовал бы дорогостоящих процедур для каждого пациента, что в свою очередь сделало бы разработанный метод неприменимым на практике. Поэтому рассматривается кровоток только в крупных артериях.

1.1.4 Начальные условия

В рассматриваемых расчетах ставится задача моделирования квазипериодического режима. 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

$$S_k(0, x) = S_k^0, u_k(0, x) = 0. \quad (1.11)$$

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. При отсутствии венозной сети достаточно провести предварительные расчеты в течение 5-6 циклов. При включении вен в систему длительность предварительных расчетов возрастает до 10-12 циклов.

1.1.5 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 распространения малых возмущений в стенке c_k от среднего давления \bar{p}_k [2]. Значение c_k обновляется каждый сердечный цикл по следующему алгоритму

$$\frac{c_{k,new}}{c_{k,old}} = \sqrt{\frac{\bar{p}_{k,new}}{\bar{p}_{k,old}}}, \quad (1.12)$$

где $\bar{p}_{k,new} = \frac{1}{(T_3 - T_2)l_k} \int_{T_2}^{T_3} \int_0^{l_k} p(x, t) dx dt$; $\bar{p}_{k,old} = \frac{1}{(T_2 - T_1)l_k} \int_{T_1}^{T_2} \int_0^{l_k} p(x, t) dx dt$; l_k — длина сосуда с номером k ; T_1, T_2, T_3, T_4 — моменты начала последовательно идущих (возможно, переменных по длительности) сердечных циклов. Значение параметра c_k , используемое для расчета следующего сердечного цикла, вычисляется как

$$c_k = c_{k,old} + \gamma \frac{t - T_3}{T_4 - T_3} (c_{k,new} - c_{k,old}), \quad (1.13)$$

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

1.2 Настройка функциональных параметров модели одномерной гемодинамики для конкретного пациента

Для определения диаметров, длин и структуры сосудов используются снимки КТ (компьютерная томография). Метод обработки медицинских изображений и извлечения информации о структуре сосудов приведен в отчете за предыдущие этапы проекта, а также в ряде опубликованных ранее работ [8, 9]. На рис.1.2 приведен пример результата работы метода на типичном наборе данных. Обозначения сосудов: п — правая артерия, л — левая артерия, СА — сонная артерия, ОСА — общая сонная артерия, ВСА — внутренняя сонная артерия, НСА — наружная сонная артерия, ПА — позвоночная артерия, ПКА — подключичная артерия.

В данном разделе приведены алгоритмы настройки функциональных параметров: граничных условий на сердце, сопротивлений периферических областей R_k и жёсткости сосудов c_k . Информация о пациентах представлена в виде структуры сосудов,

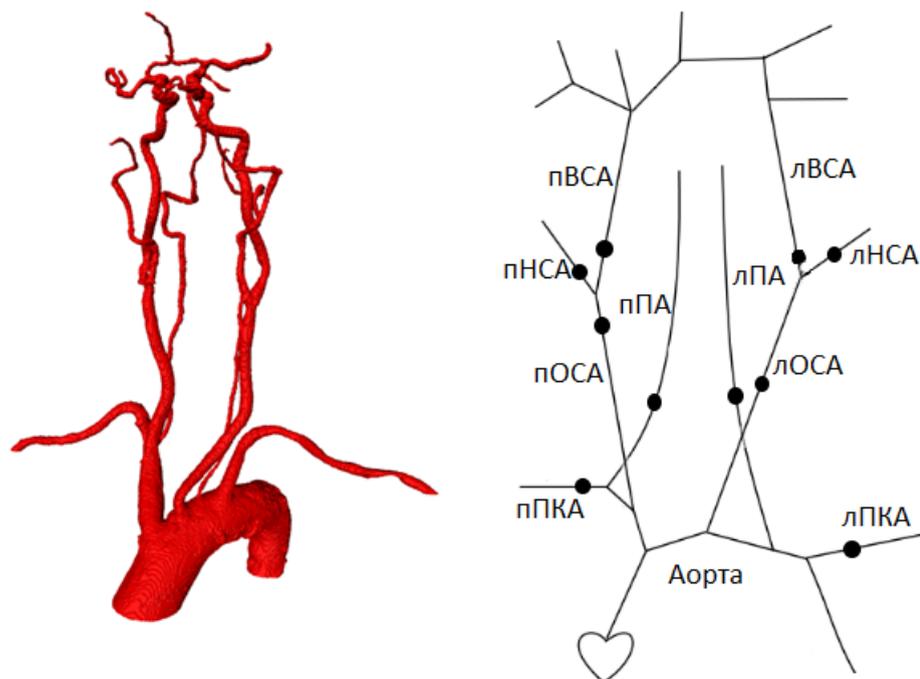


Рис. 1.2: Трёхмерная и одномерная структуры сосудов пациента. Точки — места измерения скоростей кровотока

извлеченной из КТ-снимков, измерений скоростей кровотока в нескольких точках сосудистой системы и общей характеристики: рост, вес, возраст, склонность к курению, история болезни и т.п.

1.2.1 Настройка граничных условий на сердце и давления на выходе из системы

В случае наличия детальной информации о сердечном выбросе пациента используемый в модели профиль потока крови на входе в аорту (см. рис. 1.1) корректируется и заменяется на профиль, соответствующий измерениям. Как правило, подобная информация недоступна в силу трудоёмкости требуемых процедур, поэтому по умолчанию для всех пациентов используется один профиль, масштабируемый в соответствие с сердечным выбросом. У любого пациента можно измерить пульс в спокойном состоянии и привести условие (1.9) к нужной частоте сердечного ритма путем изменения периода функции $Q_{heart}(t)$. Величина ударного объёма также может быть скорректирована путем умножения функции $Q_{heart}(t)$ на весовой множитель: $u_{in}(t, 0) \cdot S_{in}(t, 0) = \alpha_{in} Q_{heart}(t)$. Величина $\alpha_{in} = 1$ соответствует ударному объёму в 62 мл. При отсутствии данных об ударном объёме α_{in} подбирается так, чтобы в точках, ближайших к дуге аорты, вычисленные скорости кровотока соответствовали измеренным.

Центральное венозное давление p_v (1.10) по умолчанию берётся равным 8 мм рт.ст. Значение может быть изменено при наличии измерений у пациента.

1.2.2 Настройка сопротивлений периферических областей

Для каждой терминальной артерии необходимо подобрать сопротивление R_k соответствующей периферической области. Начальные значения R_k были подобраны так, чтобы рассчитанные значения скоростей и давлений соответствовали физиологической норме [4, 5]. При этом использовались результаты прошлого этапа проекта. Для дуги аорты, переходящей в грудную аорту, было взято значение $R_k = 250$ дин·с/см⁵. Для подключичных артерий (лПКА и пПКА на рис.1.2) $R_k = 4$ кдин·с/см⁵. Для наружных сонных артерий (лНСА и пНСА) $R_k = 40$ кдин·с/см⁵. У всех оставшихся терминальных артерий $R_k = 400$ кдин·с/см⁵. Указанные значения позволяют получить величины потока крови в основных артериях шеи и головы, близкие к физиологическим. Классификация сопротивлений периферических областей в зависимости от сосуда указана в таблице:

ТАБЛИЦА 1.1: Сопротивления периферических областей R_k для различных терминальных артерий (обозначения артерий приведены тексте).

Артерия	лПКА, пПКА	лНСА, пНСА	Грудная аорта	Прочие
R_k , кдин·с/см ⁵	4	40	0.25	400

При моделировании кровотока конкретного пациента значения сопротивлений необходимо уточнять, используя измеренные значения скоростей кровотока. При значительном отклонении (более 20%) измеренной скорости от вычисленной скорости, значения сопротивлений периферических областей, лежащих ниже по течению от места измерения, корректируются: увеличиваются при слишком высокой вычисленной скорости, уменьшаются при слишком низкой вычисленной скорости. Величина корректировки не должна превышать 10% от исходного значения R_k . При несовпадении скоростей в нескольких точках изменения сопротивлений происходят сначала в терминальных сосудах, лежащих ближе к дуге аорты. Во всех рассмотренных случаях подобная процедура позволила добиться соответствия измеренных и вычисленных скоростей с точностью не хуже 20%. Дальнейшее уточнение происходило за счет корректировки параметров жесткости.

1.2.3 Настройка жёсткости сосудов

Для оценки параметра c из уравнения состояния (1.5) используются результаты работ по предыдущим этапам проекта и результаты клинических исследований скорости пульсовой волны в артериях [10, 11]. Первоначальная оценка производится на основании линейной интерполяции по возрасту человека:

$$c_0 = c_a + (y - y_a) \frac{c_b - c_a}{y_b - y_a}, \quad (1.14)$$

где c_a — характерная жёсткость сосудов молодого человека; c_b — характерная жёсткость сосудов старого человека; y — возраст пациента; y_a — характерный возраст молодого человека; y_b — характерный возраст старого человека. На основании клинических исследований [12, 13] и соотношения жёсткости и скорости пульсовой волны (жёсткость c_0 — скорость пульсовой волны при нулевом давлении), были взяты значения $c_a = 500$ см/с, $c_b = 650$ см/с, $y_a = 20$ лет, $y_b = 80$ лет. Эти параметры можно подбирать индивидуально для каждого сосуда, но в рамках данной работы они считались одинаковыми. При возрасте пациента выше 80-ти лет за жёсткость берётся значение c_b , при возрасте ниже 20 лет — c_a .

Помимо возраста на эластичность сосудов влияют многие другие факторы, которые предлагается учитывать как дополнительные множители:

$$c = c_0 \alpha_{hyper} \alpha_{smoke} \alpha_{sport}. \quad (1.15)$$

Множитель α_{hyper} связан с повышенным кровяным давлением пациента. Он равен единице при систолическом давлении p_{syst} в 120 мм рт ст и линейно возрастает до 1.5 при систолическом давлении p_{syst} в 220 мм рт ст:

$$\alpha_{hyper} = 1 + \frac{p_{syst} - p_{norm}}{2(p_{hyper} - p_{norm})}, \quad (1.16)$$

где p_{syst} — систолическое давление пациента; $p_{norm} = 120$ мм рт ст; $p_{hyper} = 220$ мм рт ст. Значения опираются на клинические исследования скорости пульсовой волны у больных гипертонией [14].

Множитель α_{smoke} отвечает за изменения жёсткости сосудов в зависимости от курения. Для некурящих пациентов он принимается равным единице, для курящих варьируется от 1.1 до 1.5 в зависимости от интенсивности курения [15]:

ТАБЛИЦА 1.2: Изменение параметра α_{smoke} в зависимости от курения. Умеренный курильщик — стаж менее 10-ти лет, менее полпачки в день; хронический курильщик — стаж более 10 лет, более пачки сигарет в день

	Некурящий	Умеренный курильщик	Хронический курильщик
α_{smoke}	1.0	1.2	1.5

Множитель α_{sport} принимает значение единицы, если пациент не занимается спортом регулярно. Влияние различных видов спорта на эластичность сосудов широко исследовано [13, 16], в зависимости от вида спорта и интенсивности тренировок множитель α_{sport} принимает значения от 0.5 (для профессиональных легкоатлетов-стайеров) до 1.5 (для профессиональных тяжелоатлетов):

ТАБЛИЦА 1.3: Изменение параметра α_{sport} для спортсменов

Вид спорта	Не спортсмен	Бег (стайер)	Тяжелая атлетика	Плавание
α_{sport}	1.0	0.6	1.5	0.9

Различные заболевания оказывают значительное влияние на эластичные свойства сосудов. Их можно учесть путем введения дополнительных коэффициентов. В рамках данной работы учитывались лишь те факторы, которые можно учесть при поверхностном неинвазивном обследовании пациента.

Подобный подход не позволяет учесть точной зависимости эластичности сосудов от различных характеристик, но даёт хорошее начальное приближение функциональных параметров при наличии лишь базовых характеристик пациента и истории болезни. Дальнейшее уточнение параметра жесткости s для каждого отдельного сосуда происходит аналогично настройке периферических сопротивлений. При отклонении вычисленной скорости от измеренной более чем на 5% происходит корректировка параметра s_k (k — номер сосуда) в выбранном сосуде и в меньшей степени (половина от корректировки) в ближайших сосудах к нему. Скорости пульсовой волны могут сильно отличаться от сосуда к сосуду, поэтому корректировка может доходить до 50% от изначального значения.

1.2.4 Последовательность настройки функциональных параметров

Таким образом, настройка функциональных параметров сети сосудов происходит в несколько этапов. На первом этапе происходит подбор граничных условий на сердце и венозного давления. Сопротивления периферических областей берутся равными по умолчанию (см. раздел 1.2.2), жесткости сосудов определяются из соотношений (1.14) и (1.15). На следующем этапе происходит корректировка сопротивлений при

значительных отклонениях измеренных и рассчитанных скоростей. На последнем этапе жёсткости сосудов корректируются для достижения более высокого соответствия между вычисленными и измеренными скоростями кровотока. Данная процедура может быть полностью автоматизирована при условии наличия алгоритма идентификации артерий, на основе результатов которого будут задаваться начальные приближения функциональных параметров.

Описанный алгоритм, как показано далее, позволяет добиться среднего отклонения в 4% вычисленных скоростей от измеренных скоростей. Другим распространённым подходом [17, 18] к подбору функциональных параметров сети сосудов является использование фильтра Калмана — рекурсивного алгоритма, оптимизирующего вектор состояния системы, используя ряд зашумленных измерений. В теории фильтр Калмана позволяет полностью автоматизировать подбор параметров. Однако его использование связано с рядом проблем. В нелинейном случае реализация алгоритма является достаточно громоздкой, а итерации наборов параметров могут не сойтись. В случае необходимости определения большого набора параметров вычисления требуют большого количества вычислительных ресурсов, что затрудняет возможность применения модели на персональных компьютерах. Наконец, фильтр Калмана не решает проблемы идентификации артерий. Для его корректного применения необходимо определять вручную, где именно были проведены измерения скоростей.

1.3 Исследование церебральной гемодинамики при стенозе церебральных артерий до и после их стентирования

1.3.1 Данные пациентов

Для проведения исследования пациенты были отобраны случайным образом из числа поступающих на лечение со стенозами сонных артерий с октября 2015г. по март 2016г. Всего было отобрано 7 пациентов. В 2-х случаях были выявлены изменения функции сердца, которые оказывали существенное влияние на церебральную гемодинамику. В связи с этим для конечного анализа были использованы данные оставшихся 5 пациентов. Из них 2 мужчин и 3 женщин в возрасте от 61 до 82 лет (средний возраст 71.2 года). У каждого пациента проводилось доплерографическое исследование скоростей кровотока в нескольких точках до и после операции (см. рис.1.2).

На основе данных компьютерной томографии были построены структуры сосудов пяти пациентов. Идентификация функциональных параметров описана в разделе 1.2. Полученные сети сосудов и их параметры приведены в приложении А. Информация об измеренных скоростях кровотока до лечения представлена в таблицах 1.4–1.5. Скорости кровотока, измеренные до лечения, использовались для калибровки и настройки модели одномерного кровотока. Обозначения сосудов расшифрованы в разделе 1.2.

Таблица 1.4: Скорости кровотока, измеренные до лечения, в сосудах без стеноза. Количество пациентов — количество пациентов, у которых в данном сосуде была измерена скорость кровотока и отсутствовал стеноз

Сосуд	Скорость (средняя \pm отклонение), см/с	Количество пациентов
пОСА	51 ± 6	5
лОСА	31 ± 5	5
пВСА	60 ± 5	4
лВСА	60 ± 2	2
пНСА	47 ± 5	3
лНСА	54 ± 14	4
пПА	36 ± 1	3
лПА	32 ± 9	3
пПКА	74 ± 15	3
лПКА	68 ± 19	3

Характеристики стенозов представлены в таблице 1.5. Стенозы моделировались как отдельный сосуд с заданной длиной и уменьшенным диаметром [8].

Таблица 1.5: Характеристики стенозов

Пациент	Место стеноза	Скорость, см/с	Перекрытие, %	Длина стеноза, см
1	пОСА-пВСА	152	80	4
2	лОСА-лВСА	159	72	4
3	лВСА	156	75	2
4	пОСА-пВСА	155	75	3
5	пОСА-пВСА	302	92	4

В таблице 1.6 содержится информация о скоростях кровотока, измеренных после лечения. Эти значения использовались для сравнения с прогнозом математической модели.

ТАБЛИЦА 1.6: Скорости кровотока, измеренные после лечения. Количество пациентов — количество пациентов, у которых в данном сосуде была измерена скорость кровотока

Сосуд	Скорость (средняя \pm отклонение), см/с	Количество пациентов
пОСА	50 ± 4	5
лОСА	53 ± 2	5
пВСА	59 ± 6	5
лВСА	59 ± 3	5
пНСА	47 ± 1	4
лНСА	53 ± 10	5
пПА	32 ± 2	4
лПА	33 ± 10	4
пПКА	75 ± 8	5
лПКА	71 ± 19	5

1.3.2 Сравнение вычисленных и измеренных скоростей кровотока

На рисунке 1.3 сопоставлены рассчитанные скорости кровотока с измеренными до операции. На основе этих данных производилась настройка функциональных параметров модели. Параметры модели подбирались так, чтобы различия между измеренными и рассчитанными скоростями кровотока не превышали 5-6 см/с. Данное значение было выбрано исходя из анализа измерений кровотока до и после операции в областях, расположенных далеко от стеноза. На графике отсутствует точка, соответствующая скорости кровотока в области стеноза пациента 5: измеренная 302 см/с, рассчитанная 295 см/с. Среднее абсолютное отклонение составило 2.2 см/с, максимальное — 6 см/с. Среднее относительное отклонение составило 4 см/с.

С помощью одномерных моделей кровотока, построенных по КТ-снимкам и откалиброванных по измерениям скоростей кровотока до лечения, проводилось прогнозирование скоростей кровотока после лечения. Для этого из графа артерий устранялся участок сосуда, соответствующий стенозу, и заменялся на сосуд нормального диаметра. Рассчитанные скорости кровотока сравнивались со скоростями, измеренными после операции. Сопоставление измеренных и рассчитанных скоростей кровотока представлено на рисунке 1.4. Среднее абсолютное отклонение составило 3 см/с, максимальное — 9 см/с. Среднее относительное отклонение составило 6

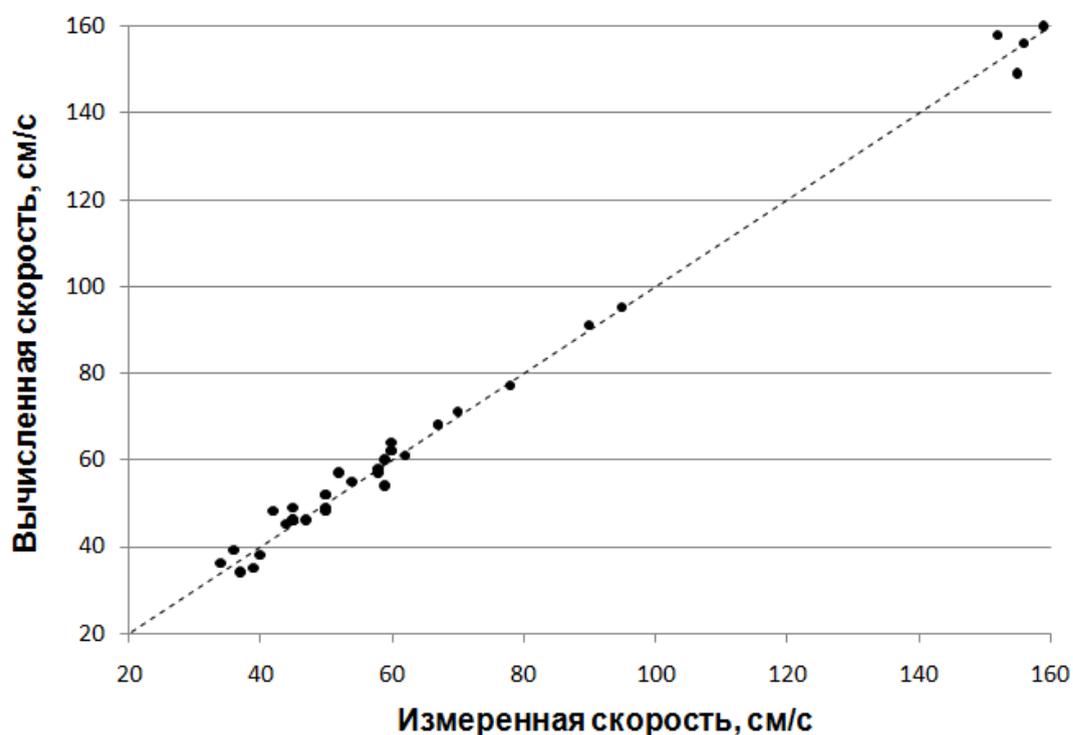


Рис. 1.3: Сопоставление измеренных и рассчитанных скоростей кровотока до устранения стеноза.

1.3.3 Выводы

Разработанная математическая модель изменения гемодинамики брахиоцефальной системы продемонстрировала хорошую сопоставимость с фактическими результатами устранения стеноза в сонных артериях. Важными характеристиками нашей модели являются ее базирование на прямых методах оценки анатомии и количественных показателей кровотока с одной стороны, и отсутствие необходимости проведения дополнительных диагностических манипуляций пациентам с другой. Естественным ограничением результатов данного исследования выступает небольшое количество наблюдений, включенных в работу. Исследование на большем объеме пациентов позволит дать более объективную информацию и скорректировать предложенные математические алгоритмы. Вместе с тем, полученные предварительные данные позволяют оптимистично оценивать перспективы предлагаемого метода. Операторская простота при этом предполагает возможность его проверки на достаточно большом объеме данных.

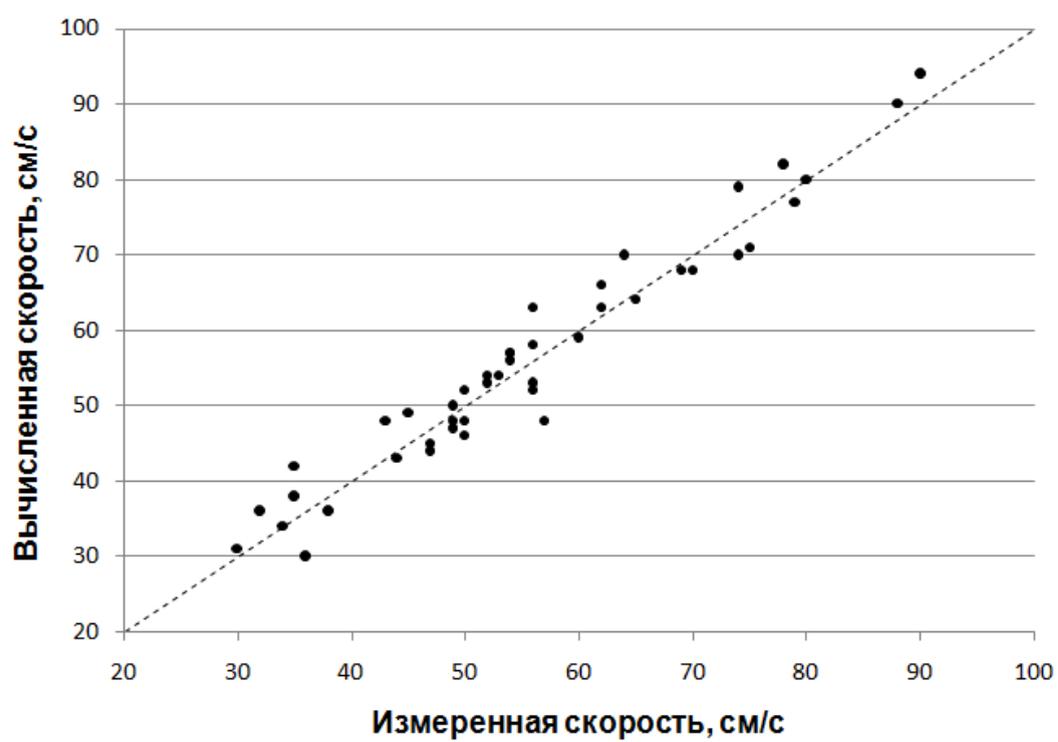


Рис. 1.4: Сопоставление измеренных и рассчитанных скоростей кровотока после устранения стеноза.

Литература

- [1] С.С. Симаков, А.С. Холодов, and А.В. Евдокимов. Методы расчета глобального кровотока в организме человека с использованием гетерогенных вычислительных моделей. In *Медицина в зеркале информатики*, pages 124–170. Наука, Москва, 2008.
- [2] S. Simakov, T. Gamilov, and Y.N. Soe. Computational study of blood flow in lower extremities under intense physical load. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*, 28(5):485–503, 2013.
- [3] I.B. Wilkinson, J.R. Cockcroft, and D.J. Webb. Pulse wave analysis and arterial stiffness. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 32(3):S33–37, 1998.
- [4] W. F. Ganong. *Review of Medical Physiology*. Appleton and Lange, Stanford, CT, 1999.
- [5] Р. Шмидт and Г. Тевс. *Физиология человека: учебник для вузов: в 2 ч.* Мир, Москва, 1996.
- [6] T. Gamilov, P. Kopylov, and S. Simakov. Computational simulations of fractional flow reserve variability. *Numerical Mathematics and Advanced Applications - ENUMATH 2015, Lecture Notes in Computational Science and Engineering*, 112: 499–508, 2016.
- [7] L. Muller and E. Toro. A global multiscale mathematical model for the human circulation with emphasis on the venous system. *IJNMBE*, 30(7):681–725, 2014.
- [8] T.M. Gamilov, P.Yu. Kopylov, R.A. Pryamonosov, and 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*, 30(5):269–276, 2015.
- [9] T.M. Gamilov, R.A. Pryamonosov, and S.S. Simakov. Modeling of patient-specific cases of atherosclerosis in carotid arteries. *Proceedings of the VII European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering, ECCOMAS Congress 2016, Crete, Greece, 5-10 June*, 1:79–89, 2016.

- [10] J. Sugawara, K. Hayashi, T. Yokoi, and H. Tanaka. Carotid-femoral pulse wave velocity: Impact of different arterial path length measurements. *Artery Research*, 4(1):27–31, 2010. doi: 10.1016/j.artres.2009.11.001.
- [11] S. Millasseau, A.D. Stewart, S.J. Patel, S.R. Redwood, and P.J. Chowienczyk. Evaluation of carotid-femoral pulse wave velocity: Influence of timing algorithm and heart rate. *Hypertension*, 45:222–226, 2005.
- [12] E.S.J. Kröner, H.J. Lamb, H.-M.J. Siebelink, S.C. Cannegieter, P.J. Van Den Boogaard, E.E. Van Der Wall, A. De Roos, and J.J.M. Westenberg. Pulse wave velocity and flow in the carotid artery versus the aortic arch: Effects of aging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 40(2):287–293, 2014. doi: 10.1002/jmri.24470.
- [13] T. Otsuki, S. Maeda, M. Iemitsu, Y. Saito, Y. Tanimura, R. Ajisaka, and T. Miyauchi. Relationship between arterial stiffness and athletic training programs in young adult men. *Am J Hypertens*, 146:168–174, 2003.
- [14] E.J. Kim, C.G. Park, J.S. Park, S.Y. Suh, C.U. Choi, J.W. Kim, S.H. Kim, H.E. Lim, S.W. Rha, H.S. Seo, and D.J. Oh. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: Invasive study. *Journal of Human Hypertension*, 21(2):141–148, 2007. doi: 10.1038/sj.jhh.1002120.
- [15] A. Mahmud and J. Feely. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification. *Hypertension*, 41(1):183–187, 2003. doi: 10.1161/01.HYP.0000047464.66901.60.
- [16] R. Sala, C. Rossel, P. Encinas, and P. Lahiguera. Continuum of pulse wave velocity from young elite athletes to uncontrolled older patients with resistant hypertension. *J. Hypertens*, 28:19.216, 2010.
- [17] N. Xiao, J. Alastruey, and C.A. Figueroa. A systematic comparison between 1-d and 3-d hemodynamics in compliant arterial models. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 30(2):204–231, 2014. doi: 10.1002/cnm.2598.
- [18] K. Devault, P.A. Gremaud, M.S. Olufsen, V. Novak, P. Zhao, and G. Vernières. Blood flow in the circle of willis: Modeling and calibration. *Multiscale Modeling and Simulation*, 7(2):888–909, 2008. doi: 10.1137/07070231X.

Задача 2

Исследование вопроса о возможности физиологической оценки тяжести стеноза церебральных артерий. Анализ гемодинамических индексов и разработка методики вычислительной оценки гемодинамической значимости стенозов церебральных артерий, в том числе при их многососудистом поражении.

2.1 Физиологическая оценка тяжести стеноза церебральных артерий

Оценка тяжести стенозов в артериях шеи и головы затруднена особенностями структуры кровеносной системы в этой области. Главными магистралями, снабжающими голову кровью, являются сонные и позвоночные артерии. Основной их функцией является доставка кислорода и питательных веществ в мозг и другие органы головы. Структура сосудов шеи и головы включает в себя большое количество крупных артерий и коллатеральных (обходных) путей снабжения мозга кровью, что повышает отказоустойчивость системы. Для поддержания кровяного давления и обеспечения доступа кислорода к мозгу 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).

Виллизиев круг — соединение артерий в основании головного мозга. В 20-30% случаев 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. В остальных случаях Виллизиев круг замкнут не полностью, либо замкнут мелкими сосудами, не способными обеспечивать высокий поток крови (рис. 2.1).

При стенозе сонных артерий в зависимости от структуры Виллизиева круга могут реализовываться различные картины перераспределения потоков крови [1].

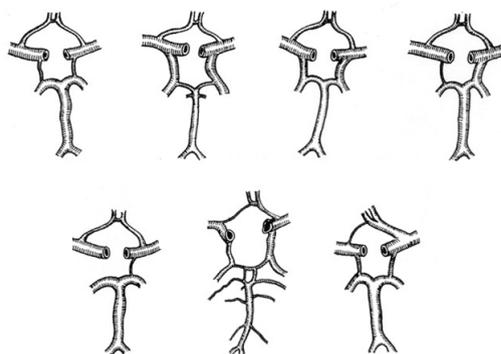


Рис. 2.1: Варианты конфигурации Виллизиева круга [2]

В силу высокой степени индивидуальности строения Виллизиева круга при моделировании кровотока очень важен пациент-ориентированный подход. Методы построения структуры артерий описаны в отчете за предыдущий этап проекта, а также в разделе 1.1. В качестве структуры сосудов используются граф артерий пациента 3 из раздела 1.1 (рис. 2.3), дополненный до замкнутого Виллизиева круга на основании экспертной оценки. Построенная модель используется для исследования различных гемодинамических индексов, характеризующих стенозы, а также для анализа случая многососудистого поражения.

2.2 Анализ гемодинамических индексов и разработка методики вычислительной оценки гемодинамической значимости стенозов

При анализе физиологической значимости стеноза в клинической практике широко используется степень перекрытия просвета сосуда, определяющаяся из ангиографии или КТ-снимков. Данный параметр является достаточно простым в оценке, но достаточно грубым при определении гемодинамически значимых стенозов с перекрытием в 50-80%, поэтому широко применяются более точные индексы, например, FFR в коронарных артериях [3]. Индекс FFR основан на отношении среднего давления после стеноза к давлению в аорте (3.1). В артериях шеи и головы подобный параметр будет работать плохо по двум причинам. Первой причиной является большое количество регуляторных механизмов, поддерживающих давление в церебральных артериях на постоянном уровне [4]. Второй причиной является наличие большого количества коллатеральных артерий (рис. 2.3).

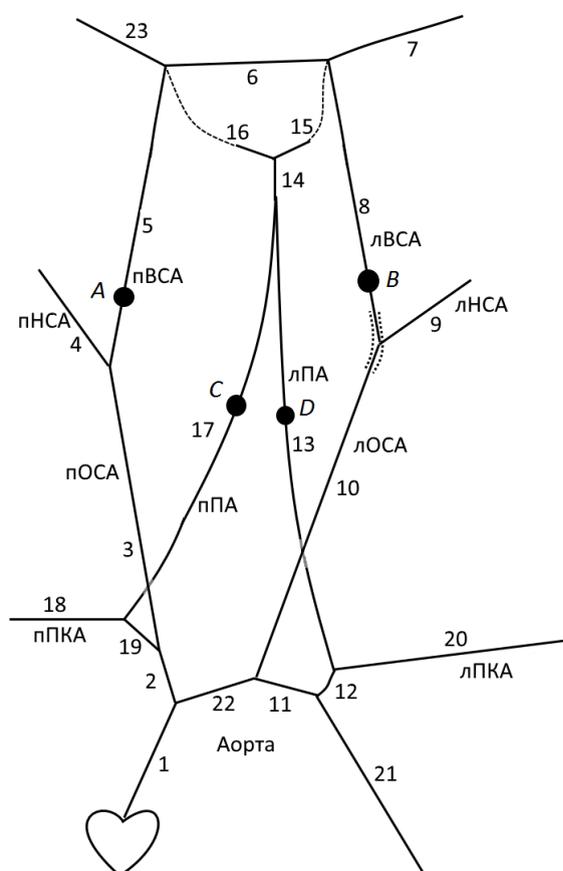


Рис. 2.2: Структура артерий, использовавшаяся в расчетах. Параметры сосудов указаны в таблице А.3 приложения А. Длина сосудов 15 и 16 увеличена на 3 см, их концы замкнуты на сосуд 6. Черными точками обозначены места стенозов

Была проведена серия расчетов для одиночного стеноза в левой внутренней сонной артерии степенью 0%, 50%, 80% и 95% и длиной 2 см. Для каждого случая вычислялось отношение давлений $\frac{\bar{P}_d}{\bar{P}_a}$, где \bar{P}_d — среднее давление дистально стенозу (в сосуде через несколько см после стеноза), \bar{P}_a — среднее давление в аорте (110 мм рт ст при 62 уд. в минуту). Для всех стенозов данное отношение было равно 1.0 с точностью до 1 %. Даже в случае сильного перекрытия просвета давление поддерживалось за счет притока крови через нестенозированные коллатеральные сосуды. В случае стенозирования всех четырех артерий (обе внутренние сонные и обе позвоночные) с перекрытием в 95 % параметр $\frac{\bar{P}_d}{\bar{P}_a}$ падал до 0.2. Однако, для оценки гемодинамической значимости отдельного стеноза он не подходит. Как видно из рис. 2.3, при стенозе в 80% в левой внутренней сонной артерии происходит смена направления течения крови в Виллизиевом круге. Данный факт означает, что стеноз повлиял на перераспределение потоков крови в сети сосудов, а значит, является гемодинамически значимым. Индекс, основанный на перепаде давлений, не позволяет предсказать

явление смены направления потока.

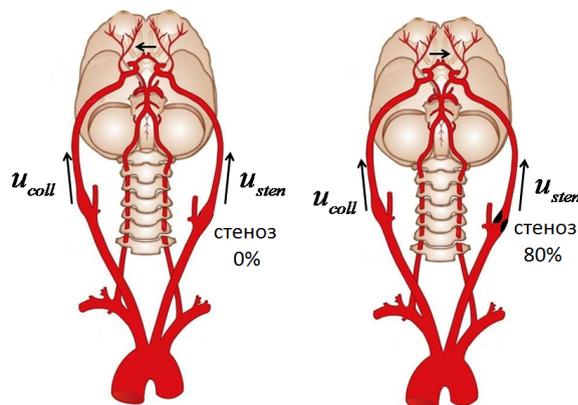


Рис. 2.3: Смена направления течения крови в Виллизиевом круге. Слева — без стеноза, справа — стеноз 80%

В качестве параметра, определяющего степень стеноза в сонной артерии, можно использовать соотношение скоростей в стенозированной и коллатеральной артериях: $\frac{u_{sten}}{u_{coll}}$, где u_{sten} — скорость кровотока в стенозированной сосуде в дистальном по отношению к стенозу участке, u_{coll} — скорость кровотока в коллатеральном сосуде (рис. 2.3). Скорости кровотока в сонных артериях можно измерить неинвазивно с помощью доплерометрии. В таблице 2.1 приведены вычисленные значения параметра для различных степеней стеноза и для двух режимов работы сердца. При стенозе в 95% и 120 ударах сердца в минуту происходит разворот направления течения крови в левой сонной артерии, поэтому значение параметра отрицательное. Отметим, что соотношение при слабых стенозах не сильно зависит от режима работы сердца, что говорит в пользу универсальности исследуемого параметра. Условно можно считать, что при соотношении $\frac{u_{sten}}{u_{coll}} < 0.8$ стеноз является гемодинамически значимым, т.к. при этом значении происходит смена направления течения крови в артериях Виллизиева круга. Скорость в стенозированной артерии при этом падает незначительно (с 60-ти до 53-х см/с), но в сочетании с возрастанием скорости в коллатеральной артерии значение параметра меняется достаточно сильно (от 0.97 до 0.74), чтобы определить порог между значимым и не значимым стенозами.

Следует отметить, что даже в отсутствие стеноза скорость в коллатеральных артериях может отличаться, в особенности при выборе разных точек её измерения. При возможности параметр следует калибровать относительно значения без стеноза. Оценивать это значение до устранения стеноза можно либо по другим коллатеральным сосудам, либо с помощью математического моделирования. Ещё одной проблемой является многососудистое поражение обеих коллатеральных артерий. В

ТАБЛИЦА 2.1: Соотношения скоростей кровотока в стенозированной и коллатеральной сонных артериях

Стеноз, % перекрытия	Скорости кровотока, см/с					
	60 уд./мин			120 уд./мин		
	u_{st}	u_{coll}	$\frac{u_{st}}{u_{coll}}$	u_{st}	u_{coll}	$\frac{u_{st}}{u_{coll}}$
0 %	60	64	0.97	130	139	0.94
50 %	58	66	0.89	129	140	0.92
80 %	53	72	0.74	115	151	0.76
95 %	24	98	0.24	-10	210	- 0.05

этом случае оценка индивидуальной гемодинамической значимости каждого из стенозов должна включать в себя гемодинамический расчет для различных вариантов расположения пораженных участков артерий.

2.3 Многососудистое поражение артерий шеи

При анализе многососудистого поражения использовалась структура сосудов, указанная на рис. 2.2. Стенозы длиной в 2 см помещены во внутренние сонные артерии (лВСА и пВСА) и позвоночные артерии (лПА и пПА). При анализе значимости стеноза рассчитывался поток крови через сосуд 7. Поток крови является определяющим фактором при оценке значимости стеноза, но при разработке гемодинамических индексов его использование затруднено тем, что на практике измеримыми величинами являются давление и скорость кровотока, а оценки потока производятся через косвенные оценки на основе измерений диаметра сосуда и скорости кровотока.

В таблице 2.2 приведены результаты расчетов для различных конфигураций стенозов. Из результатов видно, что значительное снижение потока крови происходит при отсутствии коллатерального пути к рассматриваемому сосуду. При наличии хотя бы одного пути поток крови через сосуд меняется незначительно. При разорванном Виллизиевом круге позвоночные артерии больше не могут снабжать кровью рассматриваемый сосуд, поэтому поток крови значительно падает уже при 2-х стенозах.

ТАБЛИЦА 2.2: Поток крови через артерию Виллизиева круга (сосуд 7 на рис. 2.2) при различных конфигурациях стенозов. Полный Виллизиев круг — присутствуют все сосуды, указанные на рис. 2.2; разорванный Виллизиев круг — сосуды, обозначенные пунктиром на рис. 2.2, отсутствуют.

Виллизиев круг	Поток крови через сосуд 7 (рис. 2.2), мл/с			
	Без стенозов	Стенозы ABCD	Стенозы AB	Стенозы BCD
Полный	1.21	0.25	1.15	1.19
Разорванный	1.02	0.21	0.20	1.01

2.4 Анализ результатов

При одиночном стенозе сонных артерий индекс, основанный на соотношении скоростей кровотока в стенозированной и коллатеральном сосудах, позволяет дать численную оценку серьезности поражения. При значении меньше 0.8 происходит перестройка потоков в Виллизиевом круге, что говорит о гемодинамической значимости заболевания. Предложенный индекс легко измерить неинвазивными методами и обобщить на случай стеноза в позвоночной артерии. Недостатком являются проблемы в случае многососудистого поражения.

Оценка индивидуальной гемодинамической значимости стеноза при их большом скоплении сильно затруднена в силу их взаимного влияния. Различные индексы искажаются при наличии других стенозов. Наиболее адекватным подходом в данном случае является численное моделирование каждого стеноза по отдельности и оценка изменений кровотока в интересующих областях. Подобный метод позволяет оценить последствия от различных стратегий хирургического вмешательства без риска для пациента.

Литература

- [1] J. Hendrikse, D.R. Rutgers, C.J.M. Klijn, B.C. Eikelboom, and J. Van der Grond. Effect of carotid endarterectomy on primary collateral blood flow in patients with severe carotid artery lesions. *Stroke*, 34(7):1650–1654, 2003. doi: 10.1161/01.STR.0000076012.19397.4B.
- [2] А.Г. Камкин and А.А. Каменский. *Фундаментальная и клиническая физиология: учебник для студ. высш.учеб. заведений.*
- [3] T.K. Zarins, C.A. Taylor, and J.K. Min. Computed fractional flow reserve (fftct) derived from coronary ct angiography. *J Cardiovasc Transl Res.*, 6(5):708–714, 2013.
- [4] Р. Шмидт and Г. Тевс. *Физиология человека: учебник для вузов: в 2 ч.* Мир, Москва, 1996.

Задача 3

Расчет коронарной гемодинамики с помощью одномерной сетевой гемодинамической модели при многососудистом стенотическом поражении коронарных артерий до и после их стентирования на расширенном наборе данных конкретных пациентов. Разработка автоматизированного алгоритма настройки функциональных параметров модели для конкретного пациента. Анализ гемодинамических индексов и разработка методики вычислительной оценки физиологической значимости стенозов коронарных артерий при интенсивной физической нагрузке.

В данном разделе на основе результатов, полученных на предыдущем этапе проекта, исследуются различные свойства регионарного резерва кровотока, характеризующего гемодинамическую значимость стеноза в коронарных артериях. Рассмотрен случай многососудистого поражения, исследованы риски при физических нагрузках. В отчетном периоде расширенные клинические данные в планируемом объеме получены не были. Это было компенсировано проведением дополнительных вычислительных экспериментов (чувствительность регионарного резерва кровотока к эластичности сосудов) и исследованием вариабельности гемодинамических индексов (регионарный резерв кровотока и степень перекрытия сосуда) в зависимости от калибра коронарных сосудов.

3.1 Модель коронарного кровотока. Настройка функциональных параметров

3.1.1 Модель гемодинамики

Модель одномерного кровотока описана в разделе 1.1. При моделировании коронарной гемодинамики структура артерий и геометрические данные сосудов были получены из КТ-снимков с помощью алгоритма сегментирования изображений. Сжатие сосудов тканями миокарда моделируется с помощью введения венозной системы и

виртуальных сосудов между терминальными артериями и венами. В фазу систолы сопротивления R_k (см. (1.8)) виртуальных сосудов увеличивается в 3 раза [1], а внешнее давление возрастает от нуля до систолического давления в желудочке сердца. Бифуркации внутри артериального и венозного деревьев рассчитываются с помощью условия постоянного полного давления (1.7). На стыковки терминальных артерий или вен с виртуальными сосудами ставится условие Пуазейля (1.8). Подробно алгоритм сегментации и модель коронарного кровообращения описаны в отчётах за предыдущие этапы проекта, а также в работах [1, 2].

В ходе работы над предыдущим этапом проекта были рассмотрены реальные случаи коронарных стенозов. Для диагностики использовался регионарный резерв кровотока. Регионарный резерв кровотока (РРК, в др. источниках — ФРК, фракционированный резерв кровотока, англ. FFR — fractional flow reserve), измеряемый при инвазивной коронарной ангиографии, позволяет оценить степень тяжести стеноза коронарных артерий. Показатель FFR рассчитывается как отношение среднего давления в дистальной по отношению к стенозу части сосуда (области сосуда за стенозом, ниже по течению) к среднему давлению в аорте при введении вазодилатирующего (сосудорасширяющего) препарата [3, 4]. На данный момент FFR является золотым стандартом среди показателей, определяющих необходимость коронарной реваскуляризации. Применение современных методов вычислительной гидродинамики и анатомо-физиологического моделирования позволяет рассчитывать пациент-ориентированные параметры кровотока, используя стандартные наборы данных компьютерной томографии (КТ). Множественный стеноз коронарных артерий существенно осложняет выбор стратегии лечения. Оценка гемодинамической значимости стеноза с применением неинвазивных методов моделирования кровотока позволяет упростить принятие решения о необходимости хирургического вмешательства и разработать индивидуальную стратегию лечения.

Современным подходом к решению задачи оценки гемодинамической тяжести стеноза является неинвазивная оценка регионарного резерва кровотока с помощью математических моделей. Методы оценки, основанные на трехмерном моделировании потока крови в отдельной области исследуемого сосуда, позволяют получить детальную картину кровотока в области стеноза и оценить значение FFR [5–7].

Оценка FFR с помощью трехмерных моделей вызывает сомнения и критику специалистов [8] из-за невозможности постановки граничных условий близких к условиям реального пациента, моделирования сосудов без учета эластичности их стенок (модели с жесткими стенками), ограниченной области моделирования, сложности в подборе параметров модели и ее настройки для конкретного пациента. Ещё одним

важным недостатком является требовательность к вычислительным ресурсам, что ограничивает применимость моделей в клинической практике.

Использование одномерных методов гемодинамики для оценки FFR является менее изученной областью. Одномерный подход в том числе может быть использован для изучения чувствительности FFR к различным режимам работы сердца [2]. В работе [9] 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 лишь широкоизвестных из анатомии данных.

Разработанный в рамках текущего проекта подход виртуальной оценки FFR может быть реализован на офисных персональных компьютерах без привлечения значительных вычислительных мощностей. Это повышает его доступность и увеличивает объём данных, который он может обработать за одно и то же время по сравнению с трехмерными моделями. По сравнению с другими одномерными моделями оценки FFR разработанный алгоритм является автоматизированным и не требует для его использования специально обученного специалиста по гемодинамике.

3.1.2 Алгоритм настройки функциональных параметров модели для конкретного пациента

При настройке модели необходимо подобрать функциональные параметры R_k , характеризующие сопротивление периферических областей, и c_k , характеризующие эластичность сосудов, а также граничные условия в точке стыковки с сердцем. Коронарные сосуды лежат глубоко внутри человеческого тела, поэтому получить измерения скорости кровотока или давления недорогими неинвазивными методами не представляется возможным. Информация о пациенте представлена КТ-снимками его грудной области и общими характеристиками: рост, вес, вредные привычки, история болезни и т.п. КТ-снимки позволяют получить геометрические характеристики сосудов. Для получения функциональных параметров используется доступная информация о пациенте.

В случае наличия информации о сердечном выбросе пациента используемый в модели профиль потока крови на входе в аорту (см. рис. 1.1) корректируется. Подобная информация, как правило, представлена в виде частоты сердечных сокращений и, реже, значения ударного объема. Наличие этих двух характеристик позволяет подобрать подходящее граничное условие путем масштабирования функции $Q_{heart}(t)$.

В случае отсутствия каких-либо данных о сердечном выбросе, берутся частота сердцебиения и ударный объём, характерные для пациента рассматриваемого возраста с определенной медицинской историей. По умолчанию функция $Q_{heart}(t)$ соответствует частоте в 60 ударов в минуту и ударному объёму в 62 мл. Давление на выходе из сети вен по умолчанию берётся равным 8 мм рт ст. Значение может быть изменено при наличии измерений у пациента.

Алгоритм подбора значений c_k и R_k заключается в разделении всех сосудов на две части — ветви правой коронарной артерии и ветви левой коронарной артерии. Значения R_k были подобраны в ходе работы над предыдущими этапами проекта. Для дуги аорты, переходящей в грудную аорту, было взято значение $R_k = 20$ дин·с/см⁵. Для ветвей правой коронарной артерии $R_k = 7200$ кдин·с/см⁵. Для ветвей левой коронарной артерии $R_k = 720$ кдин·с/см⁵. Коронарные артерии подвергаются сильному воздействию со стороны миокарда и, как правило, имеют более жесткие стенки, чем остальные сосуды. Базовое значение параметра жесткости c_k (см. (1.4)) было взято равным 1200 см/с для ветвей РКА и 950 см/с для ветвей ЛКА в соответствии с [10]. При наличии дополнительной информации о пациенте базовое значение модифицируется аналогично (1.15). 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 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.

Численные расчеты, проводимые данной главе, использовали структуру сосудов, полученную в ходе работ над предыдущим этапом проекта. Её параметры приведены в таблице 3.1.

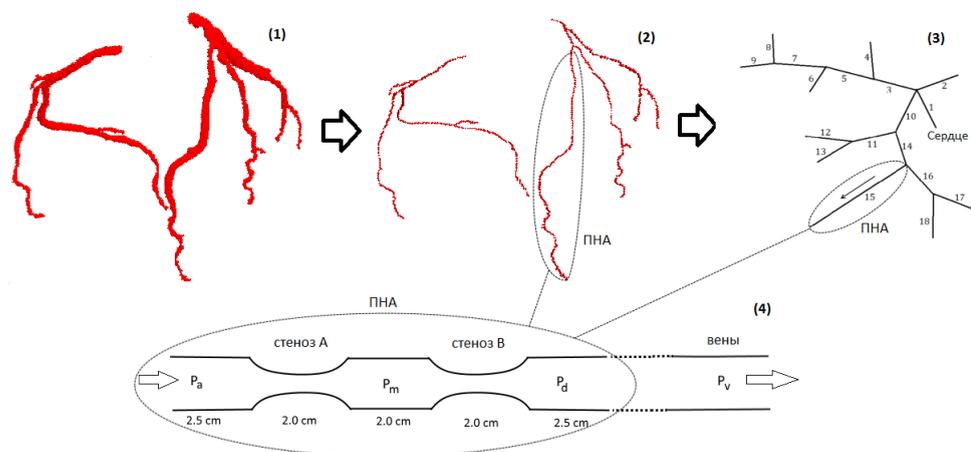


Рис. 3.1: Реконструкция коронарной сети. (1) трехмерная сегментация данных КТ, (2) выделение центральных линий, (3) одномерная сеть, (4) схема двух последовательных стенозов. ПНА — передняя нисходящая артерия.

ТАБЛИЦА 3.1: Параметры сети коронарных артерий (рис. 3.1). k — номер сосуда согласно рис. 3.1; l_k , см — длина; d_k , мм — диаметр; c_k , см/с — скорость распространения малых возмущений в стенке сосуда из (1.4), R_k , дин·с/см⁵ — сопротивление из (1.8). Вены имеют идентичную структуру, но c_k уменьшена на 20%, диаметры d_k удвоены.

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
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

3.2 Сравнение гемодинамических индексов, характеризующих степень серьезности стеноза коронарной артерии

3.2.1 Регионарный резерв кровотока. Степень перекрытия просвета сосуда

В данном разделе сравниваются два показателя гемодинамической начимости стеноза: регионарный резерв кровотока (FFR) и степень стеноза λ . В случае одного стеноза FFR вычисляется как отношение среднего давления дистальнее стеноза \bar{P}_{dist}

к среднему аортальному давлению \bar{P}_{aortic} при максимально возможной гиперемии:

$$FFR = \frac{\bar{P}_{dist}}{\bar{P}_{aortic}}. \quad (3.1)$$

Степень стеноза λ вычислялась как

$$\lambda = \left(1 - \frac{S_{st}}{S}\right) 100\%, \quad (3.2)$$

где S_{st} — площадь просвета сосуда в самом узком месте.

В серии вычислительных экспериментов проводилось сравнение FFR для стенозов в сосудах различного диаметра, но с одинаковой степенью перекрытия. Одиночный стеноз размещался в сосуде 15 (см. рис. 3.1), который представляет левую переднюю нисходящую артерию (ПНК) и ее главную ветвь. Диаметр ПНК рассматривался равным 2 мм и 3 мм. Оба значения являются достаточно типичными для ПНК. FFR рассчитывался для различных степеней стеноза в диапазоне от 50% до 99%.

Результаты расчетов представлены на рис. 3.2. Из рисунка можно заключить, что случаи, соответствующие различным диаметрам и одинаковой степени перекрытия, могут давать различные значения FFR. При выборе в качестве метода оценки гемодинамической значимости стенозов параметра λ , в случаях, в которых $\lambda > 70\%$, должно проводиться стентирование. При выборе методики, основанной на оценке FFR, стентирование должно проводиться при $FFR < 0.75$, случаи показания $0.75 < FFR < 0.8$ к хирургическому вмешательству неоднозначны. Эти границы отмечены на рис. 3.2 вдоль горизонтальной и вертикальной осей соответственно. Это позволяет выделить области с противоречащими показаниями на основе двух упомянутых выше методик. Из рис. 3.2 следует, что в случае $d = 2$ мм хирургическое вмешательство необходимо или возможно необходимо ($FFR < 0.8$) даже в том случае, когда степень стеноза лежит в пределах $57\% < \lambda < 70\%$ (кривая 2 от a до b). И наоборот, для случая $d = 3$ мм хирургическое вмешательство не требуется или возможно не требуется ($FFR > 0.75$) даже в том случае, когда степень стеноза лежит в пределах $70\% < \lambda < 83\%$ (кривая 1 от b до c).

Основываясь на результатах вычислительных экспериментов, проведенных с помощью одномерной сетевой модели гемодинамики, можно заключить, что степень стеноза не является надежным показателем для оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий. Использование этого показателя в некоторых случаях может привести как к значительной недооценке, так и к значительной переоценке гемодинамической значимости стенозов.

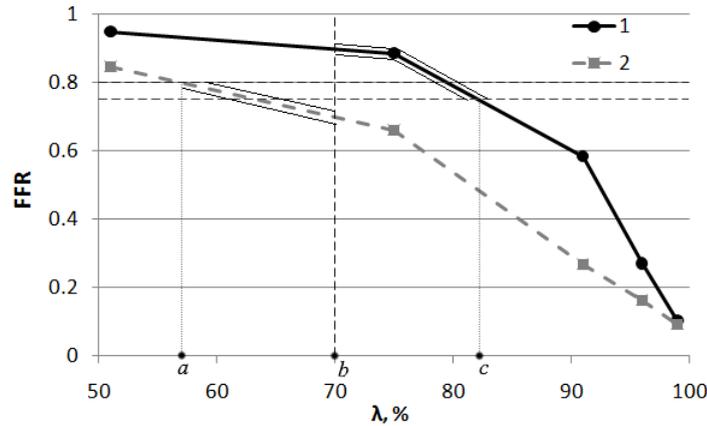


Рис. 3.2: Сравнение ФРК для одиночных стенозов с одинаковой степенью перекрытия в ПНК. 1 — диаметр ПНК 2 мм, 2 — диаметр ПНК 3 мм.

3.3 Расчет коронарной гемодинамики при многососудистом поражении коронарных артерий до и после их стентирования

Множественный стеноз коронарных артерий существенно осложняет выбор стратегии лечения. В ходе серии расчетов был рассмотрен случай двух последовательных стенозов в коронарной артерии (рис. 3.1). В случае двух последовательно расположенных в одном сосуде стенозов уравнение (3.1) может давать неправильную оценку ФРК из-за взаимодействия между стенозами. Методика независимой оценки гемодинамической значимости каждого из стенозов (рис. 3.1) в случае их последовательного расположения в одном сосуде была предложена в [11] в виде

$$FFR_A^{pred} = \frac{P_d - (P_m/P_a)P_v}{P_a - P_m + P_d - P_v}, \quad FFR_B^{pred} = 1 - \frac{(P_a - P_v)(P_m - P_d)}{P_a(P_m - P_v)}, \quad (3.3)$$

где P_a, P_d, P_m, P_v — значения среднего давления в соответствии с рис. 3.1. Представленные соотношения позволяют оценить индивидуальную гемодинамическую значимость каждого из стенозов, как если бы второго стеноза не было.

Конфигурация и обозначения стенозов показаны на 3.1. Степень стеноза А была фиксированной: $\lambda_A = 96\%$. Степень стеноза В λ_B изменялась в диапазоне от 50% до 99%. Значения FFR_A и FFR_B рассчитывались с помощью (3.1) и (3.3). Сравнения результатов со значением FFR, рассчитанного по (3.1) для случая, когда присутствует только один из стенозов А или В, представлено на рис. 3.3.

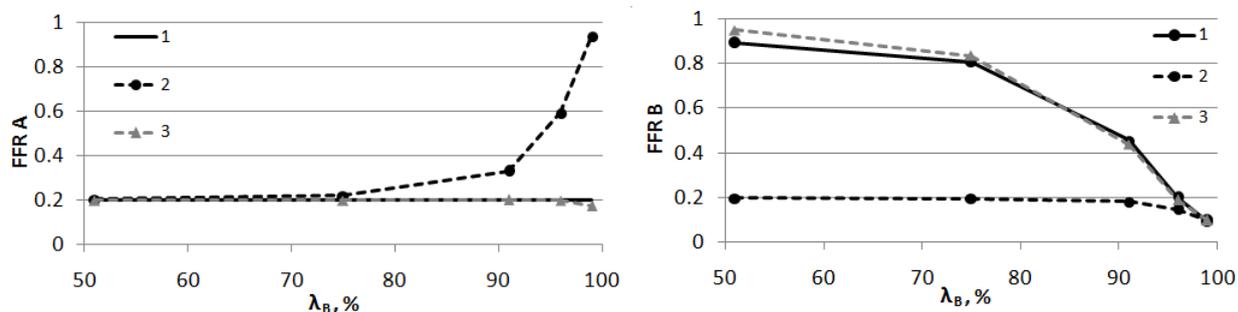


Рис. 3.3: Сравнение FFR для двух последовательных стенозов, рассчитанное по (3.1) и (3.3) при различных значениях λ_B . Слева: FFR_A при варьировании λ_B ; 1 — FFR_A в случае $\lambda_B = 0\%$, 2 — FFR_A рассчитан по (3.1), 3 — FFR_A рассчитан по (3.3); Справа: FFR_B при варьировании λ_B ; 1 — FFR_B в случае $\lambda_A = 0\%$, 2 — FFR_B рассчитан по (3.1), 3 — FFR_B рассчитан по (3.3).

Из рис. 3.3 видно, что значения FFR, рассчитанные по (3.3) для обоих стенозов, практически совпадают со значениями FFR, рассчитанными по (3.1) для случая изолированного стеноза. Таким образом, (3.3) позволяет успешно оценивать гемодинамическую значимость каждого из стенозов в отдельности даже в случае многосудистого стенотического поражения. Также из рис. 3.3 следует, что использование (3.1) напрямую может давать некорректные значения FFR. Из левой части рис. 3.3 следует, что при использовании (3.1) стеноз А кажется гемодинамически незначимым при увеличении λ_B . Это объясняется повышением P_m в результате увеличения гидравлического сопротивления стеноза В при увеличении λ_B . В результате, разница между P_a и P_m становится меньше. Из правой части рис. 3.3 следует, что при использовании (3.1) стеноз В кажется гемодинамически значимым даже для небольших значений λ_B . Это объясняется влиянием значительного перепада давления на стенозе А, который не учитывается при использовании (3.1).

Метод оценки гемодинамической значимости стенозов с помощью FFR является хорошим способом предварительной оценки функционального состояния кровотока после предполагаемой операции. Однако, методика определения FFR должна тщательно анализироваться и модифицироваться при ее использовании для случаев с многосудистым стенотическим поражением коронарного русла в зависимости от расположения стенозов.

3.4 Анализ физиологической значимости стенозов коронарных артерий при физических нагрузках

Гемодинамическая значимость стеноза может меняться в зависимости от состояния человека. Одной из самых распространённых причин изменения состояния являются физические нагрузки. 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. Физическая нагрузка приводит к увеличению интенсивности работы сердца, что может быть учтено путем масштабирования граничного условия (1.9). В случае, если исследуемым пациентом является спортсмен, необходимо учесть изменения в эластичности сосудов с помощью приведенной выше методики.

Для двух пациентов и пяти стенозов, подобно рассмотренных в отчете за предыдущий этап проекта (см. приложение В), 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. 1.1) масштабировался для каждого случая. Результаты расчетов представлены на рис. 3.4.

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 перекрытия сосуда λ . Результаты опубликованы в [2] и представлены на рис. 3.5.

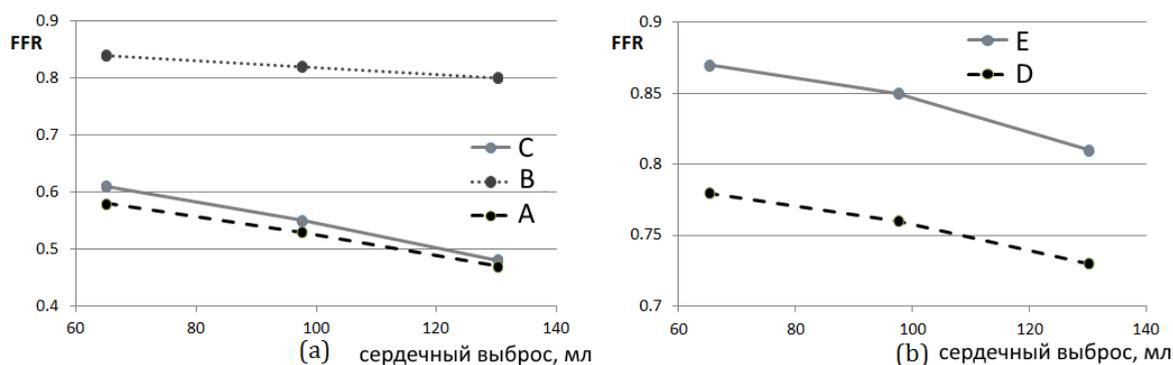


Рис. 3.4: Рассчитанные значения FFR для различных сердечных выбросов. (a) — пациент 1; (b) — пациент 2. Нумерация стенозов указана на рис. В.1 приложения В

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 физической нагрузке. Данный факт важно учитывать при диагностике стенозов у

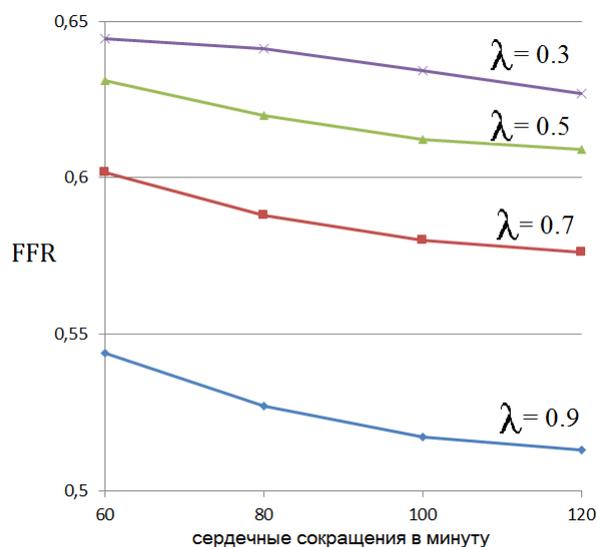


Рис. 3.5: Рассчитанные значения FFR для различных частот сердечных сокращений и степеней перекрытия сосуда λ . Расчеты проводились для стеноза D (рис. B.1 приложения B)

спортсменов и физически активных людей. Следует отметить, что традиционный индекс оценки значимости стеноза — степень перекрытия просвета сосуда — не позволяет прийти к такому выводу, т.к. остаётся постоянным.

3.5 Исследование чувствительности регионарного резерва кровотока к эластичным свойствам сосудов

Исследование влияния эластичных свойств на параметр FFR преследует две цели. Во-первых, это позволяет оценить изменение рисков стеноза при определенных заболеваниях или просто при старении. Спортивные нагрузки также меняют эластичность сосудов, что может менять FFR. Во-вторых, оценка чувствительности позволяет понять, с какой точностью необходимо определять параметры модели при её идентификации. Очевидно, что степень перекрытия просвета сосуда не будет претерпевать сильных изменений при варьировании эластичности сосудов, поэтому данный индекс рассматриваться не будет.

В качестве расчетной области брался первый пациент в приложении B, имеющий три стеноза. Были проведены расчеты по определению FFR для различных параметров c_k (см. (1.4)). Для всех сосудов значения c_k умножались на коэффициент ϵ , который варьировался от 0.4 до 2.0. Значения $\epsilon < 1$ соответствуют повышенной эластичности сосудов, $\epsilon > 1$ — повышению жёсткости. Было проведено две серии

расчетов. В первой серии расчетов стенозы пациента брались стандартными: стеноз А 50%, стеноз В 55%, стеноз С 80% (см. рис В.1 приложения В). Во второй серии расчетов стеноз А был увеличен до 95%. Это было сделано для охвата большего диапазона стенозов и проверки влияния стеноза А на стенозы В и С. Результаты представлены на рис. 3.6.

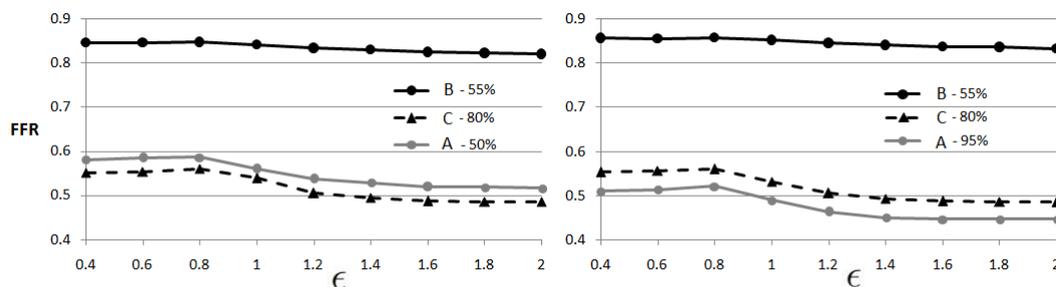


Рис. 3.6: Значения FFR для различных стенозов при различных значения s_k . Все значения s_k умножались на ϵ . Слева — случай первого пациента (рис В.1 приложения В); справа — стеноз А увеличен до 95%.

Аналогичные расчеты были проведены при фиксированном s_k при варьировании параметра γ (1.13), отвечающего за интенсивность ауторегуляции. Параметр γ менялся от 0 (отсутствие ауторегуляции) до 1 (нормальная ауторегуляция). Результаты представлены на рис. 3.7.

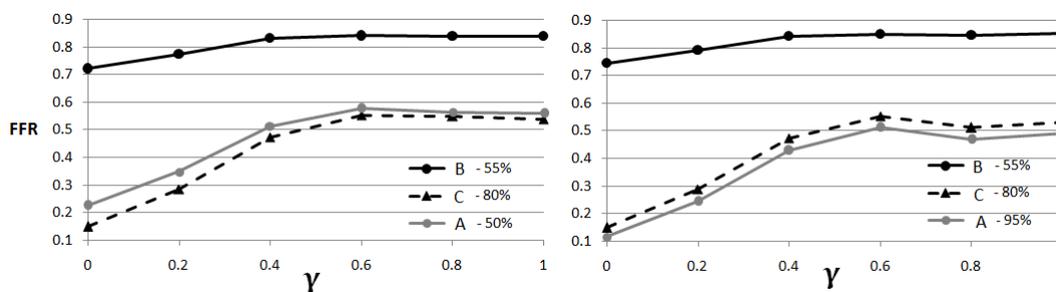


Рис. 3.7: Значения FFR для различных стенозов при различных значения γ , определяющего интенсивность ауторегуляции. Слева — случай первого пациента (рис В.1); справа — стеноз А увеличен до 95%.

Результаты расчетов при различных интенсивностях ауторегуляции (рис. 3.7) показывают, что пациенты с нарушенной ауторегуляцией могут демонстрировать искаженное значение FFR. На рис. 3.6 видно, что при увеличении жёсткости сосудов значения FFR незначительно падают, т.е. гемодинамическая значимость стеноза возрастает. Это важно учитывать при прописывании больному определенных препаратов, меняющих эластичные свойства сосудов, а также при оценке рисков спортивных нагрузок.

Литература

- [1] T.M. Gamilov, P.Yu. Kopylov, R.A. Pryamonosov, and 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*, 30(5):269–276, 2015.
- [2] Y.V. Vassilevski, A.A. Danilov, T.M. Gamilov, S.S. Simakov, Y.A. Ivanov, and R.A. Pryamonosov. Patient-specific anatomical models in human physiology. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*, 30(3):185–201, 2015.
- [3] T.K. Zarins, C.A. Taylor, and J.K. Min. Computed fractional flow reserve (fftct) derived from coronary ct angiography. *J Cardiovasc Transl Res.*, 6(5):708–714, 2013.
- [4] P.D. Morris, D. Ryan, A.C. Morton, R. Lycett, P.V. Lawford, D.R. Hose, and J.P. Gunn. 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. *JACC: Cardiovascular Interventions*, 6(2):149–157, 2013. doi: 10.1016/j.jcin.2012.08.024.
- [5] E.S. Bernad, S.I. Bernad, and M.L. Craina. Hemodynamic parameters measurements to assess severity of serial lesions in patient specific right coronary artery. *Bio-Medical Materials and Engineering*, 24(1):323–334, 2014. doi: 10.3233/BME-130814.
- [6] C.A. Taylor, T.A. Fonte, and J.K. Min. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow reserve: Scientific basis. *Journal of the American College of Cardiology*, 61(22): 2233–2241, 2013. doi: 10.1016/j.jacc.2012.11.083.
- [7] J.-M. Zhang, T. Luo, S.Y. Tan, A.M. Lomarda, A.S.L. Wong, F.Y.J. Keng, J.C. Allen, Y. Huo, B. Su, X. Zhao, M. Wan, G.S. Kassab, R.S. Tan, and L. Zhong. Hemodynamic analysis of patient-specific coronary artery tree. *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*, 31(4):e02708, 2015. doi: 10.1002/cnm.2708.

- [8] R. Rajani, Y. Wang, A. Uss, D. Perera, S. Redwood, M. Thomas, J.B. Chambers, R. Preston, G.S. Carr-White, and P. Liatsis. Virtual fractional flow reserve by coronary computed tomography - hope or hype? *EuroIntervention*, 9(2):277–284, 2013. doi: 10.4244/EIJV9I2A44.
- [9] E. Boileau and P. Nithiarasu. One-dimensional modelling of the coronary circulation. application to noninvasive quantification of fractional flow reserve (ffr). *Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics*, 21:137–155, 2015. doi: 10.1007/978-3-319-15799-3_11.
- [10] J. Aguado-Sierra, K.H. Parker, J.E. Davies, D. Francis, Hughes A.D., and J. Mayet. Arterial pulse wave velocity in coronary arteries. *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference, New York City, USA, Aug 30-Sept 3*, pages 867–870, 2006.
- [11] B. De Bruyne, N.H.J. Pijls, G.R. Heyndrickx, D. Hodeige, R. Kirkeeide, and K.L. Gould. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardialstenoses: Theoretical basis and animal validation. *Circulation*, 15:1840–1847, 2000.

Задача 4

Интеграция осредненной 0D модели сердца с одномерной сетевой моделью кровотока в магистральных сосудах. Проведение расчетов для исследования кровотока в сердце при патологиях, связанных с недостаточностью клапанов сердца (стенозы) и с нарушением ритма сердца (тахикардия и брадикардия).

4.1 Интеграция осредненной 0D модели сердца с одномерной сетевой моделью кровотока в магистральных сосудах

Сетевая одномерная модель кровообращения, используемая в главах 1, 2, может быть замкнута с помощью осредненной модели сердца. Такой подход может быть использована для моделирования различных патологий сердца как врожденных, так и приобретенных: дефекты межжелудочковой и межпредсердной 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.

Ниже приводится краткое описание осредненной (0D) модели сердца, разработанной на предыдущем этапе проекта и предлагается алгоритм ее стыковки с одномерной моделью кровотока в сосудах. Данная постановка позволяет отказаться от условия постоянства давлений перед входами в предсердия и за выходами из желудочков. Эти давления будут рассчитываться совместно 0D-1D моделью.

Сердце представляет собой четыре камеры соединенные между собой как показано на рис. 4.1. Каждая камера сердца рассматривается как сферический резервуар с толстыми стенками, обладающими массой (инерционностью). Эластичность стенок может меняться во времени в соответствии с потенциалом действия, возбуждаемым

в миокарде водителем ритма. Камеры соединены в определенной последовательности, при этом некоторые соединения перекрываются клапанами, обладающими в силу своего анатомического строения односторонней пропускной способностью, что обеспечивает преимущественно односторонний кровоток (за исключением обратного кровотока (регургитации) имеющего место на интервале закрытия клапанов).

Правая и левая части сердца в норме (при отсутствии врожденных дефектов межпредсердной или межжелудочковой перегородок) не соединяются и имеют сходное строение. Поэтому в вычислительных экспериментах этой главы будет рассматриваться только левое предсердие и левый желудочек. Далее приняты 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 — начальные значения.

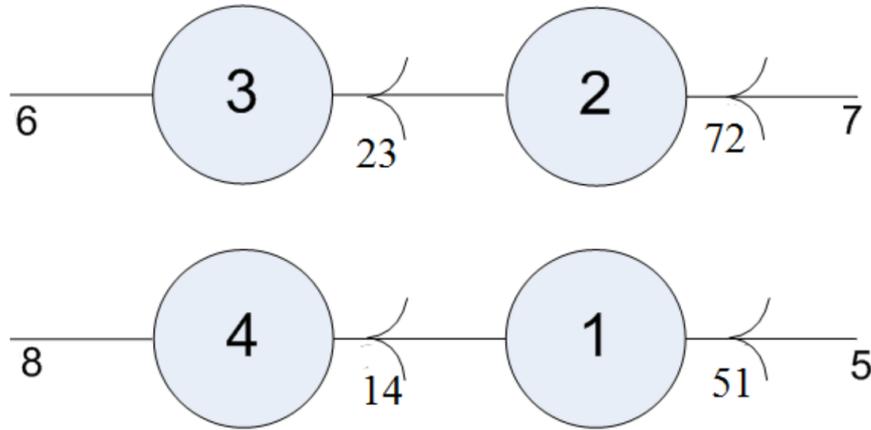


Рис. 4.1: Модель сердца. 8 — полая вена, 3 — правое предсердие, 23 — трехстворчатый клапан, 2 — правый желудочек, 72 — клапан легочной артерии, 7 — выход в легкие, 6 — легочная вена, 4 — левое предсердие, 14 — митральный клапан, 1 — левый желудочек, 51 — аортальный клапан, 5 — выход в аорту.

Динамика объема каждой камеры определяется уравнением эквивалентным второму закону Ньютона

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

где j — номер камеры, V_j — объем камеры, I_j — коэффициент инерционности стенок камеры, R_j — коэффициент гидравлического сопротивления, обусловленный рядом факторов в силу сложного существенно трехмерного течения крови в камере, вязкостью крови и др., e_j — коэффициент жесткости, определяемый как

$$e_j(t) = E_j^{syst} + \frac{E_j^{syst} + E_j^{diast}}{2} e(t) \quad (4.2)$$

где E_j^{syst}, E_j^{diast} — константы, определяемые независимо для каждой камеры, $e(t)$ — периодическая функция активации, определяемая динамикой электрического потенциала в миокарде, которая возникает в результате активности водителя ритма и обуславливается проводящими свойствами миокарда (может изменяться при аритмиях). Вид функций активации для левого предсердия и левого желудочка показаны на рис. 4.2 Аналитический вид этих зависимостей, в отличие от ошибочно

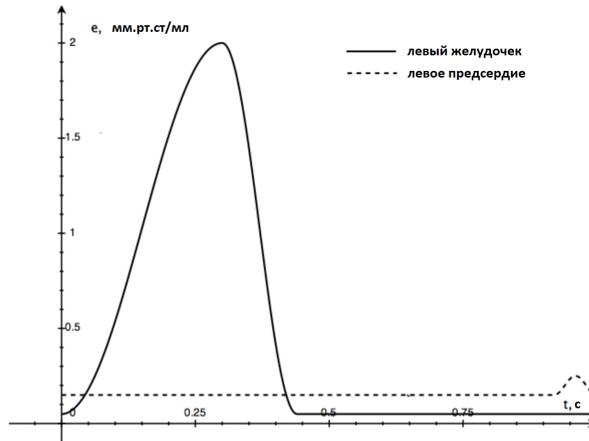


Рис. 4.2: Функции активации для левого желудочка и левого предсердия в модели переменной эластичности.

приведенного в [1], имеет вид для левого желудочка

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

и для левого предсердия

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

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

$$Q_{ij} = \frac{\alpha_{ij}}{r_{ij}} (P_j - P_i), \quad (4.5)$$

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

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

где θ — угол открытия клапана; за счет закона сохранения массы в виде

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

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 (1.1), (1.2) вдоль характеристики, покидающей область и, таким образом, может быть выполнена интеграция с одномерной сетевой моделью кровотока, изложенной в главе 3.

Типичная функция открытия клапана показана на рис. 4.3.

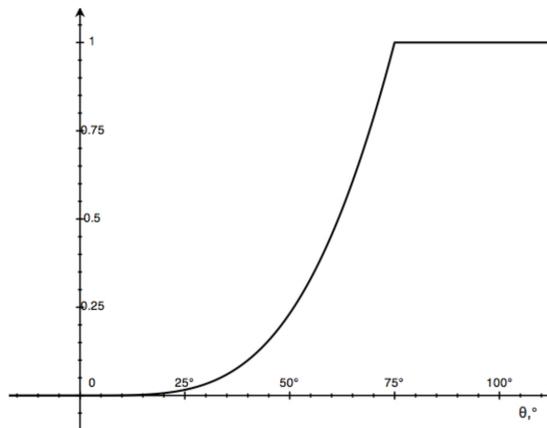


Рис. 4.3: Функция клапана.

Динамику угла открытия сердечных клапанов по аналогии с [1] предлагается описывать с помощью баланса сил и второго закона Ньютона

$$\frac{d^2 \theta_{ij}}{dt^2} = K^{fr} \frac{d\theta_{ij}}{dt} + K^p (P_j - P_i) \psi_{ij} \cos \theta_{ij} + F_{ij}^r, \quad (4.8)$$

где

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

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

где K^{fr} , K^p , K^r — константы сил трения, давления и сопротивления (в соответствии с принятыми в [1]). Предложена модификация сил давления и трения, действующих на клапан в соответствии со следующими физиологическими соображениями. Сила давления зависит от разницы давлений по разные стороны от клапана. Этот эффект достигает максимума, если клапан закрыт, и минимален, если клапан открыт на максимально возможный угол. Также предполагается, что этот эффект отсутствует, если клапан закрыт и разница давлений отрицательна (клапан не может открываться в обратную сторону). Для учета всех этих эффектов введена дополнительная функция ψ .

Сила сопротивления связана с анатомическим строением клапана. В положении максимального открытия клапаны удерживаются сухожилиями и угол не может увеличиваться больше некоторого максимального значения, однако это максимальное значение может снижаться в силу ряда патологий (см. п. 4.2). Также, в норме, клапан не может прогибаться внутрь соответствующей камеры. Таким образом, сила сопротивления при приближении угла открытия к минимальному и максимальному допустимому значениям должна давать определенную асимптотику — резко возрастать в обоих рассматриваемых случаях. В модели это обеспечивается видом уравнения (4.9).

В результате, полученная модель состоит из четырех нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений второго порядка связанных между собой дополнительными алгебраическими соотношениями и дифференциальными соотношениями первого порядка. При этом коэффициенты при старших производных являются малыми величинами. Таким образом, система является жесткой. Для ее численной реализации использовался метод продолженных систем (пары Обрешкова) [2] и конкретная реализация в виде A и L устойчивой схемы третьего порядка аппроксимации [3].

На предыдущем этапе предполагалось, что значения давлений перед предсердиями (на концах соответствующих вен) и за желудочками (в начале аорты и легочной артерии) являются постоянными. Однако, в соответствии с постановкой задачи об одномерном кровотоке (см. гл. 1, 2) они являются функциями от поперечного сечения соответствующего сосуда. В результате на каждом шаге по времени после

вычисления значений во внутренних точках 1D модели кровотока на этапе пересчета значений в точках стыковки сосудов также должна решаться система, состоящая из описанной выше ОДУ для динамики объемов камер сердца (с учетом не мгновенного открытия клапанов), уравнения сохранения массы и условия совместности для концевых точек сосудов.

Данную систему предлагается решать с помощью следующего итерационного алгоритма стыковки:

1. В точках соединения сосудов с камерами сердца в качестве начального приближения берутся значения давлений на концах соответствующих сосудов с предыдущего шага по времени.
2. С помощью модели, описанной выше в данном разделе производится расчет всех показателей 0D модели сердца, в том числе рассчитывается объемный кровоток из вен в предсердия и из желудочков в артерии.
3. С помощью условий совместности и уравнений состояний для каждого сосуда производится перерасчет гемодинамических показателей (линейная скорость кровотока, поперечное сечение и давление).
4. Производится контроль достигнутой точности путем вычисления разности давлений в концевых точках сосудов на двух последовательных итерациях.

Вычислительные эксперименты показывают, что предложенный итерационный процесс сходится при параметрах из физиологически корректного диапазона. При этом относительная точность 10^{-5} достигается менее, чем за 10^3 итераций. Количество итераций достаточно велико, если учитывать необходимость повтора алгоритма на каждом шаге интегрирования основной модели (одномерной модели кровообращения). Поэтому в дальнейшем требуется повышение эффективности численной реализации.

4.2 Результаты расчетов параметров кровотока в сердце при патологиях, связанных с недостаточностью клапанов и с нарушением ритма сердца

Разработанная на предыдущем и доработанная на данном этапе 0D модель сердца использовалась для моделирования параметров кровотока в сердце при патологиях, связанных с недостаточностью клапанов и с нарушением ритма сердца. Работа камер сердца и его клапанов является согласованной и определяет в итоге сердечный

выброс. Нарушение морфологических свойств миокарда, клапанов, соединительных элементов приводит к рассогласованию и снижению выброса и другим нарушениям, которые на данном этапе не рассматриваются. В качестве патологий, связанных с недостаточностью клапанов, рассматривались *митральный стеноз* и *аортальная регургитация*.

4.2.1 Стеноз митрального клапана

Митральный стеноз — патология, связанная с сужением левого атриовентрикулярного отверстия, через которое осуществляется кровоток между левым предсердием и желудочком. Это сужение вызвано срастанием створок двустворчатого клапана, изменением подклапанных структур и фиброзной дегенерацией клапанного кольца. В результате создается препятствие току крови из левого предсердия в левый желудочек, которое приводит к снижению ударного объема и, соответственно, к снижению минутного объема кровообращения.

Для моделирования стеноза митрального клапана максимальный угол его открытия в разработанной модели был уменьшен на 30% с 75° до 50° , что соответствует уменьшению просвета митрального протока при максимальном открытии клапана на 25% (клапан 14 на рис.4.1). Результаты расчетов при данной патологии и сравнение с условно нормальными значениями, полученными путем моделирования и сопоставленным с данными [4] представлены на рис. 4.4, 4.5, 4.6, 4.7

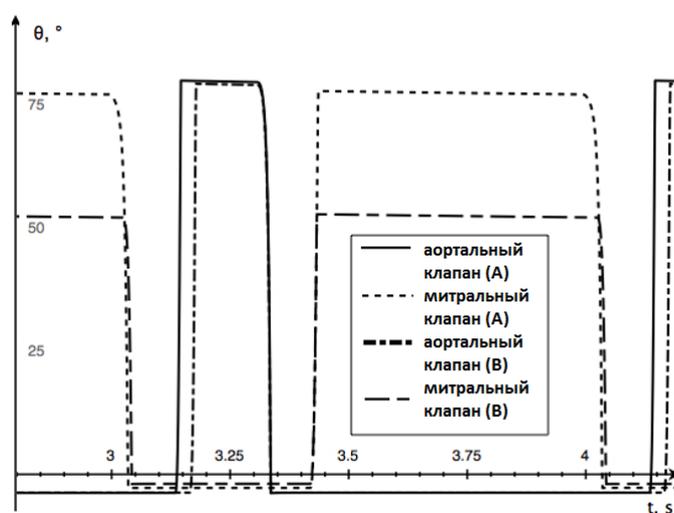


Рис. 4.4: Угол открытия митрального и аортального клапана в норме (А) и при стенозе митрального клапана (В).

Следует отметить взаимное влияние функции клапанов друг на друга. Так, из рис. 4.4 видно, что начало открытия аортального клапана сдвигается на 0.05с по

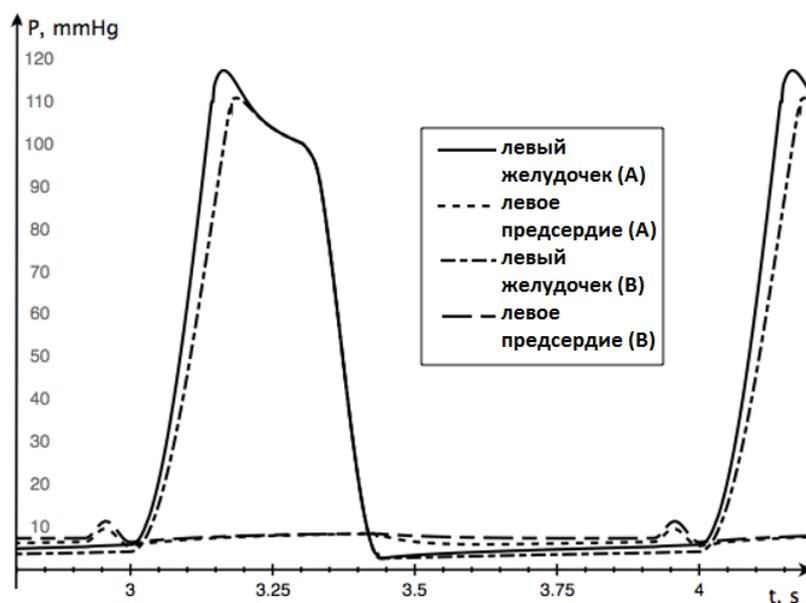


Рис. 4.5: Давление в левом предсердии и желудочке в норме (A) и при стенозе митрального клапана (B).

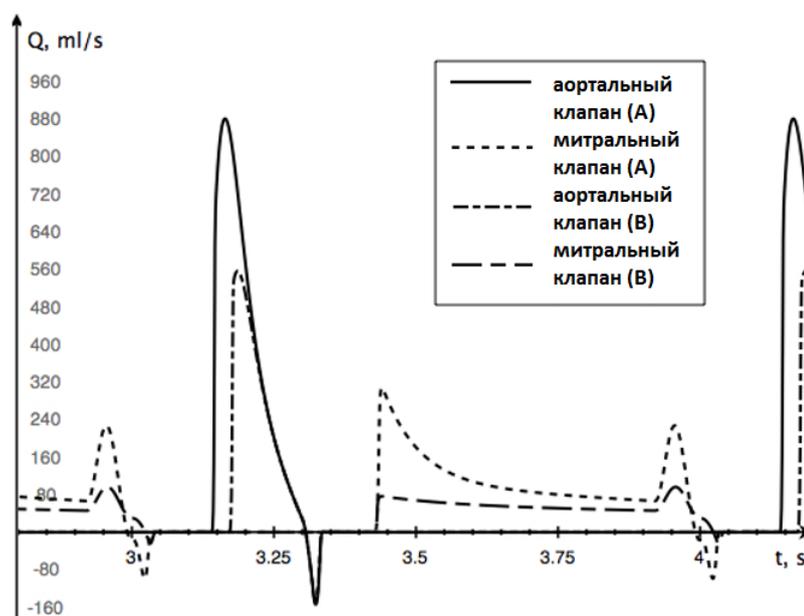


Рис. 4.6: Поток через митральный и аортальный клапаны в норме (A) и при стенозе митрального клапана (B).

сравнению с нормальным значением. На рис. 4.5 наблюдается незначительное снижение давления в левом желудочке от 115 мм.рт.ст. для случая здорового клапана до 110 мм.рт.ст. для случая митрального стеноза. Это снижение давления объясняет более поздним открытием аортального клапана, описанным выше, по сравнению со здоровым. Тем не менее, митральный стеноз практически не оказывает влияния

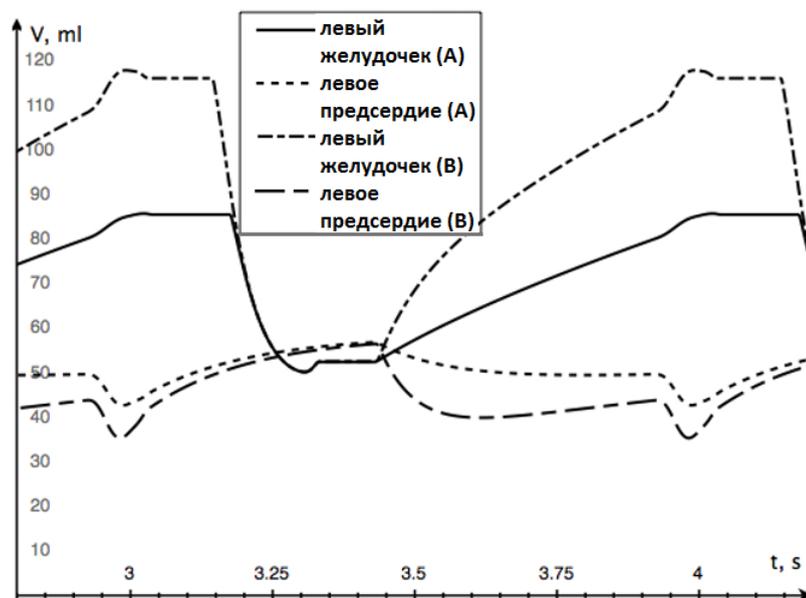


Рис. 4.7: Объем левого предсердия и желудочка в норме (А) и при стенозе митрального клапана (В).

на давление в левом предсердии, в рассматриваемых случаях оно незначительно повышается от 8 мм.рт.ст. до 10 мм.рт.ст. Из рис. 4.6 можно видеть значительное снижение систолического потока (пиковое значение сердечного выброса) через аортальный клапан с 900 мл/с до 560 мл/с. Также, следует отметить, что максимум достигается на 0.05 с позже, что соответствует сдвигу начал систолы (позднее открытие аортального клапана). Необходимо также отметить значительное изменение формы графика кровотока через митральный клапан. Прежний максимум кровотока в ранней диастоле изменился с 300 мл/с до 80 мл/с, далее он уменьшается до 60 мл/с. В конце диастолы, благодаря сокращению предсердия, наблюдается локальный максимум кровотока величиной 130 мл/с. Влияние стеноза митрального клапана на объем левого предсердия и желудочка продемонстрировано на рис. 4.7. Наблюдается значительное уменьшение объема левого желудочка во время диастолы от 115 мл/с в норме до 85 мл/с в случае стеноза митрального клапана. При этом объем левого предсердия увеличивается с 40 мл до 50 мл. Таким образом, наличие стеноза митрального клапана значительно увеличивает нагрузку на левое предсердие, что может привести к дальнейшему развитию заболевания.

4.2.2 Аортальная регургитация

Явление аортальной регургитации связано с несостоятельностью закрытия аортального клапана в следствии его морфологических изменений (врожденные особенности, заболевания соединительной ткани и др.). В результате это приводит к возникновению обратного потока крови из аорты в левый желудочек в начале и во время всей диастолы. В данной работе это явление предлагается моделировать увеличением минимального угла открытия соответствующего (аортального) клапана (клапан 51 на рис.4.1) на 30% относительно величины его максимального открытия в норме (с 0° до 25°). Таким образом, во время диастолы появляется возможность для обратного кровотока в левый желудочек. Результаты расчетов при данной патологии и сравнение с условно нормальными значениями, полученными, в силу отсутствия экспериментальных данных, путем моделирования представлены на рис. 4.8, 4.9, 4.10, 4.11.

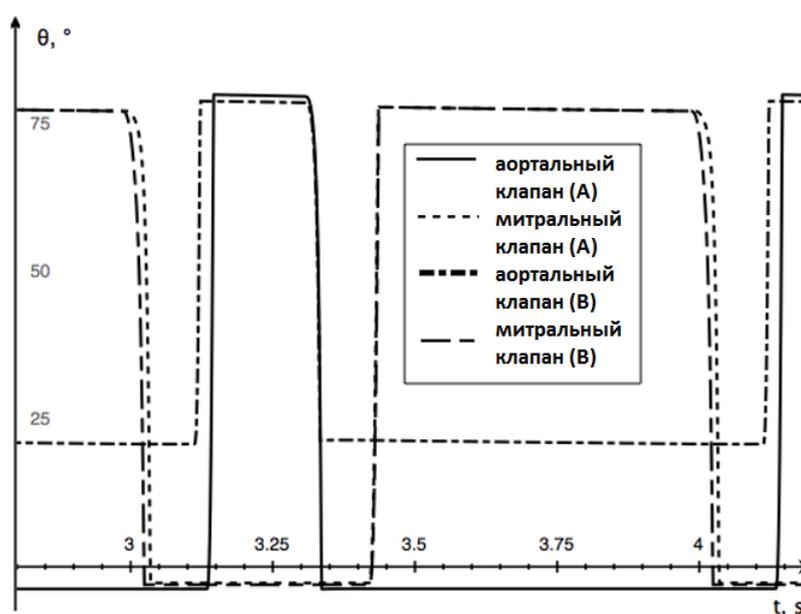


Рис. 4.8: Угол открытия митрального и аортального клапана в норме (А) и при аортальной регургитации (В).

Из рис. 4.8 следует отметить, что, помимо изменения минимального угла открытия аортального клапана с 0° до 25° , момент его открытия сдвигается на 0.05 с к началу сердечного цикла. На рис. 4.9 показано незначительное повышение давления в левом желудочке от 115 мм.рт.ст. для здорового клапана до 125 мм.рт.ст. для клапана с аортальной регургитацией. Такое повышение давления и приводит к более раннему открытию аортального клапана. Также видно, что аортальная регургитация практически не оказывает влияния на давление в левом предсердии. На рис. 4.10 наблюдается значительное увеличение систолического кровотока через аортальный

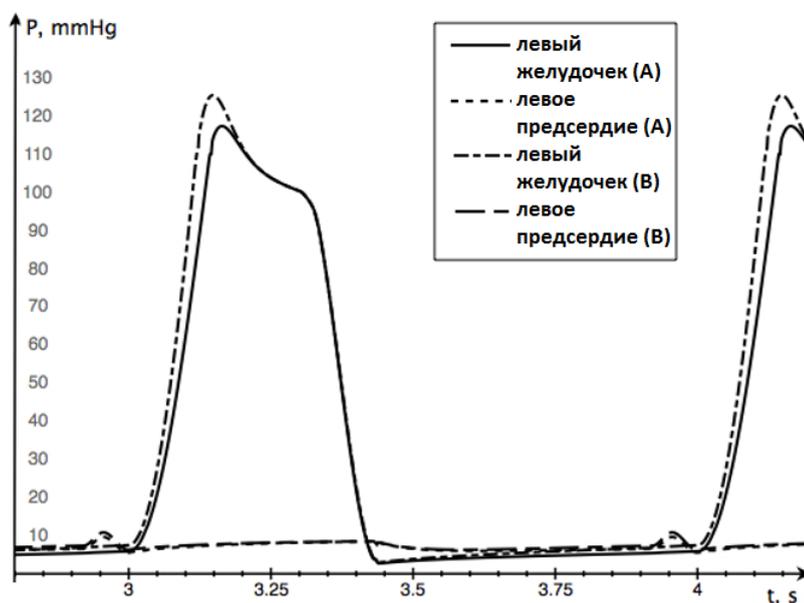


Рис. 4.9: Давление в левом предсердии и желудочке в норме (А) и при аортальной регургитации (В).

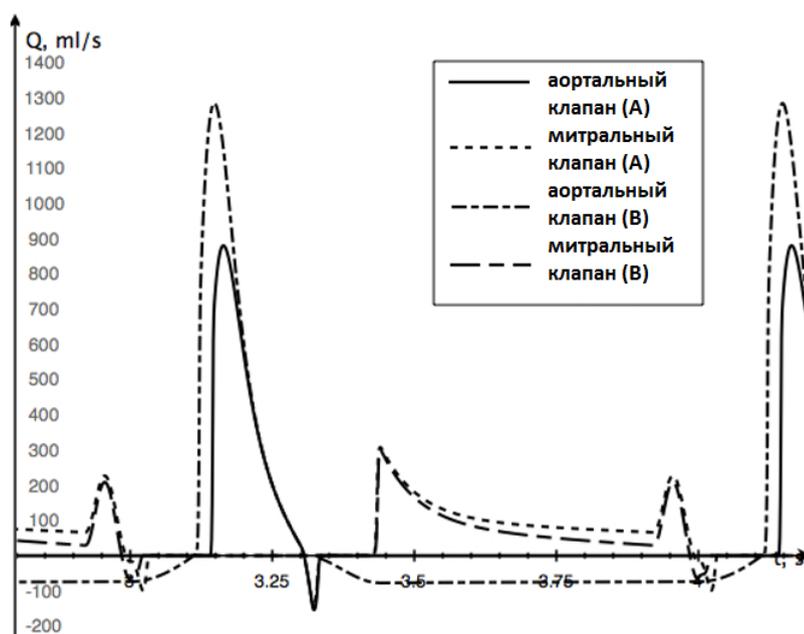


Рис. 4.10: Поток через митральный и аортальный клапаны в норме (А) и при аортальной регургитации.

клапан от 900 мл/с до 1300 мл/с. Причиной этого является накопление в левом желудочке крови во время диастолы вследствие аортальной регургитации. Следует отметить, что максимум кровотока также сдвигается на 0,05с к началу сердечного цикла, что объясняется более ранним открытием клапана. Из рис. 4.10 также

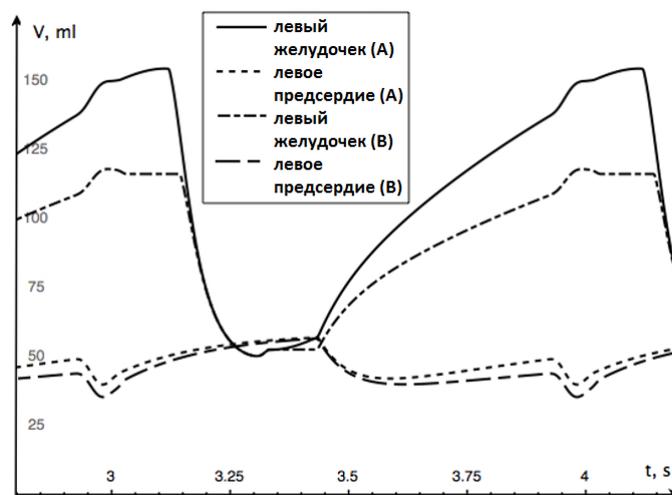


Рис. 4.11: Объем левого предсердия и желудочка в норме (A) и при аортальной регургитации (B).

можно выделить постоянный обратный поток в течении диастолы, равный в рассматриваемом случае 70 мл/с. Также следует отметить незначительное уменьшение кровотока через митральный клапан в середине диастолы. На рис. 4.11 приведен анализ изменения объемов левого предсердия и желудочка при аортальной регургитации. Наблюдается значительное увеличение объема левого желудочка со 115 мл/с до 150 мл/с в случае патологии аортального клапана во время диастолы. Во время систолы объем остается таким же, как и в условно нормальном случае. Таким образом, увеличение потока во время систолы формально полностью компенсируется наличием обратного потока во время диастолы. Следует однако отметить незначительное увеличение объема левого предсердия, которое может в дальнейшем стать причиной необратимых морфологических и, в итоге, функциональных изменений.

4.2.3 Изменение сердечного ритма

Изменение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в силу различных факторов (физическая нагрузка, стресс, патологические состояния (тахикардия и брадикардия)) приводит к перестройке структуры сердечного цикла (изменение соотношения между систолой и диастолой), изменению гемодинамических характеристик (ударный объем, систолическое давление и т.п.), метаболических процессов в миокарде, активации регуляторных механизмов.

На данном этапе с помощью разработанной 0D модели сердца проводился анализ изменения соотношения между длительностью систолы и диастолы при повышении

(тахикардия) и понижении (брадикардия) ЧСС относительно нормального значения. Понимание изменения соотношения между длительностями систолы и диастолы является ключевым для анализа остальных гемодинамических характеристик. Тем не менее, обычно исследуются именно они. Зависимость функции сердца от изменения ЧСС принято описывать законом Франка-Старлинга [4], который определяют квазистационарный периодический режим зависимости давления и объема камеры сердца, установившийся при определенном значении ЧСС. При этом он не позволяет определить структуру сердечного цикла при заданной ЧСС и, следовательно, изменение сердечного выброса, для которого обычно используются эмпирические данные. Данный вопрос предлагается решать путем прямого моделирования с помощью разработанной 0D модели, которая по сути является расширением подхода Франка-Старлинга, использующего фиксированные квазистационарные состояния.

Моделирование изменения ЧСС проводилось путем соответствующего масштабирования функций активации желудочков и предсердий (см. (4.2) и рис. 4.2). Переключение между систолой и диастолой определялось по моментам открытия и закрытия аортального клапана. Результаты расчетов длительностей систолы и диастолы и сравнение с данными лабораторных исследований представлены на рис. 4.12, 4.13.

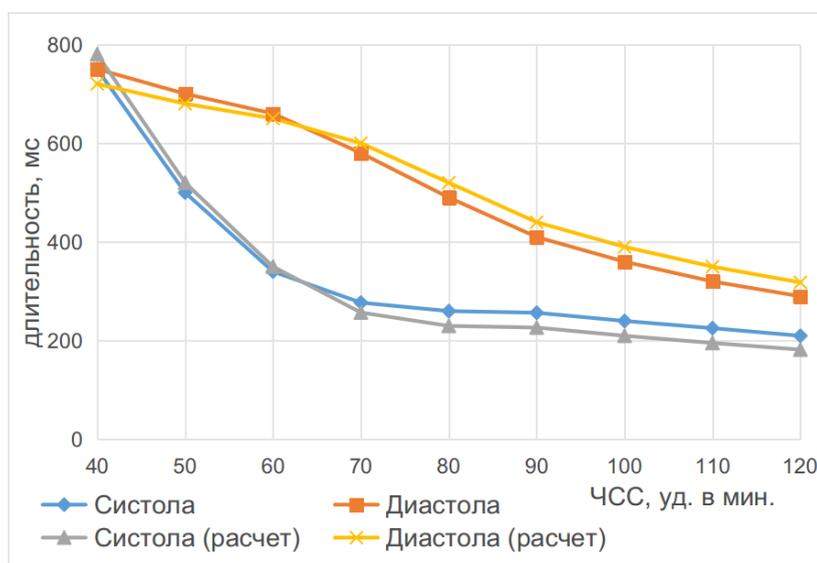


Рис. 4.12: Зависимость длительности систолы и диастолы от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Сравнение клинических данных по [5, 6] и результатов расчета.

Качественный анализ данных лабораторных исследований [5, 6] показывает, что при повышении ЧСС как в группе контроля, так и в различных группах пациентов длительность систолы и диастолы снижается [5]. При этом относительный вклад систолы в сердечный цикл увеличивается (см. рис. 4.13 при значениях ЧСС более 60 ударов в минуту). При этом сердце совершает больше работы, повышается

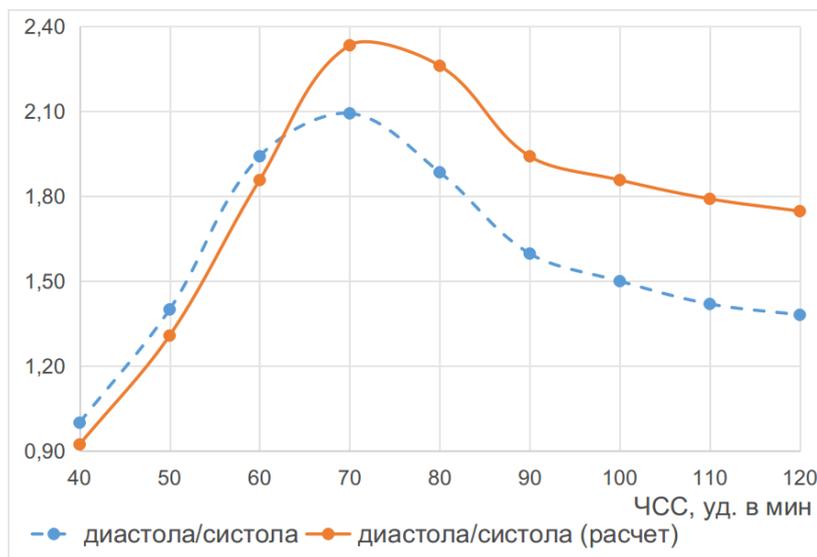


Рис. 4.13: Зависимость относительной величины диастолы к систоле от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Сравнение клинических данных по [5, 6] и результатов расчета.

давление и сердечный выброс. При понижении ЧСС также наблюдается рост относительной длительности систолы (см. рис. 4.13 при значениях ЧСС менее 60 ударов в минуту) [6]. Таким образом, в обоих случаях нагрузка на сердце возрастает, а нормальный ритм (60–70 ударов в минуту) с этой точки зрения оптимален. Из рис. 4.13 видно, что разработанная модель успешно воспроизводит эту зависимость как для повышенных значений ЧСС — тахикардия, так и для пониженных значений ЧСС — брадикардия. Расхождения связаны с тем, что в модели не учитывается ряд факторов. Например, изменение максимума в потенциале действия (4.2) при изменении ЧСС, регуляторные механизмы краткосрочной и долгосрочной адаптации при повышенной нагрузке на миокард, которые могут быть учтены в дальнейшем. В целом, запланированные работы по данному направлению выполнены в полном объеме.

Литература

- [1] T Korakianitis and Y Shi. Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves. *Journal of Biomechanics*, 39(11):1964–11982, 2006.
- [2] JohnC. Butcher and Pavla Sehnalová. Predictor–corrector obreshkov pairs. *Computing*, 95(5):355–371, 2013.
- [3] А.С. Холодов, А.И. Лобанов, and А.В. Евдокимов. *Разностные схемы для решения жестких обыкновенных дифференциальных уравнений в пространстве неопределенных коэффициентов*. МФТИ, Москва, 1985.
- [4] Р. Шмидт and Г. Тевс. *Физиология человека: учебник для вузов: в 2 ч.* Мир, Москва, 1996.
- [5] T. Bombardini, V. Gemignani, E. Bianchini, and et.al. Diastolic time – frequency relation in the stress echo lab: filling timing and flow at different heart rates. *Cardiovascular Ultrasound*, 6(15), 2008. doi: 10.1186/1476-7120-6-15.
- [6] James A. DiNardo and David A. Zvara. *Anesthesia for Cardiac Surgery*. Wiley-Blackwell, 3 edition, 2007. ISBN 978-1-4051-5363-8.

Задача 5

Разработка методов реконструкции трехмерной динамической модели желудочков сердца и методов моделирования трехмерного течения крови внутри желудочков. Проведение численного моделирования гидродинамической работы сердца с учетом некоторых патологий.

5.1 Реконструкция трехмерной динамической модели желудочков сердца

Для упрощения численного моделирования гидродинамической работы сердца были сформулированы следующие дополнительные требования к сеточной трехмерной динамической модели желудочков сердца.

1. Сохранение топологической сеточной связности в динамической модели: при деформации изменяется только положение узлов сетки, а связывающие их рёбра, грани и элементы должны сохранять свою топологию.
2. Учёт работы клапанов в модели производится через граничные условия; предполагается, что клапаны в сеточной модели представлены в виде плоских участков поверхности, и эти плоскости остаются неподвижными.

Предложенные дополнительные требования накладывают ограничения на степень детализации модели, однако в дальнейшем будет продемонстрировано, что эти ограничения незначительны. Для численного моделирования был выбран левый желудочек, имеющий большую гидродинамическую значимость, однако все разработанные методы и алгоритмы в равной степени применимы и к правому желудочку.

5.1.1 Сегментация динамических КТ снимков левого желудочка

Весь процесс реконструкции динамической сеточной модели состоит из нескольких этапов. Для апробации разработанной технологической цепочки был использован массив из 100 КТ снимков с контрастом, полученных в процессе рентгенологического исследования женщины 50 лет. Разрешение исходных снимков составляет $512 \times 512 \times 480$ вокселей с размерами вокселя $0.625 \times 0.625 \times 0.25$ мм и покрывает область грудной клетки. Все 100 снимков распределены по времени равномерно и покрывают временной отрезок длиной 1.27 секунды. На Рис. 5.1 показан исходный КТ-снимок № 50, соответствующий середине фазы быстрого наполнения.

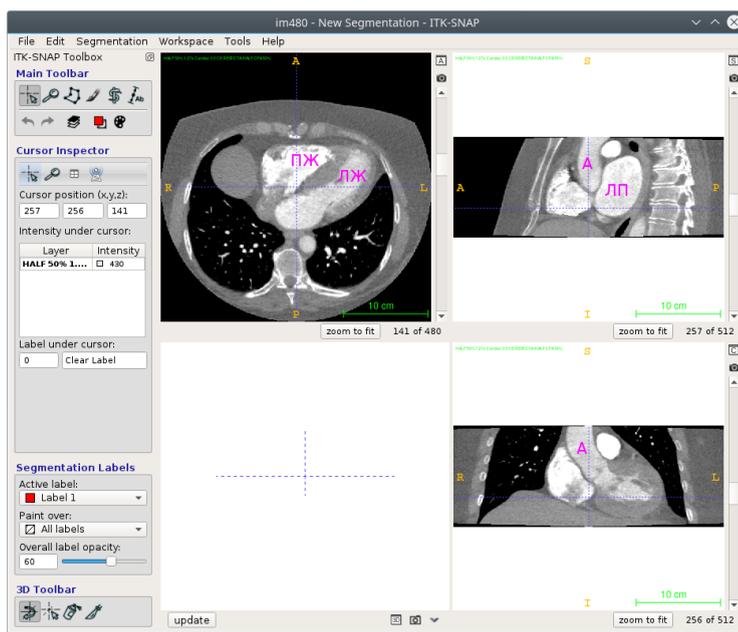


Рис. 5.1: Исходный КТ снимок № 50, соответствующий середине фазы быстрого наполнения: ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, А – аорта, ЛП – левое предсердие.

На первом этапе было проведено сглаживание каждого КТ снимка с помощью трехмерного алгоритма нелокального усреднения [1]. Для уменьшения общего объема обрабатываемых данных снимки были обрезаны и перемасштабированы к размерам $96 \times 96 \times 96$ вокселей с размерами $1.25 \times 1.25 \times 1$ мм на воксель. В результате первого этапа получен набор данных с меньшим разрешением и с меньшим количеством шума. Отметим, что использование контраста при получении снимков по-прежнему позволяет определить границы желудочков (см. Рис. 5.2).

Далее, из всех снимков выбирается несколько снимков для ручной сегментации. Были выбраны снимки с номерами 0, 30, 50, соответствующие началу и концу систолы, и середине фазы быстрого наполнения. С помощью программного комплекса

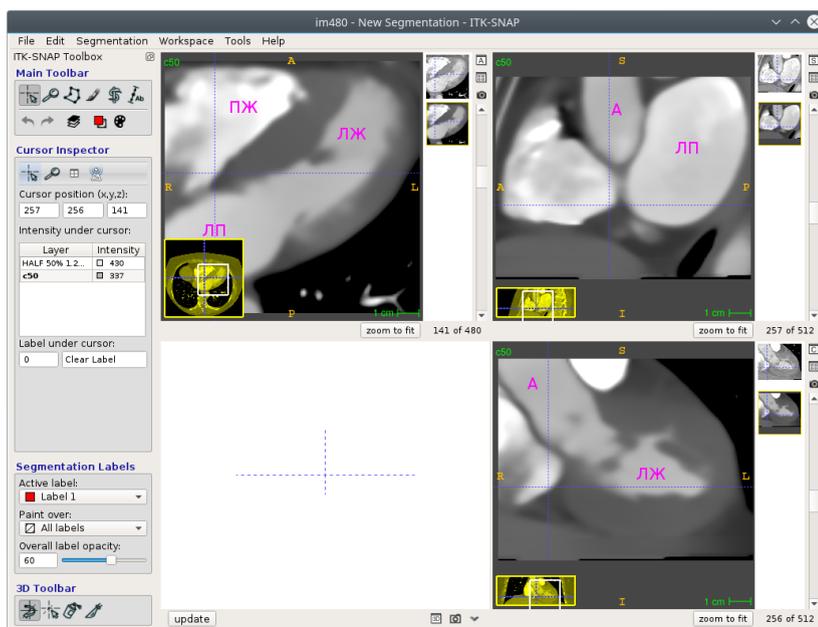


Рис. 5.2: Обрезанный и сглаженный КТ снимок № 50: ПЖ – правый желудочек, ЛЖ – левый желудочек, ЛП – левое предсердие, А – аорта.

ИТК-SNAP [2] была проведена полуавтоматическая сегментация выбранных снимков. Разными материалами были отмечены полости левого желудочка, левого предсердия и аорты. Также отдельным материалом были выделены правое предсердие и правый желудочек. Отметим, что все перечисленные материалы на контрастированных КТ снимках имеют интенсивность выше $190HU$. Для сегментации был использован метод разрастающихся областей на основе функции уровня с последующей коррекцией и сглаживанием с помощью методов математической морфологии. На Рис. 5.3 представлен результат сегментации на одном из выбранных снимков.

С помощью метода машинного обучения Random Forest проводится сегментация всех КТ снимков. В качестве обучающей выборки используется ручная сегментация на выбранных снимках. Выбор снимков с существенно разных фаз сердечного цикла позволяет значительно улучшить качество обучения. Полученная вновь сегментация сглаживается и корректируется с помощью методов математической морфологии без дополнительного вмешательства пользователя. На Рис. 5.4 показана итоговая сегментация для КТ снимка №80, полученная с помощью машинного обучения.

В заключение на каждом КТ снимке выделяются две области – границы между левым желудочком и левым предсердием и между левым желудочком и аортой. Эти области используются для определения положения плоскостей, в которых находятся клапаны. С помощью метода главных компонент определяется направление нормали и положение плоскости. Эта информация усредняется по всем КТ снимкам

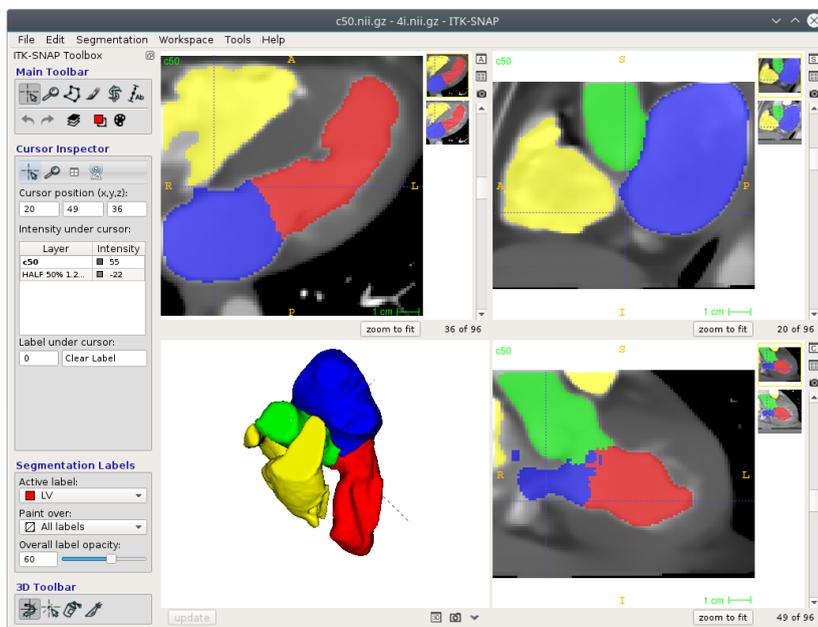


Рис. 5.3: Ручная сегментация КТ снимка № 50: красный цвет – левый желудочек, синий цвет – левое предсердие, зеленый цвет – аорта, желтый цвет – правое предсердие и правый желудочек.

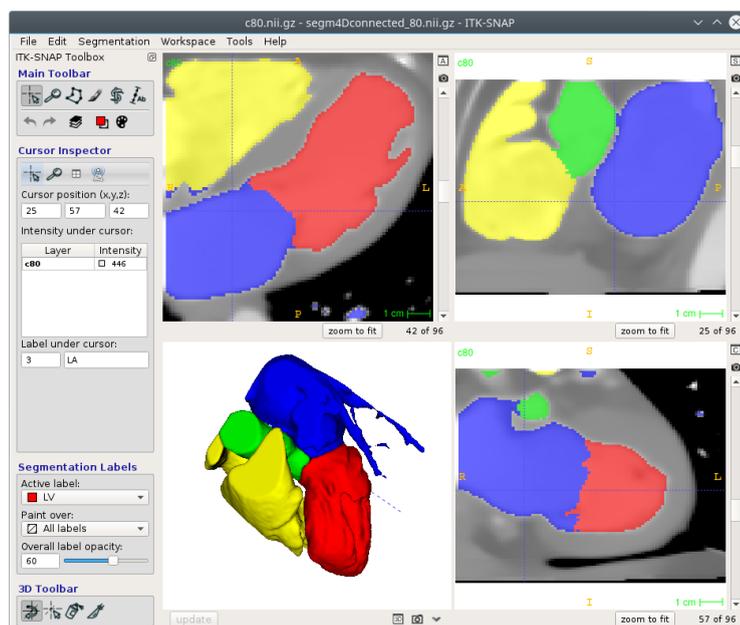


Рис. 5.4: Сегментация КТ снимка № 80, полученная с помощью машинного обучения: красный цвет – левый желудочек, синий цвет – левое предсердие, зеленый цвет – аорта, желтый цвет – правое предсердие и правый желудочек.

и положение плоскостей с клапанами фиксируется. На всех КТ снимках область левого желудочка корректируется с помощью построенных плоскостей, а остальные материалы отбрасываются. Таким образом получается набор бинарных масок, задающих динамику левого желудочка.

5.1.2 Построение динамической расчетной сетки для левого желудочка

Общая идея построения топологически инвариантной динамической расчетной сетки для левого желудочка состоит в следующем. Для первого снимка в серии строится расчётная сетка внутри желудочка, ограниченная построенными плоскостями. Далее, для каждого следующего снимка производится перемещение сеточных узлов в два этапа: перемещение узлов на поверхности на новую поверхность желудочка и перемещение внутренних узлов сетки с одновременным сглаживанием и распутыванием расчётной сетки. Рассмотрим каждый шаг отдельно.

Все вершины будущей расчетной сетки можно условно разбить на следующие классы:

1. Внутренние вершины, лежащие внутри левого желудочка.
2. Вершины, лежащие на боковой поверхности левого желудочка.
3. Вершины, лежащие на одной из плоскостей клапанов.
4. Вершины, лежащие одновременно на боковой поверхности и одной из плоскостей клапанов.
5. Вершины, лежащие на пересечении плоскостей клапанов.
6. Вершины, лежащие одновременно на боковой поверхности и пересечении плоскостей клапанов.

Для первого снимка строится неструктурированная тетраэдральная сетка внутри левого желудочка с неявным заданием области с помощью сегментированного бинарного изображения. При построении в качестве ограничений явно задаются линии пересечения границы желудочка с плоскостями клапанов и прямая пересечения плоскостей. Также в качестве ограничений явно задаются дополнительные участки вдоль линии пересечения плоскостей для искусственного задания переходного слоя вдоль пересечения плоскостей (см. Рис. 5.5). Вершины сетки, лежащие на этих дополнительных отрезках, попадают в 5й класс. Для построения сетки использовался метод Делоне из библиотеки CGAL Mesh [3]. Дополнительно было проведено

разбиение тетраэдров, все вершины которых оказались на поверхности, с помощью разбиения хотя бы одного ребра тетраэдра, лежащего внутри области. Таким образом у каждого тетраэдра хотя бы одна вершина будет из 1 класса.

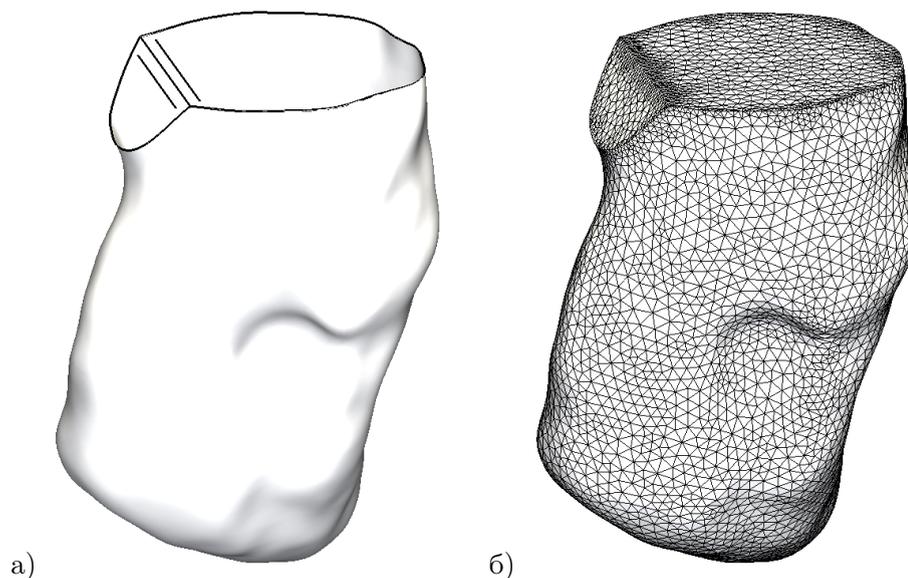


Рис. 5.5: Расчетная сетка для первого снимка: а) изоповерхность неявно заданной области и явно заданные линии на плоскостях клапанов; б) построенная тетраэдральная сетка.

При переходе от одного снимка к другому накладываются следующие ограничения:

1. Вершины из классов 3 и 4 перемещаются только внутри своих плоскостей.
2. Вершины из классов 5 и 6 перемещаются только вдоль прямой пересечения плоскостей.
3. Вершины из классов 2, 4, и 6 должны оказаться на поверхности сегментированной области.

Перемещение вершин на следующий снимок производится в два этапа. Сначала перемещаются вершины из всех классов кроме первого. Для всех вершин вычисляется центр масс соседних вершин. Для вершин из классов 2, 4, и 6 вычисляется градиент изображения и направление движения к изоповерхности. Перемещение вершины определяется из взвешенной суммы перемещений к центру соседей (вес 0.4) и перемещения вдоль градиента к поверхности (вес 0.2). На перемещения накладываются описанные выше ограничения для плоскостей и прямых. Весь процесс перемещения поверхностных вершин повторяется итерационно, пока максимальное перемещение не станет меньше порога $\varepsilon = 0.001$ мм, либо не будет превышено максимальное количество итераций 2000. На Рис. 5.6 представлены результаты перемещения вершин поверхностной сетки в разные моменты времени.

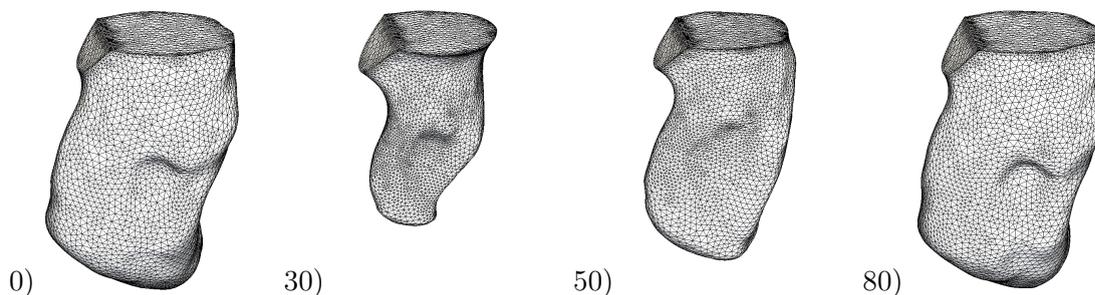


Рис. 5.6: Поверхностная треугольная сетка левого желудочка для нескольких снимков КТ.

На втором этапе все вершины кроме 1го класса фиксируются, и проводится сглаживание и одновременное распутывание сетки с помощью перемещения вершин 1 класса с целью минимизации штрафного функционала [4, 5]. Отметим, что без разбиения тетраэдров, все вершины которых оказались на поверхности, эти тетраэдры могут оказаться вывернутыми вследствие перемещения вершин на поверхности. Такие тетраэдры не могут быть исправлены за счет перемещения вершин 1 класса, поэтому дополнительное разбиение тетраэдров критически важно для построения топологически инвариантной динамической сетки. На Рис. 5.7 представлены результаты перемещения вершин объемной сетки в разные моменты времени.

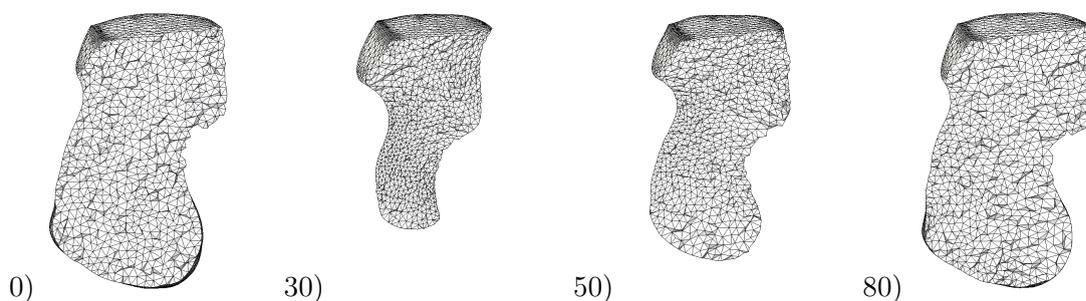


Рис. 5.7: Сечение тетраэдральной сетки левого желудочка для нескольких снимков КТ.

Построенная последовательность сеток представляет 100 сеток с одинаковым топологическим строением, отличающихся лишь положением вершин. Количество вершин – 14033, количество тетраэдров – 69257.

5.2 Уравнения динамики жидкости в области с заданной движущейся границей.

Уравнения, описывающие динамику жидкости в заданной подвижной области, основаны на произвольной формулировке Лагранжа-Эйлера [6]. Пространственная область $\Omega(t)$, содержащая в каждый момент времени жидкость, задаётся как отображение $\mathbf{x}(\mathbf{X}, t)$ из референтной области $\Omega(0)$, соответствующей начальной геометрической конфигурации жидкой среды, в текущую область $\Omega(t)$, т.е. $\mathbf{x} : \Omega(0) \times [0, T] \rightarrow \Omega$. Всевозможные деформации пространственной конфигурации, таким образом, описываются заданием поля перемещений $\mathbf{u}(\mathbf{X}, t) = \mathbf{x}(\mathbf{X}, t) - \mathbf{X}$ на неподвижной в пространстве области $\Omega(0)$ в требуемый момент времени t . Такой подход позволяет использовать численные методы, не использующие подвижные сетки, что укладывается в возможности используемого в ИВМ пакета `api3D-3.0` для решения конечно-элементных систем на неструктурированных тетраэдральных сетках, а деформации учитываются нелинейными членами в определяющих уравнениях, образованными на основе поля перемещений. Влиянием внешних сил, в том числе гравитации, мы пренебрегаем.

Обозначения: \mathbf{v} - скорость движения частиц жидкости, $\mathbf{F} = \text{grad}\mathbf{u} + \mathbf{I}$ - градиент деформации, $J = \det\mathbf{F}$ - строго положительный якобиан деформации.

В области $\Omega(0)$ считаются выполненными уравнения Навье-Стокса динамики несжимаемой ньютоновской жидкости, так как для больших сосудов такая модель является допустимой [7]. Кинематически, уравнения Навье-Стокса записываются с точки зрения Эйлера, но все входящие в него производные по пространству и времени записываются с точки зрения начальной конфигурации, что и порождает нелинейные деформационные члены в уравнении:

$$\begin{aligned}
 & J\rho_f \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + J\rho_f \text{grad}\mathbf{v}\mathbf{F}^{-1} \left(\mathbf{v} - \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) + \\
 & + \text{div}(Jp\mathbf{F}^{-T}) - \mu_f \text{div}(J\text{grad}\mathbf{v}\mathbf{F}^{-1}\mathbf{F}^{-T}) - \mu_f \text{div}(J\mathbf{F}^{-T}\text{grad}\mathbf{v}^T\mathbf{F}^{-T}) = \mathbf{0}, \quad (5.1) \\
 & \text{div}(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{v}) = 0 \quad (5.2)
 \end{aligned}$$

Здесь μ_f - динамическая вязкость жидкости, ρ_f - её плотность. Уравнение (8.2) являет собой условие несжимаемости, так как уравнение (8.1) содержит давление p .

5.3 Задача о динамике кровотока в сокращающемся левом желудочке сердца

Область полости левого желудочка сердца в начальный момент времени представлена на рис. 5.8. Все обозначенные на рисунке стенки являются подвижными, однако плоские стенки с 2 по 5 во время движения не покидают своих плоскостей. Предполагается, что клапан аорты 2 соединён с ней и через него кровь покидает желудочек во время фазы сокращения - систолы, в то время как митральный клапан 5 соединён с предсердием и всасывает кровь во время расширения - диастолы. Участок 3 лежит в той же плоскости, что и 2, а участок 4 - в той же, что и 5. Оба эти участка не участвуют в переносе крови и служат разделительной перегородкой между клапанами.

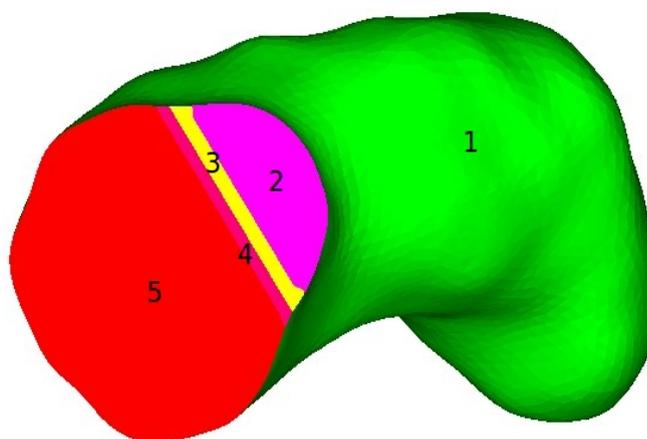


Рис. 5.8: Левый желудочек с нанесёнными на части его границы метками: 1 - боковая внутренняя стенка желудочка, 2 - клапан аорты, 5 - митральный клапан, 3 и 4 - перегородки

Плотность крови полагается $\rho_s = 1000\text{kg/m}^3$, вязкость $\mu_s = 0.004 \text{ Па} \cdot \text{с}$. В начальный момент времени мы полагаем систему покоящейся и давление нулевым. Объём левого желудочка меняется как показано на графике 5.9. Работа клапанов в модели учитывается через соответствующие граничные условия. Примерно до $t = 0.3556 \text{ с}$ желудочек проходит фазу систолы, выбрасывая кровь через клапан аорты. В течение этого промежутка времени мы полагаем на участке 2 выполненными граничные условия типа “Do-nothing”, соответствующие нулевому нормальному напряжению на всей поверхности вытока. На оставшемся промежутке времени, до $T = 1.2573 \text{ с}$, мы налагаем аналогичное условие на участке 5. Такая мера является наиболее разумной в условиях отсутствия данных о поле скоростей. Заметим, что условие “Do-nothing” позволяет исключить из слабой формулировки (см. ниже) граничные члены на участках 2 и 5 вне зависимости от того, рассматривается ли течение по

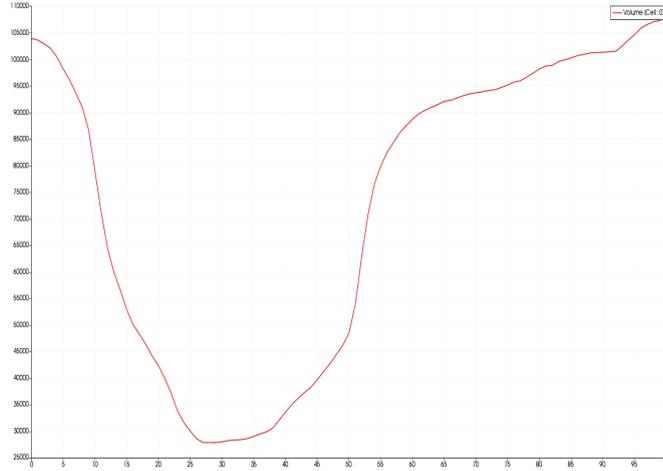


Рис. 5.9: Объем полости желудочка во времени

закону Навье-Стокса на стационарной или же подвижной области. Наконец, на всех остальных участках, включая участок 2 во время диастолы и участок 5 во время систолы, налагается условие Дирихле в виде

$$\mathbf{v} = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}, \quad (5.3)$$

где член справа считается заданным ввиду наличия закона движения всей области Ω .

Слабая формулировка задачи в нашем случае имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega_f} J\rho_f \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \cdot \boldsymbol{\psi} + \int_{\Omega_f} J\rho_f \text{grad} \mathbf{v} \mathbf{F}^{-1} \left(\mathbf{v} - \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) \cdot \boldsymbol{\psi} - \int_{\Omega_f} Jp \mathbf{F}^{-T} : \text{grad} \boldsymbol{\psi} + \\ & + \int_{\Omega_f} \mu_f J (\text{grad} \mathbf{v} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{F}^{-T} + \mathbf{F}^{-T} \text{grad} \mathbf{v}^T \mathbf{F}^{-T}) : \text{grad} \boldsymbol{\psi} = 0, \end{aligned} \quad (5.4)$$

для любой векторной тестовой функции $\boldsymbol{\psi}$ на всей $\Omega(0)$ из некоторого разумно выбранного пространства Соболева, с дополнительным условием несжимаемости

$$\int_{\Omega_f} J \text{grad} \mathbf{v} : \mathbf{F}^{-T} q = 0 \quad (5.5)$$

для любой скалярной тестовой функции q на Ω_f . Отметим, что $\boldsymbol{\psi}$ избирательно имеет нулевой след на объединении тех участков границы левого желудочка $\partial\Omega_d$, где задаётся граничное условие прилипания (8.4) жидкости к стенке.

Для дискретизации по пространству вышеописанной задачи использовалась первая тетраэдральная сетка из представленного набора сеток, и на ней строились квадратичные элементы для поля скоростей и линейные элементы для давления. Сетка

имеет 14033 вершин, 69257 тетраэдров, 88150 рёбер, что порождает систему уравнений с 320582 неизвестными, из которых $4 \cdot 14033 = 56132$ приходится на узловые степени свободы поля скоростей и давления, а остальные $3 \cdot 88150 = 264450$ - на рёберные для скоростей.

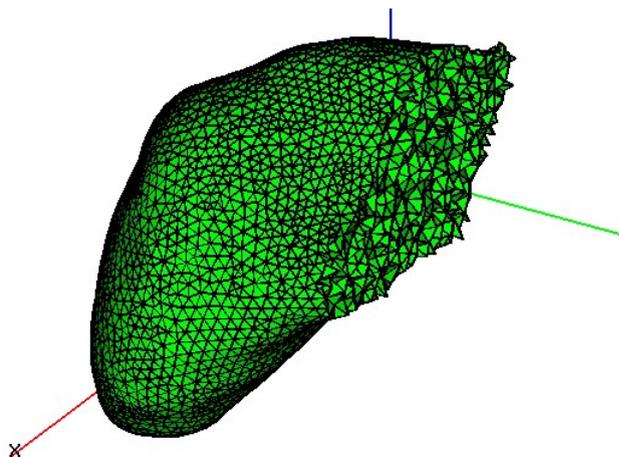


Рис. 5.10: Сетка в разрезе одной из плоскостей

Для численного интегрирования по времени использовалась полуявная схема первого порядка с экстраполяцией в конвективном члене. Данная экстраполяция позволяет решать сразу линейную систему уравнений на каждом шаге, минуя итерационные методы решения нелинейных систем [8]. Имеется возможность для встраивания схемы второго порядка по времени (BDF), опять же с экстраполяцией, но выбор пал на схему первого порядка в виду доказанной устойчивости близкой к ней схемы из [8].

Учитывая динамику желудочка, длительность времени между двумя соседними кадрами, равная 0.0127 секунды, является слишком большой для расчёта с приемлемой точностью. В связи с этим, был взят шаг в 20 раз меньший, т.е. $\Delta t = 0.000635$ с. Для возможности расчёта в моменты времени между кадрами, на фазе препроцессинга была проведена генерация новой серии сеток, которые интерполировались по старым за счёт кубического сплайна, сглаживавшего возможные изломы траектории узлов при переходе от кадра к кадру. Таким образом, количество сеток увеличилось с 100 до 1981.

В начале каждого шага по времени грузилась текущая сетка, для которой считалось поле перемещений в узлах прямым вычитанием координат первой сетки из текущей, или, математически, $\mathbf{u} = \mathbf{x}(\mathbf{X}, t) - \mathbf{X}$. Так как поле перемещений полагалось кусочно-квадратичным (по причинам наследования кода из более общих задач взаимодействия жидкости и тела), в рёбрах происходило усреднение по узлам. Для отслеживания потенциально дефектной сетки, в которой могло нарушаться условие

невыврожденности, на каждом шаге и на каждом тетраэдре проверялось условие $J > 0$.

Для стабилизации течения в левую часть (8.5) добавлялся член “Grad-Div” с $\gamma = 0.1$

$$\gamma \int_{\Omega_f} J^2(\mathbf{F}^{-T} : \text{grad}\mathbf{v})(\mathbf{F}^{-T} : \text{grad}\psi).$$

В результате имеем следующую схему для расчёта с временного уровня i до уровня $i + 1$:

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega_f} J_{i+1} \rho_f \frac{\mathbf{v}_{i+1} - \mathbf{v}_i}{\Delta t} \cdot \boldsymbol{\psi} + \\ & + \int_{\Omega_f} J_{i+1} \rho_f \text{grad}\mathbf{v}_{i+1} \mathbf{F}_{i+1}^{-1} \left(\mathbf{v}_i - \frac{\mathbf{u}_{i+1} - \mathbf{u}_i}{\Delta t} \right) \cdot \boldsymbol{\psi} - \int_{\Omega_f} J_{i+1} p_{i+1} \mathbf{F}_{i+1}^{-T} : \text{grad}\boldsymbol{\psi} + \\ & + \int_{\Omega_f} \mu_f J_{i+1} (\text{grad}\mathbf{v}_{i+1} \mathbf{F}_{i+1}^{-1} \mathbf{F}_{i+1}^{-T} + \mathbf{F}_{i+1}^{-T} \text{grad}\mathbf{v}_{i+1}^T \mathbf{F}_{i+1}^{-T}) : \text{grad}\boldsymbol{\psi} + \\ & + \gamma \int_{\Omega_f} J_{i+1}^2 (\mathbf{F}_{i+1}^{-T} : \text{grad}\mathbf{v}_{i+1})(\mathbf{F}_{i+1}^{-T} : \text{grad}\boldsymbol{\psi}) = 0, \end{aligned} \quad (5.6)$$

причем тождество выполняется для любых квадратичных вектор-функций $\boldsymbol{\psi}$.

Граничное условие Дирихле задавалось как

$$\mathbf{v}_{i+1} = \frac{\mathbf{u}_{i+1} - \mathbf{u}_i}{\Delta t}. \quad (5.7)$$

Вязкость в схеме была повышена в 10 раз по сравнению с вязкостью крови, чтобы сгладить турбулентный режим, возникающий в сокращающемся желудочке. Расчёт удачно проходил всю фазу систолы, но на некотором моменте фазы диастолы (примерно 0.6 сек) проявлялась неустойчивость (предположительно конвективная), вызванная недостаточной мелкостью расчетной сетки. В дальнейшем планируется устранить неустойчивость для всей фазы диастолы с помощью одного из методов стабилизации сеточного решения, таких как SUPG или LES. Их использование, в том числе, позволит не ограничиваться завышенными значениями вязкости. Расчёт не выявил ни одного момента времени, при котором нарушалось бы условие $J > 0$, что говорит о хорошем качестве полученной серии сеток наряду с вспомогательной серией, предсказанной сплайн-интерполяцией. Расчёт проводился на 72 вычислительных ядрах на трех узлах кластера ИВМ РАН, при этом использовались 3 MPI-процесса на каждом узле и 8 потоков на каждый MPI-процесс.

Патологии в гидродинамической модели желудочков не были учтены в связи с простейшими граничными условиями, встроенными в модель. Учет ряда патологий будет возможен после усовершенствования граничных условий.

5.4 Заключение.

- Разработана методика реконструкции динамической сеточной модели желудочков сердца по динамическим контрастированным снимкам компьютерной томографии.
- Построена топологически инвариантная динамическая сеточная модель для левого желудочка женщины 50 лет на основе КТ снимков.
- Разработан конечно-элементный метод расчета течения крови в движущемся желудочке сердца пациента.
- Проведен расчет течения крови в повышенной вязкостью на фазе систолы и части фазы диастолы. На рис. 5.11-5.14 показаны поле скоростей и давления в середине систолы, т.е. при $t = 0.1778$ с, и в её конце при $t = 0.3556$ с. Рисунки сделаны с учётом деформации желудочка.

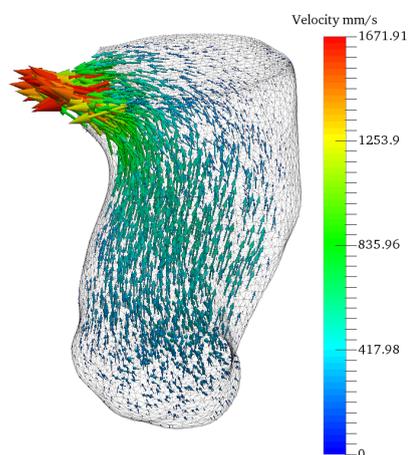


Рис. 5.11: Поле скоростей в середине систолы, мм/с

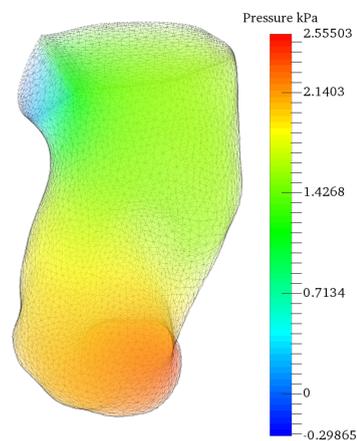


Рис. 5.12: Поле давления в середине систолы, кПа

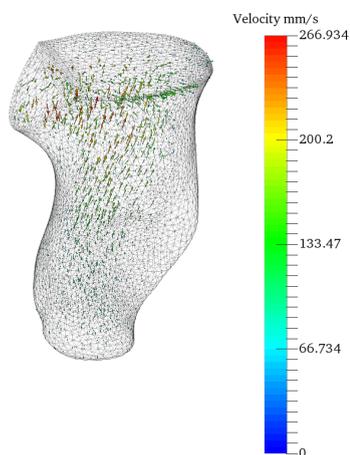


Рис. 5.13: Поле скоростей в конце систолы, мм/с

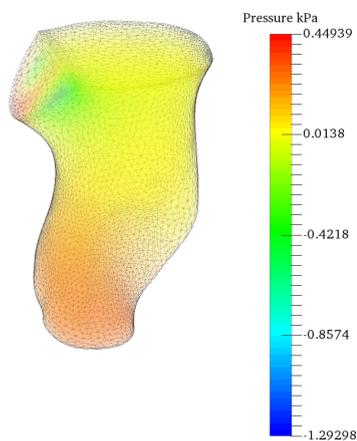


Рис. 5.14: Поле давления в конце систолы, кПа

Литература

- [1] A. Buades, B. Coll, and J. M. Morel. A review of image denoising algorithms, with a new one. *Multiscale Modeling & Simulation*, 4(2):490–530, 2005. doi: 10.1137/040616024. URL <http://dx.doi.org/10.1137/040616024>.
- [2] Paul A. Yushkevich, Joseph Piven, Heather Cody Hazlett, Rachel Gimpel Smith, Sean Ho, James C. Gee, and Guido Gerig. User-guided 3D active contour segmentation of anatomical structures: Significantly improved efficiency and reliability. *Neuroimage*, 31(3):1116–1128, 2006.
- [3] L. Rineau and M. Yvinec. A generic software design for delaunay refinement meshing. *Computational Geometry*, 38(1-2):100–110, 2007. doi: 10.1016/j.comgeo.2006.11.008.
- [4] J.M. Escobar, E. Rodríguez, R. Montenegro, G. Montero, and J.M. González-Yuste. Simultaneous untangling and smoothing of tetrahedral meshes. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 192(25):2775 – 2787, 2003. ISSN 0045-7825. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0045-7825\(03\)00299-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0045-7825(03)00299-8). URL <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045782503002998>.
- [5] José María Escobar, Eduardo Rodríguez, Rafael Montenegro, Gustavo Montero, and José María González-Yuste. SUS code: simultaneous mesh untangling and smoothing code. <http://www.dca.iusiani.ulpgc.es/SUScode>, 2010.
- [6] Turek S. Hron J. A monolithic fem/multigrid solver for an ale formulation of fluid-structure interaction with applications in biomechanics //fluid-structure interaction. 2006.
- [7] Zine A. Volpert V. El Khatib N., Genieys S. Non-newtonian effects in a fluid-structure interaction model for atherosclerosis. *Journal of Technical Physics*, 1(50):55–64, 2009.
- [8] Salamatova V. Vassilevski Yu. Lozovskiy A., Olshanskii M. An unconditionally stable semi-implicit fsi finite element method. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 297:437–454, 2015.

Задача 6

Разработка модели глобального кровотока с возможностью включать детальный 3D расчет для отдельных частей. Основная цель – разработка эффективного численного метода интегрирования совместной 1D-3D-1D модели и итерационного алгоритма сопряжения составных частей.

На предыдущих этапах проекта велись исследования по сопряжению 1D и 3D моделей кровотока. Была предложена идея сопряжения данных моделей с использованием дополнительной 0D сферы. Такой метод является физиологически корректным в случаях, когда сосудистые стенки 1D модели считаются эластичными, а 3D модели – жесткими, поскольку 0D устройство способно поглощать, появляющиеся на стыке областей разных размерностей отраженные волны и осцилляции. Разработка данного метода сопряжения была необходима для моделирования течения жидкости в 1D-3D областях (3D область не стыкуется с 1D ниже по течению). На текущем этапе фокус исследований переместился на построение полноценных сетевых 1D-3D моделей, где 3D область стыкуется с 1D сосудами как выше по течению, так и ниже. Целью исследований стало построение эффективного численного алгоритма для расчета такой моделью. Данный алгоритм должен включать физиологически корректные условия сопряжения 1D и 3D моделей, разработанные ранее.

6.1 1D модель глобального кровотока

В модели глобального кровообращения кровь считается вязкой несжимаемой жидкостью, протекающей по сети сосудов. Каждый сосуд представлен эластичной осесимметричной трубкой. Движение крови описывается законами сохранения массы и импульса [1, 2]:

$$\begin{cases} \frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial(S\bar{u})}{\partial x} = \varphi(t, x, S, \bar{u}) \\ \frac{\partial \bar{u}}{\partial t} + \frac{\partial(\bar{u}^2/2 + \bar{p}/\rho)}{\partial x} = \psi(t, x, S, \bar{u}) \end{cases} \quad \text{for } x \in [0, b], \quad (6.1)$$

где S — площадь поперечного сечения; \bar{u} — скорость крови, осредненная по сечению; \bar{p} — давление; ρ — плотность крови; $\varphi(t, x, S, \bar{u})$ — функция, учитывающая притоки или оттоки жидкости (в данной главе $\varphi(t, x, S, \bar{u}) = 0$); функция ψ описывает внешние силы, в частности, силу трения [3]:

$$\psi = -16\nu\bar{u}\eta(\tilde{S})(\tilde{S}d^2)^{-1}, \quad \tilde{S} = \hat{S}^{-1}S. \quad (6.2)$$

Здесь ν — коэффициент вязкости, d — диаметр трубки, \hat{S} — площадь сечения сосуда в покое и

$$\eta(\tilde{S}) = \begin{cases} 2, & \text{for } \tilde{S} > 1 \\ \tilde{S} + \tilde{S}^{-1}, & \text{for } \tilde{S} \leq 1. \end{cases}$$

Система уравнений (6.1) дополняется уравнением состояния, описывающим эластичные свойства стенок сосудов:

$$\bar{p} - p_{\text{ext}} = f(S). \quad (6.3)$$

Здесь p_{ext} — внешнее давление; f — известная функция, которая может быть построена как в предположении линейной упругости материала (далее h — толщина стенки сосуда, E — модуль Юнга, σ — коэффициент Пуассона, c_0 — скорость распространения малых возмущений в сосуде) [4]:

$$f(S) = \frac{\sqrt{\pi}hE}{(1 - \sigma^2)S_0}(\sqrt{S} - \sqrt{S_0}) \quad (6.4)$$

так и учитывать его нелинейные свойства [3]:

$$f(S) = \rho c_0^2 \begin{cases} \exp(S\hat{S}^{-1} - 1) - 1, & \text{for } S > \hat{S} \\ \ln(S\hat{S}^{-1}), & \text{for } S \leq \hat{S}. \end{cases} \quad (6.5)$$

Система (6.1) гиперболическая и может интегрироваться вдоль характеристик. Чтобы замкнуть систему, необходимо задать по одному граничному условию на каждом конце сосуда. В точках стыковки сосудов используются законы сохранения массы и полного давления:

$$\sum_{k=1}^n \epsilon_k S_k u_k = 0, \quad (6.6)$$

$$p_i + \frac{u_i^2}{2} = p_j + \frac{u_j^2}{2} \quad \forall i, j \in [1, n], \quad (6.7)$$

n — количество стыкующихся сосудов; $\epsilon_k = 1$, если жидкость втекает в узел, $\epsilon_k = -1$, если жидкость вытекает из узла.

Скорость крови и площадь поперечного сосуда задается в качестве начальных условий $\bar{u}|_{t=0} = u_0$, $S|_{t=0} = S_0$.

Для расчетов в одномерной модели используется монотонная конечно-разностная схема, записанная для характеристической формы системы (6.1) [5].

6.2 3D модель течения жидкости

Кровь считается вязкой несжимаемой ньютоновской жидкостью, заполняющей ограниченную область $\Omega \subset \mathbb{R}^3$. Граница области делится на «открытую» часть и твердую стенку Γ_0 с условиями непротекания и прилипания. На открытых частях границы могут быть заданы как условия Дирихле (обозначим эти части границы через Γ_D), так и условия Неймана (Γ_N). На частях границы Γ_D должен быть задан вектор скорости \mathbf{u}_D , а на части границы Γ_N — нормальная компонента тензора напряжения, равная данной вектор-функции $\boldsymbol{\psi}$. 3D модель представляет собой классические уравнения Навье-Стокса в переменных давление-скорость с соответствующими граничными условиями:

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} \right) - \nu \Delta \mathbf{u} + \nabla p = \mathbf{0} \quad \text{in } \Omega, \\ \operatorname{div} \mathbf{u} = 0 \\ \mathbf{u} = \mathbf{0} \quad \text{on } \Gamma_0, \\ \mathbf{u} = \mathbf{u}_D \quad \text{on } \Gamma_D, \\ \nu \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{n}} - p \mathbf{n} = \boldsymbol{\psi} \quad \text{on } \Gamma_N. \end{array} \right. \quad (6.8)$$

Здесь \mathbf{n} — вектор внешней нормали к $\partial\Omega$, \mathbf{u} — векторное поле скорости жидкости, p — давление, ν и ρ — известные вязкость и плотность жидкости (далее полагаем, что вязкость равна 1 г/см^3). Система дополняется начальными условиями $\mathbf{u} = \mathbf{u}_0$ ($\operatorname{div} \mathbf{u}_0 = 0$) для $t = 0$ в Ω .

Уравнения Навье-Стокса приближенно решаются в дискретные моменты времени $n=1,2,3\dots$ с шагом Δt_{3D} . Пусть решение до момента n известно. На $n + 1$ шаге временная дискретизация уравнений Навье-Стокса проводится со вторым порядком

точности:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{3\mathbf{u}^{N+1} - 4\mathbf{u}^N + \mathbf{u}^{N-1}}{2\Delta t} + (2\mathbf{u}^N - \mathbf{u}^{N-1}) \cdot \nabla \mathbf{u}^{N+1} - \nu \Delta \mathbf{u}^{N+1} + \nabla p^{N+1} = 0, \\ \operatorname{div} \mathbf{u}^{N+1} = 0, \\ \mathbf{u}^{N+1}|_{\Gamma_0} = 0, \quad \mathbf{u}^{N+1}|_{\Gamma_D} = \mathbf{u}_D(T_{N+1}), \\ \left(-\nu \frac{\partial \mathbf{u}^{N+1}}{\partial \mathbf{n}} + p^{N+1} \mathbf{n} \right) |_{\Gamma_N} = \psi(T_{N+1}). \end{array} \right. \quad (6.9)$$

Для пространственной дискретизации в данной работе используется метод конечных элементов. Конечно-элементным решением задачи Озейна на $N + 1$ шаге по времени (6.9) являются функции $\mathbf{u}_h \in V_h$ и $p_h \in Q_h$, удовлетворяющие уравнениям:

$$a(\mathbf{u}_h, \mathbf{v}_h) - (p_h, \operatorname{div} \mathbf{v}_h) + (q_h, \operatorname{div} \mathbf{u}_h) = (\mathbf{f}_h, \mathbf{v}_h) - \int_{\Gamma_N} \mathbf{v}_h \cdot \boldsymbol{\psi} \quad \forall \mathbf{v}_h \in V_h^0, q_h \in Q_h, \quad (6.10)$$

где

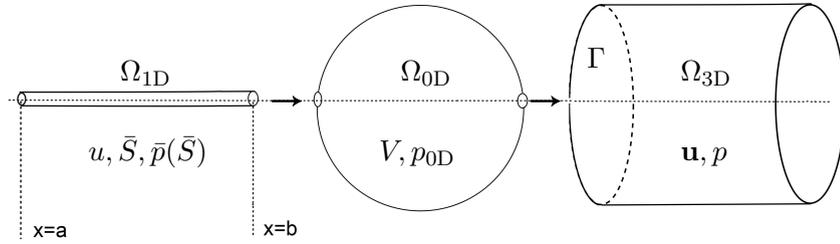
$$\begin{aligned} a(\mathbf{u}_h, \mathbf{v}_h) &= \frac{3}{2\Delta t} (\mathbf{u}_h, \mathbf{v}_h) + \nu (\nabla \mathbf{u}_h, \nabla \mathbf{v}_h) + (\mathbf{w} \cdot \nabla \mathbf{u}_h, \mathbf{v}_h), \\ \mathbf{w} &= 2\mathbf{u}^N - \mathbf{u}^{N-1}, \\ \mathbf{f}_h &= \frac{4\mathbf{u}^N - \mathbf{u}^{N-1}}{2\Delta t}. \end{aligned}$$

Здесь V_h — пространство непрерывных в Ω квадратичных на каждом тетраэдре расчетной сетки вектор-функций, а Q_h — пространство непрерывных в Ω линейных на каждом тетраэдре функций.

Для уравнений с доминирующей конвекцией может быть применен метод SUPG стабилизации (Streamline Upwinding Petrov Galerkin) [6]. Допустим, что на каждом тетраэдре τ_h задан некоторый параметр δ_τ , зависящий от вязкости ν . В этом случае конечно-элементное решение $\mathbf{u}_h \in V_h$, $p_h \in Q_h$ удовлетворяет следующему соотношению для любой функции $\mathbf{v}_h \in V_h^0$, $q_h \in Q_h$:

$$\begin{aligned} a(\mathbf{u}_h, \mathbf{v}_h) - (p_h, \operatorname{div} \mathbf{v}_h) + (q_h, \operatorname{div} \mathbf{u}_h) + \sum_{\tau \in \tau_h} \delta_\tau \left(\frac{3}{2\Delta t} \mathbf{u}_h + \mathbf{w} \cdot \nabla \mathbf{u}_h - \nu \Delta \mathbf{u}_h + \nabla p_h - \mathbf{f}_h, \nabla \mathbf{v}_h \right)_\tau = \\ = (\mathbf{f}_h, \mathbf{v}_h) - \int_{\Gamma_N} \mathbf{v}_h \cdot \boldsymbol{\psi} \quad \forall \mathbf{v}_h \in V_h^0, q_h \in Q_h, \end{aligned} \quad (6.11)$$

Альтернативным методом стабилизации конечно-элементной дискретизации является Grad-Div стабилизация, при этом конечно-элементное решение удовлетворяет


 Рис. 6.1: Ω_{1D} , Ω_{0D} и Ω_{3D} .

следующему соотношению:

$$\begin{aligned}
 a(\mathbf{u}_h, \mathbf{v}_h) - (p_h, \operatorname{div} \mathbf{v}_h) + (q_h, \operatorname{div} \mathbf{u}_h) + \sum_{\tau \in \tau_h} \gamma \int_{\tau} \operatorname{div} \mathbf{u}_h \operatorname{div} \mathbf{v}_h \, dx = \\
 = (\mathbf{f}_h, \mathbf{v}_h) - \int_{\Gamma_N} \mathbf{v}_h \cdot \boldsymbol{\psi} \quad \forall \mathbf{v}_h \in V_h^0, q_h \in Q_h,
 \end{aligned} \tag{6.12}$$

Полученные на каждом шаге системы линейных уравнений может решаться как итерационными методами, например, методом бисопряженных градиентов, так и прямыми методами, например, методом LU факторизации. Все трехмерные вычисления, представленные в данной главе, реализованы в программном пакете Ani3D [7].

6.3 Сопряжение 1D и 3D моделей

6.3.1 Условия сопряжения 1D и 3D моделей

На предыдущем этапе проекта была предложена идея сопряжения 1D и 3D моделей с включением виртуальной эластичной 0D сферы (см.рис. 6.1). Подробно данный метод описан в работе [8]. Приведем кратко формальное описание модели. Кинематика эластичной сферы записывается уравнением:

$$I \frac{d^2 V}{dt^2} + R_0 \frac{dV}{dt} + \frac{V - V_0}{C} = p_{0D}, \tag{6.13}$$

где $V = V(t)$ — объем сферы; V_0 — начальный объем; p_{0D} — давление, однородно распределенное по сфере; I — коэффициент инерции; C — растяжимость сферы; R_0 — коэффициент сопротивления. Объем сферы изменяется согласно закону сохранения массы:

$$\frac{dV}{dt} = Q_{1D} - Q_{3D}. \tag{6.14}$$

На стыке областей разных размерностей предписывается закон Пуазейля:

$$\bar{p}|_{x=b} - p_{0D} = R_{1D0D}Q_{1D}, \quad (6.15)$$

$$p_{0D} - p|_{\Gamma} = R_{0D3D}Q_{3D}, \quad (6.16)$$

где R_{1D0D} и R_{0D3D} — некоторые коэффициенты сопротивления. Ранее для коэффициентов сопротивления и растяжимости были получены оценки:

$$R_{1D0D} + R_{0D3D} = \frac{\rho c_0}{S}. \quad (6.17)$$

$$C = \frac{l\hat{S}}{\rho c_0^2}, \quad (6.18)$$

где l — длина сосуда, моделируемого 0D сферой.

При равенстве нулю всех коэффициентов данный метод сопряжения моделей вырождается в стандартный "жесткий" метод, требующий непрерывности потока и нормальной компоненты тензора напряжений:

$$\left(-\nu \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{n}} + p\mathbf{n} \right) \Big|_{\Gamma} = \bar{p}|_{x=d}\mathbf{n}, \quad (6.19)$$

$$\int_{\Gamma} \mathbf{u} \cdot \mathbf{n} ds = S\bar{u}|_{x=d}. \quad (6.20)$$

6.3.2 Численный алгоритм расчета

Для численных расчетов 1D-0D-3D моделью применялся алгоритм, подробно описанный в работе [8]. Будем далее в работе называть его "Алгоритм 1". На каждом шаге по времени запускается итерационный процесс между 1D и 3D моделями до достижения сходимости численного решения на интерфейсе. В 3D области в качестве граничного условия задается нормальная компонента тензора напряжений, поэтому в ходе итераций в 3D область передается давление. В 1D области в качестве граничного условия задается поток, корректируемый на каждой итерации.

При использовании описанного численного алгоритма в ряде задач наблюдалась неустойчивость в численном 3D решении. Ниже приводится предложенная на последнем этапе проекта модификация данного алгоритма (далее будем называть ее "Алгоритм 2"). Концептуальным отличием является то, что в качестве граничного условия в 3D области на 1D-3D интерфейсе задается условие Дирихле, а в 1D области — давление.

В экспериментах предполагается использование разных шагов по времени Δt_{1D} и Δt_{3D} в 1D и 3D частях многомасштабной модели соответственно. Обычно $\Delta t_{1D} \ll \Delta t_{3D}$. Расчетный шаг по времени в 1D модели определяется числом Куранта

Считаем, что n -й шаг по времени в 1D области соответствует N -ому шагу по времени в 3D области, если $(n-1)\Delta t_{1D} < N\Delta t_{3D} \leq n\Delta t_{1D}$. Предположим, что численное решение известно для $T_k = k\Delta t_{3D}$, $k = 1, \dots, N$ в Ω_{3D} и Ω_{0D} , и для $t_k = k\Delta t_{1D}$, $k = 1, \dots, n$ в Ω_{1D} . Мы рассчитываем решение трехмерной моделью при T_{N+1} в Ω_{3D} и Ω_{0D} и для t_k , $k = n+1, \dots, n+m$ в Ω_{1D} (m такое, что $(n+m-1)\Delta t_{1D} < (N+1)\Delta t_{3D} \leq (n+m)\Delta t_{1D}$). Далее предложен итерационный алгоритм расчета, основанный на методе декомпозиции области.

Индекс i соответствует внутренним итерациям. Порог сходимости внутренних итераций $\epsilon > 0$, максимальное число итераций обозначается как N_{iter} , $\chi, \omega \in (0, 1]$ – параметры релаксации. Мы будем отмечать i -ю итерацию как $p_{3D}^i \in \mathbb{R}$ для величин, используемых в граничных условиях для 3D задачи на Γ .

Зададим $Q_{3D}^0(T_{N+1}) = Q_{3D}(T_N)$, $V^0(T_{N+1}) = V(T_N)$, давление $\bar{p}_{1D}^1(T_{N+1})$ получим экстраполяцией $\bar{p}_{1D}^1(T_N)$ и $\bar{p}_{1D}^1(T_{N-1})$. Итерируем $i = 0, 1, 2, \dots$, пока $|Q_{3D}^{i+1}(T_{N+1}) - Q_{3D}^i(T_{N+1})| > \epsilon$ и $i < N_{\text{iter}}$:

Шаг 1. Используя (6.14), вычисляем давление жидкости на конце интервала Ω_{1D} ниже по течению, используя выражения (6.15), (6.16):

$$\begin{aligned} \bar{p}^{i+1}(T_{N+1}) &= (1-\omega)\bar{p}^i(T_{N+1}) + \omega(p_{3D}^i(T_{N+1}) + R_{1D0D}Q_{1D}^i(T_{N+1}) + R_{0D3D}Q_{3D}^i(T_{N+1})) = \\ &= (1-\omega)\bar{p}^i(T_{N+1}) + \omega(p_{3D}^i(T_{N+1}) + (R_{1D0D} + R_{0D3D})Q_{3D}^i(T_{N+1}) - R_{1D0D}\frac{dV^i}{dt}(T_{N+1})) \end{aligned}$$

Шаг 2. Интегрируем 1D задачу (6.1) для $t \in [T_N, T_{N+1}]$, с заданным давлением жидкости в качестве граничного условия в точке $x = b$ и условием

$$\bar{p}(t_k)^{i+1} = h(\bar{p}(T_N), \bar{p}^{i+1}(T_{N+1}), t_k), \quad k = n+1, \dots, n+m, \quad \text{at } x = b,$$

где $h(a(t_1), b(t_2), t_3)$ получается интерполяцией значений $a(t_1)$, $b(t_2)$ в момент времени t_3 .

Шаг 3. Поскольку мы полагаем коэффициент инерции I равным нулю, уравнения (6.13), (6.15) сводятся к выражению

$$V^{i+1}(T_{N+1}) = V_0 + C(\bar{p}^{i+1}(T_{N+1}) - R_{1D0D}Q_{1D}^{i+1}(T_{N+1}))$$

Производную V вычисляем следующим образом:

$$\left(\frac{dV}{dt}\right)^{i+1}(T_{N+1}) = \frac{3V^{i+1}(T_{N+1}) - 4V(T_N) + V(T_{N-1}))}{2\Delta t_{3D}}. \quad (6.21)$$

Шаг 4. Используя выражение (6.14), мы получаем выражение для потока на Γ :

$$Q_{3D}^{i+1}(T_{N+1}) = (1 - \chi)Q_{3D}^i(T_{N+1}) + \chi(Q_{1D}^{i+1}(T_{N+1}) - \left(\frac{dV}{dt}\right)^{i+1}(T_{N+1}))$$

Шаг 5. Решаем линейризованные 3D уравнения Навье-Стокса 6.9 в Ω_{3D} для $\mathbf{u}^{N+1} \approx \mathbf{u}(T_{N+1})$ и $p^{N+1} \approx p(T_{N+1})$: Положим $\mathbf{u}_D|_{\Gamma} = \frac{Q_{3D}^{i+1}(T_{N+1})}{|\Gamma|}\mathbf{g}$, где \mathbf{g} — функция, задающая профиль Пуазейля на границе Γ (или иной заданный профиль), интеграл которой по границе Γ равен 1:

$$\int_{\Gamma} \mathbf{g} \cdot \mathbf{n} ds = 1.$$

Шаг 6. Наконец, вычисляем давление жидкости на интерфейсе 3D области:

$$p_{3D}^{i+1}(T_{N+1}) = \int_{\Gamma} \mathbf{p}^{N+1} ds.$$

Алгоритмы 1 и 2 могут успешно комбинироваться при численных расчетах на 1D-3D сетевых моделях. Например, на границе втекания в 3D область может использоваться Алгоритм 2, а на границах вытекания — Алгоритм 1. Подобные примеры будут рассмотрены далее.

6.4 Численные эксперименты

6.4.1 Исследование влияние параметров релаксации на эффективность численного алгоритма

Первая серия экспериментов проводилась на простой 1D-3D сосудистой схеме, изображенной на рисунке 6.1. Для сопряжения 1D и 3D моделей использовался новый метод, описанный в разделе 6.3.1 с добавлением 0D сферы. Для такой многомасштабной модели существует аналитическое решение, которое определяет все граничные условия и параметры в условиях сопряжения 1D и 3D моделей. Детали эксперимента, аналитическое решение и значения параметров описаны в работе [8].

χ	1.0	0.9	0.8	0.7	0.6	0.5	0.4	0.3	0.2	0.1
mesh 1	-	-	58.3	26.5	16.7	12.8	11.2	15.4	24.4	48.9
mesh 2	43.3	41.4	27.5	21.0	17.4	14.9	14.5	21.2	32.7	64.4
mesh 3	-	-	79.5	72.2	65.4	58.1	48.2	40.5	41.6	76.0

ТАБЛИЦА 6.1: Зависимость среднего числа глобальных итераций между 1D и 3D моделями N_{glob} от параметра релаксации χ для тестовой задачи с известным аналитическим решением на нескольких сетках.

Расчет проводился на трех сетках Mesh1, Mesh2 и Mesh3 (шаг сетки равнялся $h, h/2, h/4$ соответственно) алгоритмом 1. Параметр релаксации ω полагался равным 1, в то время как параметр релаксации χ варьировался. В таблице 6.1 представлена зависимость среднего количества итераций между 1D и 3D подмоделями на каждом шаге по времени от значения параметра релаксации для трех различных сеток. Оптимальным значением параметра χ стало 0.4 для двух более грубых сеток и 0.3 для мелкой сетки. Из таблицы видно, что удачный выбор параметра релаксации χ может ускорить вычисления в несколько раз, по сравнению с самыми неэффективными значениями (например, для сетки Mesh1 $\chi = 0.4$ эффективнее $\chi = 0.8$ более, чем в 4 раза).

Проведем дополнительную серию экспериментов на той же 1D-0D-3D сосудистой схеме из рис. 6.1, но с другими условиями задачи. На входе в систему в точке $x = a$ задан поток, профиль которого является ступенчатым:

$$Q_{in} = \begin{cases} 0.1 & \text{for } t \leq 0.1, \\ 0 & \text{for } t > 0.1. \end{cases} \quad (6.22)$$

На границе вытекания жидкости из трехмерной области задано естественное граничное условие. Суммарное сопротивление между 1D областью и 0D сферой, а также между 0D сферой и 3D областью оценивается на основе импеданса 1D сосуда (6.18). Положим параметры $I = R_0 = 0$. Проведем вычисления для случаев различной эластичности 1D сосуда: $c = 350, 700, 1050$ см/с, а также различных значений параметра $l = 10, 100$ (коэффициент растяжимости сферы вычисляется из формулы 6.18). Положим первый параметр релаксации χ равным 0.4, основываясь на результатах предыдущего эксперимента. Если аналогично взять $\omega = 1$, глобальные 1D — 3D итерации будут "расходиться" уже на первом шаге по времени (при $l = 1$ будет наблюдаться сходимость, поэтому этот случай убран из рассмотрения). Для реализации вычислений необходимо уменьшать параметр ω . В таблице 6.2 представлена зависимость среднего количества итераций между 1D и 3D моделями на каждом шаге по времени в зависимости от параметра реакции ω для различных значений параметра растяжимости сферы C . Знак "-" в таблице означает, что в ходе

ω	10			100		
	$C=2.5E-5$ $c = 350\text{см/с}$	$C=6.3E-6$ $c = 700\text{см/с}$	$C=2.9E-6$ $c = 1050\text{см/с}$	$C=2.5E-4$ $c = 350\text{см/с}$	$C=6.3E-5$ $c = 700\text{см/с}$	$C=2.9E-5$ $c = 1050\text{см/с}$
0.9	-	-	34.7	-	-	-
0.7	-	20.2	14.4	-	-	-
0.5	27.1	17.3	13.4	-	-	-
0.3	20.9	16.0	17.6	-	-	-
0.1	28.7	33.3	29.9	-	23.2	22.6
0.09				-	23.4	23.2
0.07				29.3	24.3	23.2
0.05				23.9	25.5	24.1
0.03				25.9	30.2	37.6
0.01				48.3	84.04	98.0

ТАБЛИЦА 6.2: Зависимость среднего числа глобальных итераций между 1D и 3D моделями от параметра релаксации ω при $c = 350, 700, 1050$ см/с и растяжимости C с при $l = 10, 100$ см.

итераций сходимость не достигнута. Из данных таблицы видно, что оптимизация второго параметра релаксации ω не только позволяет существенно ускорить расчеты (например, при $c = 1050$, $l = 10$ в 2 раза при $\omega = 0.9$ и $\omega = 0.3$), но в некоторых ситуациях это необходимая мера для сходимости итераций.

Во всех численных экспериментах, в том числе описываемых далее, исследуемая многомасштабная модель обеспечивала сходимость численного алгоритма за 100 итераций между 1D и 3D подмоделями. Скорость сходимости оптимизируется за счет варьирования параметров релаксации. В двух последующих задачах специальной оптимизации параметров не проводилось. По умолчанию значения параметров χ и ω брались равными 0.5, а при необходимости уменьшались.

6.4.2 Моделирование течения крови в сети силиконовых трубок

Описанный ниже физический эксперимент [4] был выбран для моделирования с целью апробации разработанной 1D-3D модели на режимах течения, характерных для крупных артерий. Физическая модель состояла из силиконовых трубок и имитировала главные артерии человека, в том числе аорту. Данная конструкция соединена со специальным прибором, который имитирует периодические выбросы сердца. На каждом сосуде измерялись давления и скорости жидкости, схожей по свойствам с кровью. Все параметры трубок и материала, результаты измерений приведены также в работе [4]. Данный физический эксперимент использовался для верификации одномерных моделей кровообращения. Численные результаты расчетов нескольких исследовательских групп находятся в свободном доступе. Используемая в данной

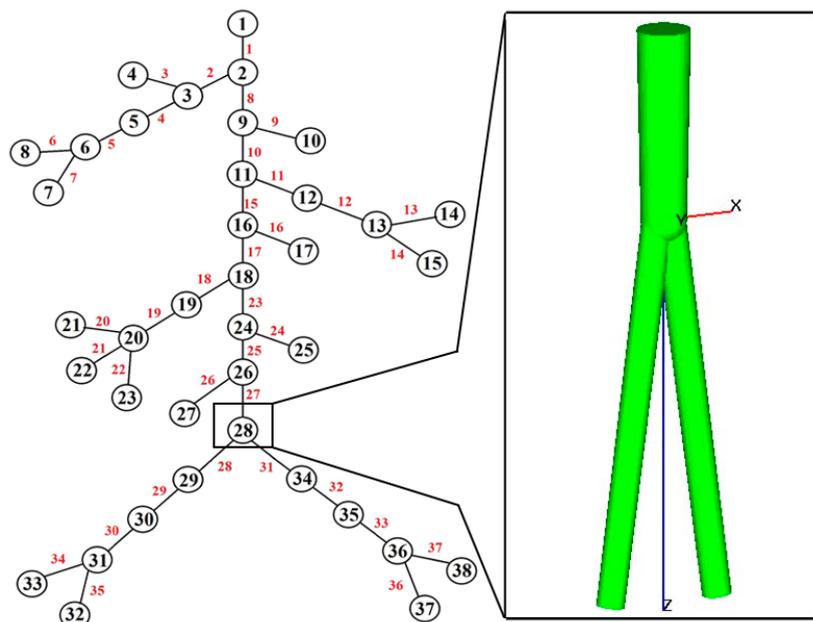


Рис. 6.2: 1D-3D схема системы силиконовых трубок.

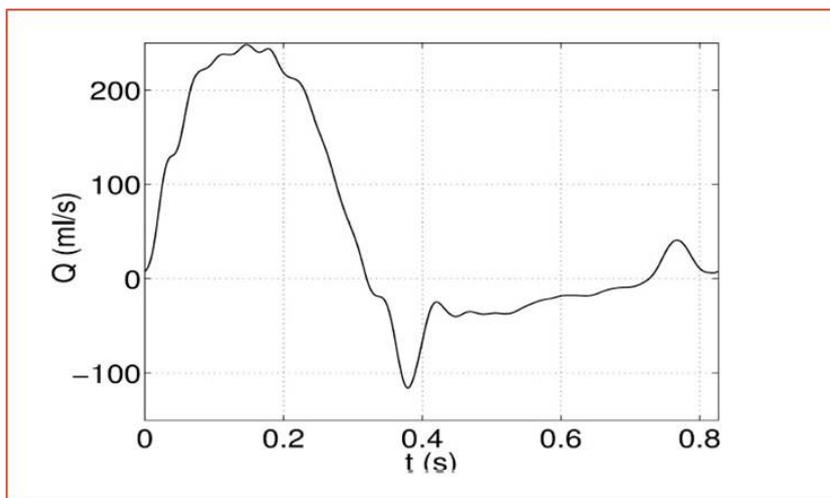


Рис. 6.3: Профиль потока, закачиваемого в систему силиконовых трубок.

работе 1D модель кровотока была верифицирована на представленной тестовой задаче. Результаты хорошо соотносились как с результатами других групп, так и с измерениями [9].

Одномерный граф представленной системы изображен на рисунке 6.2. На входе задан поток, график которого изображен на рисунке 6.3. Для тестирования двухмасштабной модели бифуркация "аорты" считалась трехмерной. Длина материнской трубки составляет 5 см, диаметр 1.36 см, длина дочерних трубок — 10 см. Для трехмерного расчета строилась тетраэдральная сетка, состоящая из 30 тыс. элементов, размер шага сетки был порядка 0.1 см. Вязкость крови, согласно данным

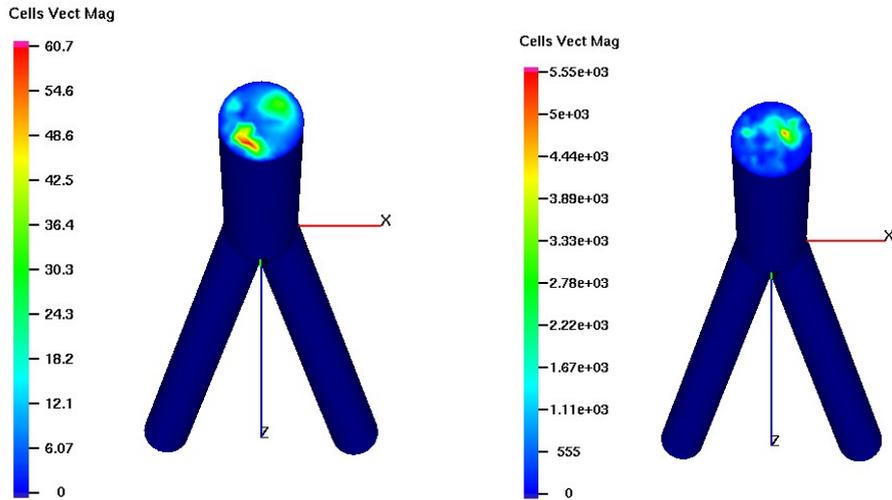


Рис. 6.4: Неустойчивость в численном решении 3D скорости при $t=14.25$ и $t=14.28$.

эксперимента, равнялась 2.5 мПа·с. Для расчета использовалось уравнение состояния (6.4), параметры материала известны. Поскольку исследования в отчетном году были посвящены анализу эффективности численного алгоритма, коэффициенты 0D сопряжения в эксперименте полагались равными нулю ($I = R_{1D0D} = R_{0D3D} = R_0 = 0$). Некорректный подбор параметров мог вызвать дополнительные осцилляции и неустойчивость в численном решении. Данный вопрос требует отдельного рассмотрения, в текущей работе он выпускается из внимания.

При расчете данной задачи с применением алгоритма 1 наблюдалась неустойчивость в численном решении (рис. 6.4). Сеточное число Пекле Pe вычисляется по следующей формуле:

$$Pe = \frac{Uh}{\nu}, \quad (6.23)$$

где h — шаг сетки; U — характерная скорость; ν — вязкость жидкости. В данной задаче в 3D области $Pe \sim 140$. При уменьшении входного потока в 4 раза ($Pe \sim 35$) вычисления производятся успешно, при уменьшении потока в 2 раза ($Pe \sim 70$) по-прежнему наблюдается неустойчивость.

Рассмотрим данную задачу с уменьшенным в 2 раза потоком на входе. Число Пекле также уменьшается за счет увеличения вязкости. Расчет при увеличении вязкости в 2 раза ($\nu=0.05$, $Pe \sim 35$) выполняется успешно. Поскольку в реальных задачах вязкость крови не может быть уменьшена, в данной работе тестировались два метода стабилизации конечно-элементной дискретизации: SUPG (6.11) и DivGrad (6.12). Оба метода не показали своей эффективности, и снова наблюдалась неустойчивость.

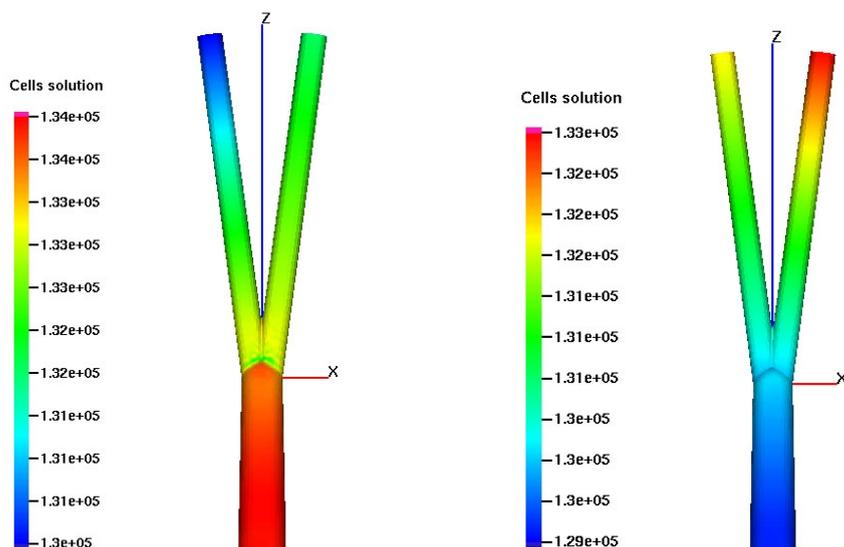


Рис. 6.5: Давление при $t=14.2$ и $t=14.49$, рассчитанное в 3D области (10Па).

Число Пекле так же может быть уменьшено за счет измельчения сетки. Однако, чтобы уменьшить число Пекле в 2 раза, необходимо увеличить количество элементов в расчетной сетке в 8 раз. При таком измельчении сетки время расчета увеличивается очень существенно. Компьютер, используемый для расчетов данного эксперимента, не позволил сделать данный расчет из-за ограничения по памяти.

Разрешением описанной проблемы стала разработка Алгоритма 2. Поскольку неустойчивость в численном трехмерном решении наблюдалась на границе втекания, при 1D-3D моделировании итерирование между 1D и 3D областями выполнялось согласно Алгоритму 2. На границах вытекания из трехмерной области по-прежнему использовался Алгоритм 1. Применение комбинации Алгоритмов 1 и 2 позволило успешно провести расчет. Далее представлены результаты численного расчета. На рисунке 6.5 изображены поля давления в момент максимального ($t=14.2$) и минимального ($t=14.49$) потока крови. На рисунке 6.6 представлено сравнение потоков жидкости на 1D-3D интерфейсах в сосудах 27, 28, 31 (см.схему 6.2), рассчитанных 1D-3D и полностью 1D моделями. Несмотря на хорошее соответствие двух решений ниже по течению, заметны расхождения в минимальных и максимальных значениях выше по течению. Расхождение вызвано отсутствием эластичности стенок в 3D области и может быть подкорректировано ненулевыми параметрами 1D-0D-3D сопряжения моделей разных размерностей.

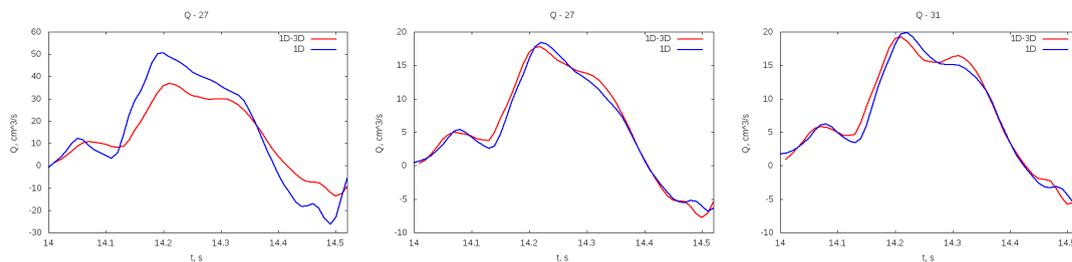


Рис. 6.6: Сравнение потоков жидкости на 1D-3D интерфейсах в сосудах 27, 28, 31 (см.схему 6.2), рассчитанных 1D-3D и 1D моделями.

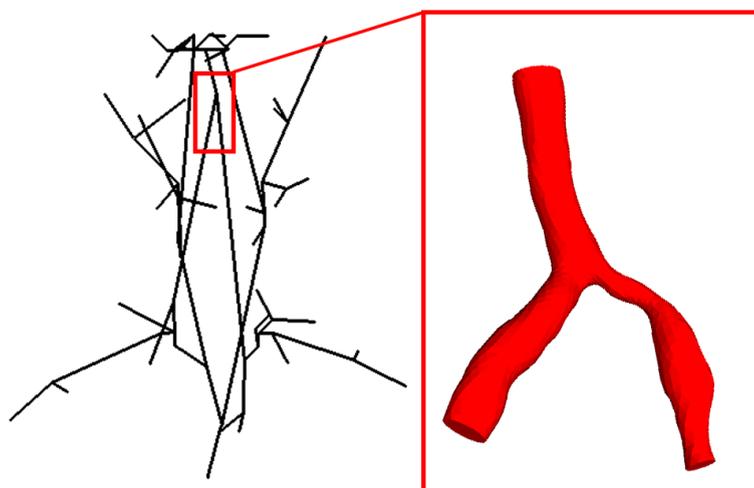


Рис. 6.7: 1D-3D схема церебральных сосудов.

6.4.3 Моделирование течения крови в церебральных сосудах

На предыдущем этапе проекта с помощью разработанных алгоритмов сегментации и скелетонизации была получена структура церебральных сосудов конкретного пациента. Для тестирования 1D-3D модели аналогично предыдущему примеру представим бифуркацию на стыке позвоночных и базилярной артерий трехмерной (рис. 6.7). Длина трехмерной области составляет примерно 3.5 см. Диаметры сосудов на границах втекания равны 0.2 и 0.28 см. Расчетная сетка состоит из 13 тыс. тетраэдров. Шаг сетки оказался порядка 0.05 см. Артериальная часть, представленная на схеме 6.7, замыкается симметричной одномерной венозной сетью. На входе в аорту задается физиологически корректный профиль потока, соответствующий выбросу сердца (рис. 6.8) Вязкость крови полагается равной 4 мПа·с. Для расчета использовалось уравнение состояния (6.3).

При численном расчете данной задачи Алгоритмом 1 как и в предыдущем случае наблюдается неустойчивость в трехмерном решении. Число Пекле приблизительно

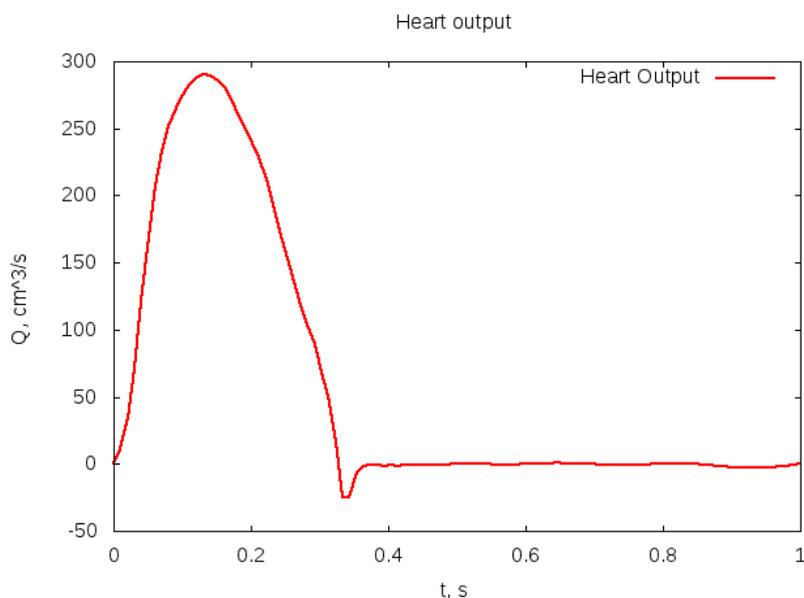


Рис. 6.8: Сердечный выброс.

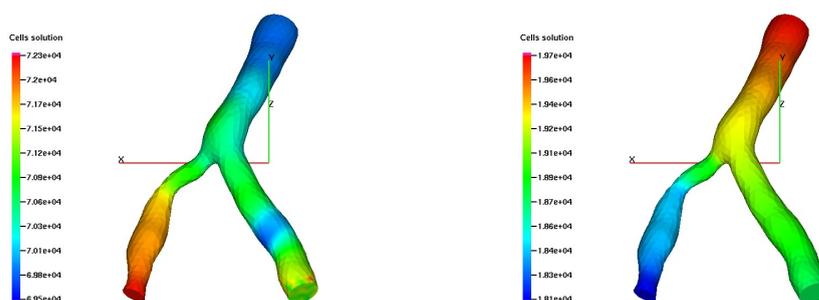


Рис. 6.9: Давление при $t=0.23$ и $t=0.38$, рассчитанное в 3D области. Два указанных момента времени соответствуют моментам систолы и диастолы.

равно 70.

Уменьшим выброс сердца в 2 раза. В этом случае в численном решении по-прежнему наблюдается неустойчивость. Увеличение вязкости в 2 раза позволяет произвести вычисления. Включение методов стабилизации не оказывает должного эффекта. Поскольку в данном случае размер сетки небольшой, вычислительные ресурсы позволяли произвести вычисления на сетке с уменьшенным вдвое шагом. Вычисления так же оказались успешными, но размер полученной сетки составлял 110 тыс. тетраэдров, что значительно увеличило время расчета.

Далее аналогично предыдущему эксперименту для расчетов применялась комбинация двух алгоритмов: Алгоритм 2 выше по течению и Алгоритм 1 ниже по течению. Вычисления были успешными. Результаты расчета давления в 3D области в период систолы и диастолы представлены на рисунке 6.9. На рисунке 6.10 сравниваются

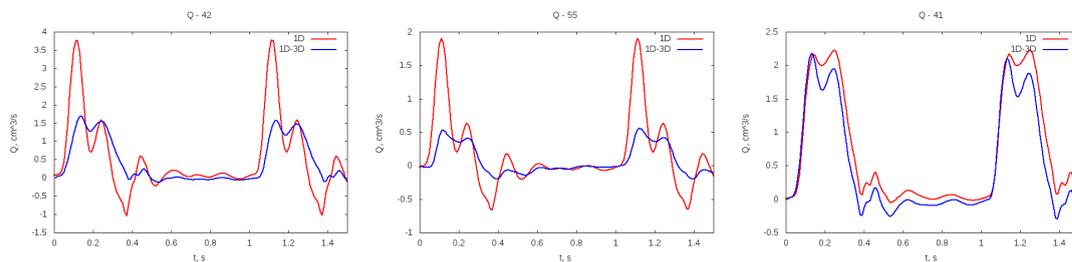


Рис. 6.10: Сравнение потоков жидкости на 1D-3D интерфейсах в сосудах 42, 55, 41 (см.схему 6.7), рассчитанных 1D-3D и 1D моделями.

потоки на 1D-3D интерфейсе в сосудах 42, 55, 41, рассчитанные 1D-3D и полностью 1D моделями. Сосуд 42 стыкуется с 3D областью на рисунке 6.7 снизу слева, 55 — снизу справа, 41 — сверху. Аналогично предыдущему эксперименту результаты 1D-3D моделирования хорошо соотносятся с референтным 1D решением ниже по течению. Выше по течению наблюдается расхождение между минимальными и максимальными значениями потоков, что необходимо подкорректировать инициализацией параметров 1D-0D-3D сопряжения.

6.5 Заключение

В отчетном году была исследована эффективность предложенного ранее алгоритма расчета 1D-3D моделью [8]. Было показано, что варьирование параметров релаксации может ускорить сходимость численного решения в несколько раз. При использовании этого алгоритма в сетевых моделях на режимах, соответствующих реальному течению крови, появляется неустойчивость в численном решении, приводящая к его "взрыву". Разрешением данной проблемы может стать уменьшение сеточного числа Пекле за счет измельчения расчетной сетки. Однако, в этом случае требуется значительно больше вычислительных ресурсов для расчета (процессорного времени и оперативной памяти). Кроме того, в отчетном году был предложен новый алгоритм расчета, задающий условие Дирихле на входе в трехмерную область, вместо условия Неймана, используемого ранее. Комбинация нового алгоритма на границах втекания и старого на границах вытекания обеспечивают надежность вычислений на режимах кровотока, характерных для крупных артерий человека.

Литература

- [1] M. Abakumov, K. Gavrilyuk, N. Esikova, A. Lukshin, S. Mukhin, N. Sosnin, V. Tishkin, and A. Favorskij. Mathematical model of the hemodynamics of the cardio-vascular system. *Differential Equations*, 33(7):895–900, 1997.
- [2] Luca Formaggia, Alfio Quarteroni, and Alessandro Veneziani. *Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system*, volume 1. Springer Science & Business Media, 2010.
- [3] A. Kholodov S. Simakov. Computational study of oxygen concentration in human blood under low frequency disturbances. *Mathematical models and computer simulations*, 1(2):283–295, 2009.
- [4] K. Matthys, J. Alastruey, J. Peiro, A. Khir, P. Segers, P. Verdonck, K. Parker, and S. Sherwin. Pulse wave propagation in a model human arterial network: assessment of 1-d numerical simulations against in vitro measurements. *J Biomech*, 40:3476–3486, 2007.
- [5] K.M. Magomedov and A.S. Kholodov. *Grid-Characteristic Numerical Methods*. Moscow: Nauka, 1988.
- [6] M. Olshanskii. *Lectures and exercises in multigrid methods*, volume 1. M.: Fizmatlit, 2005.
- [7] K Lipnikov, Yu Vassilevski, A Danilov, et al. *Advanced Numerical Instruments 3D*. <http://sourceforge.net/projects/ani3d>.
- [8] T. Dobroserdova, M. Olshanskii, and Simakov S. Multiscale coupling of compliant and rigid walls blood flow models. *Int. J. Numer. Meth. Fluids*, 82(12):799 – 817, 2016.
- [9] T. Dobroserdova, S. Simakov, T. Gamilov, R. Pryamonosov, and E. Sakharova. Patient-specific blood flow modelling for medical applications. *MATEC Web of Conferences*, 76(05001):DOI: 10.1051/mateconf/20167605001, 2016.

Задача 7

Разработка параллелизуемой версии линейного решателя на основе неполного треугольного разложения. Численное исследование итерационной сходимости и эффективности распараллеливания линейного решателя для одной из задач гемодинамики.

7.1 Особенности решения линейных систем в задачах гемодинамики

Рассмотрим линейные системы, возникающие при линеаризации уравнений Навье–Стокса для моделирования течения крови в правой коронарной артерии. На рисунке 7.1 показана расчетная сетка для правой коронарной артерии, сформированная по коронарной КТ ангиографии реального пациента. Диаметр сечения на входе равен 0.27 см, фрагмент коронарной артерии погружен в параллелепипед размера 6.5 см × 6.8 см × 5 см. Далее расчетные сетки содержат из приблизительно 63 тыс. и 120 тыс. тетраэдров, дискретизация системы уравнений Навье–Стокса конечными элементами P2-P1 приводит к линейным системам размерности приблизительно 300 тыс. и 600 тыс. неизвестных, соответственно. Система уравнений Навье–Стокса интегрировалась полунявным методом второго порядка с шагом по времени $\Delta t = 0.005$ с и решением соответствующих линейных систем на каждом шаге по времени. Другие параметры модели были выбраны следующим образом: $\nu = 0.04$ см²/с, $\rho = 1$ г/см, один кардицикл имел длительность 0.735 с.

На рисунке 7.2 показаны профиль модуля скорости на входе в правую коронарную артерию как функция от времени и плотность заполнения треугольных факторов при решении линейных систем, возникающих при моделировании течения крови. Из приведенных на рисунке данных можно видеть, что изменение модуля скорости за время кардицикла достаточно велико. Это оказывает сильное влияние на свойства

возникающих линейных систем, что напрямую отражается на плотностях треугольных сомножителей при построении переобуславливателя на основе приближенного разложения второго порядка ILU2 (см. [1]).

В работе [2] были исследованы свойства линейного решателя на основе ILU2 разложения при расчетах на последовательном компьютере. Эти расчеты показали надежность и эффективность использования рассмотренного способа решения линейных систем. Для исследования свойств линейных систем при параллельном решении были выбраны линейные системы на шагах по времени, соответствующих моментам времени $t = 0.05$ и $t = 0.15$, приблизительно соответствующим минимуму и максимуму скорости, а также плотности переобуславливателя.

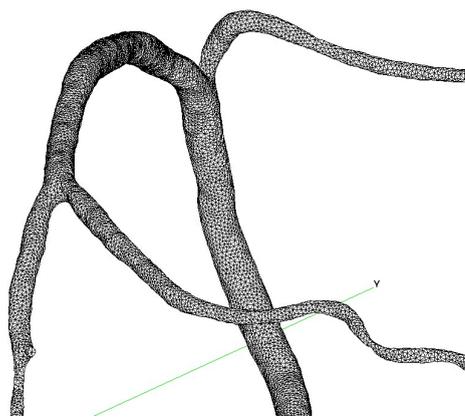


Рис. 7.1: Расчетная сетка для правой коронарной артерии.

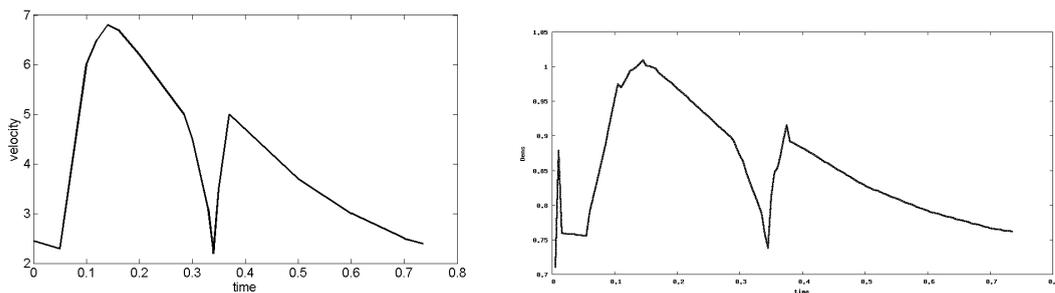


Рис. 7.2: Профиль модуля скорости на входе в правую коронарную артерию (слева) и плотность заполнения треугольных факторов (справа) как функции от времени.

7.2 Применение переупорядочивания матрицы при решении линейных систем для задач гемодинамики

Структура исходной матрицы линейной системы определяется как расчетной сеткой, так и типом конечных элементов, используемых при аппроксимации уравнений.

Нами были использованы P2-P1 конечные элементы. Основной характеристикой расчетной сетки является количество тетраэдров, из которых она состоит, структура же матрицы определяется количеством ребер n_e и количеством вершин n_v . На серединах ребер заданы значения скоростей, а в вершинах заданы значения скорости и давления. Таким образом, общее количество неизвестных, включая граничные значения, составляет $n = 4n_v + 3n_e$. При этом количество строк матрицы также равно n . Блочная 7×7 структура матрицы хорошо видна на рисунке 7.3. Исходное упорядочивание элементов внутри блоков матрицы находится в соответствии с порядком построения тетраэдров по алгоритму бегущего фронта и является достаточно хаотичным. Поэтому на левом рисунке 7.3 для четных блоков, соответствующим серединам ребер, никакой определенной структуры заметить не возможно. Однако упорядочивание по алгоритму RCM (обратный алгоритм Катхилла–Макки, Reverse Cuthill–McKee [3]) полностью выявляет эту структуру, несмотря на достаточно сложную геометрию артерий в расчетной области (см. рисунок 7.1). Стоит заметить, что кроме чисто эстетических соображений, такое упорядочивание ведет к уменьшению количества ненулевых элементов в сомножителях треугольного разложения, уменьшая время и факторизации и итераций, а также обеспечивает большую локальность вычислений, которая ведет к увеличению скорости работы компьютера за счет более эффективного использования кэш памяти.

Заметим (см. рисунок 7.3), что последний, 7-й диагональный блок матрицы, отвечающий за давление, является полностью нулевым, однако за счет связей с другими блоками и образования новых ненулевых элементов в процессе треугольного разложения с фильтрацией элементов по порогу, факторизация может проходить в “сквозном” режиме без специального выбора ведущего элемента.

Однако при расчетах на параллельных компьютерах прямое использование построенного упорядочивания из-за сосредоточенности всех нулевых диагональных элементов в конце матрицы оказывается невозможным и требуются специальные построения, позволяющие распределить нулевые диагональные элементы по процессорам. Для этого нами был разработан алгоритм распределения и переупорядочивания матрицы, состоящий из нескольких этапов.

1. Построим вспомогательную матрицу жесткости, которая отвечает граничным условиям Неймана на всех граничных гранях (это позволит нам построить более корректные связи элементов для очень тонких сосудов);
2. Выделим в построенной матрице один блок, соответствующий значениям на ребрах, например, блок A_{22} ;
3. Построим RCM упорядочивание для этого блока;

4. Распределим строки этого блока последовательно на заданное количество процессоров p ;
5. Возвращаясь к исходной матрице (с граничными условиями Дирихле на стенках сосудов), рассмотрим связь блока A_{77} с остальными блоками, т.е., используя структуры блоков A_{17}, \dots, A_{67} и A_{71}, \dots, A_{76} (отвечающих за связи давления со скоростями) и, используя построенное на предыдущем шаге распределение, проводим распределение вершин по процессорам (например, выбирая процессор с наименьшим номером из тех, с которым имеется связь в данной строке/столбце);
6. Для оставшихся блоков проводим распределение в соответствии с уже построенными: блоки 4,6 – как на шаге 4, а блоки 1,3,5 – как на шаге 5;
7. Строим итоговое упорядочивание и распределение матрицы на p процессоров.

На рисунке 7.4 приведены примеры структур матриц, распределенных на 2, 4 и 8 процессоров. Нулевые диагональные элементы оказываются достаточно равномерно распределенными по всем процессорам, причем все нулевые диагональные элементы будут заполнены в процессе исключения, например, при построении переобуславливания по блочному методу Якоби (без использования перекрытий блоков).

Стоит отметить, что несколько лучших результатов с точки зрения сбалансированности количества строк и ненулевых элементов (а также минимизации количества разорванных между блоками связей, edge-cuts) можно добиться, используя на шаге 4 распределение строк по процессорам с помощью пакета Metis/ParMetis (см. [4]) вместо RCM, а упорядочивание RCM может быть использовано уже на последнем шаге 7 при формировании окончательного упорядочивания структур блоков для каждого из процессоров.

7.3 Использование параллельных линейных решателей для задач гемодинамики

В целях сравнения с другими методами решения, были рассмотрены различные линейные решатели на основе приближенного разложения на треугольные множители, доступные в рамках разработанной в ИВМ РАН программной платформы INMOST [5, 6]:

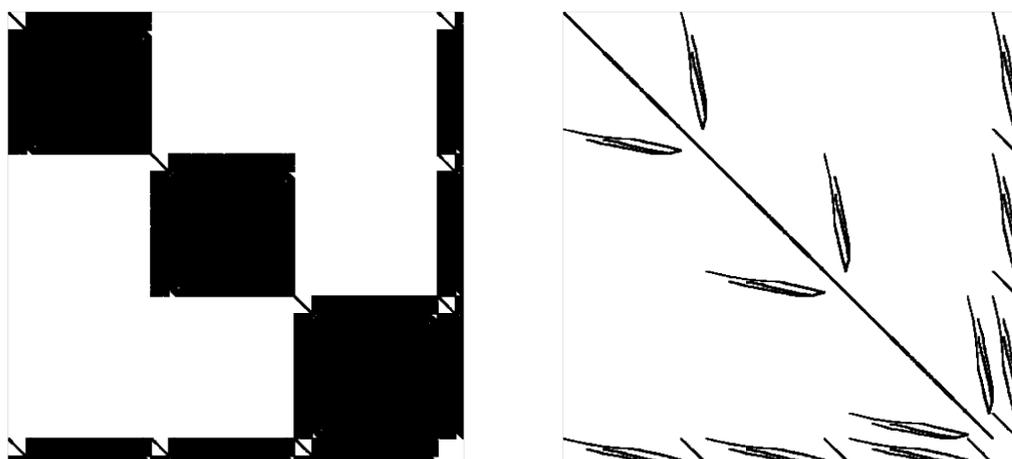


Рис. 7.3: Структура исходной и частично переупорядоченной по RCM матрицы линейной системы.

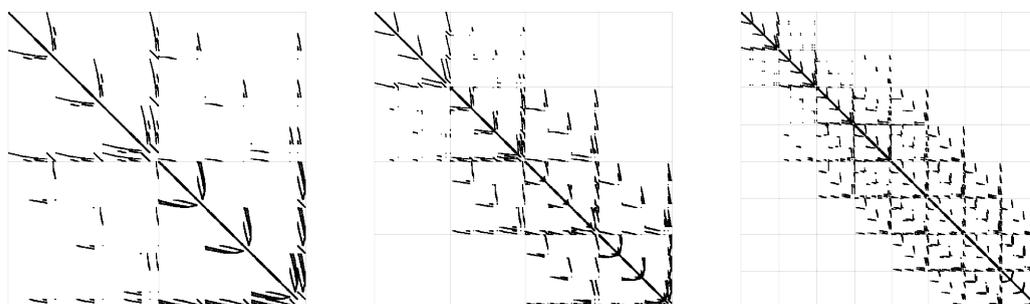


Рис. 7.4: Структура переупорядоченной матрицы для расчета на 2-х, 4-х и 8-и процессорах.

- “InnerILU2” – внутренний решатель программной платформы INMOST, предназначенный для решения линейных систем на основе приближенного разложения второго порядка $ILU2(\tau_1, \tau_2)$, с традиционной схемой распараллеливания на основе аддитивного метода Шварца $AS(q)$ и итерационной схемой BiCGStab. Здесь τ_1 – порог окончательной фильтрации малых элементов, τ_2 – второй порог фильтрации малых элементов для переиспользования элементов в процессе факторизации, q – количество уровней расширения структуры перекрытия матриц при формировании расширенной подматрицы на каждом из процессоров. По умолчанию использовались значения $\tau_1 = 0.005$, $\tau_2 = 0.00001$ и $q = 1$.
- “DDPQILUC” – внутренний решатель программной платформы INMOST, основанный на Crout-ILU версии разложения второго порядка с несимметричными перестановками с традиционной схемой распараллеливания на основе

аддитивного метода Шварца $AS(q)$ и итерационной схемой $BiCGStab$. По умолчанию использовались значения $\tau = 0.01$ и $q = 1$.

- “MPTILUC” – внутренний решатель программной платформы INMOST, основанный на Crout-ILU версии разложения второго порядка с симметричными перестановками специального вида с традиционной схемой распараллеливания на основе аддитивного метода Шварца $AS(q)$ и итерационной схемой $BiCGStab$. По умолчанию использовались значения $\tau = 0.01$ и $q = 1$.
- “BILU2” – разработанный в ИВМ РАН внутренний решатель программной платформы INMOST, использующий приближенное разложение второго порядка $ILU2(\tau)$, со схемой распараллеливания на основе метода $BILU(q)$ и итерационной схемой $BiCGStab$ (см. [7]). Здесь τ – порог фильтрации малых элементов, q – количество уровней расширения структуры перекрытия матриц при формировании расширенной подматрицы на каждом из процессоров.
- “PETSc” – внешний решатель программной платформы INMOST, предоставляющей интерфейс вызова решателей из общедоступного пакета PETSc [8]. Для численных экспериментов нами был рассмотрен один из наиболее часто используемых линейных решателей пакета PETSc: неполное треугольное разложение $ILU(k)$ с традиционной схемой распараллеливания на основе аддитивного метода Шварца $AS(q)$ и итерационной схемой $BiCGStab$. Здесь k – количество уровней расширения структуры при выполнении неполного треугольного разложения, q – количество уровней расширения структуры перекрытия матриц при формировании расширенной подматрицы на каждом из процессоров.

Максимальное количество итераций принималось равным 2500, если сходимости достигнуть не удалось, то соответствующая строка в таблице в дальнейшем опускалась.

Все перечисленные решатели предназначены в том числе и для решения линейных систем с несимметричными разреженными матрицами общего вида. С помощью линейных решателей из общедоступного пакета PETSc не удалось решить ни одной линейной системы, видимо из-за большого количества нулевых элементов на главной диагонали, поэтому в дальнейшем использование этих линейных решателей не рассматривается. Использование же внутренних решателей программной платформы INMOST, наоборот, в большинстве рассмотренных случаев неожиданно оказалось удачным.

Далее приведены результаты численных экспериментов, проведенные на кластере ИВМ РАН [9] с использованием до 64 процессоров из очереди “хбсоге”, вычислительные узлы которой имеют следующие характеристики:

- Compute Node Asus RS704D-E6;
- 12 ядер (два 6-ядерных процессора Intel Xeon X5650@2.67 ГГц);
- Оперативная память 24 Гб.;
- Дисковая память 280 Гб.;
- Операционная система SUSE Linux Enterprise Server 11 SP1 (x86_64).

В таблице 7.1 приведены результаты решения задачи “63k-05” в исходном (рис. 7.3 слева) и частично упорядоченном по RCM виде (рис. 7.3 справа) различными линейными решателями при расчете на одном процессоре. Здесь и ниже “#it” обозначает количество итераций, необходимое для достижения уменьшения нормы невязки в 10^6 раз, а “Time” – общее время решения линейной системы, состоящее из построения переобуславливателя и проведения итераций BiCGStab. Из приведенных данных можно сделать вывод, что общее время решения для решателей DDPQILUC и MPTILUC, использующих частичное внутренне переупорядочивание матрицы с выбором наибольших по модулю ведущих элементов для обеспечения максимальной устойчивости разложения, слабо зависит от исходного упорядочивания. Для решателя VILU2 приведены два варианта расчетов с относительно большим порогом ($\tau = 0.005$) и существенно меньшим порогом ($\tau = 0.0001$), который иногда может быть использован при решении особо плохообусловленных линейных систем или параллельного решения линейных систем блочным методом Якоби без перекрытия блоков. Из приведенных в таблице данных также можно сделать вывод, что при использовании внешнего упорядочивания на основе RCM линейные системы с помощью решателей InnerILU2 и VILU2 могут быть решены в 3-5-10 раз быстрее.

В таблицах 7.2–7.5 приведены результаты параллельных расчетов на кластере ИВМ РАН при использовании описанного выше упорядочивания и распределения строк матрицы на основе RCM. Количество процессоров (активных нитей) обозначено через p и выбиралось равным степеням двойки от 1 до 64. Из данных таблицы 7.2 для задачи “63k-05” можно сделать вывод, что с помощью внутреннего решателя InnerILU2 не удалось получить ускорения на 2 и 4 процессорах, а в случае 8 процессоров не удалось достигнуть требуемой точности, однако его решение на 1 процессоре было рекордным. Решатели DDPQILUC и MPTILUC продемонстрировали надежность решения и ускорение вплоть до 8 процессоров.

ТАБЛИЦА 7.1: Однопроцессорное решение линейной системы задачи “63k-05” в исходном и в специальном упорядочивании на основе RCM различными линейными решателями.

Упорядочивание	Решатель	#it	Time
ORG	InnerILU2	33	35.9
	DDPQILUC	31	195.2
	MPTILUC	166	111.7
	BIILU2($\tau = 0.0001$)	10	2141.3
	BIILU2($\tau = 0.005$)	192	98.6
RCM	InnerILU2	27	10.6
	DDPQILUC	30	185.1
	MPTILUC	142	102.1
	BIILU2($\tau = 0.0001$)	8	188.9
	BIILU2($\tau = 0.005$)	402	22.1

В таблице 7.3 приведены данные параллельных расчетов для задачи “63k-15”, по которым можно сделать вывод, что поведение внутреннего решателя InnerILU2 было аналогичным, а решатели DDPQILUC и MPTILUC обеспечили масштабируемость решения вплоть до 64 процессоров. При этом удалось достигнуть более чем 40 и 10 кратного ускорения времени счета, соответственно.

ТАБЛИЦА 7.2: Параллельное решение линейной системы задачи “63k-05” различными линейными решателями.

p	Решатель	#it	Time
1	InnerILU2	27	10.6
	DDPQILUC	30	185.1
	MPTILUC	142	102.1
2	InnerILU2	58	13.4
	DDPQILUC	51	220.4
	MPTILUC	170	60.7
4	InnerILU2	73	16.1
	DDPQILUC	69	57.3
	MPTILUC	160	36.0
8	DDPQILUC	95	22.0
	MPTILUC	141	22.9

Из данных таблиц 7.4 и 7.5 для задач “120k-05” и “120k-15”, соответственно, можно сделать вывод, что поведение внутреннего решателя InnerILU2 было аналогичным поведению из двух предыдущих таблиц. При этом для решателей DDPQILUC и MPTILUC удалось получить небольшое, но стабильное ускорение вплоть до 64 процессоров.

ТАБЛИЦА 7.3: Параллельное решение линейной системы для задачи “63k-15” различными линейными решателями.

p	Решатель	#it	Time
1	InnerILU2	34	20.3
	DDPQILUC	31	941.6
	MPTILUC	71	105.1
2	InnerILU2	74	20.4
	DDPQILUC	40	210.0
	MPTILUC	58	60.5
4	InnerILU2	73	19.5
	DDPQILUC	85	85.8
	MPTILUC	88	39.0
8	DDPQILUC	261	56.0
	MPTILUC	51	19.7
16	DDPQILUC	356	35.6
	MPTILUC	58	12.7
32	DDPQILUC	424	24.2
	MPTILUC	99	9.8
64	DDPQILUC	383	22.3
	MPTILUC	108	9.0

ТАБЛИЦА 7.4: Параллельное решение линейной системы для задачи “120k-05” различными линейными решателями.

p	Решатель	#it	Time
1	InnerILU2	27	10.1
	DDPQILUC	30	186.7
	MPTILUC	188	115.0
2	InnerILU2	57	17.9
	DDPQILUC	47	236.5
	MPTILUC	137	81.2
4	InnerILU2	73	29.7
	DDPQILUC	69	87.6
	MPTILUC	157	83.4
8	DDPQILUC	95	76.4
	MPTILUC	155	96.0
16	DDPQILUC	131	92.5
	MPTILUC	78	53.8
32	DDPQILUC	167	86.8
	MPTILUC	104	50.9
64	DDPQILUC	172	79.9
	MPTILUC	110	50.6

ТАБЛИЦА 7.5: Параллельное решение линейной системы для задачи “120k-15” различными линейными решателями.

p	Решатель	#it	Time
1	InnerILU2	34	20.1
	DDPQILUC	31	965.8
	MPTILUC	96	118.8
2	InnerILU2	78	28.3
	DDPQILUC	41	223.1
	MPTILUC	72	84.0
4	InnerILU2	73	38.7
	DDPQILUC	86	140.4
	MPTILUC	92	79.8
8	DDPQILUC	247	248.1
	MPTILUC	51	50.1
16	DDPQILUC	346	329.4
	MPTILUC	59	49.7
32	DDPQILUC	460	306.7
	MPTILUC	104	61.9
64	DDPQILUC	376	199.3
	MPTILUC	109	58.0

Чтобы исследовать поведение линейных решателей более подробно, можно рассмотреть свойства решателя $\text{BILU2}(\tau, q)$ при решении линейных систем для рассматриваемых задач гемодинамики. Этот решатель позволяет собирать статистику по построению переобуславливателя наиболее подробно. Так, в таблице 7.6, кроме входных параметров τ и q , которые выбирались квазиоптимальными одновременно для всех четырех рассматриваемых задач, приведено количество модификаций ведущих элементов “PivMod”, которые необходимо производить во время проведения исключения в окаймлении матриц, а также приведена суммарная плотность переобуславливателя “Dens”, по отношению к плотности исходной матрицы линейной системы. Плотность переобуславливателя при этом изменяется не очень сильно, редко показывая двух кратное увеличение по сравнению с плотностью ненулевых элементов исходной матрицы. С плотностью переобуславливателя обычно связана скорость сходимости итерационного процесса с обратной зависимостью от количества итераций. Время решения сократилось не очень значительно, при этом наибольшее ускорение около двух раз было достигнуто при использовании четырех процессоров.

Из данных таблицы 7.6 также можно заметить, что количество модификаций ведущего элемента не слишком велико, хотя и растет с ростом количества процессоров. Это означает, что в дальнейшем необходимо рассмотреть вопрос о перепорядочивании строк в окаймлении в зависимости от наличия нулевых элементов на главной

диагонали.

ТАБЛИЦА 7.6: Параллельное решение линейных систем решателем BILU2(τ, q) для различных задач гемодинамики.

p	Задача	τ	q	PivMod	Dens	#it	Time
1	63k-05	7e-3	0	0	1.01	752	32.9
	63k-15	7e-3	0	0	1.35	442	37.2
	120k-05	7e-3	0	0	0.97	502	49.2
	120k-15	7e-3	0	0	1.32	492	105.8
2	63k-05	5e-3	1	3	1.24	382	24.6
	63k-15	5e-3	1	2	1.70	232	32.5
	120k-05	5e-3	1	1	1.20	332	51.1
	120k-15	5e-3	1	1	1.63	312	83.8
4	63k-05	7e-3	3	41	1.33	692	14.8
	63k-15	7e-3	3	22	1.75	412	20.2
	120k-05	7e-3	3	48	1.24	1482	58.3
	120k-15	7e-3	3	28	1.63	832	76.9
8	63k-05	7e-3	2	81	1.61	752	23.2
	63k-15	7e-3	2	50	2.07	392	19.9
	120k-05	7e-3	2	101	1.46	1572	66.4
	120k-15	7e-3	2	53	1.88	1312	90.6

7.4 Заключение

На основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

- В однопроцессорном режиме работы использование переобуславливателей на основе приближенных треугольных факторизаций второго порядка ILU2 обеспечивает надежное и эффективное решение линейных систем, возникающих в задачах гемодинамики.
- Использование упорядочивания RCM при выполнении приближенных треугольных факторизаций позволяет существенно (до 5–10 раз) ускорить время решения линейной системы.
- В многопроцессорном режиме работы использование приближенных треугольных факторизаций требует применения специальных перестановок и распределения строк матрицы по процессорам, которые обеспечивают перемещение строк с нулевым диагональным элементом в конец списка строк для каждого из процессоров для обеспечения разложения без выбора ведущего элемента, причем при построении окаймления строки с нулевыми диагональными элементами также должны переставляться в конец окаймления.

- Для небольшого количества процессоров (до 8) при использовании треугольных факторизаций без выбора ведущего элемента (InnerILU2 и BILU2) удалось обеспечить сходимость метода даже без использования специального упорядочивания в окаймлениях. При этом было достигнуто 2–3 кратное ускорение в зависимости от решаемой задачи.
- При использовании треугольных факторизаций с выбором ведущего элемента (DDPQILUC и MPTILUC) сходимость метода наблюдалась до 64 процессоров включительно. При этом было достигнуто 10–40 кратное ускорение в зависимости от решаемой задачи.
- Требуется дальнейшее исследование применения специального упорядочивания при построении окаймления, а также использования более надежных процедур распределения строк матрицы по процессорам на основе пакетов Metis/ParMetis или Zoltan. Это исследование будет особенно актуально при использовании большого числа процессоров при решении линейных систем, возникающих в задачах гемодинамики.

Литература

- [1] Igor E. Kaporin. High quality preconditioning of a general symmetric positive definite matrix based on its $U^T U + U^T R + R^T U$ -decomposition. *Numerical Linear Algebra with Applications*, 5(6):483–509, 1998.
- [2] Igor N. Konshin, Maxim A. Olshanskii, and Yuri V. Vassilevski. ILU preconditioners for nonsymmetric saddle-point matrices with application to the incompressible Navier–Stokes equations. *SIAM J. Scientific Computing*, 37(5):A2171–A2197, 2015. doi: 10.1137/15M1012311. URL <http://dx.doi.org/10.1137/15M1012311>.
- [3] E. Cuthill and J. McKee. Reducing the bandwidth of sparse symmetric matrices. *In: Proc. 24th Nat. Conf. ACM*, page 157–172, 1969.
- [4] ParMETIS: parallel graph partitioning and fill-reducing matrix ordering. <http://glaros.dtc.umn.edu/gkhome/metis/parmetis/overview>.
- [5] Ю.В. Василевский, И.Н. Коньшин, Г.В. Копытов, and К.М. Терехов. *INMOST – программная платформа и графическая среда для разработки параллельных численных моделей на сетках общего вида*. Москва: Изд-во Московского университета, 2013.
- [6] INMOST – a toolkit for distributed mathematical modeling. <http://www.inmost.org>.
- [7] Igor E. Kaporin and Igor N. Konshin. A parallel block overlap preconditioning with inexact submatrix inversion for linear elasticity problems. *Numerical Lin. Alg. with Applic.*, 9(2):141–162, 2002. doi: 10.1002/nla.260. URL <http://dx.doi.org/10.1002/nla.260>.
- [8] PETSc – Portable, Extensible Toolkit for Scientific computation. <https://www.mcs.anl.gov/petsc>.
- [9] Кластер ИВМ РАН. <http://cluster2.inm.ras.ru>.

Задача 8

Параллельная реализация численной модели трехмерных течений несжимаемой жидкости в сосудах с эластичными стенками. Численные эксперименты на известных тестовых задачах и расчет с физиологически релевантными параметрами.

8.1 Уравнения взаимодействия жидкости и тела в рамках моделирования течения крови в эластичном сосуде

Уравнения, описывающие совместную динамику жидкой среды и упругого тела, основаны на произвольной формулировке Лагранжа-Эйлера [1]. Пространственная область $\Omega(t)$, содержащая в каждый момент времени жидкость и тело, задаётся как отображение $\mathbf{x}(\mathbf{X}, t)$ из референтной области $\Omega(0)$, соответствующей начальной геометрической конфигурации жидкой среды и тела, в текущую область $\Omega(t)$, т.е. $\mathbf{x} : \Omega(0) \times [0, T] \rightarrow \Omega$. Всевозможные деформации пространственной конфигурации, таким образом, описываются заданием поля перемещений $\mathbf{u}(\mathbf{X}, t) = \mathbf{x}(\mathbf{X}, t) - \mathbf{X}$ на неподвижной в пространстве области $\Omega(0)$ в требуемый момент времени t . Такой подход позволяет использовать численные методы, не использующие подвижные сетки, что укладывается в возможности используемого в ИВМ пакета `api3D-3.0` для решения конечно-элементных систем на неструктурированных тетраэдральных сетках. Деформации учитываются нелинейными членами в определяющих уравнениях, образованными на основе поля перемещений. Влияние внешних сил, в том числе гравитации, в задачах кровотока на размерах нескольких сантиметров игнорируется.

Обозначения: \mathbf{v} - скорость движения частиц среды, $\mathbf{F} = \text{grad} \mathbf{u} + \mathbf{I}$ - градиент деформации, $J = \det \mathbf{F}$ - якобиан деформации. Последний предполагается строго положительным числом для всей рассматриваемой области.

Область $\Omega(0)$ разбивается на область тела Ω_s и жидкости Ω_f . Для первой области используются уравнения динамики тела в формулировке Лагранжа:

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \mathbf{v} = \mathbf{0}, \quad (8.1)$$

$$\rho_s \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} - \operatorname{div}(J \boldsymbol{\sigma}_s \mathbf{F}^{-T}) = \mathbf{0}, \quad (8.2)$$

$$(8.3)$$

где ρ_s - плотность тела в начальной конфигурации, $\boldsymbol{\sigma}_s$ - тензор напряжений Коши. Для области жидкости Ω_f считаются выполненными уравнения Навье-Стокса динамики несжимаемой ньютоновской жидкости, так как для кровотока в больших сосудах такая модель жидкости является допустимой [2]. Кинематически, уравнения Навье-Стокса записываются с точки зрения Эйлера, но все входящие в него производные по пространству и времени записываются с точки зрения начальной конфигурации, что и порождает нелинейные деформационные члены в уравнении. Поле перемещений в области жидкости не определяется из физических законов сохранения, поэтому условие на него вводится искусственно для замыкания системы уравнений. Для этого строится продолжение перемещения с области тела, предпочтительно гладкое. В данной задаче мы задаём модель упругости, линейной по отношению к поправкам перемещения на каждом шаге по времени. В итоге имеем для жидкостной области Ω_f :

$$-\operatorname{div} \left(J \left(\lambda_e \left(\mathbf{F}^{-T} : \operatorname{grad} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) \mathbf{I} + \mu_e \left(\operatorname{grad} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \mathbf{F}^{-1} + \mathbf{F}^{-T} \operatorname{grad} \frac{\partial \mathbf{u}^T}{\partial t} \right) \right) \mathbf{F}^{-T} \right) = \mathbf{0}, \quad (8.4)$$

$$J \rho_f \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + J \rho_f \operatorname{grad} \mathbf{v} \mathbf{F}^{-1} \left(\mathbf{v} - \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) + \operatorname{div}(J p \mathbf{F}^{-T}) - \mu_f \operatorname{div}(J \nabla \mathbf{v} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{F}^{-T}) - \mu_f \operatorname{div}(J \mathbf{F}^{-T} \nabla \mathbf{v}^T \mathbf{F}^{-T}) = \mathbf{0}, \quad (8.5)$$

$$\operatorname{div}(J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{v}) = 0. \quad (8.6)$$

Здесь μ_f - динамическая вязкость жидкости, ρ_f - её плотность. Уравнение (8.6) являет собой условие несжимаемости, так как уравнение (8.5) содержит давление p . Параметры Ламе для продолжения перемещения λ_e , μ_e выбираются под конкретную задачу.

Тензор Коши $\boldsymbol{\sigma}_s$ подчиняется конституционному соотношению для сжимаемых материалов $\boldsymbol{\sigma}_s = \boldsymbol{\sigma}_s(\operatorname{grad} \mathbf{u})$, определяемому задачей.

8.2 Задача о распространении пульсовой волны в кровеносном сосуде цилиндрической формы

Для проверки работоспособности вычислительного метода, в качестве теста была выбрана задача с геометрическими и физическими параметрами, близкими к наблюдаемым в физиологии человеческого кровотока. Физическое описание задачи дано в [3], вместе с осесимметричной постановкой и в рамках сжимаемой модели жидкости. Сосуд правильной цилиндрической формы длины 100 мм имеет стенку конечной толщины 2 мм. Внутренний радиус цилиндра 10 мм. Материал стенки линейный упругий и в [3] предполагается геометрически линеаризованная модель, но в нашей модели мы учли геометрическую нелинейность, имея, таким образом, модель Сен Венана-Кирхгоффа. Плотность $\rho_s = 1000\text{kg/m}^3$, параметры Ламе $\lambda_s = 576.923\text{ kPa}$, $\mu_s = 384.615\text{ kPa}$. В результате

$$\boldsymbol{\sigma}_s = \frac{1}{J} \mathbf{F} \left(\lambda_s \left(\operatorname{div} \mathbf{u} + \frac{1}{2} \mathbf{u} : \mathbf{u} \right) \mathbf{I} + \mu_s (\operatorname{grad} \mathbf{u} + \operatorname{grad} \mathbf{u}^T + \operatorname{grad} \mathbf{u}^T \operatorname{grad} \mathbf{u}) \right) \mathbf{F}^T.$$

Параметры жидкости: $\mu_f = 0.004\text{ Па}\cdot\text{с}$, $\rho_f = 1000\text{kg/m}^3$. В начальный момент времени система покоится и давление полагается нулевым. На одном из торцов внутреннего цилиндра, условно “вток”, задаётся давление $p_{in} = 5\text{ kPa}$, в то время как на противоположном торце, условно “выток”, задаётся нулевое давление. На обоих торцах жидкостной области предполагаются нулевые нормальные составляющие вязких напряжений, а торцы стеночной области жёстко закреплены только в осевом направлении, что позволяет им “скользить” в перпендикулярных к оси плоскостях. Торец втока лежит в плоскости Oxy , а ось z совпадает с осью цилиндра, причём направление тока совпадает с положительным направлением оси z .

Порождённая перепадом давлений пульсовая волна перемещается в направлении вытока, деформируя при этом сосуд в радиальном направлении. Несмотря на использование несжимаемой модели жидкости, предполагающей мгновенное перемещение любых сигналов в области тока, мы ожидаем качественно схожую с [3] картину деформации стенки, так как жидкость в упомянутой работе имела большие параметры Ламе. Движение волны отслеживается до момента времени $T = 8\text{ мс}$.

Слабая формулировка задачи в нашем случае имеет следующий вид:

$$\int_{\Omega_s} \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \mathbf{v} \right) \cdot \boldsymbol{\zeta} = 0, \quad (8.7)$$

$$\int_{\Omega_s} J \left(\lambda_e \left(\mathbf{F}^{-T} : \text{grad} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) \mathbf{I} + \mu_e \left(\text{grad} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \mathbf{F}^{-1} + \mathbf{F}^{-T} \text{grad} \frac{\partial \mathbf{u}^T}{\partial t} \right) \right) \mathbf{F}^{-T} : \text{grad} \boldsymbol{\zeta} = 0, \quad (8.8)$$

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega_s} \rho_s \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \cdot \boldsymbol{\psi} + \int_{\Omega_s} J \boldsymbol{\sigma}_s \mathbf{F}^{-T} : \text{grad} \boldsymbol{\psi} + \int_{\Omega_f} J \rho_f \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} \cdot \boldsymbol{\psi} + \\ & + \int_{\Omega_f} J \rho_f \text{grad} \mathbf{v} \mathbf{F}^{-1} \left(\mathbf{v} - \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} \right) \cdot \boldsymbol{\psi} - \int_{\Omega_f} J p \mathbf{F}^{-T} : \text{grad} \boldsymbol{\psi} + \\ & + \int_{\Omega_f} \mu_f J (\text{grad} \mathbf{v} \mathbf{F}^{-1} \mathbf{F}^{-T} + \mathbf{F}^{-T} \text{grad} \mathbf{v}^T \mathbf{F}^{-T}) : \text{grad} \boldsymbol{\psi} + \int_{\Omega_{in}} J p \mathbf{F}^{-T} \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\psi} = 0, \end{aligned} \quad (8.9)$$

для любых векторных тестовых функций $\boldsymbol{\zeta}$ и $\boldsymbol{\psi}$ на всей $\Omega(0)$ из некоторого разумно выбранного пространства Соболева, с дополнительным условием несжимаемости

$$\int_{\Omega_f} J \text{grad} \mathbf{v} : \mathbf{F}^{-T} q = 0 \quad (8.10)$$

для любой скалярной тестовой функции q на Ω_f . Отметим, что $\boldsymbol{\zeta}$ имеет нулевой след на границе разделения жидкости и тела $\partial\Omega_{int}$ (т.н. интерфейс), так как задаётся граничное условие прилипания жидкости к стенке: $\mathbf{v} = \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t}$ на $\partial\Omega_{int}$. В нашей задаче мы выбрали $\mu_e = \mu_s$, $\lambda_e = 16\mu_e$.

Так как ось цилиндра совпадает с осью z и течение происходит в положительном направлении, граничный член в уравнении (8.9) расписывается следующим образом:

$$\begin{aligned} & \int_{\Omega_{in}} J p \mathbf{F}^{-T} \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\psi} = \int_{\Omega_{in}} J p_{in} \mathbf{F}^{-T} \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \end{pmatrix} \cdot \boldsymbol{\psi} = \\ & = - \int_{\Omega_{in}} p_{in} \left(\left(\frac{\partial u_1}{\partial x} + 1 \right) \left(\frac{\partial u_1}{\partial x} + 1 \right) - \frac{\partial u_2}{\partial x} \frac{\partial u_1}{\partial y} \right) \psi_z. \end{aligned}$$

Отсутствие интерфейсного члена в постановке (8.9) объясняется условием равенства нормальных напряжений со стороны тела и жидкости. В этом заключается ещё одно преимущество монолитного подхода. Для дискретизации по пространству (8.7)-(8.10) задачи использовалась квазиравномерная тетраэдральная сетка, и на ней строились квадратичные элементы для поля скоростей и перемещений, и линейные элементы для давления. Шаг сетки 2 мм в области жидкости в любом направлении, в то время как в области стенки шаг равен 2 мм в осевом направлении и 1 мм в радиальном. Это порождает два слоя тетраэдров для стенки. В результате, получили

следующие параметры сетки: 9078 вершин, 48300 тетраэдров, 59299 рёбер. В порождённой системе уравнений было 428418 неизвестных, из которых $7 \cdot 9078 = 63546$ приходились на узловые степени свободы поля перемещений, скоростей и давления, а остальные $6 \cdot 59299 = 355794$ - на рёберные для перемещений и скоростей.

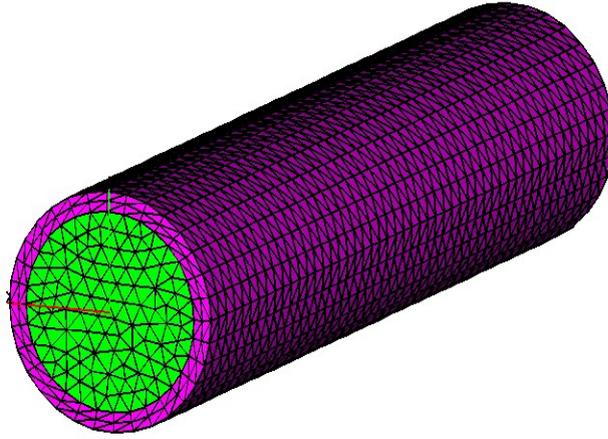


Рис. 8.1: Расчетная сетка

Для численного интегрирования по времени использовалась полуявная схема первого порядка с экстраполяцией в нелинейных членах. Данная экстраполяция позволяет решать сразу линейную систему уравнений на каждом шаге, минуя итерационные методы решений нелинейных систем [4]. Имеется возможность для встраивания схемы второго порядка по времени (BDF), опять же с экстраполяцией, но выбор пал на схему первого порядка в виду доказанной устойчивости близкой к ней схемы из [4]. Условия задачи [3] предполагают использование малого шага по времени для воспроизведения картины динамики с приемлемой точностью. Шаг был выбран из соображений выполнения условия Куранта для бегущей в теле волны:

$$\Delta t < \frac{h}{a},$$

где h - минимальный шаг сетки, a - максимальная скорость волны в упругом материале. Так как $h = 1$ мм, а $a = \sqrt{\frac{\lambda_s + 2\mu_s}{\rho_s}} \approx 36690$ мм/с, шаг был выбран $\Delta t = 10^{-5}$ с. Для прохождения до $T = 8$ мс, требуется ровно 800 шагов.

Для стабилизации течения использовалось условие Directional Do-nothing [5], за счёт добавления в левую часть (8.9) граничного члена для вытока

$$-\frac{1}{2} \int_{\partial\Omega_{out}} \rho_f v_z^- \left(\left(\frac{\partial u_1}{\partial x} + 1 \right) \left(\frac{\partial u_1}{\partial x} + 1 \right) - \frac{\partial u_2}{\partial x} \frac{\partial u_1}{\partial y} \right) \mathbf{v} \cdot \boldsymbol{\psi},$$

где $v_z^- = \min(0, v_z)$, а также добавления члена “Grad-Div” с $\gamma = 0.1$

$$\gamma \int_{\Omega_f} J^2(\mathbf{F}^{-T} : \text{grad}\mathbf{v})(\mathbf{F}^{-T} : \text{grad}\psi).$$

Так как закрепление торцов стенки только в осевом направлении теоретически могло вызвать дрейф сосуда в перпендикулярном к оси направлении, были дополнительно закреплены следующие четыре узла: узлы $(10, 0, 0)$ и $(10, 0, 100)$ в направлении оси y , узлы $(0, 10, 0)$ и $(0, 10, 100)$ в направлении оси x . Данные закрепления препятствовали поворотам сосуда вокруг оси z и мешали поступательному смещению в перпендикулярных оси z плоскостях из-за сопротивления материала.

Для численного изучения свойств вычислительного метода помимо набора параметров из оригинальной постановки задачи, использовались дополнительные параметры. Весь список опробованных сценариев приведён в таблице ниже:

№ конфигурации	1	2	3	4	5	6
Δt , с	10^{-5}	10^{-5}	$0.5 \cdot 10^{-5}$	10^{-5}	10^{-5}	10^{-5}
p_{in} , кПа	5	5	5	2.5	2.5	2.5
μ , Па·с	0.004	0.04	0.004	0.004	0.004	0.004
№р	48	48	48	24	48	72

Таблица 8.1: Δt - шаг по времени, p_{in} - давление на входе, μ - вязкость жидкости, №р - количество задействованных вычислительных ядер

Конфигурация 1 соответствует оригинальным значениям давления и вязкости. Конфигурации 2,3,4 используют параметры, приводящие к сглаживанию вычислительного процесса, либо за счёт физики (конфигурации 2 и 4), либо за счёт самой вычислительной схемы (конфигурация 3). Это повышает шансы на получение решения с хорошей точностью. Наконец, конфигурации 4,5,6 отличаются количеством задействованных вычислительных ресурсов. Более конкретно, конфигурации 4,5,6 считались на одном, двух и трёх узлах кластера соответственно, с загрузкой три MPI-процесса на узел. На каждый MPI-процесс приходилось 8 потоков (threads) за счёт использования `OpenMP` во всех трёх конфигурациях. Цель данного разделения - отслеживание факта ускорения расчёта за счёт параллелизации.

В целях отладки, был также проведён единичный расчёт в условиях “замороженных” стенок: граничное условие прилипания на интерфейсе заменялось более сильным однородным условием $\mathbf{u} = \mathbf{0}$, $\mathbf{v} = \mathbf{0}$. Это соответствовало просчёту стандартной системы Навье-Стокса и неподвижной стенки. Расчёт удачно прошёл до завершения $T = 8$ мс. Был замечен рост скорости в течение всего промежутка интегрирования по времени, что объясняется в рамках теории течения Пуазейля: градиент давления

сильнее сил вязкости при малых скоростях, но в уравнении сохранения моментов это компенсируется положительной производной скорости по времени.

В процессе расчёта отслеживались деформации стенки - а именно радиальное смещение - в моменты времени $t = 1.6, 3.2, 4.8, 6.4, 8.0$ мс (далее фазы), которые сравнивались с имеющимися в оригинальной статье [3], см. рис. 8.2

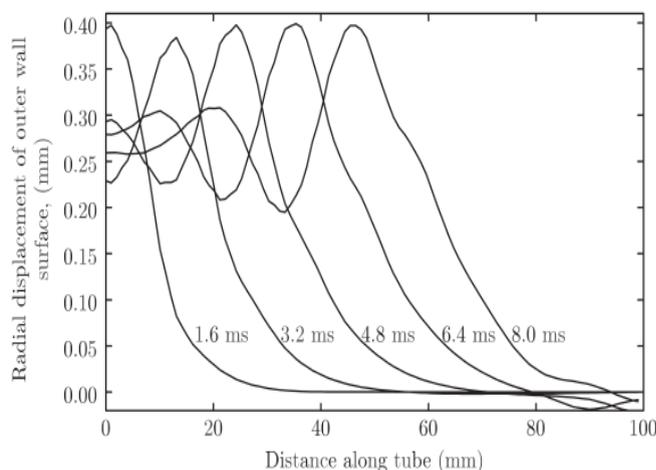


Рис. 8.2: Радиальное смещение, с которым проводилось сравнение

Оригинальная конфигурация была посчитана до $T = 2.7$ мс, после чего проявилась неустойчивость в области жидкости, причины которой будут исследоваться в дальнейшей работе. Несмотря на это, фаза 1 качественно воспроизводила фазу 1, задокументированную в статье [3]. Конфигурация 2 - с повышенной вязкостью - была успешно посчитана до момента $T = 6.7$ мс, что соответствует прохождению четырёх из пяти задокументированных фаз. Несмотря на десятикратные отличия в динамической вязкости, форма волны стенки качественно совпадала с формой волны на основе оригинальной постановки задачи в первых трёх фазах, лишь с небольшим отличием в четвёртой. Конфигурация 3 - с половинным шагом по времени - не способствовала существенному смещению момента времени, при котором возникала неустойчивость, по сравнению со схемой из конфигурации 1. Такое поведение свидетельствует о несвязанной с дискретизацией по времени неустойчивостью в жидкостной части вычислительной схемы, что подтверждает устойчивость схемы, согласно [4]. Конфигурации 4,5,6 - с половинным давлением на входе - успешно просчитывали все пять фаз.

Также было проведено качественное сравнение с распределением давления вдоль осевого сечения цилиндра в финальный момент времени $T = 8$ мс из [3], рис. 8.2. Так как до конца удалось просчитать только конфигурации 4,5,6, соответствующие половинному давлению, поле давления показано для этого случая на рис. 8.7. Не обращая внимания на очевидную разницу в абсолютных значениях давления, мы видим

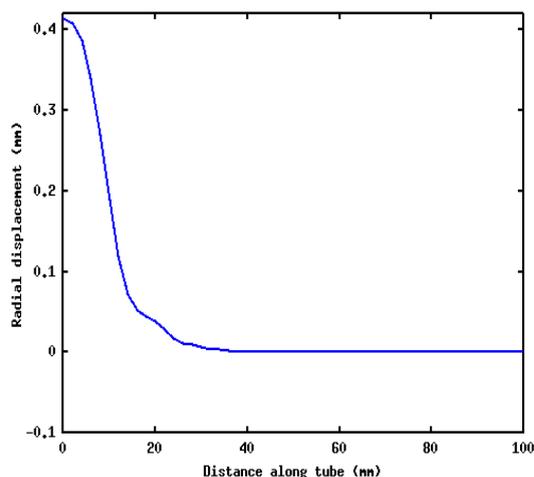


Рис. 8.3: Оригинальная конфигурация (1)

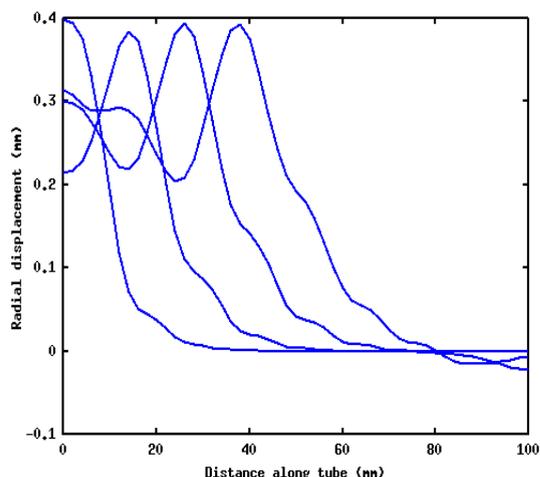


Рис. 8.4: Случай повышенной вязкости (2)

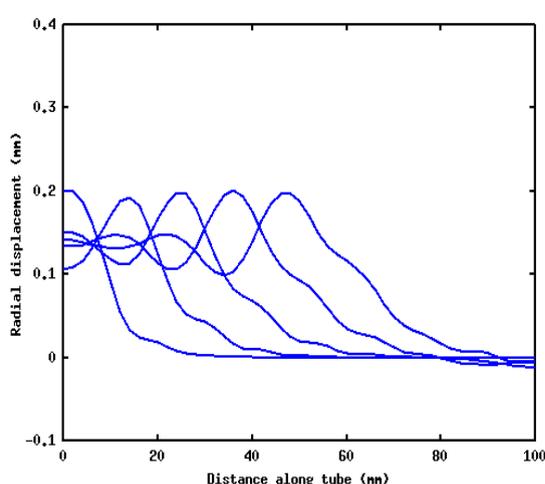


Рис. 8.5: Случай пониженного давления (4,5,6)

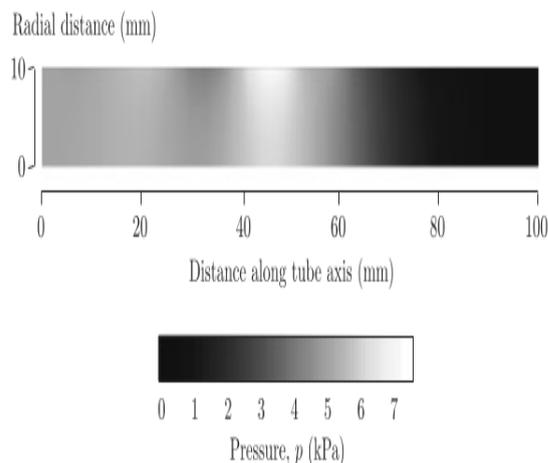


Рис. 8.6: Картина давления в разрезе для половины цилиндра из [3], $T = 8$ мс

схожую картину его распределения вдоль сосуда для обоих случаев. Качественно схожее по форме поведение радиального смещения стенки сосуда показано на рис. 8.5. По сути дела, радиальные смещения и поле давления совпадают с референтными данными после масштабирования на $1/2$.

По сравнению с конфигурацией 4, конфигурация 5 показала эффективность ускорения 69%, а конфигурация 6 – 52%. Относительно всего времени расчёта, на ассемблирование глобальной матрицы требовалось: 8.675 % для конфигурации 4, 6.258% для конфигурации 5 и 4.712% для конфигурации 6. Это подтверждает отсутствие значительной необходимости в потоковой параллелизации ассемблирования матрицы и правой части по сравнению с этапом решения системы уравнений.

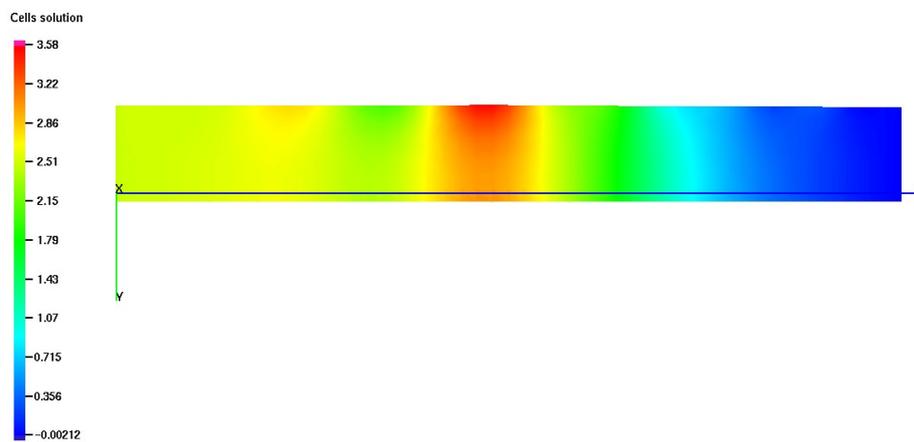


Рис. 8.7: Картина давления в разрезе для половины цилиндра для конфигураций (4,5,6), $T = 8$ мс; давление дано в кПа

Литература

- [1] Turek S. Hron J. A monolithic fem/multigrid solver for an ale formulation of fluid-structure interaction with applications in biomechanics //fluid-structure interaction. 2006.
- [2] Zine A. Volpert V. El Khatib N., Genieys S. Non-newtonian effects in a fluid-structure interaction model for atherosclerosis. *Journal of Technical Physics*, 1(50):55–64, 2009.
- [3] Weller H. Greenshields C. A unified formulation for continuum mechanics applied to fluid–structure interaction in flexible tubes. *International Journal for Numerical Methods in Engineering*, 64(12):1575–1593, 2005.
- [4] Salamatova V. Vassilevski Yu. Lozovskiy A., Olshanskii M. An unconditionally stable semi-implicit fsi finite element method. *Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering*, 297:437–454, 2015.
- [5] Zajaczkowski W. Braack M., Mucha P. Directional do-nothing condition for the navier-stokes equations. *Journal of Computational Mathematics*, 32(5):507–521, 2014.

Задача 9

Исследование комбинированной противоопухолевой терапии, использующей бевацизумаб и различные цитотоксические/цитостатические препараты. Оценка совместимости различных комбинаций препаратов и оценка эффективности протоколов их введения для неoadьювантной (предоперационной) и паллиативной (когда оперативное вмешательство невозможно) терапий.

9.1 Комбинированная противоопухолевая терапия

На настоящий момент, в отличие от клинической практики, математическое моделирование комбинированной противоопухолевой терапии, использующей антиангиогенные препараты только началось [1–3]. Фактически все работы данного типа не учитывают пространственную структуру опухоли, то есть они подходят только для моделирования послеоперационной (адьювантной) терапии, а противоопухолевое действие антиангиогенных препаратов в этих моделях описывается лишь феноменологически. Однако, существует достаточно много работ по моделированию классической химиотерапии [4–7], подходы которых можно использовать. Кроме того, существуют работы по моделированию фармакодинамики бевацизумаба в крови и ткани в применении как к онкологическим [8, 9], так и к офтальмологическим заболеваниям [10].

Большинство химиотерапевтических препаратов обладают фазоспецифическим действием, которое направлено на вмешательство в процесс клеточного деления, так как опухолевые клетки делятся значительно чаще нормальных. К сожалению, действие этих препаратов неспецифично к типам клеток и такая терапия поражает все активно делящиеся клетки организма, зачастую приводя к значительным негативным последствиям, таким как анемия, облысение, воспаление слизистых оболочек. Другая проблема химиотерапии в том, что она слабо влияет на многие аспекты

опухолевой прогрессии – инвазию в окружающие ткани, метастазирование, последовательную утрату дифференциации.

Существуют различные механизмы действия химиотерапевтических агентов, которые так или иначе направлены на ингибирование клеточного деления [11]. Некоторые из агентов встраиваются в различные участки ДНК, формируя связи внутри одной нити или между различными нитями и тем самым препятствуя процессу репликации. Примерами являются алкилирующие агенты (мелфалан, циклофосфамид и др.), которые связываются с алкильной группой, платиновые агенты (цисплатин, карбоплатин и др.), которые связываются в основном с гуаниновыми основаниями, а также некоторые антиметаболиты (6-меркаптопурин, тиогуанин), которые обладают структурным сходством с нуклеозидами. Другие антиметаболиты имеют сходство с другими молекулами – витаминами, аминокислотами, пиримидином – и, заменяя их, препятствуют протеканию реакций с образованием веществ, необходимых для синтеза ДНК. Существуют препараты, препятствующие во время митоза образованию веретен деления (винкристин, винбластин), разборке микротрубочек (паклитаксел) или напрямую вызывающие фрагментацию ДНК (блеомицин). Некоторые агенты ингибируют топоизомеразы, необходимые для изменения пространственной структуры ДНК, тем самым препятствуя соединению его нитей (доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин). Важно отметить, что некоторые препараты действуют не только на пролиферирующие клетки, но также обладают токсическим действием на покоящиеся клетки – например, доксорубицин способствует образованию свободных радикалов, приводящих к окислительному повреждению клеточных белков [6], что следует учитывать при моделировании комбинированной противоопухолевой терапии.

Другой важный фактор, требующий детального рассмотрения при моделировании – это то, что, в отличие от высокомолекулярных бевацизумаба (149 кДа) и VEGF (около 40 кДа), стандартные химиотерапевтические препараты, такие как доксорубицин, цисплатин, оксоплатин, обладают невысокой молекулярной массой (несколько сотен Да). Таким образом, при математическом моделировании их фармакодинамики в крови и ткани следует учитывать механизмы их неспецифического связывания, степень которого сильно зависит от особенностей пациента, локализации опухоли и множества других факторов. Это вносит большую долю неоднозначности в определение параметров модели.

При моделировании комбинированной противоопухолевой терапии мы решили провести сравнение эффективности комбинированной терапии в случаях, когда химиотерапевтический препарат обладает исключительно фазоспецифическим действием, и когда он токсичен и для покоящихся клеток. Также мы сравнили эффективности

различных схем введения препаратов для неоадьювантной и паллиативной терапий. Неоадьювантная терапия, состоящая из 4-6 введений препаратов, заканчивается оперативным вмешательством, тогда как при паллиативной терапии, когда оперативное вмешательство невозможно, введение препаратов продолжается до наступления ремиссии или летального исхода.

9.1.1 Модель

Блок-схема модели комбинированной противоопухолевой терапии, использующей антиангиогенный препарат, показана на рисунке 9.1.

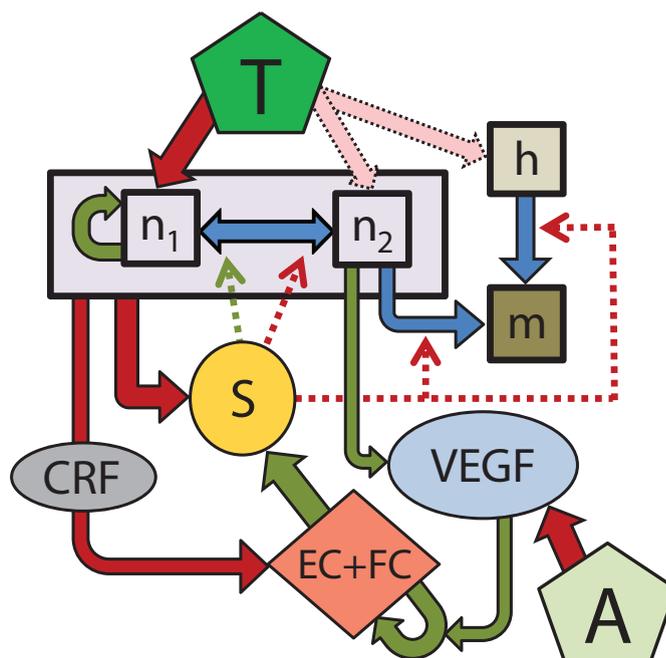


Рис. 9.1: Блок-схема модели с комбинированной терапией. n_1 , n_2 – пролиферирующие и мигрирующие клетки опухоли соответственно, h – нормальные клетки организма, m – некроз, S – глюкоза, $VEGF$ – фактор роста эндотелия сосудов, EC – плотность предсуществующей сосудистой сети, FC – плотность ангиогенной сосудистой сети, CRF – факторы регрессии капилляров, A – антиангиогенный препарат, T – химиотерапевтический препарат. Зелеными стрелками показаны стимулирующие связи, красными – ингибирующие, синими – клеточные переходы.

Мы опираемся на принцип дихотомии миграции и пролиферации клеток опухоли [12] и полагаем, что опухоль состоит из гетерогенной колонии живых клеток: пролиферирующих, нормированная плотность которых $n_1(r, t)$, и мигрирующих, плотность которых $n_2(r, t)$, где r – пространственная координата, t – время. Опухоль растет в ткани, состоящей из нормальных клеток организма, плотность которых $h(r, t)$. Умирая, опухолевые и нормальные клетки образуют некроз, доля которого в ткани $m(r, t)$. В ткани находится предсуществующая нормальная капиллярная

сеть с объёмной плотностью поверхности $EC(r, t)$, которая в результате опухолевой неоваскуляризации может дополняться ангиогенными капиллярами с плотностью поверхности $FC(r, t)$. Проницаемость ангиогенных капилляров для крупных жирорастворимых молекул значительно выше, чем у нормальных капилляров за счет наличия в их стенках крупных пор – фенестраций [13]. Кроме того, в результате опухолевой прогрессии микроциркуляторная сеть локально деградирует под влиянием целого ряда факторов, как механических, например, пережимание капилляров вследствие уплотнения опухоли, так и химических, примером которых является ангиопоэтин-2, который вырабатывается самими эндотелиальными клетками в опухолевом микроокружении [14]. Мы не рассматриваем детально соответствующие биохимические процессы, но вводим новую переменную, определяющую регрессию капилляров $CRF(r, t)$. В качестве ключевого метаболита выбрана глюкоза, концентрация которой $S(r, t)$. Модель также учитывает концентрации фактора роста эндотелия сосудов $V(r, t)$ и антиангиогенного препарата бевацизумаба $A(r, t)$, который необратимо связывается с ним и блокирует опухолевый ангиогенез, а также химиотерапевтического препарата $T(r, t)$, действие которого приводит к гибели опухолевых клеток.

Уравнения, описывающие плотности клеточных популяций и некроза, имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n_1}{\partial t} &= Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2 - (k_{n1}T_n)Tn_1 - \nabla(I n_1), \\ \frac{\partial n_2}{\partial t} &= D_n \Delta n_2 + P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - d_n(S)n_2 - (k_{n2}T_n)Tn_2 - \nabla(I n_2), \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= -d_h(S)h - (k_h T_n)Th - \nabla(I h) \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= d_n(S)n_2 + d_h(S)h + (k_{n1}T_n)Tn_1 + (k_{n2}T_n)Tn_2 + (k_h T_n)Th - \nabla(I m), \end{aligned} \tag{9.1}$$

$$\text{где } P_1(S) = k_1 \exp(-k_2 S), \quad P_2(S) = \frac{1}{2} k_3 (1 - \tanh[\epsilon_{trans}(S_{trans} - S)]),$$

$$d_n(S) = \frac{1}{2} d_{n,max} (1 + \tanh[\epsilon_{cells}(S_{crit} - S)]),$$

$$d_h(S) = \frac{1}{2} d_{h,max} (1 + \tanh[\epsilon_{cells}(S_{crit} - S)]),$$

$$n_1 + n_2 + m + h = 1, \quad \nabla I = Bn_1 + D_n \Delta n_2.$$

В каждый момент времени каждая опухолевая клетка либо делится со скоростью B , либо случайно движется с коэффициентом диффузии D_n , при этом интенсивности переходов из одного состояния в другое $P_1(S)$ и $P_2(S)$ зависят от концентрации глюкозы. Вид этих функций подробно описан в работе [9]. Мы рассматриваем плотную несжимаемую ткань, в которой возникают конвективные потоки, определяемые локальной кинетикой ее составляющих, в данном случае – делением и миграцией опухолевых клеток (влиянием изменения объема капиллярной сети мы пренебрегаем). Вывод уравнения, задающего поле скорости конвективного потока $I(x, t)$, описан в [15]. Как опухолевые, так и нормальные клетки организма гибнут из-за нехватки глюкозы со скоростями $d_n(S)$ и $d_h(S)$ соответственно. Также они могут гибнуть в результате химиотерапии. Все гибнущие клетки переходят в некроз.

Эффективность химиотерапевтического препарата, вне зависимости от деталей механизма его действия, описывается параметрами k_{n1} и k_{n2} , влияющими на скорость гибели пролиферирующих и мигрирующих клеток соответственно. Токсичность препарата для организма выражается через его воздействие на нормальные клетки организма с помощью параметра k_h . Концентрация препарата в крови нормируется на его дозировку T_n .

Как уже было отмечено, в модели используются две переменных для описания сосудистой сети — плотность поверхности нормальных капилляров ЕС и ангиогенных ФС, при этом проницаемость последних существенно выше. Уравнения, описывающие динамику изменения плотностей поверхности капилляров, имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial EC}{\partial t} &= -\mu(EC + FC - 1)EC \cdot \Theta(EC + FC - 1) - k_{CRF}CRF \cdot EC \\ &\quad -l(n_1 + n_2)EC + v_{mat}FC \cdot e^{-V/V_{norm}} - \nabla(\text{elast} \cdot I \cdot EC), \\ \frac{\partial FC}{\partial t} &= D_{FC}\Delta FC + Re^{-T/T_{Re}}\Theta(S - S_{crit})\frac{V}{V + V^*}(EC + FC) \\ &\quad -\mu(EC + FC - 1)FC \cdot \Theta(EC + FC - 1) - k_{CRF}CRF \cdot FC \\ &\quad -l(n_1 + n_2)FC - v_{mat}FC \cdot e^{-V/V_{norm}} - \nabla(\text{elast} \cdot I \cdot FC), \end{aligned} \quad (9.2)$$

где μ — параметр, отвечающий за стремление микроциркуляторной сети поддерживать постоянную физиологически обоснованную плотность, обусловленную гидродинамикой кровотока в капиллярах; k_{CRF} — скорость разрушения капилляров под действием химических факторов; l — параметр деградации сосудов, вызванной механическим воздействием; R — максимальная скорость ангиогенеза, достигаемая при

больших концентрациях VEGF и достаточной концентрации глюкозы в отсутствие химиотерапии, которая препятствует делению эндотелиальных клеток. Параметр v_{mat} отвечает за созревание фенестрированных капилляров в отсутствие VEGF. Динамика микроциркуляторной сети описывается случайным движением ангиогенных капилляров с коэффициентом диффузии D_{FC} и конвективным движением всей сети со скоростью $elast \cdot I$, которая меньше, чем конвективная скорость движения клеток вследствие связанности микроциркуляторной сети.

Изменение концентрации глюкозы S определяется уравнением:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = D_S \Delta S + [Q_{S,EC} EC + Q_{S,FC} FC](S_{blood} - S) - [q_{n1} n_1 + q_{n2} n_2 + q_h h] \frac{S}{S + S^*}. \quad (9.3)$$

Здесь D_S – коэффициент диффузии глюкозы в ткани, скорости потребления глюкозы различными клетками обозначены буквой q с соответствующими индексами, поступление из капилляров двух типов характеризуется параметрами $Q_{S,EC}$ и $Q_{S,FC}$, S_{blood} – уровень глюкозы в крови, который считается постоянным.

Баланс факторов регрессии капилляров CRF устанавливается следующим выражением, члены которого обозначают соответственно их диффузию, производство опухолевыми клетками, утилизацию в результате взаимодействия с микроциркуляторной сетью и неспецифический распад.

$$\frac{\partial CRF}{\partial t} = D_{CRF} \Delta CRF + p_{CRF}(n_1 + n_2) - \omega_{CRF} CRF (EC + FC) - d_{CRF} CRF. \quad (9.4)$$

Уравнения, определяющие концентрации VEGF, бевацизумаба и химиотерапевтического препарата, имеют следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{\partial V}{\partial t} &= D_V \Delta V + p_V n_2 - \omega_V V (EC + FC) - d_V V - (k_A A_n) AV, \\ \frac{\partial A}{\partial t} &= D_A \Delta A + [P_{A,EC} EC + P_{A,FC} FC](A_{blood} - A) - (k_A V_n) AV, \\ \frac{\partial A_{blood}}{\partial t} &= F_{A,iv} - d_A A_{blood}, \\ \frac{\partial T}{\partial t} &= D_T \Delta T + [P_{T,EC} EC + P_{T,FC} FC](T_{blood} - T) - d_{T,tissue} T, \\ \frac{\partial T_{blood}}{\partial t} &= F_{T,iv} - d_{T,blood} T. \end{aligned} \quad (9.5)$$

Здесь D_V , D_A , D_T – коэффициенты диффузии веществ в ткани, p_V – скорость производства VEGF мигрирующими клетками опухоли, которые находятся в состоянии

метаболического стресса, ω_V – скорость связывания VEGF с эндотелиальными клетками, d_V – скорость его неспецифической деградации. Связывание бевацизумаба с VEGF характеризуется константой k_A . Проницаемости капилляров для препаратов обозначены буквой P с соответствующими индексами. A_{blood} и T_{blood} – концентрации препаратов в крови, их схемы введения описываются функциями $F_{A,iv}$ и $F_{T,iv}$. d_A и $d_{T,blood}$ – скорости выведения бевацизумаба и химиотерапевтического препарата из крови, $d_{T,tissue}$ – скорость неспецифического связывания химиотерапевтического препарата.

9.1.2 Результаты

Система уравнений (9.1)-(9.5) решалась в одномерной плоской области размером $L = 3$ см. Использование одномерной геометрии не приводит к значимым отклонениям качественных результатов от сферически-симметричной задачи, так как оператор Лапласа в этих случаях отличается значительно только при малых радиусах, где при расчётах находится некротическая область, как будет видно ниже из результатов. Все параметры модели были обезразмерены, в качестве нормировочных были выбраны следующие значения: время – $t_n = 1$ час, длина – $L_n = 10^{-2}$ см, концентрация глюкозы – $S_n = 1$ мг/мл, концентрация VEGF – $V_n = 10^{-11}$ моль/мл, концентрация бевацизумаба – $A_n = 10^{-9}$ моль/мл, концентрация химиотерапевтического препарата – $T_n = 4.1 \times 10^{-8}$ моль/мл. Максимальная допустимая плотность клеток – $n_{max} = 10^9$ клеток/мл. За нормальную плотность поверхности капилляров взято значение $EC_n = 50$ см $^{-1}$ [16]. Микроциркуляторная сеть изначально состоит только из нормальных капилляров организма: $EC(x, 0) = 1$. Начальное распределение глюкозы $S(x, 0)$ зависит от параметров системы и рассчитывается как стационарная концентрация глюкозы в нормальной ткани без опухоли, $n_1(x, 0) = \max(0, 0.25(100 - x^2))$, что задаёт небольшую популяцию делящихся клеток опухоли шириной 1 мм возле левой границы. Остальные переменные в начальный момент равны нулю. Для всех переменных на левой границе было задано граничное условие нулевого потока. На правой границе для переменных плотностей клеток, некроза и капиллярной сети были заданы фиксированные значения, соответствующие нормальной ткани, для остальных – условие нулевого потока.

При численном решении уравнения для VEGF, кислорода и глюкозы решались методом прогонки в квазистационарном приближении ввиду большой скорости их реакций. Для остальных переменных был использован метод расщепления по физическим процессам. Кинетические уравнения решались методом Рунге-Кутты четвертого порядка, для уравнения диффузии была использована схема Кранка-Николсон.

Эти методы описаны в [17]. Конвективные уравнения решались методом коррекции потоков Бориса-Бука [18] с применением явной антидиффузионной схемы.

В качестве базового был выбран следующий набор параметров:

$$\begin{aligned}
B &= 0.01, & D_n &= 0.0036, & k_1 &= 0.4 [19], \\
k_2 &= 19.8 [19], & k_3 &= 0.08, & \epsilon_{trans} &= 10 [19], \\
S_{trans} &= 0.3 [19], & d_{n,max} &= 0.0005, & S_{crit} &= 0.1, \\
d_{h,max} &= 0.02, & \epsilon_{cells} &= 5, & \mu &= 0.001, \\
k_{CRF} &= 5 \times 10^{-5}, & l &= 0.0025, & v_{mat} &= 0.0025, \\
V_{norm} &= 0.025, & elast &= 0.5, & R &= 0.0015, \\
T_{Re} &= 0.07, & V^* &= 0.1, & D_{FC} &= 0.00036, \\
q_{n1} &= 500, & q_{n2} &= 3.125, & q_h &= 3.125, \\
S^* &= 0.02 [19], & P_{S,EC} &= 2, & P_{S,FC} &= 4.8, \\
S_{blood} &= 1, & D_S &= 180 [20], & p_{CRF} &= 100, \\
\omega_{CRF} &= 0.5, & d_{CRF} &= 0.05, & D_{CRF} &= 21.6, \\
p_V &= 200 [21, 22], & \omega_V &= 0.23, & d_V &= 0.46 [23], \\
k_A &= 1.9 * 10^{12} [24], & D_V &= 21.6 [25], & P_{A,EC} &= 0.002, \\
P_{A,FC} &= 1.23, & D_A &= 7.2 [26], & d_A &= 0.0014 [26], \\
P_{T,EC} &= 1, & P_{T,FC} &= 2.75, & D_T &= 120, \\
d_{T,blood} &= 0.01, & d_{T,tissue} &= 0.14.
\end{aligned} \tag{9.6}$$

Скорость деления опухолевых клеток примерно соответствует одному делению за три дня, коэффициент их диффузии соответствует малоинвазивной (недиффузной) опухоли. Параметр μ подобран так, чтобы микроциркуляторная сеть не могла уплотниться более, чем в два с половиной раза, $elast$ меньше единицы, так как мы полагаем, что упругость сети не позволяет ей сдвигаться со скоростью клеток. Пролиферирующим клеткам опухоли требуется значительно больше глюкозы, чем остальным, так как она является основным пластическим субстратом. Параметры, характеризующие проницаемость капилляров обоих типов для глюкозы и препаратов, оценены аналогично тому, как это сделано в [9].

Для описания химиотерапевтического препарата мы используем параметры цисплатина [5, 27] как одного из наиболее частых используемых химиотерапевтических препаратов в комбинации с бевацизумабом [28, 29]. Параметры токсичности препарата k_{n1} , k_{n2} , k_h варьируются для исследования эффективности терапии. Режим введения препарата в клинической практике каждый раз выбирается исходя из конкретной ситуации, мы используем для моделирования режим, состоящий из шести

введений препарата с интервалом в три недели расчетного времени. Введение препарата означает изменение переменной его концентрации в крови T_{blood} на единицу, при этом дозировка препарата задается нормировочной константой T_n .

Для исследования значимости нефазоспецифического действия препарата мы выделяем два ключевых случая. Когда препарат имеет исключительно фазоспецифичное действие, то $k_{n2} = k_h = 0$. Когда препарат также действует на неделящиеся клетки, мы полагаем, что он одинаково токсичен для нормальных клеток организма и клеток опухоли n_2 , которые не находятся в фазе деления, поэтому полагаем $k_h = k_{n2}$. Было обнаружено, что при $k_h = k_{n2} = 460$ по окончании курса химиотерапии доля некроза в нормальной ткани, то есть на расчетном участке, куда еще не доросла опухоль, составляет 0.99% (регенерация ткани в модели не рассматривается). Это значение нефазоспецифичной эффективности препарата было принято как максимально допустимое с точки зрения токсичности для неделящихся нормальных клеток организма.

На рисунке 9.2 представлены распределения переменных модели при проведении химиотерапии при значениях $k_{n1} = 4.6 \times 10^7$, $k_{n2} = k_h = 0$. На верхнем рисунке показаны профили переменных опухоли, микроциркуляторной сети и глюкозы за день до начала терапии. Повышенная концентрация глюкозы в области образования ангиогенных капилляров – сразу за опухолью – свидетельствует об ее увеличенном притоке в этой области. Ангиогенез также влияет на приток химиотерапевтического препарата, причем отношение проницаемостей ангиогенных и предсуществующих капилляров для него выше, чем для глюкозы, так как молекулы препарата гораздо крупнее. Пролиферирующие клетки опухоли сконцентрированы вблизи границы опухоли – в области с достаточной для деления концентрацией глюкозы – и на среднем рисунке видно, как на второй день после введения первой дозы препарата их концентрация значительно уменьшается. В результате гибели этих клеток увеличивается глубина проникновения глюкозы в опухоль, что приводит к активному переходу клеток n_2 в пролиферирующее состояние, в котором они гибнут под действием химиотерапевтического препарата. На нижнем рисунке проиллюстрирован день третьего введения препарата, к которому количество живых клеток опухоли значительно уменьшается, при этом оставшиеся клетки сосредоточены в глубине опухоли. Созревание ангиогенных капилляров и стремление микроциркуляторной сети поддерживать физически обоснованную плотность приводят к существенному уменьшению плотности капиллярной сети и увеличению доли нормальных капилляров в ней. Оба фактора влияют на уменьшение притока к опухоли химиотерапевтического препарата и глюкозы.

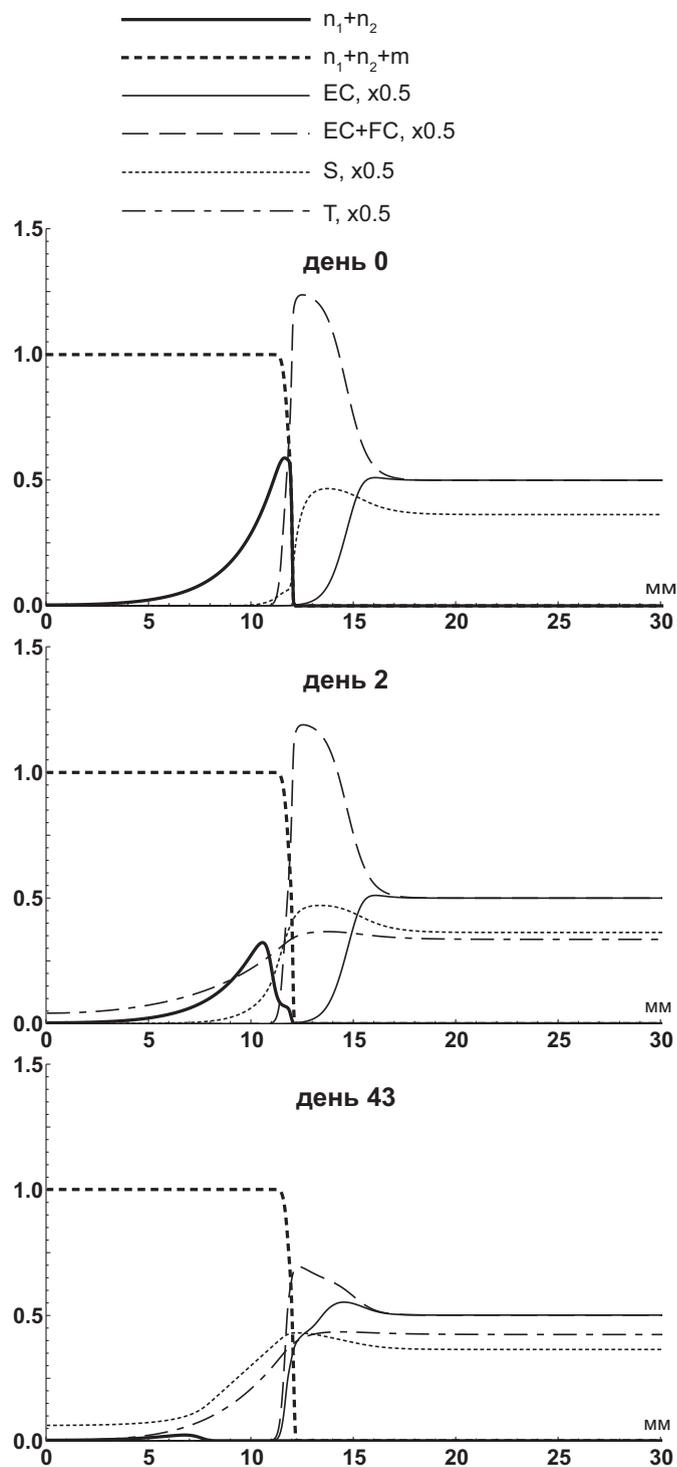


Рис. 9.2: Профили плотностей опухолевых клеток $n_1 + n_2$, опухоли вместе с некрозом $n_1 + n_2 + m$, поверхности нормальной капиллярной сети EC , суммарной капиллярной сети $EC + FC$, концентраций глюкозы S и химиотерапевтического препарата T при эффективности фазоспецифического действия $k_{n1} = 4.6 \times 10^7$ и эффективности фазонеспецифического действия $k_{n2} = k_h = 0$ за день до начала химиотерапии и на 2-й и 43-й дни ее проведения.

На рисунке 9.3 продемонстрирована динамика изменения количества живых клеток опухоли в зависимости от эффективности k_{n1} препарата без фазоспецифического действия. Количество клеток рассчитывалось из предположения сферической симметрии задачи, что, как было отмечено выше, практически не вносит погрешности в результат, когда в центре опухоли находится некротическая зона. При эффективности $k_{n1} = 4.6 \times 10^4$ препарат практически не влияет на динамику роста опухоли, при $k_{n1} = 4.6 \times 10^5$ объем опухоли удастся немного уменьшить во время проведения терапии, однако после ее окончания количество клеток быстро восстанавливается, при $k_{n1} = 4.6 \times 10^6$ удастся добиться значительного продолжительного уменьшения числа опухолевых клеток, при $k_{n1} = 4.6 \times 10^7$ к середине курса терапии количество опухолевых клеток уменьшается критически, при $k_{n1} = 4.6 \times 10^8$ практически все клетки опухоли гибнут уже после первого введения препарата. Для случая $k_{n1} = 4.6 \times 10^7$ точками указаны моменты времени, для которых на рисунке 9.2 показаны распределения переменных модели.

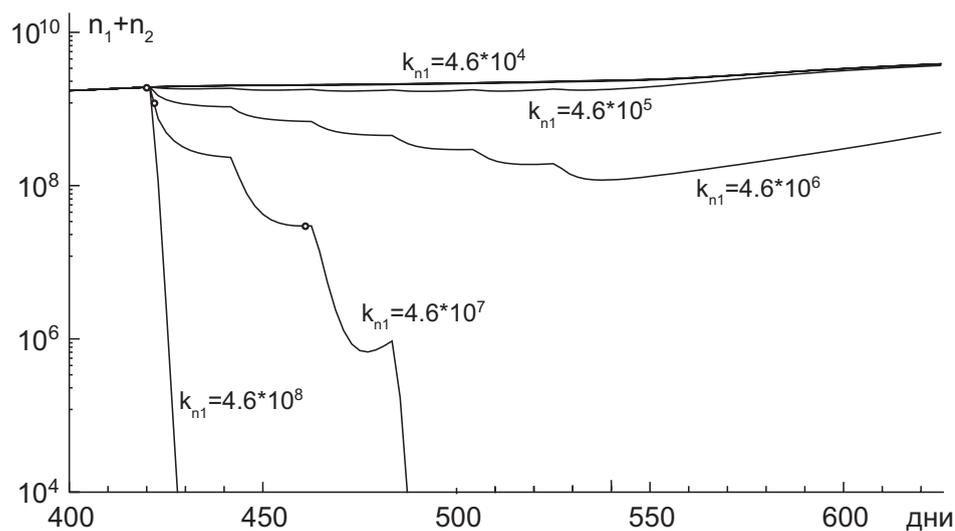


Рис. 9.3: Количество клеток опухоли $n_1 + n_2$ во время проведения химиотерапии препаратом без нефазоспецифического действия в зависимости от эффективности препарата k_{n1} . Точками указаны моменты времени для случая $k_{n1} = 4.6 \times 10^7$, для которых профили переменных показаны на 9.2.

Для указанных выше случаев было проведено исследование влияния нефазоспецифического действия препарата на результат терапии. Для этого мы сравнили, как изменяется количество опухолевых клеток при проведении терапии препаратом с максимально допустимой токсичностью для неделящихся клеток $k_h = k_{n2} = 460$, определенной выше. Было обнаружено, что максимальное различие в количестве клеток достигается при $k_{n1} = 4.6 \times 10^7$, однако и в этом случае в течение терапии и

после ее проведения оно составляет всего около 2%, как показано на рисунке 9.4, а при остальных значениях k_{n1} – не превышает процента. Следовательно, нефазоспецифическое действие препарата имеет значение, причем небольшое, только когда эффективность фазоспецифического действия значительно превышает его эффективность, но при этом только фазоспецифического действия препарата достаточно, чтобы полностью остановить рост опухоли. Это означает, что нефазоспецифический химиопрепарат должен обладать другими факторами, определяющими его селективность к злокачественным клеткам.

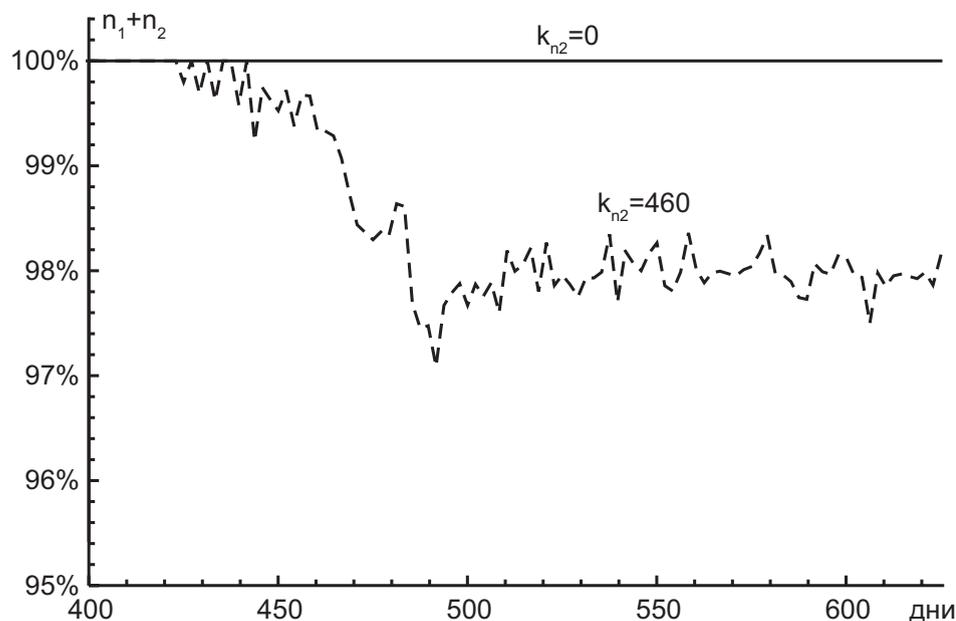


Рис. 9.4: Отношение количества клеток опухоли $n_1 + n_2$ при проведении химиотерапии препаратом с эффективностью нефазоспецифического действия $k_{n2} = k_h = 460$ и препаратом без нефазоспецифического действия, при эффективности фазоспецифического действия $k_{n1} = 4.6 \times 10^7$.

Было проведено исследование относительной эффективности различных схем введения препаратов во время комбинированной терапии при различных значениях неспецифического связывания цитотоксического препарата в ткани $d_{T,tissue}$, которая на практике сильно зависит от особенностей пациента, локализации опухоли и многих других факторов. Чем меньше это значение, тем меньше химиотерапевтический препарат связывается с элементами опухолевого микроокружения, что не приводит к гибели опухолевых клеток, и тем глубже он проникает в опухоль. На рисунке 9.5 представлена динамика количества опухолевых клеток для трех разных значений $d_{T,tissue}$ для трех схем введения препаратов: в каждой схеме химиотерапевтический препарат вводится шесть раз с интервалом в три недели, в первой схеме антиангиогенный препарат бевацизумаб не вводится вообще, таким образом моделируется монокимиотерапия, во второй схеме, используемой обычно в клинической

практике, он вводится синхронно с химиотерапевтическим препаратом начиная с первого введения, и введение бевацизумаба продолжается после окончания химиотерапии, третья схема отличается от второй тем, что бевацизумаб вводится начиная с шестого введения химиотерапевтического препарата.

Из рисунка следует два важных результата. Первый – скорость неспецифического связывания цитотоксического препарата сильно влияет на эффективность как неoadъювантной, то есть предоперационной, терапии, так и паллиативной, которая проводится для улучшения жизненных условий пациента, когда операционное вмешательство невозможно. Второй результат – схема введения препаратов тоже влияет на эффективность обоих типов терапии, причем в широком диапазоне значений $d_{T,tissue}$ широко используемая клиническая схема оказывается не самой выгодной. Более эффективной является схема, при которой бевацизумаб начинает вводиться в конце химиотерапии. Примечательно, что в настоящее время в клинической практике начинает проявляться интерес к исследованию такого режима [30].

Количественно оценить эффективность паллиативной терапии можно с помощью времени опухолевой ремиссии, за которое мы условно взяли количество дней, в течение которых количество опухолевых клеток не превышает 10^6 . При $d_{T,tissue} = 0.028$ задержка в введении бевацизумаба позволяет увеличить этот параметр с 828-ми до 843-х, то есть на 2%, при $d_{T,tissue} = 0.14$ – с 257-ми до 299-ти, то есть на 16%. Этот результат объясняется тем, что введение антиангиогенного препарата с самого начала комбинированной терапии приводит к быстрому созреванию капиллярной сети, образованной в результате опухолевого ангиогенеза – это существенно уменьшает эффективную проницаемость капилляров для цитотоксического препарата, и, как следствие, гибнет меньше опухолевых клеток.

Количественно оценить эффективность неoadъювантной терапии можно, наблюдая за уменьшением радиуса опухоли, но с помощью имеющейся модели это сделать невозможно, так как в ней не учитывается отток жидкости из некротической области в перитуморальную, и из нормальной ткани – в лимфатическую систему. Для проведения такого исследования необходимо расширить имеющуюся модель, учтя в ней динамику интерстициальной жидкости, что описывается в следующем разделе.

9.2 Модель роста ангиогенной опухоли с учетом динамики интерстициальной жидкости

Экспериментальные исследования показывают, что за счет крупных пор в ангиогенных капиллярах увеличивается приток жидкости из кровеносной сети в ткань, так

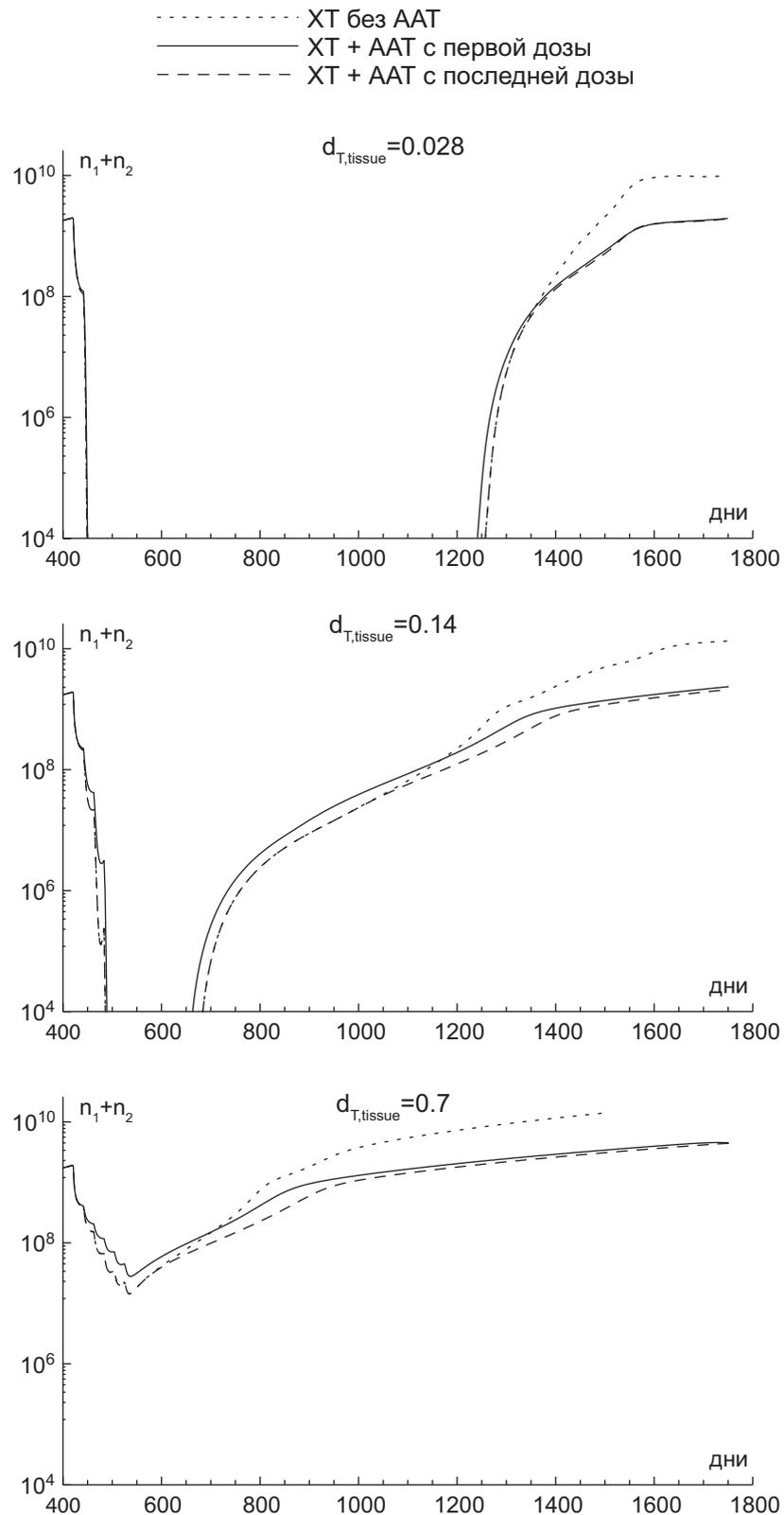


Рис. 9.5: Количество клеток опухоли при проведении химиотерапии препаратом с эффективностью фазоспецифичного связывания $k_{n1} = 5 \times 10^7$ и отсутствием нефазоспецифичного действия при различных значениях скорости неспецифического связывания $d_{T,tissue}$. ХТ – химиотерапия, ААТ – антиангиогенная терапия.

что рост опухоли часто сопровождается отеком, который хорошо виден с помощью магнитно-резонансной томографии [31]. Размер отека зависит от соотношения скоростей притока и оттока жидкости. Так, например, у женщин, больных глиомой II-й стадии, при беременности наблюдается увеличение перитуморального отека и общего объема опухоли, определяемого с помощью МРТ [32], в результате увеличения нагрузки на лимфатическую систему и, как следствие, уменьшения скорости оттока жидкости из тканей. После родов отек спадает и общий объем опухоли уменьшается до предродового уровня [33]. Существуют экспериментальные данные о том, что монотерапия бевацизумабом способна снимать отек, уменьшая уровень интерстициальной жидкости как в тканях, окружающих опухоль, так и в некротической области внутри опухоли [34]. Примечательными выглядят данные о том, что предоперационная (неoadьювантная) политерапия, включающая бевацизумаб, приводит к большему уменьшению объема первичной опухоли, чем аналогичная терапия без бевацизумаба, за счет уменьшения некротической области [35]. Это является свидетельством того, что блокирование ангиогенеза бевацизумабом не только приводит к уменьшению притока питательных веществ к опухоли, но также существенно влияет на динамику интерстициальной жидкости в опухоли и окружающих ее тканях.

Вопрос о том, как динамика межтканевой жидкости влияет на рост опухоли, ее структуру, а также эффективность противоопухолевой терапии, является чрезвычайно важным и представляет не только теоретический, но и практический интерес. В настоящее время существует всего несколько работ, учитывающих интерстициальную жидкость при математическом моделировании в онкологии. Существует феноменологическая модель роста глиомы, в которой рассматривается отек тканей [36]. Однако в этой работе не учитывается динамика межтканевой жидкости и считается, что отек возникает только вследствие появления опухолевых клеток в ткани. Динамика интерстициальной жидкости в ткани с учетом ее давления и эффекта просачивания из опухоли в нормальную ткань рассматривается в работе [37]. В этой работе также моделируется воздействие антиангиогенной терапии бевацизумабом на опухолеассоциированный отек, при этом приведено большое количество экспериментальных данных. Однако в данной работе совсем не рассматривается динамика самой опухоли, а структура окружающей опухоль ткани, в частности увеличение плотности капилляров, фактически не учитывается. Все действие бевацизумаба в этой работе состоит в уменьшении притока жидкости из кровеносной сети в ткань за счет уменьшения проницаемости капилляров при антиангиогенной терапии. Наибольший интерес представляет работа [38], в которой с помощью реакционно-диффузионных

уравнений совместно моделируются рост глиомы, ангиогенез и динамика интерстициальной жидкости в ткани. Работа особенно интересна тем, что результаты моделирования в ней сопоставляются с экспериментальными данными об изменении размеров глиомы и опухолиассоциированного отека у реальных пациентов в процессе антиангиогенной терапии. К недостаткам работы следует отнести то, что в модели рассматривается только диффузионный перенос и не учитываются конвективные потоки в ткани, а плотность капиллярной сети напрямую влияет на переходы опухолевых клеток между нормоксическим и гипоксическим состояниями, так как в модели отсутствуют какие-либо метаболиты. При этом действие антиангиогенной терапии моделируется прямым изменением параметров так, чтобы обеспечить наиболее точное совпадение результатов моделирования и экспериментальных данных. Такой подход не позволяет авторам описывать уменьшение размеров самой опухоли в процессе терапии, что наблюдается экспериментально – в частности, при неоадьювантной комбинированной химиотерапии рака молочной железы [39] или радиотерапии глиобластомы [40]. Таким образом, существует острая необходимость создания модели, которая давала бы возможность описывать уменьшение размера опухоли при терапевтическом воздействии.

В данной работе, которая является дальнейшим развитием наших предыдущих работ, учет транспорта межклеточной жидкости из некротической зоны позволяет не только описывать опухолевый рост и моделировать опухолиассоциированный отек, но и рассматривать сценарии остановки роста и даже уменьшения размера опухоли вследствие терапевтического воздействия.

9.2.1 Модель

Мы рассматриваем систему, используемую при моделировании комбинированной противоопухолевой терапии и рассмотренную выше, исключая из нее химиотерапию ($T(x, t) = 0 \forall x, t$) и модифицируя описание переменной m , играющей теперь роль не доли некроза, а доли интерстициальной жидкости в ткани.

В реальных опухолях некроз состоит из жидкости и остатков клеток, которые могут перерабатываться малигнизированными клетками, находящимися в состоянии метаболического стресса. Однако в данной модели считается, что скорость утилизации клеточных остатков высока, а следовательно, некроз образован исключительно из интерстициальной жидкости, в которую переходят некротизированные клетки без изменения объёма. Также она поступает в ткань из кровеносной сети. Скорость ее притока зависит от типа сосудов: поступление через нормальные капилляры $Q_{m,EC}$ в разы ниже, чем через ангиогенные $Q_{m,FC}$ [35]. В модели явно рассматривается

отток межклеточной жидкости только через лимфатическую систему. Всасывание интерстициальной жидкости на венозном конце капиллярной сети учитывается в интегральном члене ее притока через кровеносную систему. Такой подход обусловлен отсутствием в модели разделения капиллярной сети на артериальную, через который происходит приток жидкости в ткань, и венозную, где происходит частичный отток. В данной работе мы пренебрегаем лимфангиогенезом, считая его скорость малой по сравнению со скоростью образования кровеносных капилляров, поэтому плотность лимфатической системы мы считаем связанной с долей нормальной ткани, а скорость оттока интерстициальной жидкости равной $v_{dr} \frac{h}{h+h^*}$, где v_{dr} — параметр оттока.

Очевидно, что медленное изменение доли межклеточной жидкости в ткани определяется множеством факторов: возникающими в ней перепадами гидродинамического и осмотического давлений, силами упругости в ткани, ее пористостью и вязкими свойствами самой жидкости, различными у разных пациентов. Детальный учет всех этих факторов является темой отдельного исследования. В этой модели рассмотрено диффузионное приближение, аналогично тому, как это сделано в работе [38]. При этом параметр D_m , определяющий скорость транспорта интерстициальной жидкости, мы варьируем в широком диапазоне.

В связи с этим, уравнение для m выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{\partial m}{\partial t} = D_m \Delta m + d_n(S)n_2 + d_h(S)h + [Q_{m,EC}EC + Q_{m,FC}FC](m_{ic} - m) \\ - v_{dr}m \frac{h}{h+h^*} - \nabla(I m). \end{aligned} \quad (9.7)$$

Динамика интерстициальной жидкости влияет на поле скорости конвективного потока, уравнение для которого принимает такой вид:

$$\begin{aligned} \nabla I = Bn_1 + [Q_{m,EC}EC + Q_{m,FC}FC](m_{ic} - m) - v_{dr}m \frac{h}{h+h^*} \\ + D_n \Delta n_2 + D_m \Delta m. \end{aligned} \quad (9.8)$$

9.2.2 Результаты

Геометрия задачи, численные методы ее решения, начальные и граничные условия аналогичны описанным в 9.1.2 за исключением того, что в начальный момент времени $t = 0$ распределение интерстициальной жидкости задаётся параметром, соответствующим её физиологической концентрации в нормальной ткани:

$m(x, 0) = m_{init} = 0.15$. Значения общих для обеих задач параметров одинаковы, кроме $d_{n,max} = 0.01$, $k_{CRF} = 0.001$, $l = 0.01$, $\mu = 0.00075$.

Параметры D_m и v_{dr} варьируются, задавая различные скорости транспорта и оттока интерстициальной жидкости. Значение параметра притока интерстициальной жидкости из предсуществующих капилляров $Q_{m,EC}$ зависит от v_{dr} и подбирается таким образом, чтобы в отсутствие опухоли поддерживать в нормальной ткани её начальную концентрацию. Мы приняли $Q_{m,FC} = 5Q_{m,EC}$, что определяет увеличение притока межклеточной жидкости при ангиогенезе. Многие параметры взяты или оценены из литературных данных, остальные подобраны так, чтобы адекватно воспроизводить физиологическую структуру опухоли и окружающей ее ткани.

Скорость роста опухоли определялась как скорость изменения ее радиуса, за который принималась координата точки, в которой плотность опухолевых клеток составляет 0.1. Численное исследование модели показало, что в начале расчета скорость роста опухоли могла существенно изменяться, но затем достаточно быстро становилась постоянной. Таким образом, представленная модель воспроизводит наблюдаемую в экспериментах линейную фазу роста опухоли. Для сравнения различных режимов роста опухоли при варьировании параметров модели удобно использовать именно стационарную скорость ее роста. На рисунке 9.6 представлена зависимость скорости роста опухоли от параметров, описывающих транспорт межклеточной жидкости и ее отток. Контурный график получен как результат аппроксимации 126-и расчётов, скорости указаны в миллиметрах в неделю. Из графика видно, что скорость роста опухоли более чувствительна по параметру оттока жидкости — его вариация даже при минимальной скорости ее транспорта позволяет замедлить рост опухоли в два раза. Максимальная скорость роста опухоли, как и ожидается, достигается, когда жидкость из некротической области почти не просачивается в нормальную ткань и не оттекает через лимфатическую систему, оставаясь в объеме опухоли. При значительном повышении обоих параметров удается добиться полной остановки опухолевого роста. В этом случае размер опухоли всегда составляет всего пару миллиметров вне зависимости от параметров модели. Это происходит потому, что в модели не учитываются остатки мертвых клеток в некротической зоне, так как считается, что скорость их утилизации клетками опухоли высока. Для того чтобы предсказывать размер остановившей свой рост опухоли, необходимо ввести в модель дополнительную переменную, описывающую плотность клеточных остатков в некротической области, и задать скорость их утилизации клетками опухоли. Однако такое исследование находится вне рамок данной работы.

На рисунке 9.7 изображены зависимости радиуса опухоли от времени в отсутствие

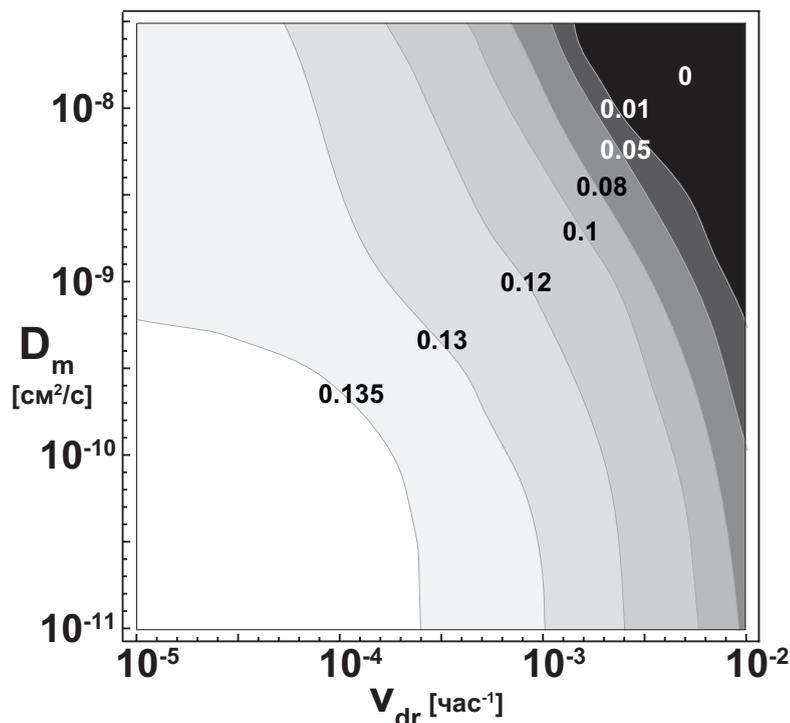


Рис. 9.6: Стационарная скорость роста опухоли (в мм в неделю) в отсутствие терапии в зависимости от параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости D_m и ее оттока из ткани в кровеносную сеть v_{dr} .

терапии и при проведении монотерапии бевацизумабом, которая начинается, когда радиус новообразования достигает 12 мм. Этот график наглядно показывает, что при повышении параметров транспорта и оттока интерстициальной жидкости уменьшается скорость ангиогенной опухоли и увеличивается эффект от антиангиогенной терапии. При этом особенно примечательным выглядит сценарий, когда при проведении терапии бевацизумабом режим роста опухоли меняется на режим ее уменьшения (Рисунок 9.7, точки В и В*). Аналогичное рисунку 9.6 распределение стационарных скоростей аваскулярной опухоли при проведении антиангиогенной терапии показано на рисунке 9.8. Минимальный эффект от терапии – замедление скорости примерно на 20% — достигается при малых значениях параметров, определяющих динамику интерстициальной жидкости, и связан с непосредственным уменьшением притока глюкозы к опухолевым клеткам. Однако это замедление значительно усиливается при увеличении оттока межклеточной жидкости. Примечательно, что расширяется область параметров, в которой скорость опухоли равна нулю – к этой области отнесены все случаи, когда при проведении терапии рост опухоли меняется на ее уменьшение, так как в конечном итоге при расчете она приходит к постоянному радиусу.

На рисунке 9.9 представлены распределения основных переменных модели при значениях параметров динамики межклеточной жидкости $D_m = 10^{-10}$ cM²/c, $v_{dr} =$

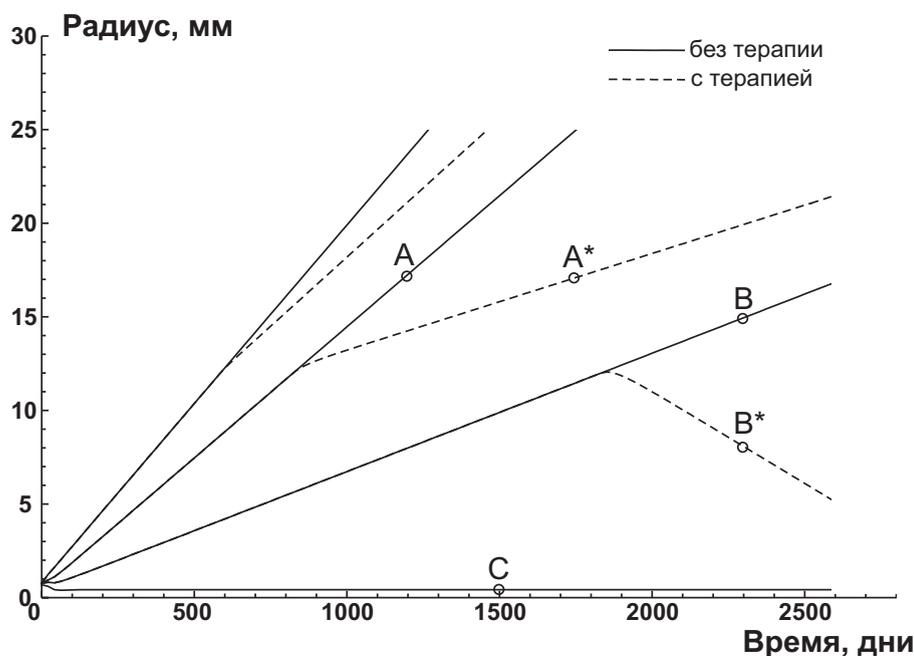


Рис. 9.7: Зависимость радиуса опухоли от времени в отсутствие терапии и в случае антиангиогенной терапии бевацизумабом, начинающейся при радиусе опухоли 12 мм, при различных параметрах, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости D_m и ее оттока из ткани в кровеносную сеть v_{dr} . Значения параметров от верхнего графика к нижнему: $D_m = 10^{-11} \text{ см}^2/\text{с}$, $v_{dr} = 4.6 * 10^{-4} \text{ час}^{-1}$; $D_m = 10^{-10} \text{ см}^2/\text{с}$, $v_{dr} = 4.6 * 10^{-3} \text{ час}^{-1}$; $D_m = 10^{-9} \text{ см}^2/\text{с}$, $v_{dr} = 6 * 10^{-3} \text{ час}^{-1}$; $D_m = 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$, $v_{dr} = 10^{-2} \text{ час}^{-1}$.

$4.6 * 10^{-3} \text{ час}^{-1}$ при размере опухоли 17 мм в отсутствие антиангиогенной терапии и при ее проведении — эти моменты обозначены на рисунке 9.7 точками A и A* соответственно. Видно, что вместе с уменьшением плотности капиллярной сети и активных опухолевых клеток происходит существенное уменьшение доли интерстициальной жидкости в перитуморальной области. Таким образом, модель воспроизводит экспериментально наблюдаемое уменьшение отека при антиангиогенной терапии бевацизумабом.

На рисунке 9.10 показаны аналогичные распределения при повышении значений параметров динамики межклеточной жидкости до $D_m = 10^{-9} \text{ см}^2/\text{с}$, $v_{dr} = 6 * 10^{-3} \text{ час}^{-1}$ на 2300-й день роста опухоли — точки B и B* на рисунке 9.7 соответственно. В этом случае в отсутствие терапии (рисунок 9.10B) отек в перитуморальной области несколько больше, чем на рисунке 9.9A — так как параметры притока межклеточной жидкости связаны с v_{dr} , а граница основной массы некроза становится более пологой за счет увеличения параметра D_m . Однако включение терапии бевацизумабом приводит не только к исчезновению отека, но и к уменьшению размера опухоли (рисунок 9.10B*).

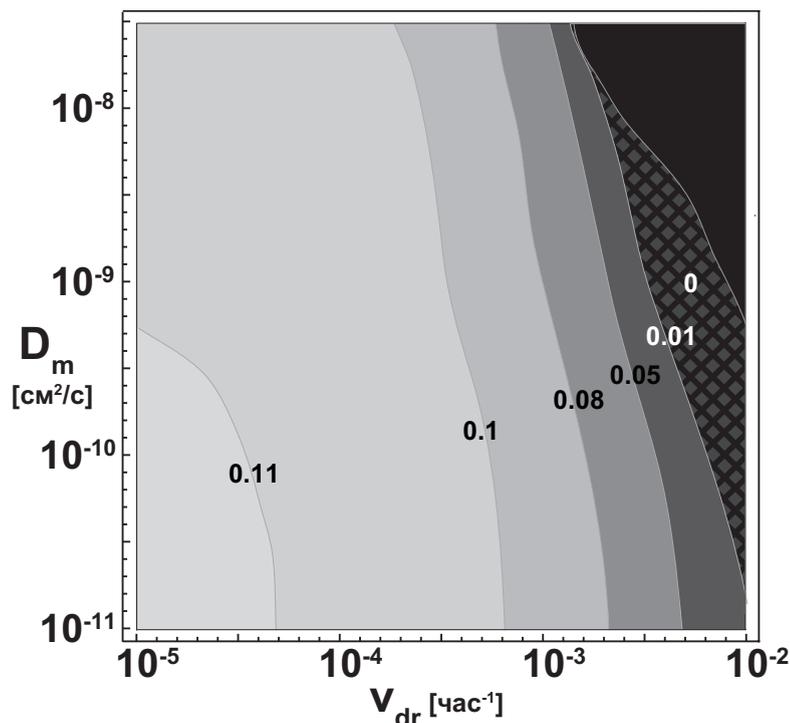


Рис. 9.8: Стационарная скорость роста опухоли (в мм в неделю) в случае анти-ангиогенной терапии бевацизумабом в зависимости от параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости D_m и ее оттока из ткани в кровеносную сеть v_{dr} . Чёрным цветом обозначена область параметров, при которых опухоль не росла до проведения терапии, штриховкой — область параметров, при которых рост опухоли в результате терапии сменился на уменьшение ее размера.

На рисунке 9.11 показано распределение параметров для случая остановки опухолевого роста, который реализуется при $D_m = 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$, $v_{dr} = 10^{-2} \text{ час}^{-1}$ — точка С на рисунке 9.7. Примечательно, что в этом случае доля интерстициальной жидкости внутри опухоли не достигает 100%. Это означает, что внутри опухоли остаются нормальные клетки и часть лимфатической системы, через которую и происходит отток жидкости. Это компенсирует рост опухоли за счет деления злокачественных клеток, так что скорость конвекции на границе опухоли равна нулю.

9.2.3 Обсуждение результатов

Рассмотренная в данной работе модель является одной из немногих, в которых учитывается динамика интерстициальной жидкости при опухолевом росте как в перитуморальной области, так и в некротической зоне. В связи с тем, что отток межклеточной жидкости происходит через лимфатическую систему, практически полностью расположенную вне опухоли, учет ее транспорта из опухоли в нормальную

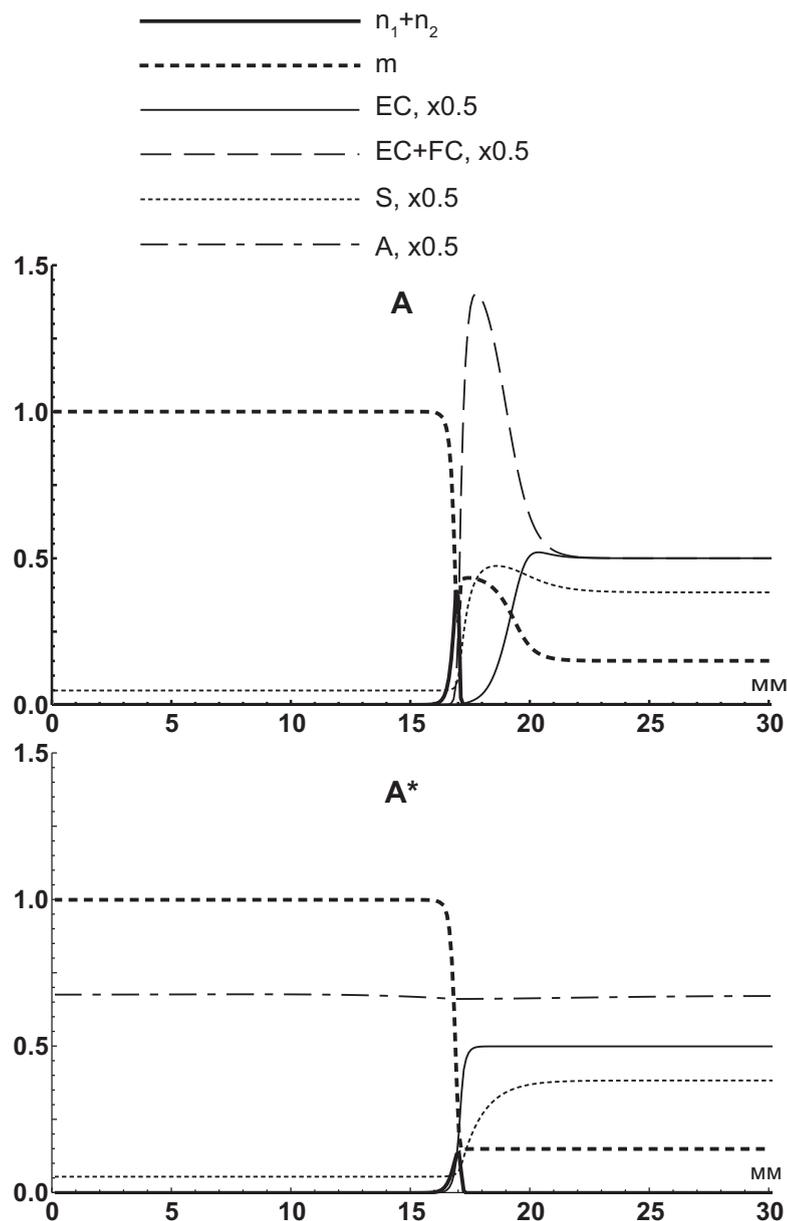


Рис. 9.9: Профили плотностей опухолевых клеток n_1+n_2 , интерстициальной жидкости m , поверхности нормальной капиллярной сети EC , суммарной капиллярной сети $EC+FC$, концентраций глюкозы S и бевацизумаба A при достижении опухоли радиуса 17 мм при значениях параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости $D_m = 10^{-10} \text{ см}^2/\text{с}$ и ее оттока из ткани в кровеносную сеть $v_{dr} = 4.6 \cdot 10^{-3} \text{ час}^{-1}$, в отсутствие терапии и в случае антиангиогенной терапии бевацизумабом (точки A и A* на рисунке 9.7).

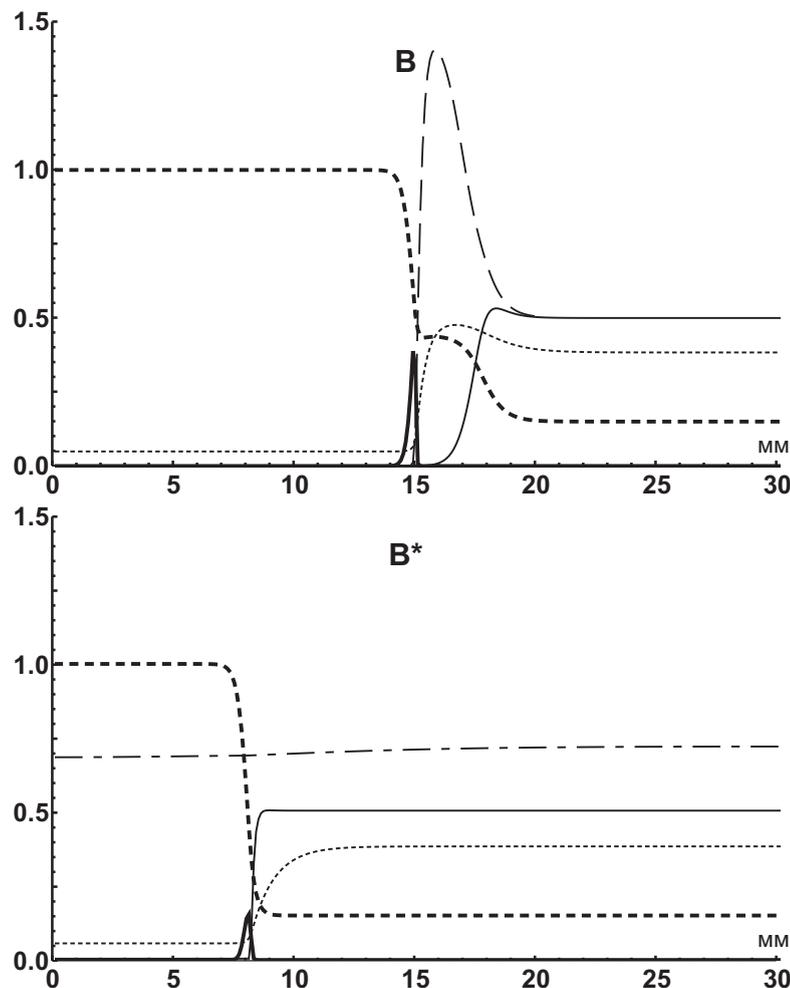


Рис. 9.10: Профили плотностей опухолевых клеток $n_1 + n_2$, интерстициальной жидкости m , поверхности нормальной капиллярной сети EC , суммарной капиллярной сети $EC + FC$, концентраций глюкозы S и бевацизумаба A при достижении опухоли радиуса 17 мм при значениях параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости $D_m = 10^{-9} \text{ см}^2/\text{с}$ и ее оттока из ткани в кровеносную сеть $v_{dr} = 6 * 10^{-3} \text{ час}^{-1}$, в отсутствие терапии и в случае антиангиогенной терапии бевацизумабом (точки В и В* на рисунке 9.7). Маркировка переменных совпадает с представленной на рисунке 9.9.

ткань становится ключевой проблемой. Использование гидродинамического описания этого процесса при математическом моделировании роста опухоли представляется нам в настоящее время тупиковым направлением. Несмотря на то, что существуют экспериментальные методы измерения градиентов давления внутри тканей, их абсолютные величины малы, а количество факторов, определяющих гидродинамику интерстициальной жидкости, слишком велико. Это гидростатическое и онкотическое давления в капиллярной сети и ткани, вязкие свойства жидкости, упругие свойства и пористость опухолевой и нормальной ткани, а также наличие/отсутствие у нее жесткой границы или дополнительного внешнего давления. При этом значение этих факторов не только существенно зависит от типа опухоли и ткани, в которой

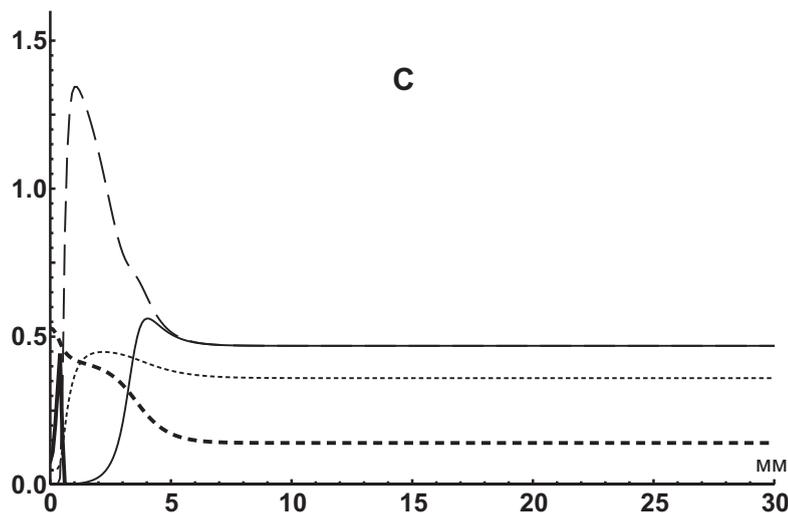


Рис. 9.11: Профили плотностей опухолевых клеток $n_1 + n_2$, интерстициальной жидкости m , поверхности нормальной капиллярной сети EC , суммарной капиллярной сети $EC + FC$ и концентраций глюкозы S для случая стационарной опухоли при значениях параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости $D_m = 10^{-8} \text{ см}^2/\text{с}$ и ее оттока из ткани в кровеносную сеть $v_{dr} = 10^{-2} \text{ час}^{-1}$, в отсутствие терапии (точка C на рисунке 9.7). Маркировка переменных совпадает с представленной на рисунке 9.9.

она растет, но также может сильно различаться у каждого человека. В этой связи использование диффузного приближения с единственным параметром для описания транспорта жидкости выглядит более перспективным. Однако не стоит забывать, что значение этой константы не может быть измерено в эксперименте, а значит ее необходимо варьировать при численном исследовании модели.

Несмотря на это упрощение, учет динамики интерстициальной жидкости позволяет описать два экспериментально наблюдаемых факта. Первым фактом является существование отека в тканях, окружающих растущую опухоль, и его исчезновение при антиангиогенной терапии, в частности монотерапии бевацизумабом [37]. Блокирование ангиогенеза бевацизумабом приводит как к существенному падению плотности васкулярной сети в перитуморальной области, так и к созреванию ангиогенных капилляров, приводящему их к нормальному состоянию, в котором фильтрация жидкости из кровеносной системы уменьшается в разы. Таким образом антиангиогенная терапия восстанавливает баланс притока жидкости через кровеносную систему и оттока через лимфатическую систему в перитуморальной области, где максимально проявляется неоваскуляризация. При этом транспорт интерстициальной жидкости в ткани для описания исчезновения опухолиассоциированного отека фактически не важен.

Второй примечательный экспериментальный факт, который может быть описан в

рамках представленного подхода, состоит в существенном уменьшении размера опухоли в случае комбинированной неoadьювантной противоопухолевой терапии, использующей как химиотерапевтические препараты, так и бевацизумаб [35]. Существенное уменьшение объема опухоли происходит за счет уменьшения объема некротизированной ткани, которая в основном состоит из жидкости. Это может быть как некроз на границе опухоли, образованный в результате действия химиотерапии, так и некроз в центральной области, появляющийся в процессе опухолевого роста. В данном случае транспорт межклеточной жидкости в ткани будет играть ключевую роль, так как ее отток происходит через лимфатическую систему, расположенную в нормальной ткани, окружающей опухоль. Адекватное описание уменьшения объема опухоли в модели возможно благодаря учету конвективных потоков в ткани, обеспечивающих поджатие нормальной ткани и микроциркуляторной сети в освободившееся пространство. В данной работе была рассмотрена только монотерапия бевацизумабом, однако даже в этом случае наблюдались режимы уменьшения размера опухоли. Это происходило в случае большого оттока интерстициальной жидкости через лимфатическую систему и высокой скорости ее транспорта из центральной некротической зоны в перитуморальную область. В дальнейшем мы собираемся добавить в модель химиотерапию и полностью воспроизвести и исследовать комбинированную неoadьювантную терапию с бевацизумабом.

Еще одним, дополнительным достоинством учета динамики интерстициальной жидкости в модели роста и терапии опухоли является возможность более точного описания транспорта химических веществ в ткани, так как транспорт метаболитов, ключевых медиаторов и фармакологических препаратов в ткани осуществляется посредством диффузии, а изменение доли межклеточной жидкости приводит к изменению их коэффициентов диффузии. В наших последующих работах мы собираемся учесть эту зависимость.

Литература

- [1] Trachette L Jackson and Helen M Byrne. A mathematical model to study the effects of drug resistance and vasculature on the response of solid tumors to chemotherapy. *Mathematical biosciences*, 164(1):17–38, 2000.
- [2] Sébastien Benzekry, Guillemette Chapuisat, Joseph Ciccolini, Alice Erlinger, and Florence Hubert. A new mathematical model for optimizing the combination between antiangiogenic and cytotoxic drugs in oncology. *Comptes Rendus Mathématique*, 350(1):23–28, 2012.
- [3] Rachel Grossman, Harry Brastianos, Jaishri O Blakeley, Antonella Mangraviti, Bachchu Lal, Patti Zadnik, Lee Hwang, Robert T Wicks, Rory C Goodwin, Henry Brem, et al. Combination of anti-vegf therapy and temozolomide in two experimental human glioma models. *Journal of neuro-oncology*, 116(1):59–65, 2014.
- [4] Ardith W El-Kareh and Timothy W Secomb. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance. *Neoplasia*, 6(2):117–127, 2004.
- [5] Yasunari Miyagi, Keiichi Fujiwara, Junzo Kigawa, Hiroaki Itamochi, Shoji Nagao, Eriko Aotani, Naoki Terakawa, and Ichiro Kohno. Intraperitoneal carboplatin infusion may be a pharmacologically more reasonable route than intravenous administration as a systemic chemotherapy. a comparative pharmacokinetic analysis of platinum using a new mathematical model after intraperitoneal vs. intravenous infusion of carboplatin—a sankai gynecology study group (sgsg) study. *Gynecologic oncology*, 99(3):591–596, 2005.
- [6] MJ Lind. Principles of cytotoxic chemotherapy. *Medicine*, 36(1):19–23, 2008.
- [7] Pippa G Corrie. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects. *Medicine*, 36(1):24–28, 2008.
- [8] Jie Chen, Bing Liu, Jiayi Yuan, Jie Yang, Jingjie Zhang, Yu An, Lu Tie, Yan Pan, and Xuejun Li. Atorvastatin reduces vascular endothelial growth factor (vegf)

- expression in human non-small cell lung carcinomas (nsccls) via inhibition of reactive oxygen species (ros) production. *Molecular oncology*, 6(1):62–72, 2012.
- [9] Andrey V Kolobov, Vladimir V Gubernov, and Maxim B Kuznetsov. The study of antitumor efficacy of bevacizumab antiangiogenic therapy using a mathematical model. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*, 30(5):289–297, 2015.
- [10] Yoo C Kim, Hans E Grossniklaus, Henry F Edelhauser, and Mark R Prausnitz. Intrastromal delivery of bevacizumab using microneedles to treat corneal neovascularization. *Investigative ophthalmology & visual science*, 55(11):7376–7386, 2014.
- [11] Sarah Payne and DAVID Miles. *Mechanisms of anticancer drugs*. CRC press, 2008.
- [12] A Giese, R Bjerkvig, ME Berens, and M Westphal. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *Journal of clinical oncology*, 21(8):1624–1636, 2003.
- [13] J Rodney Levick. *An introduction to cardiovascular physiology*. Butterworth-Heinemann, 2013.
- [14] JMPC Holash, PC Maisonpierre, D Compton, P Boland, CR Alexander, D Zagzag, GD Yancopoulos, and SJ Wiegand. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and vegf. *Science*, 284(5422):1994–1998, 1999.
- [15] А. Гусев и А. Полежаев. Эволюция клеточной популяции при наличии максимальной допустимой суммарной плотности клеток. *Краткие сообщения по физике ФИАН*, 11-12:85–90, 1997.
- [16] Robert F Schmidt and Gerhard Thews. *Human physiology*. Springer, 1983.
- [17] И. Б. Петров и А. И. Лобанов. *Лекции по вычислительной математике*. Интернет-Ун-т информ. технологий, 2006.
- [18] Jay P Boris and David L Book. Flux-corrected transport. i. shasta, a fluid transport algorithm that works. *Journal of computational physics*, 11(1):38–69, 1973.
- [19] ON Pyaskovskaya, DL Kolesnik, AV Kolobov, SI Vovyanko, and GI Solyanik. Analysis of growth kinetics and proliferative heterogeneity of lewis lung carcinoma cells growing as unfed culture. *Exp. Oncol*, 30(4):269–275, 2008.
- [20] Mohamad G Ghosn, Valery V Tuchin, and Kirill V Larin. Depth-resolved monitoring of glucose diffusion in tissues by using optical coherence tomography. *Optics letters*, 31(15):2314–2316, 2006.

- [21] Jens M Kelm, Carlota Diaz Sanchez-Bustamante, Elisabeth Ehler, Simon P Hoerstrup, Valentin Djonov, Lars Ittner, and Martin Fussenegger. Vegf profiling and angiogenesis in human microtissues. *Journal of biotechnology*, 118(2):213–229, 2005.
- [22] K Jin Kim, Bing Li, Jane Winer, Mark Armanini, Nancy Gillett, Heidi S Phillips, and Napoleone Ferrara. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. 1993.
- [23] Johannes Kleinheinz, Susanne Jung, Kai Wermker, Carsten Fischer, and Ulrich Joos. Release kinetics of vegf165 from a collagen matrix and structural matrix changes in a circulation model. *Head & face medicine*, 6(1):17, 2010.
- [24] Nicholas Papadopoulos, Joel Martin, Qin Ruan, Ashique Rafique, Michael P Rosconi, Ergang Shi, Erica A Pyles, George D Yancopoulos, Neil Stahl, and Stanley J Wiegand. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (vegf) and related ligands by vegf trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 15(2):171–185, 2012.
- [25] Florian Milde, Michael Bergdorf, and Petros Koumoutsakos. A hybrid model for three-dimensional simulations of sprouting angiogenesis. *Biophysical journal*, 95(7):3146–3160, 2008.
- [26] Genentech Inc. Avastin full prescribing information, 2015. URL <http://www.genetech.com/download/pdf/avastinprescribing.pdf>.
- [27] Sail Urien and François Lokiec. Population pharmacokinetics of total and unbound plasma cisplatin in adult patients. *British journal of clinical pharmacology*, 57(6):756–763, 2004.
- [28] Toru Sugiyama, Mika Mizuno, Yoichi Aoki, Manabu Sakurai, Tadaaki Nishikawa, Eisuke Ueda, Kosei Tajima, and Nobuhiro Takeshima. A single-arm study evaluating bevacizumab, cisplatin, and paclitaxel followed by single-agent bevacizumab in japanese patients with advanced cervical cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2016.
- [29] Haiyong Wang, Hui Zhu, Li Kong, and Jinming Yu. Efficacy of cisplatin/pemetrexed with bevacizumab to treat advanced lung adenocarcinoma with different drive genes: case report and literature review. *OncoTargets and therapy*, 9:4639, 2016.
- [30] Domenico Galetta, Salvatore Pisconti, Saverio Cinieri, Giovanni Luigi Pappagallo, Vittorio Gebbia, Nicola Borsellino, Evaristo Maiello, Antonio Rinaldi, Michele Montrone, Pietro Rizzo, et al. Induction pemetrexed and cisplatin followed

- by maintenance pemetrexed versus carboplatin plus paclitaxel plus bevacizumab followed by maintenance bevacizumab: A quality of life-oriented randomized phase iii study in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (eracle). *Clinical lung cancer*, 12(6):402–406, 2011.
- [31] Weibei Dou, Su Ruan, Yanping Chen, Daniel Bloyet, and Jean-Marc Constans. A framework of fuzzy information fusion for the segmentation of brain tumor tissues on mr images. *Image and vision Computing*, 25(2):164–171, 2007.
- [32] Deborah T Blumenthal, Mary Grace H Parreño, Julia Batten, and Marc C Chamberlain. Management of malignant gliomas during pregnancy. *Cancer*, 113(12):3349–3354, 2008.
- [33] Johan Pallud, Emmanuel Mandonnet, Christophe Deroulers, Denys Fontaine, Mathilde Badoual, Laurent Capelle, Frédérique Guillet-May, Philippe Page, Philippe Peruzzi, Emmanuel Jouanneau, et al. Pregnancy increases the growth rates of world health organization grade ii gliomas. *Annals of neurology*, 67(3):398–404, 2010.
- [34] Rakesh K Jain, Emmanuelle Di Tomaso, Dan G Duda, Jay S Loeffler, A Gregory Sorensen, and Tracy T Batchelor. Angiogenesis in brain tumours. *Nature Reviews Neuroscience*, 8(8):610–622, 2007.
- [35] TM Pocock, RR Foster, and DO Bates. Evidence of a role for trpc channels in vegf-mediated increased vascular permeability in vivo. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 286(3):H1015–H1026, 2004.
- [36] M Badoual, C Gerin, C Deroulers, B Grammaticos, J-F Llitjos, C Oppenheim, P Varlet, and J Pallud. Oedema-based model for diffuse low-grade gliomas: application to clinical cases under radiotherapy. *Cell proliferation*, 47(4):369–380, 2014.
- [37] Rakesh K Jain, Ricky T Tong, and Lance L Munn. Effect of vascular normalization by antiangiogenic therapy on interstitial hypertension, peritumor edema, and lymphatic metastasis: insights from a mathematical model. *Cancer research*, 67(6):2729–2735, 2007.
- [38] Andrea Hawkins-Daarud, Russell C Rockne, Alexander RA Anderson, and Kristin R Swanson. Modeling tumor-associated edema in gliomas during anti-angiogenic therapy and its impact on imageable tumor. *Frontiers in oncology*, 3:66, 2013.
- [39] Gunter von Minckwitz, Holger Eidtmann, Mahdi Rezai, Peter A Fasching, Hans Tesch, Holm Eggemann, Iris Schrader, Kornelia Kittel, Claus Hanusch, Rolf Kreienberg, et al. Neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab for her2-negative breast cancer. *New England Journal of Medicine*, 366(4):299–309, 2012.

- [40] R Rockne, JK Rockhill, M Mrugala, AM Spence, I Kalet, K Hendrickson, A Lai, T Cloughesy, EC Alvord Jr, and KR Swanson. Predicting the efficacy of radiotherapy in individual glioblastoma patients in vivo: a mathematical modeling approach. *Physics in medicine and biology*, 55(12):3271, 2010.

Задача 10

На основе данных, полученных при расчете изменений течения крови в микроциркуляторной сети в результате опухолевого ангиогенеза, в математическую модель роста опухоли с учетом ангиогенеза будет включен еще один метаболит — кислород. С помощью полученной модели будет проведено исследование различий в энергетическом балансе нормальной и злокачественной ткани.

10.1 Модель роста опухоли с учетом двух ключевых метаболитов

Моделирование роста опухоли с учетом ангиогенеза сопряжено с определенными трудностями. Одна из них — это адекватное описание динамики питательных веществ и их влияния на развитие опухоли. Хорошо известно, что активно делящиеся опухолевые клетки, так же, как и пролиферирующие одноклеточные организмы, в основном используют для построения органических молекул глюкозу, при этом получая большую часть энергии с помощью гликолиза, тем самым сильно снижая потребление кислорода даже при значительных его концентрациях. Такое поведение пролиферирующих клеток происходит несмотря на то, что с точки зрения потребления глюкозы более выгодным является окислительное фосфорилирование с использованием кислорода — с ним клетка получает 36 моль АТФ при потреблении 1 моль глюкозы, а в случае гликолиза — 2 моль АТФ на 1 моль глюкозы. Это явление называется аэробным гликолизом, а применительно именно к онкологии — эффектом Варбурга [1]. При недостатке питательных веществ клетки перестают делиться и переходят на окислительное фосфорилирование. Это наводит на мысль о необходимости учета при моделировании опухолевой прогрессии двух ключевых метаболитов, физические и химические свойства которых сильно отличаются. Однако на сегодняшний момент модели роста опухоли в основном строятся либо вообще без учета метаболитов в явном виде [2], либо с учетом динамики только кислорода

[3, 4], либо в них рассматривается некий объединенный метаболит [5]. Учет особенностей метаболизма опухолевых клеток моделируется крайне редко [6] и носит скорее методологический характер.

Другой трудностью моделирования роста опухоли с учетом ангиогенеза является проблема учета разномасштабных процессов. Диаметр капилляра составляет 5-10 микрон, расстояние между капиллярами – 100-200 микрон, а размер опухоли может достигать десятков сантиметров, то есть разница масштабов в объектах моделирования составляет 4-5 порядков. Дискретные модели симулируют опухолевую прогрессию на микроуровне, рассматривая взаимодействия отдельных клеток друг с другом и с их окружением [7, 8]. Модели такого типа могут дать хороший иллюстративный результат, но требуют практически неосуществимых объемов вычислений при рассмотрении крупномасштабной системы и одновременном учете множества факторов. При непрерывном моделировании опухоль и ее окружение описываются с помощью переменных, имеющих значение плотностей и концентраций [9, 10], что крайне облегчает вычисления, но необходимость работы с переменными исключительно такого типа накладывает определенные трудности, наибольшая из которых – описание транспортных процессов питательных веществ в капиллярной сети. Для решения этой проблемы мы сопрягли модель роста опухоли с отдельной моделью микроциркуляторной сети.

Начальным этапом сопряжения моделей является установление зависимости притока различных веществ в ткань от плотности поверхности капиллярной сети, которая выступает в качестве переменной в модели опухолевой прогрессии. Этот вопрос достаточно тривиален для веществ, чья концентрация в артериальном и венозном концах микроциркуляторной сети практически не меняется – например, для глюкозы эти различия не превышают 10-12%. В этом случае приток вещества линейно зависит от площади поверхности микроциркуляторной сети. Если же концентрация вещества внутри капиллярной сети падает в разы, как это имеет место для кислорода, то приток такого вещества в ткань пропорционален кровотоку через эту сеть и возникает необходимость связать изменение плотности сети и кровотока. При этом сосудистая сеть, образованная в результате опухолевого ангиогенеза, имеет нерегулярную структуру с большим числом тупиковых капилляров, а сами новообразованные капилляры короче и имеют больший диаметр и пониженное кровяное наполнение по сравнению с предсуществующими капиллярами [11]. В дальнейшем планируется также учесть нелокальное влияние изменения структуры микроциркуляторной сети, а значит, и тока крови в ней, на рост опухоли и получить мультимасштабную модель опухолевой прогрессии путем сопряжения двух моделей в пространстве и времени.

10.1.1 Модель

Используемая модель схожа с рассмотренной в задаче 9, тем не менее, имеет ряд важных отличий, большинство из которых связаны с введением в явном виде второго метаболита. Переменными модели являются плотности клеток опухоли: пролиферирующих $n_1(x, t)$ и мигрирующих $n_2(x, t)$, нормальных клеток организма $h(x, t)$ и некроза $m(x, t)$, плотности поверхности капиллярных сетей: предсуществующей нормальной сети организма $EC(x, t)$ и образованной в результате опухолевого ангиогенеза $FC(x, t)$, а также концентрации кислорода $O_2(x, t)$, глюкозы $S(x, t)$, фактора роста эндотелия сосудов $V(x, t)$ и антиангиогенного препарата бевацизумаба $A(x, t)$. Взаимосвязь переменных изображена на рисунке 10.1, в котором схематично отражены изменения в результате включения в модель кислорода.

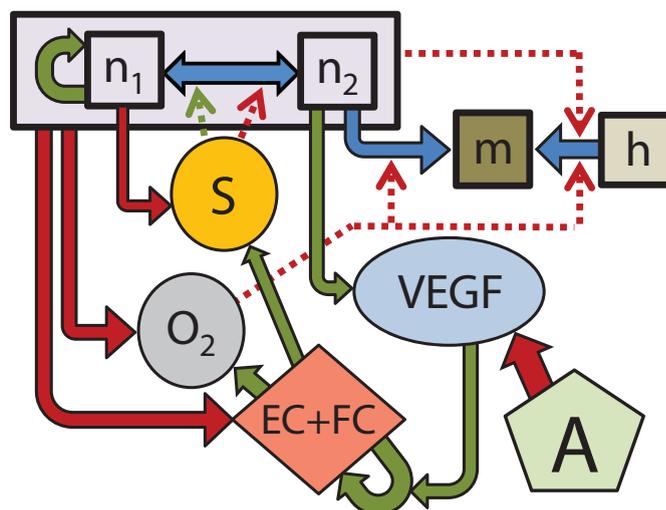


Рис. 10.1: Блок-схема модели с двумя ключевыми метаболитами. n_1 , n_2 – пролиферирующие и мигрирующие клетки опухоли соответственно, h – нормальные клетки организма, m – некроз, S – глюкоза, O_2 – кислород, $VEGF$ – фактор роста эндотелия сосудов, EC – плотность предсуществующей сосудистой сети, FC – плотность ангиогенной сосудистой сети, A – антиангиогенный препарат. Зелеными стрелками показаны стимулирующие связи, красными – ингибирующие, синими – клеточные переходы.

В каждый момент времени каждая живая опухолевая клетка либо делится со скоростью B , либо мигрирует с коэффициентом диффузии D_n , что отражает известный принцип дихотомии миграции и пролиферации клеток опухоли [12]. Интенсивности переходов из одного состояния в другое $P_1(S)$, $P_2(S)$ зависят от концентрации глюкозы как основного пластического субстрата, необходимого для клеточного деления. Вид этих функций совпадает с описанными в 9. Мы предполагаем, что при нехватке глюкозы в качестве энергетического субстрата для клеток могут выступать и другие вещества, не рассматриваемые в модели, например жиры, аминокислоты, белки, в том числе получаемые в процессе гетерофагии остатков мертвых клеток,

поэтому именно кислород является критическим веществом для выживания клеток. При недостатке кислорода, который определяется параметрами $O_{2,crit,n}$ и $O_{2,crit,h}$, мигрирующие клетки опухоли и нормальные клетки организма гибнут со скоростями $d_n(O_2)$ и $d_h(O_2)$ соответственно. Также в модели рассматривается гибель нормальных клеток организма из-за воздействия лизирующих факторов, выделяемых клетками опухоли со скоростью $H(n_1 + n_2)$, где H — параметр лизиса. Все гибнущие клетки переходят в некроз, плотность которого может уменьшаться за счёт оттока через лимфатические сосуды организма. В модели нет отдельной переменной для описания лимфатической системы, и ввиду слабой изученности явлений оттока опухолиассоциированного отека и лимфангиогенеза, выбор вида соответствующего члена модели является достаточно произвольным. В данной работе мы предполагаем, что плотность лимфатических сосудов пропорциональна плотности нормальных капилляров организма, поэтому скорость оттока некротизированной ткани имеет вид $v_{dr}EC$, где v_{dr} — параметр оттока. Мы рассматриваем плотную несжимаемую ткань, поэтому уменьшение объема некротизированной ткани, как и пролиферация и миграция опухолевых клеток, вносят вклад в значение поля скорости конвективного потока $I(r, t)$. Таким образом, уравнения для плотностей опухолевых клеток и некроза выглядят так:

$$\begin{aligned}\frac{\partial n_1}{\partial t} &= Bn_1 - P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2 - \nabla(In_1), \\ \frac{\partial n_2}{\partial t} &= D_n\Delta n_2 + P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2 - d_n(O_2)n_2 - \nabla(In_2) \\ \frac{\partial m}{\partial t} &= d_n(O_2)n_2 + d_h(O_2)h + H(n_1 + n_2)h - v_{dr}EC \cdot m - \nabla(Im), \\ \frac{\partial h}{\partial t} &= -d_h(O_2)h - H(n_1 + n_2)h - \nabla(Ih),\end{aligned}\tag{10.1}$$

$$\text{где } P_1(S) = k_1 \exp(-k_2 S), \quad P_2(S) = \frac{1}{2}k_3(1 - \tanh[\epsilon(S_{n,crit} - S)]),$$

$$d_n(O_2) = \frac{1}{2}d_{n,0}(1 + \tanh[\epsilon_n(O_{2,crit,n} - O_2)]),$$

$$d_h(O_2) = \frac{1}{2}d_{h,0}(1 + \tanh[\epsilon_h(2O_{2,crit,h} - O_2)]),$$

$$n_1 + n_2 + m + h = 1, \quad \nabla I = Bn_1 - v_{dr}EC \cdot m + D_n\Delta n_2.$$

Уравнения для плотностей поверхности капилляров имеют следующий вид:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial EC}{\partial t} &= -[l(n_1 + n_2) + l_m m]EC + v_{mat}FC \cdot \exp\left(\frac{-V}{V_{norm}}\right) - \nabla(\text{elast} \cdot I \cdot EC), \\
\frac{\partial FC}{\partial t} &= D_{FC}\Delta FC + \frac{R \cdot \theta(S - S_{FC,crit})V}{V + V^*}(EC + FC)\left(1 - \frac{EC + FC}{EFC_{max}}\right) \\
&\quad - [l(n_1 + n_2) + l_m m]EC - v_{mat}FC \cdot \exp\left(\frac{-V}{V_{norm}}\right) - \nabla(\text{elast} \cdot I \cdot FC).
\end{aligned} \tag{10.2}$$

В данной работе в явном виде не учитывается деградация капилляров в результате воздействия химических факторов, но отмечено, что капилляры разрушаются не только при контакте с живыми опухолевыми клетками со скоростью l , но также и при контакте с некрозом – со скоростью l_m . Скорость ангиогенеза стремится к значению R при больших концентрациях VEGF, малой плотности сосудистой сети и достаточной концентрации глюкозы, при этом капиллярная система может уплотняться до значения EFC_{max} . Диффузия новообразованных капилляров характеризует неупорядоченность опухолевой микроциркуляторной сети, которая, однако, способна со временем «созреть», то есть с точки зрения модели становится неотличимой от предсуществующей [13]. Так как VEGF препятствует процессу созревания новообразованных капилляров, то мы считаем, что в отсутствие VEGF ангиогенные капилляры могут созреть с максимальной скоростью v_{mat} . Скорость этого процесса сильно замедляется при концентрациях VEGF, значительно превышающих V_{norm} . Стоит отметить, что с помощью члена созревания капилляров в модели неявно учтен лимфангиогенез. Капиллярная сеть, как и клетки, может смещаться в ткани вследствие возникающих в ней напряжений, но мы считаем, что скорость её движения вследствие её связности с другими участками микроциркуляторной сети значительно меньше, что описывается параметром elast .

Уравнения, описывающие баланс глюкозы и кислорода, выглядят так:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial S}{\partial t} &= D_S \Delta S - [q_{S,n_1} n_1 + q_{S,n_2}(O_2) n_2 + q_{S,h}(O_2) h] \frac{S}{S + S^*} \\
&\quad + [Q_{S,EC} EC + Q_{S,FC} FC] (S_{blood} - S), \\
\frac{\partial O_2}{\partial t} &= D_{O_2} \Delta O_2 - [q_{O_2,n_1} n_1 + q_{O_2,n_2} n_2 + q_{O_2,h} h] \frac{O_2}{O_2 + O_2^*} \\
&\quad + Q_{O_2,norm} \cdot Q_{O_2,ic}(EC + FC) \cdot Q_{O_2,c-t}(O_2),
\end{aligned} \tag{10.3}$$

$$\text{где } q_{S,h}(O_2) = r_h q_{O_2,h} \frac{O_2}{O_2 + O_2^*}, \quad q_{S,n_2}(O_2) = r_{n_2} q_{O_2,n_2} \frac{O_2}{O_2 + O_2^*}.$$

Здесь D_S – коэффициент диффузии глюкозы в ткани. Скорости потребления веществ клетками обозначены буквой q с соответствующими индексами, при этом скорость потребления глюкозы значительно выше у пролиферирующих клеток, проявляющих аэробный гликолиз. Коэффициенты r_h и r_{n_2} характеризуют роль гликолиза относительно окислительного фосфорилирования в получении энергии нормальными клетками организма и мигрирующими клетками опухоли – чем он выше, тем больше роль гликолиза. Формулы для притока глюкозы и кислорода значительно отличаются друг от друга. Как было указано выше, концентрация глюкозы в артериальной и венозной крови изменяется слабо, поэтому мы считаем при моделировании постоянным уровень глюкозы в крови S_{blood} и полагаем, что её приток в ткань линейно пропорционален площади поверхности капилляров. Поступление глюкозы из капилляров двух типов происходит за счёт диффузии через поры капиллярных стенок [14] и характеризуется параметрами $Q_{S,EC}$ и $Q_{S,FC}$ – ангиогенные капилляры пропускают больше глюкозы вследствие наличия в их стенках более крупных отверстий, но эта разница не так велика, как для макромолекул VEGF и бевацизумаба. Приток кислорода в отсутствие опухоли равен $Q_{O_2,norm}$, он, как и приток глюкозы, зависит от уровня вещества в ткани, но эта зависимость нелинейна. При нормальных условиях почти весь кислород в крови находится в связанном состоянии с гемоглобином [15]. Зависимость равновесного насыщения гемоглобина кислородом от его парциального давления в крови известна как «кривая диссоциации оксигемоглобина», она хорошо фитируется уравнением Хилла [16]: $S_{O_2} = (P_{O_2}/P_{50})^n / [1 + (P_{O_2}/P_{50})^n]$, где коэффициент Хилла $n = 2.7$, а P_{50} , то есть давление кислорода P_{O_2} , при котором насыщение гемоглобина S_{O_2} равно 50%, мы оценили в 27 мм рт. ст. Мы считаем, что практически весь освобождённый от связи с гемоглобином кислород поступает в ткань, и при этом различие в пористости сосудов практически не играет роли,

так как кислород является жирорастворимым веществом и диффундирует напрямую через стенку капилляров [17]. Поэтому поступление кислорода в кровь пропорционально разности насыщений гемоглобина кислородом в артерии, то есть при давлении кислорода 100 мм рт. ст., и при тканевом уровне, что и описывается при расчётах функцией $Q_{O_2,c-t}(O_2)$. Поступление кислорода в ткань зависит от величины потока крови через её капилляры, который, в свою очередь, зависит от плотности сосудистой сети. Эта зависимость $Q_{O_2,ic}(EC + FC)$ получена в результате отдельного исследования по микромоделированию капиллярной сети, процесс ее получения подробно описан в 10.3.1.

Уравнения, описывающие баланс фактора роста эндотелия сосудов VEGF, бевацизумаба, и соответственно антиангиогенную терапию, не отличаются от используемых в 9 и имеют следующий вид:

$$\begin{aligned}\frac{\partial V}{\partial t} &= D_V \Delta V + p_V n_2 - \omega_V V (EC + FC) - d_V V - (k_A A_n) AV, \\ \frac{\partial A}{\partial t} &= D_A \Delta A + [P_{A,EC} EC + P_{A,FC} FC](A_{blood} - A) - (k_A V_n) AV, \\ \frac{\partial A_{blood}}{\partial t} &= F_{A,iv} - d_A A_{blood}.\end{aligned}\tag{10.4}$$

10.1.2 Результаты

Мы решали систему уравнений 10.1-10.4 в одномерной плоской области размером $L = 4$ см. В начальный момент времени $t = 0$ во всей области предполагалось, что $n_2(x, 0) = m(x, 0) = 0$, $S(x, 0) = S_0$, $O_2(x, 0) = O_{2,0}$, $V(x, 0) = 0$, $FC(x, 0) = 0$, $V(x, 0) = 0$ возле левой границы находится популяция делящихся клеток опухоли шириной 1 мм, а $EC(x, 0) = 1$ там, где опухолевых клеток нет, а в области, где они есть, плавно спадает к нулевому значению на левой границе. Для всех переменных на левой границе было задано граничное условие нулевого потока. На правой границе для переменных плотностей клеток и некротизированной ткани, а также переменных плотности капиллярной сети были заданы фиксированные значения, соответствующие нормальной ткани, для остальных – условие нулевого потока. Для удобства расчетов все параметры модели были обезразмерены. в качестве нормировочных были выбраны следующие значения: время – $t_n = 1$ час, длина – $L_n = 10^{-2}$ см, концентрация глюкозы и кислорода – $S_n = O_{2,n} = 1$ ммоль/мл, концентрация VEGF – $V_n = 10^{-11}$ моль/мл, концентрация бевацизумаба – $A_n = 10^{-9}$ моль/мл. Максимальная допустимая плотность клеток – $n_{max} = 10^9$ клеток/мл. За нормальную плотность поверхности капилляров взято значение $EC_n = 50$ см⁻¹ [18].

Ниже приведены результаты численного исследования для двух наборов параметров, соответствующих диффузной и компактной опухолям. После обезрамеривания параметры имеют следующие значения.

Общие параметры для обоих наборов:

$$\begin{array}{lll}
 B = 0.029, & k_1 = 0.4 [19], & k_2 = 3.56 [19], \\
 k_3 = 0, 23, & \epsilon = 1.8 [19], & S_{n,crit} = 1.95 [19], \\
 d_{n,0} = 0.05, & \epsilon_n = 10, & O_{2,crit,n} = 0.05, \\
 d_{h,0} = 0.01, & \epsilon_h = 25, & O_{2,crit,h} = 0.1, \\
 H = 0.01, & v_{mat} = 0.0025, & V_{norm} = 0.00025, \\
 S_{FC,crit} = 1.67, & V^* = 0.001, & EFC_{max} = 3, \\
 elast = 0.1, & D_{FC} = 0.00036, & S^* = 0.11 [19], \\
 Q_{S,EC} = 2, & Q_{S,FC} = 4.8, & S_{blood} = 5.56, \\
 D_S = 180 [20], & q_{O_2,n_1} = 12, & q_{O_2,n_2} = 24, \\
 q_{O_2,h} = 6, & O_2^* = 0.005 [21], & D_{O_2} = 655.2 [22], \\
 r_h = 0.17, & r_{n_2} = 0.33, & O_{2,0} = 1.5 [23], \\
 p_V = 2 [24, 25], & \omega_V = 0.23, & d_V = 0.46 [26], \\
 k_A = 1.9 * 10^{12} [27], & D_V = 21.6 [28], & Q_{A,EC} = 0.002, \\
 Q_{A,FC} = 1.23, & D_A = 7.2 [29], & d_A = 0.0014 [29];
 \end{array}$$

параметры для случая диффузной опухоли:

$$\begin{array}{lll}
 v_{dr} = 0.02, & D_n = 1.08, & l = 0.01, \\
 l_m = 0.01, & R = 0.0015, & q_{S,n_1} = 400;
 \end{array}$$

параметры для случая компактной опухоли:

$$\begin{array}{lll}
 v_{dr} = 0.03, & D_n = 0.0036, & l = 0.003, \\
 l_m = 0.001, & R = 0.0005, & q_{S,n_1} = 125.
 \end{array}$$

В основном параметры взяты либо оценены из литературы. Параметры, характеризующие проницаемость капилляров обоих типов для глюкозы и бевацизумаба, оценены аналогично тому, как это сделано в [30]. Уровень глюкозы в крови соответствует значению 1 мг/мл. Значение r_h , близкое к $1/6$, означает, что практически всю энергию нормальные клетки организма получают за счёт окислительного фосфорилирования. Параметр $Q_{O,norm}$ подобран так, чтобы в отсутствие опухолевых клеток в ткани поддерживался заданный уровень кислорода $O_{2,0}$. Начальный уровень глюкозы S_0 подобран так, чтобы в отсутствие опухоли система находилась в равновесии. Для части параметров модели, характеризующих физиологию опухоли и окружающей её нормальной ткани, отсутствуют надёжные экспериментальные данные, их

значения мы варьировали в физиологически обоснованных пределах. Численные методы решения абсолютно идентичны описанным в 9, при этом уравнение для кислорода, также как и уравнение для глюкозы, решалось в квазистационарном приближении.

На рисунке 10.2 представлены характерные распределения основных переменных модели до и во время терапии бевацизумабом для случая роста диффузной опухоли. Хорошо видно, что распределение плотностей активных клеток опухоли изменяется слабо — общее число активных клеток опухоли изменилось после начала терапии менее, чем на 20%, что коррелирует с максимальным уплотнением капиллярной сети на 20%. Высокая скорость прорастания диффузной опухоли не позволяет существенно увеличиться плотности капиллярной сети. Как и было предсказано в работе [31], скорость роста диффузной опухоли под воздействием антиангиогенной монотерапии бевацизумабом фактически не изменилась. Это происходит из-за того, что опухоль растёт в основном за счет инвазии в нормальную ткань, описываемую диффузионным членом в уравнении на n_2 , а не за счет конвекции, зависящей от пролиферации и оттока. На рисунке хорошо видно различие в глубине проникновения метаболитов внутрь опухоли — профиль глюкозы обрывается достаточно резко на границе опухоль/нормальная ткань, в то время как высокий коэффициент диффузии кислорода позволяет ему проникнуть значительно дальше. Так как доступность глюкозы определяет уровень пролиферации опухолевых клеток, то клетки n_1 расположены в основном на границе опухоли, а глубже за ними находится слой клеток n_2 , не гибнущих благодаря достаточной концентрации кислорода. Это соответствует общепринятым представлениям о структуре опухоли [32].

Существенно более интересные результаты получены для случая роста компактной опухоли, у которой клеточная подвижность D_n мала, а рост происходит за счет конвекции. Для данного типа опухолей в широком диапазоне набора параметров в отсутствие терапии существуют режимы немоного роста, при которых возможно незначительное уменьшение размера опухоли, а общее количество активных клеток опухоли может изменяться со временем в разы, как видно на рисунке 10.3. Распределение параметров модели для случая компактной опухоли в отсутствие терапии для двух моментов времени — 437-й день, точка А, и 480-й день, точка В, представлено на рисунке 10.4. Как видно из этих графиков, в момент окончания фазы роста опухоли (точка А) количество активных клеток опухоли достигает своего максимума, а внутри опухоли оказывается много капилляров, которые и обеспечивают основной приток кислорода и глюкозы. Однако эти капилляры, попадая внутрь опухоли, активно разрушаются злокачественными клетками, так что приток метаболитов падает, а капиллярная сеть на границе опухоль/нормальная ткань оказывается недостаточно плотной, чтобы возместить это падение. Клетки начинают

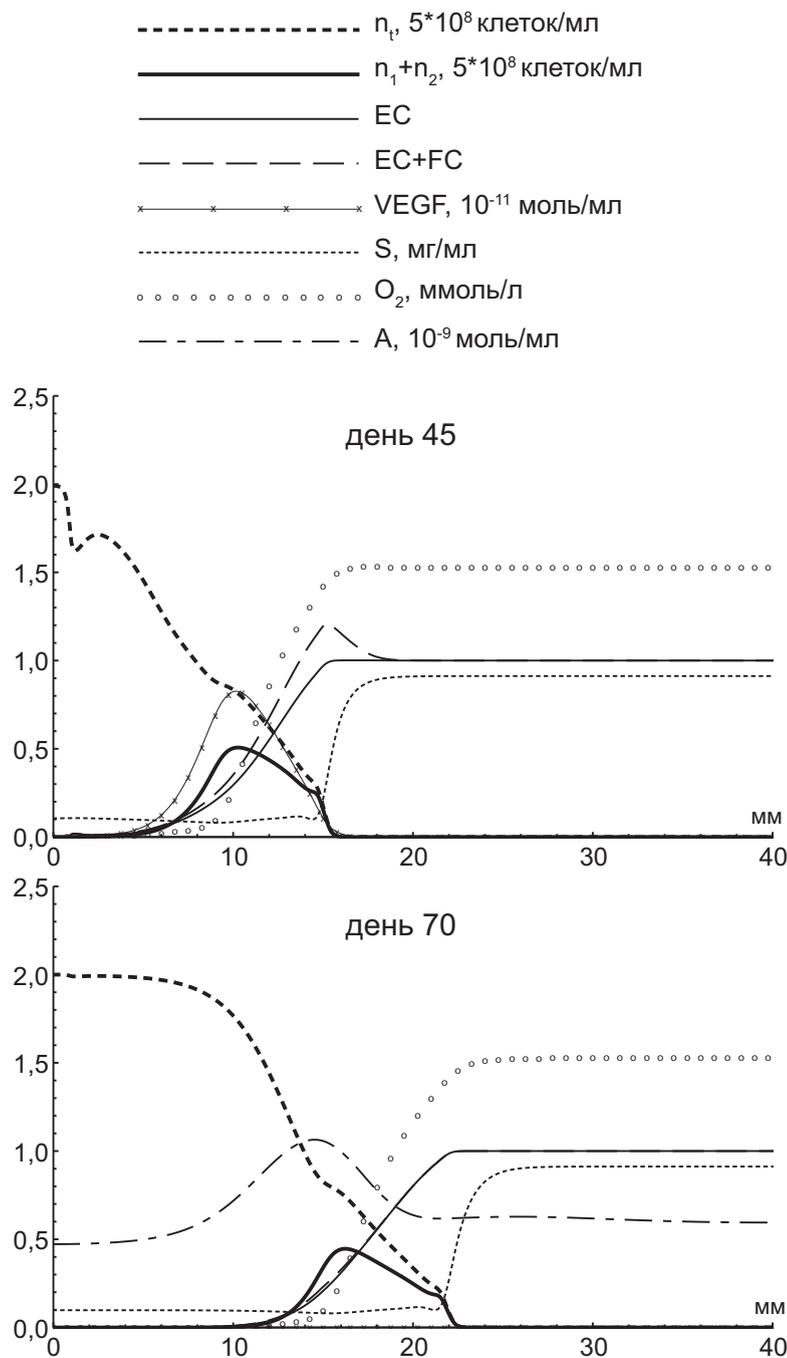


Рис. 10.2: Профили плотностей всех опухолевых клеток $n_t = n_1 + n_2 + m$, активных опухолевых клеток $n_1 + n_2$, предсуществующей капиллярной сети EC , суммарной капиллярной сети $EC + FC$, фактора роста эндотелия сосудов VEGF и концентраций глюкозы S , кислорода O_2 и бевацизумаба A в случае диффузной опухоли.

активно гибнуть, а часть некротизированной ткани успевает оттечь через лимфатическую сеть, чья плотность считается пропорциональной плотности нормальной капиллярной сети, что и обеспечивает небольшое поджимание опухоли (точка В). Далее за счет ангиогенеза плотность микроциркуляторной сети на границе опухоли/нормальная ткань увеличивается, что и обеспечивает дополнительный приток метаболитов для новой фазы роста.

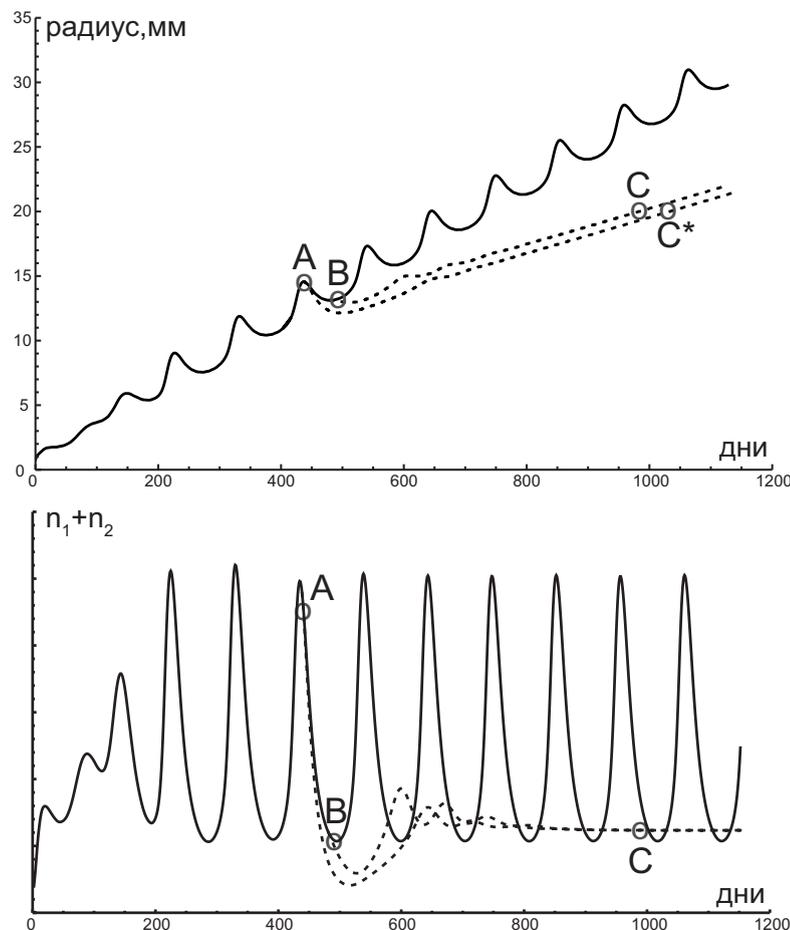


Рис. 10.3: Зависимость радиуса компактной опухоли и относительного числа её живых клеток от времени. Сплошная линия — случай без антиангиогенной терапии, пунктирные — с ней при разных моментах её начала.

Было проведено исследование эффективности терапии бевацизумабом в зависимости от момента ее начала. Как было показано, если начать терапию бевацизумабом в конце фазы роста, в точке А, то первоначальный эффект такой терапии будет существенно выше, чем в случае начала терапии в конце фазы поджимания, в точке В. В первом случае после введения бевацизумаба наблюдается поджимание опухоли на 3 миллиметра, а число её клеток падает более чем в 10 раз, тогда как во втором случае поджимание фактически отсутствует, а число активных клеток падает менее, чем в 2 раза. Во многом эти различия обусловлены тем, что терапия в момент А накладывается на фазу поджимания опухоли. Однако, как видно из рисунка 10.3, минимум

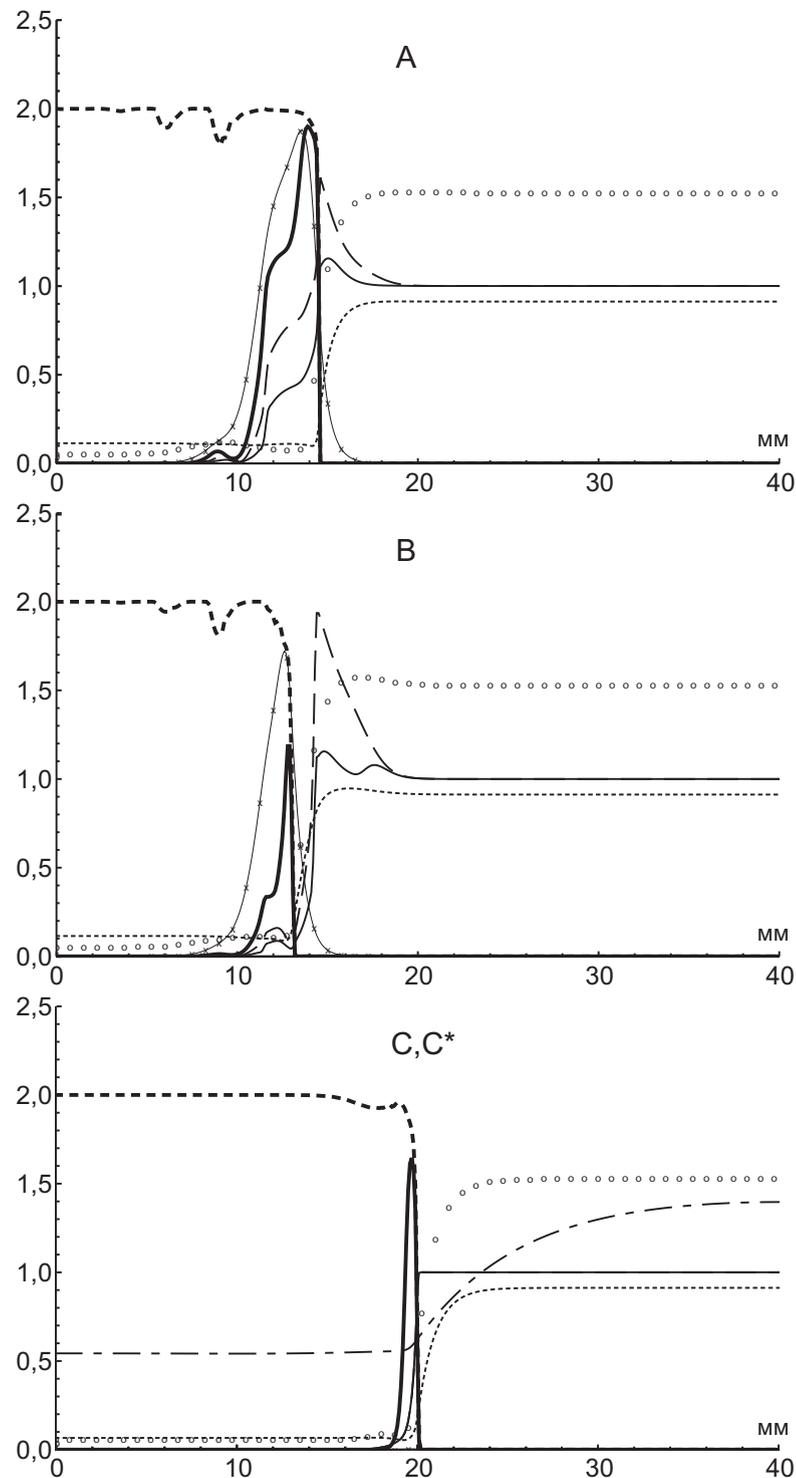


Рис. 10.4: Профили плотностей всех опухолевых клеток $n_t = n_1 + n_2 + m$, активных опухолевых клеток $n_1 + n_2$, преобладающей капиллярной сети EC , суммарной капиллярной сети $EC + FC$, фактора роста эндотелия сосудов VEGF и концентраций глюкозы S , кислорода O_2 и бевацизумаба A в случае компактной опухоли.

Маркировка переменных совпадает с представленной на рисунке 10.2.

числа клеток опухоли после начала терапии в момент А оказывается на треть ниже, чем при начале терапии в момент В, что означает, что первый вариант оказывается локально (во времени) более эффективным. Но несмотря на эти различия в начале терапии, которые могут длиться несколько месяцев, в долгосрочной перспективе эффективность терапии оказывается одинаковой: рост опухоли стабилизируется, а число активных клеток становится постоянным. При этом в обоих рассмотренных режимах терапии скорости роста, число клеток и даже распределения переменных фактически не отличаются друг от друга – распределение в точках С и С* показано на рисунке 10.4. Антиангиогенная терапия приводит к почти двукратному замедлению скорости роста опухоли. Конечно, это замедление роста зависит от параметров модели, и может быть как выше, так и несколько ниже, однако качественно картина действия бевацизумаба на компактную опухоль остаётся неизменной.

Тот факт, что блокирование ангиогенеза бевацизумабом приводит к стабилизации роста опухоли и прекращает колебания численности ее клеток, указывает на то, что эти осцилляции связаны с ангиогенезом. Мы предполагаем, что они происходят, когда скорости разрушения существующих и появления новых капилляров одного порядка. Более подробное исследование зависимости существования этого режима от параметров модели будет проведено в последующих работах. Надо признать, что экспериментальное обнаружение данного режима в настоящее время затруднено, так как точность измерения размера опухоли не опускается ниже нескольких миллиметров, а зачастую достигает сантиметра. В связи с этим, как правило, немонотонность в росте опухоли, обнаруженная экспериментально, даже не исследуется, так как списывается на неточность измерения ее размера. Важным результатом является обнаруженная зависимость противоопухолевой эффективности терапии бевацизумабом от времени ее начала при немонотонном росте ангиогенной опухоли, хоть она и носит локальный по времени характер. Дело в том, что время неoadьювантной (предоперационной) терапии само по себе ограничено, а значит, такая настройка терапии может иметь существенное значение для последующего хирургического вмешательства.

10.2 Структурная модель микроциркуляторной сети

Структура нормальной микроциркуляторной сети довольно сложна. Она характеризуется чрезвычайно высокой плотностью мелких сосудов на единицу объема. Точные экспериментальные исследования структуры микроциркуляторного русла в естественных условиях сопряжены с определенными трудностями и стали доступны только в последнее десятилетие с использованием микро-КТ [33]. Мы предлагаем

метод генерации сетевой структуры, которую можно рассматривать как физиологически адекватный прототип реальной микроциркуляторной сети. Это означает, что искусственная сеть отличается от реальной, но имеет схожую топологию, геометрические характеристики (распределения длин и диаметров капилляров) и функциональные свойства. В первом разделе мы опишем процесс генерации сети, удовлетворяющей первым двум аспектам. Третий аспект рассматривается во втором разделе в качестве подтверждения того, что модель функционирует адекватно.

10.2.1 Генерация

Предложенный алгоритм генерации микроциркуляторной сети состоит из двух этапов. На первом этапе генерируется древовидная структура, состоящая из ребер – прототипов мелких артериол и венул. На втором этапе на уже созданные артериольное и венульное деревья достраиваются капилляры, которые соединяют две сети между собой.

Артериольное и венульное дерево строятся отдельно друг от друга, каждое по следующему алгоритму. 1) Пространство модели, являющееся трехмерным кубом, делится на ячейки путем равномерного разбиения в каждом направлении. 2) В каждой ячейке случайным распределением по координатам размещается по двум узлам – точкам бифуркации сосудов – нулевого уровня и по одному узлу первого уровня, который соединяется ребрами с узлами нулевого уровня этой ячейки, как показано на рисунке 10.5. 3) Множество ячеек разбивается на пары соседних ячеек, и с двумя узлами первого уровня каждой пары соединяется новый узел второго уровня, расположенный вне ячеек, причем его положение в физическом пространстве неважно. Если количество ячеек нечетное, один из новых узлов второго уровня соединяется только с одним узлом первого уровня. Аналогичный процесс добавления старших уровней узлов повторяется итеративно до тех пор, пока на новом уровне не остается только один узел – для артериольного и венульного дерева такие узлы назначаются входным и выходным узлами модели. 4) Длина и диаметр сосудов устанавливаются в качестве атрибутов для каждого ребра в соответствии с известными распределениями [33].

Затем древовидные структуры артериольного и венульного деревьев расширяются путем присоединения капиллярных деревьев заданной глубины к каждому узлу нулевого уровня. Длины капилляров на каждом уровне задаются так, чтобы статистически соответствовать используемому распределению. Свободные узлы каждого артериольного капиллярного дерева, т.е. узлы, из которых исходит только одно ребро, соединяются со свободными узлами венульных капиллярных деревьев с

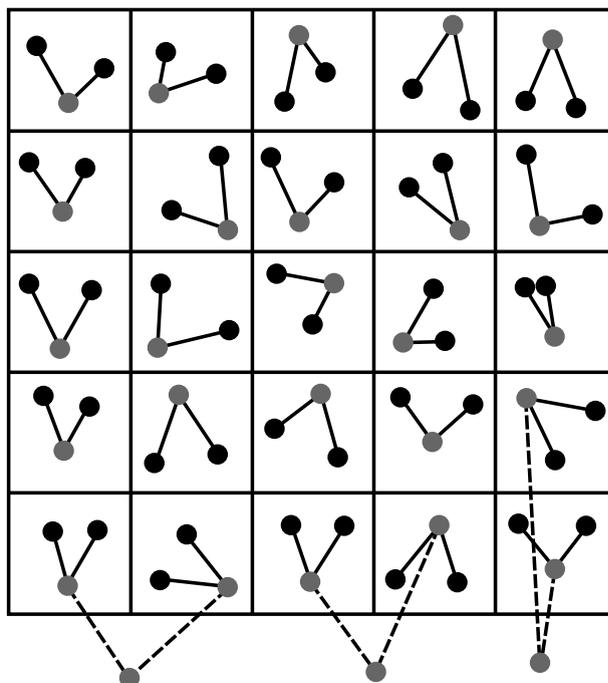


Рис. 10.5: Схема построения базовой сети сосудов.

помощью дополнительных капилляров. Диаметры капилляров устанавливаются в соответствии с экспериментальным распределением в диапазоне от 6 до 10 микрон. Длины капилляров вычисляются по их фактическому расположению в пространстве. В наших расчетах это расстояние изменяется в диапазоне от 0.4 мм до 1 мм. Расстояние между капиллярами варьируется от 0.1 мм до 0.2 мм.

10.2.2 Расчет потока крови

Кровоток в микроциркуляторном русле является весьма сложным процессом, обусловленным такими факторами, как неньютоновские реологические свойства крови, зависимость вязкости крови от диаметра капилляра, по которому она протекает (эффект Фареуса-Линдквиста), зависимость гематокрита от диаметра капилляра (эффект Фареуса), а также сложная структура и регуляторные эффекты капиллярной сети. В настоящее время разработан ряд подходов к построению математических моделей микроциркуляторного кровотока. Самый простой из них – это рассмотрение крови как однофазной ньютоновской жидкости [33]. При таком подходе для каждого капилляра считается выполненным закон Пуазейля, связывающий перепад давления на концах капилляра и объемный кровоток в нем. Обобщение на капиллярную сеть производится за счет требования к выполнению закона сохранения массы в точках ветвления капилляров, так как обмен веществами с тканями не влияет на поток существенно и им можно пренебречь. Этот подход позволяет

рассчитывать пространственный (трехмерный) кровоток в капиллярной сети при задании её структуры. В другом подходе [34] кровь рассматривается как двухфазная ньютоновская жидкость, разделённая на две зоны: основной поток, состоящий из эритроцитов, и пограничный слой, образованный цитоплазмой. Такого рода модели могут использоваться при детальном анализе кровотока в отдельном капилляре. Существуют также подходы, учитывающие связь диаметра микрососудов и гематокрита [35].

В нашей модели кровоток в капиллярной сети рассчитывается на основе закона сохранения массы в узлах стыковки микрососудов и закона Пуазейля, связывающего поток в сосуде и перепад давления на его концах, а также учета зависимости гидродинамического сопротивления от потока крови. Таким образом, рассматривается система уравнений для неизвестных P_u, Q_{uv} , состоящая из набора соотношений для каждого ребра uv и узла u :

$$\forall uv, Q_{uv} = G_{uv} (P_v - P_u),$$

$$\text{где } G_{uv} = \begin{cases} \frac{8\mu l_{uv}}{\pi r_{uv}^4} \times (1 + \alpha Q_{uv}^2)^{-1} & \text{для капилляров,} \\ \frac{8\mu l_{uv}}{\pi r_{uv}^4} & \text{для артериол и венул,} \end{cases} \quad (10.5)$$

$$\forall u, \sum_{uv \in \mathcal{P}_u} Q_{uv} = 0.$$

Здесь Q_{uv} – объемный поток крови через сосуд, G_{uv} – коэффициент проводимости участка сети, P_u, P_v – давления в узлах u и v , r_{uv} – радиус сосуда, μ – вязкость крови, l_{uv} – длина сосуда, \mathcal{P}_u – множество ребер, один из концов которых – узел u , α – коэффициент, определяющий влияние потока крови на сопротивление капилляра, который мы принимаем равным 0.4.

На входах и выходах сети задаются постоянные значения давления в соответствии с физиологическими значениями: $P_{in} = 35$ мм рт. ст., $P_{out} = 20$ мм рт. ст. Система (10.5) — это система линейных уравнений. Она решается следующими итерационными процедурами:

$$P_u^{i+1} = \frac{\sum_{uv \in \mathcal{P}_u} P_v^i G_{uv}}{\sum_{uv \in \mathcal{P}_u} G_{uv}}, \quad (10.6)$$

$$Q_{uv}^{i+1} = G_{uv} (P_v^{i+1} - P_u^{i+1}).$$

Начальное давление во всех внутренних узлах устанавливается нулевым. Максимальное количество итераций не превосходит 3×10^4 . Критерием остановки итераций служит величина относительной погрешности 0.1% между значениями давлений на двух последовательных итерациях.

10.3 Интеграция моделей

10.3.1 Локальная интеграция моделей. Включение кислорода

Разработанная структурная модель микроциркуляторной сети позволяет получить зависимость изменения потока крови через капилляры от изменения плотности поверхности капиллярной сети, которая используется в качестве переменной в макромоделе опухолевой прогрессии. Это необходимо для определения притока кислорода в ткань, который, как было отмечено в 10.1.1, пропорционален потоку крови. Важно отметить, что для этого исследования различия в свойствах предсуществующих и новообразованных сосудов практически не играют роли, так как кислород диффундирует напрямую через стенку сосудов, поэтому они обладают одинаковой проницаемостью для него.

Для получения искомой зависимости рассчитывался входной поток крови в одной и той же сгенерированной сети, уплотненной либо деградированной в разной степени. Уплотнение сети обеспечивалось добавлением новых капилляров. При этом случайным образом один уже существующий капилляр соединялся новообразованным капилляром с другим уже существующим в структуре сосудистым элементом (другим капилляром, артериолой или венулой), отстоящим от него не более, чем на 4 мм. Как следует из значений параметров здоровой микроциркуляторной сети, такой элемент всегда существует. Деградация капиллярной сети осуществлялась путем присвоения случайно выбранным капиллярам условно бесконечного сопротивления (выше стандартного на пять порядков). При этом к числу разрушенных капилляров относились и те, у которых кровоток в результате такой операции становился ниже порогового уровня.

На рисунке 10.6 показана найденная зависимость потока крови через капилляры от плотности поверхности капиллярной сети. Каждая точка получена в результате усреднения десяти расчетов, в которых деградировавшие сосуды и места образования новых сосудов выбирались случайным образом по вышеописанной схеме. Погрешность результатов не превышает 5%.

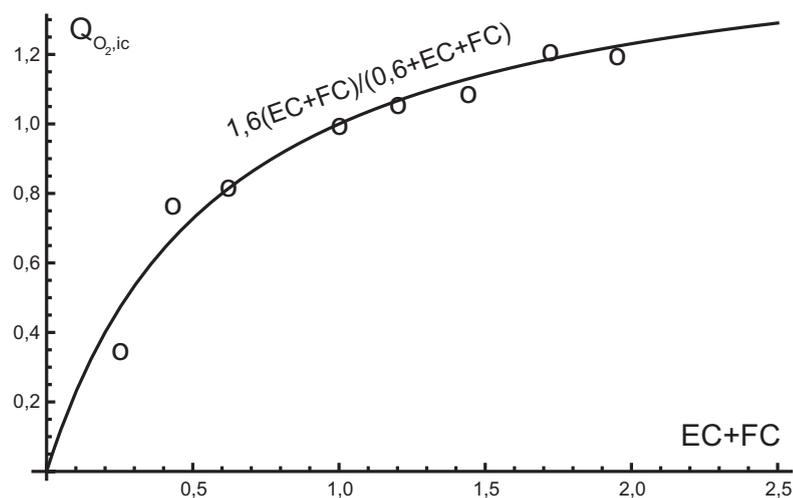


Рис. 10.6: Полученная в результате микромоделирования зависимость потока крови через капилляры от объёмной плотности поверхности капиллярной сети $Q_{O_2,ic}(EC+FC)$. Кружками изображены экспериментальные точки, линией – фитирующая функция, используемая при дальнейших расчётах.

10.3.2 Общая интеграция моделей.

Локальная интеграция моделей далеко не полностью раскрывает потенциал сопряжения моделей. Во-первых, при таком подходе не учитывается, что изменение микроциркуляторной сети в одной точке пространства может существенно влиять на кровоток в другой точке, а значит, напрямую влиять на приток кислорода в ней. Например, в случае разрушения капилляра, отходящего от артериолы, кровоток через капиллярное дерево, которое он питает, может остановиться, а в случае шунтирования между артериальным и венозным концами общий поток крови в сети может даже вырасти, но при этом в некоторых областях значительно упадет. Во-вторых, детальный пространственный учет ангиогенных капилляров, отличающихся по свойствам от нормальных капилляров организма, повлияет на приток глюкозы, лекарственных препаратов и других веществ. В связи с этим был разработан алгоритм сопряжением двух субмоделей в пространстве и времени. В итоговой мультимасштабной модели субмодель микроциркуляции будет определять квазистационарный поток крови по микроциркуляторному руслу и предоставлять данные о притоке кислорода и глюкозы для субмодели опухолевой прогрессии, в которой, в свою очередь, будет определяться трансформация капиллярной сети в результате действия факторов, как стимулирующих ангиогенез, так и разрушающих уже существующую капиллярную сеть. В настоящее время разработаны протоколы обмена данными между субмоделями, ведется подготовка расчетного кода. Интеграция моделей будет осуществлена следующим образом.

Каждый капилляр имеет фиксированные координаты в трехмерном пространстве.

Точка отсчета системы координат совпадает с центром опухоли. Рост опухоли является сферически симметричным. С биологической точки зрения это упрощение допустимо, так как рассматривается только начальная стадия опухолевого роста, при которой, как известно, сферическая форма сохраняется. Это позволяет нам значительно упростить вычисления без качественного искажения результата. Проведение вычислений в несимметричном случае будет обосновано только при наличии точной информации о структуре ткани, в которой растет опухоль.

В связи с громоздкостью вычислений модели микроциркуляторной сети, используемый в ней шаг по пространству, т.е. ширина расчетного шарового слоя, для удобства вычислений выбран большим, чем в модели опухолевого роста. Обмен данными между субмоделями происходит через постоянный интервал времени, определяемый скоростью перестройки микроциркуляторной сети. Этот интервал выбирается таким образом, что в каждом расчетном слое модели микроциркуляторной сети количество появившихся и уничтоженных за интервал капилляров не больше десяти. Это условие обеспечивает гладкое изменение структуры капиллярной сети, и таким образом, медленное изменение притока веществ. Схема взаимодействия субмоделей показана на рисунке 10.7.

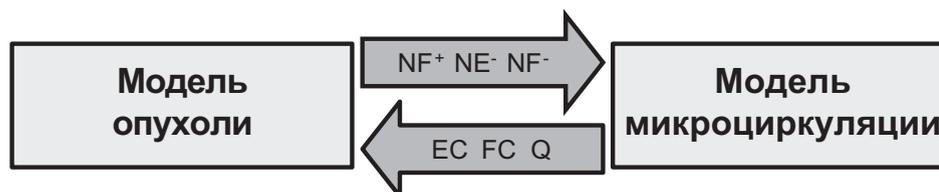


Рис. 10.7: Блок-схема сопряжения моделей. NF^+ – количество капилляров, образовавшихся в результате ангиогенеза, NE^- , NF^- – количество деградировавших предсуществующих и ангиогенных капилляров, EC , FC – плотности поверхности предсуществующих и ангиогенных капилляров, Q – объемная плотность потока крови.

Субмодель опухолевой прогрессии предоставляет информацию о количестве и расположении в пространстве новых ангиогенных капилляров NF^+ , которые должны возникнуть в субмодели микроциркуляторной сети, а также о деградировавших предсуществующих и ангиогенных капиллярах NE^- , NF^- , которые должны быть удалены. Информация о новых капиллярах определяется распределением VEGF, информация о разрушенных – взаимодействием опухоли с микроциркуляторной сетью, которая описывается в модели роста опухоли переменными EC и FC , имеющими смысл плотностей площади поверхности предсуществующих и ангиогенных капилляров соответственно. Каждое переданное значение относится к определенному i -му шаровому слою и j -му временному интервалу модели микроциркуляторной сети. Уравнения выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned}
NF_{i,j}^+ &= 4\pi \int_{t_{j-1}}^{t_j} \int_{r_{i-1}}^{r_i} [R \cdot \theta(S - S_{crit}) \frac{V}{V + V^*} (EC_j(r) + FC_j(r)) \\
&\quad \times (1 - \frac{EC_j(r) + FC_j(r)}{EFC_{max}})] r^2 dr dt, \\
NE_{i,j}^- &= 4\pi \int_{t_{j-1}}^{t_j} \int_{r_{i-1}}^{r_i} [l(n_1 + n_2) + l_m m] EC_j(r) r^2 dr dt, \\
NF_{i,j}^- &= 4\pi \int_{t_{j-1}}^{t_j} \int_{r_{i-1}}^{r_i} [l(n_1 + n_2) + l_m m] FC_j(r) r^2 dr dt,
\end{aligned} \tag{10.7}$$

где l и l_m определяют скорости разрушения капилляров под влиянием злокачественных клеток и некротической ткани соответственно, R – максимальная скорость опухолевого ангиогенеза, которая достигается при достаточных уровнях концентрации VEGF и глюкозы, EFC_{max} – максимальная допустимая плотность поверхности микроциркуляторной сети в ткани.

В каждый момент обмена данных t_j на основе этих данных структура микрососудистой сети обновляется по алгоритму, описанному в 10.3.1, и производится перерасчет объемного кровотока. Затем модель микроциркуляторной сети предоставляет новые данные о плотности поверхности предсуществующих и ангиогенных капилляров EC и FC и о плотности потока крови Q :

$$\begin{aligned}
EC_{i,j} &= (\sum_{\substack{k_{pre}, \\ r_{i-1} < r_k < r_i}} \pi d_k l_{k,i}) / (\frac{4}{3} \pi [r_i^3 - r_{i-3}^3]), \\
FC_{i,j} &= (\sum_{\substack{k_{angio}, \\ r_{i-1} < r_k < r_i}} \pi d_k l_{k,i}) / (\frac{4}{3} \pi [r_i^3 - r_{i-3}^3]), \\
Q_{i,j} &= (\sum_{\substack{k_{arterio}, \\ r_{i-1} < r_k < r_i}} q_k \frac{l_{k,i}}{l_k}) / (\frac{4}{3} \pi [r_i^3 - r_{i-3}^3]),
\end{aligned} \tag{10.8}$$

где k_{pre} , k_{angio} – предсуществующие и ангиогенные капилляры, $k_{arterio}$ – капилляры, ответвляющиеся от артериол (мы допускаем, что весь кислород выходит в ткань через них), d_k и l_k – диаметр и длина k -го капилляра, $l_{k,i}$ – длина части k -го капилляра, находящейся в i -м слое. Полученные массивы данных затем интерполируются кубическими сплайнами, т.е. кусочно-гладкими кубическими полиномами $EC_j(r)$, $FC_j(r)$, $Q_j(r)$ [36], которые затем используются в модели опухолевой прогрессии.

Используя полученную информацию, притоки глюкозы и кислорода Q_{O_2} и Q_S рассчитываются в модели опухолевой прогрессии для временного интервала $[t_j, t_{j+1}]$ согласно законам, описанным в 10.1.1:

$$\begin{aligned} Q_S(r, t) &= [P_{EC}EC_j(r) + P_{FC}FC_j(r)](S_{blood} - S(r, t)), \\ Q_{O_2}(r, t) &= Q_{O_2, norm} Q_j(r)(HS_{O_2, arterio} - HS_{O_2}(r, t)), \\ HS_{O_2}(r, t) &= (O_2/\widetilde{O}_2)^{hill} / [1 + (O_2/\widetilde{O}_2)^{hill}], \end{aligned} \quad (10.9)$$

где P_{EC} , P_{FC} – проницаемости предсуществующих и ангиогенных капилляров для глюкозы, S_{blood} – уровень глюкозы в крови, считающийся постоянным. $Q_{O_2, norm}$ – нормировочная константа для притока кислорода, выбранная таким образом, что в отсутствие опухолевых клеток уровень кислорода находится близко к предопределенному уровню $O_{2,0}$. Притоки кислорода и глюкозы зависят от их концентрации в ткани в определенный момент, причем для кислорода эта зависимость нелинейна. Приток кислорода пропорционален разности в доле насыщения гемоглобина кислородом при постоянном значении концентрации кислорода в артерии $O_{2, arterio}$, которую мы принимаем равной 100 мм рт. ст., и ее переменном значении в ткани. \widetilde{O}_2 и $hill$ – коэффициенты, фитирующие кривую насыщения гемоглобина кислородом $HS_{O_2}(r, t)$.

Полученные притоки метаболитов подставляются в уравнения субмодели опухолевой прогрессии 10.3, описывающие их баланс:

$$\begin{aligned} \frac{\partial S}{\partial t} &= D_S \Delta S - [q_{S, n_1} n_1 + q_{S, n_2}(O_2) n_2 + q_{S, h}(O_2) h] \frac{S}{S + S^*} + Q_S(r, t), \\ \frac{\partial O_2}{\partial t} &= D_{O_2} \Delta O_2 - [q_{O_2, n_1} n_1 + q_{O_2, n_2} n_2 + q_{O_2, h} h] \frac{O_2}{O_2 + O_2^*} + Q_{O_2}(r, t). \end{aligned} \quad (10.10)$$

После этого модель опухолевой прогрессии рассчитывается до следующего момента сопряжения моделей и описанный выше алгоритм сопряжения повторяется.

В начальный момент времени $t = 0$ в субмодели роста опухоли распределения плотностей поверхности капилляров $EC_0(r)$ и $FC_0(r)$ определяются на основе нормальной сети, сгенерированной в субмодели микроциркуляторной сети, по описанному выше алгоритму; $S(r, 0) = S_0$, который выбирается так, что в отсутствие опухоли система находится в равновесии; $O_2(r, 0) = O_{2,0}$, который рассматривается как нормальная концентрация кислорода в ткани и принят равным 30 мм рт. ст.; $V(r, 0) = 0$; $n_2(r, 0) = m(r, 0) = 0$, только в центре расчетной области существует небольшая

популяция делящихся клеток опухоли радиусом 1 мм. На границах заданы условия нулевого потока, кроме правых граничных условий для плотностей клеток и некротизированной ткани, значения которых выбраны соответствующим нормальной ткани.

Литература

- [1] Matthew G Vander Heiden, Lewis C Cantley, and Craig B Thompson. Understanding the warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *science*, 324(5930):1029–1033, 2009.
- [2] Kristin R Swanson, Russell C Rockne, Jonathan Claridge, Mark A Chaplain, Ellsworth C Alvord, and Alexander RA Anderson. Quantifying the role of angiogenesis in malignant progression of gliomas: in silico modeling integrates imaging and histology. *Cancer research*, 71(24):7366–7375, 2011.
- [3] F Lignet, S Benzekry, S Wilson, F Billy, O Saut, M Tod, B You, A Adda Berkane, S Kassour, MX Wei, et al. Theoretical investigation of the efficacy of antiangiogenic drugs combined to chemotherapy in xenografted mice. *Journal of theoretical biology*, 320:86–99, 2013.
- [4] Alessandro Bertuzzi, Alberto D’Onofrio, Antonio Fasano, and Alberto Gandolfi. Regression and regrowth of tumour cords following single-dose anticancer treatment. *Bulletin of mathematical biology*, 65(5):903–931, 2003.
- [5] Paul Macklin, Steven McDougall, Alexander RA Anderson, Mark AJ Chaplain, Vittorio Cristini, and John Lowengrub. Multiscale modelling and nonlinear simulation of vascular tumour growth. *Journal of mathematical biology*, 58(4-5): 765–798, 2009.
- [6] Sergey Astanin and Luigi Preziosi. Mathematical modelling of the warburg effect in tumour cords. *Journal of theoretical biology*, 258(4):578–590, 2009.
- [7] Yan Cai, Shixiong Xu, Jie Wu, and Quan Long. Coupled modelling of tumour angiogenesis, tumour growth and blood perfusion. *Journal of Theoretical Biology*, 279(1):90–101, 2011.
- [8] M Welter, K Bartha, and H Rieger. Emergent vascular network inhomogeneities and resulting blood flow patterns in a growing tumor. *Journal of theoretical biology*, 250(2):257–280, 2008.

- [9] Peter Hinow, Philip Gerlee, Lisa J McCawley, Vito Quaranta, Madalina Ciobanu, Shizhen Wang, Jason M Graham, Bruce P Ayati, Jonathan Claridge, Kristin R Swanson, et al. A spatial model of tumor-host interaction: application of chemotherapy. *Mathematical biosciences and engineering: MBE*, 6(3):521, 2009.
- [10] Marisa C Eisenberg, Yangjin Kim, Ruth Li, William E Ackerman, Douglas A Kniss, and Avner Friedman. Mechanistic modeling of the effects of myoferlin on tumor cell invasion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(50):20078–20083, 2011.
- [11] MA Konerding, E Fait, and A Gaumann. 3d microvascular architecture of pre-cancerous lesions and invasive carcinomas of the colon. *British journal of cancer*, 84(10):1354, 2001.
- [12] A Giese, R Bjerkvig, ME Berens, and M Westphal. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *Journal of clinical oncology*, 21(8):1624–1636, 2003.
- [13] Rakesh K Jain. Molecular regulation of vessel maturation. *Nature medicine*, 9(6):685–693, 2003.
- [14] АГ Камкин and АА Каменский. Фундаментальная и клиническая физиология. М.: Академия, pages 521–551, 2004.
- [15] Roland N Pittman. Regulation of tissue oxygenation. In *Colloquium Series on Integrated Systems Physiology: From Molecule to Function*, volume 3, pages 1–100. Morgan & Claypool Life Sciences, 2011.
- [16] Lars Garby and Jerry Meldon. Blood as a physicochemical system—i. In *The Respiratory Functions of Blood*, pages 35–110. Springer, 1977.
- [17] J Rodney Levick. *An introduction to cardiovascular physiology*. Butterworth-Heinemann, 2013.
- [18] Robert F Schmidt and Gerhard Thews. *Human physiology*. Springer, 1983.
- [19] ON Pyaskovskaya, DL Kolesnik, AV Kolobov, SI Vovyanko, and GI Solyanik. Analysis of growth kinetics and proliferative heterogeneity of lewis lung carcinoma cells growing as unfed culture. *Exp. Oncol*, 30(4):269–275, 2008.
- [20] Mohamad G Ghosn, Valery V Tuchin, and Kirill V Larin. Depth-resolved monitoring of glucose diffusion in tissues by using optical coherence tomography. *Optics letters*, 31(15):2314–2316, 2006.

- [21] JJ Casciari, SV Sotirchos, and RM Sutherland. Mathematical modelling of microenvironment and growth in emt6/ro multicellular tumour spheroids. *Cell proliferation*, 25(1):1–22, 1992.
- [22] Caroline Androjna, Jorge E Gatica, Joanne M Belovich, and Kathleen A Derwin. Oxygen diffusion through natural extracellular matrices: implications for estimating “critical thickness” values in tendon tissue engineering. *Tissue Engineering Part A*, 14(4):559–569, 2008.
- [23] Aude Carreau, Bouchra El Hafny-Rahbi, Agata Matejuk, Catherine Grillon, and Claudine Kieda. Why is the partial oxygen pressure of human tissues a crucial parameter? small molecules and hypoxia. *Journal of cellular and molecular medicine*, 15(6):1239–1253, 2011.
- [24] Jens M Kelm, Carlota Diaz Sanchez-Bustamante, Elisabeth Ehler, Simon P Hoerstrup, Valentin Djonov, Lars Ittner, and Martin Fussenegger. Vegf profiling and angiogenesis in human microtissues. *Journal of biotechnology*, 118(2):213–229, 2005.
- [25] K Jin Kim, Bing Li, Jane Winer, Mark Armanini, Nancy Gillett, Heidi S Phillips, and Napoleone Ferrara. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. 1993.
- [26] Johannes Kleinheinz, Susanne Jung, Kai Wermker, Carsten Fischer, and Ulrich Joos. Release kinetics of vegf165 from a collagen matrix and structural matrix changes in a circulation model. *Head & face medicine*, 6(1):17, 2010.
- [27] Nicholas Papadopoulos, Joel Martin, Qin Ruan, Ashique Rafique, Michael P Rosconi, Ergang Shi, Erica A Pyles, George D Yancopoulos, Neil Stahl, and Stanley J Wiegand. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (vegf) and related ligands by vegf trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis*, 15(2):171–185, 2012.
- [28] Florian Milde, Michael Bergdorf, and Petros Koumoutsakos. A hybrid model for three-dimensional simulations of sprouting angiogenesis. *Biophysical journal*, 95(7):3146–3160, 2008.
- [29] Genentech Inc. Avastin full prescribing information, 2015. URL <http://www.genentech.com/download/pdf/avastinprescribing.pdf>.
- [30] Andrey V Kolobov, Vladimir V Gubernov, and Maxim B Kuznetsov. The study of antitumor efficacy of bevacizumab antiangiogenic therapy using a mathematical model. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*, 30(5):289–297, 2015.

-
- [31] AV Kolobov and MB Kuznetsov. Investigation of the effects of angiogenesis on tumor growth using a mathematical model. *Biophysics*, 60(3):449–456, 2015.
- [32] Sarah Crawford. Is it time for a new paradigm for systemic cancer treatment? lessons from a century of cancer chemotherapy. *Frontiers in pharmacology*, 4:68, 2013.
- [33] A. P. Pathak S. K. Stamatelos, E. Kim and A. S. Popel. A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions. *Microvascular Research*, (91):8–21, 2014.
- [34] John E Fletcher. Mathematical modeling of the microcirculation. *Mathematical biosciences*, 38(3-4):159–202, 1978.
- [35] John B Geddes, Russell T Carr, Fan Wu, Yingyi Lao, and Meaghan Maher. Blood flow in microvascular networks: a study in nonlinear biology. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, 20(4):045123, 2010.
- [36] Michiel Hazewinkel. Spline interpolation. *Encyclopedia of Mathematics*, Springer, 2001.

Задача 11

Разработка алгоритма построения сети кровеносных сосудов в лимфатическом узле и сопряжения данной сети с остальными структурными элементами лимфатического узла.

Кровеносная сеть обеспечивает поступление клеток иммунной системы, кислорода, питательных веществ и сигнальных молекул во внутренние области лимфатического узла (ЛУ). Важная дополнительная функция связана с отводом избытков лимфы, которые не могут быть выведены из ЛУ через выносящий лимфатический сосуд [1, 2]. Кровеносная сеть лимфатического узла является довольно сложной структурой, размещённой во внутреннем пространстве ЛУ среди разнообразных объектов, таких как, В-клеточные фолликулы, сеть фибробластных ретикулярных клеток (ФРК), трабекулярные и медуллярный синусы. Сосуды кровеносной сети во множестве мест ЛУ довольно близко приближаются к сети ФРК, пронизывая всё пространство внутри ЛУ, оказывая влияние на иммунные процессы в лимфатическом узле. В связи с этим, построение трехмерной модели сети кровеносных сосудов ЛУ позволит детально исследовать участие кровеносной сети в процессах регуляции гомеостаза клеток, веществ и жидкости в ЛУ в норме и при развитии патологических процессов.

В процессе разработки алгоритма для построения кровеносной сети ЛУ был разрешен ряд вычислительных проблем связанных с пространственными пересечениями сети ФРК, кровеносной сети и внутренних элементов ЛУ. Основная проблема была вызвана необходимостью учета различий в пространственных масштабах сетей. Так, сеть ФРК состоит из кондуитов с разбросом диаметров от 0.2 до 2 мкм, в то время, как кровеносная сеть содержит сосуды с диаметрами от 5 до 30 мкм [3]. При разработке алгоритма нами использовались элементы подхода реализованного нами на предыдущем этапе реализации проекта в алгоритме построения сети ФРК [4] для достижения необходимого соответствия.

11.1 Исходные данные

Мы использовали данные из работы [3] для определения характерных длин кровеносных сосудов в сети ЛУ. Геометрические особенности сети кровеносных сосудов ЛУ задаются гистограммой распределений длин сосудов (Рис. 11.1) и данными ветвления сосудов, начиная от входящего. Число капилляров было оценено равным 40 сосудам [3]. Это множество может быть аппроксимировано тремя входящими сосудами с 5 бифуркациями (32 капилляра) и 1 сосудом с 6 бифуркациями (64 капилляра), при этом диаметры входящего и выходящего сосудов были приняты равными 8 мкм.

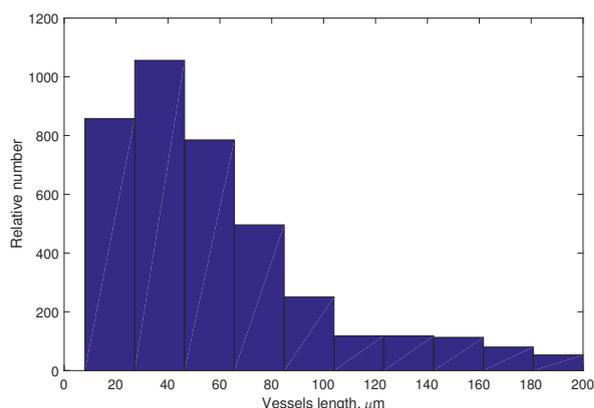


Рис. 11.1: Гистограмма распределений длин сосудов кровеносной сети лимфатического узла [3].

11.2 Алгоритм построения графа сети

Алгоритм построения графа кровеносной системы состоит из трёх основных этапов:

- Этап 1. Организация топологии графа. На этом шаге формируется множество опорных точек и рёбер соединений.
- Этап 2. Локальная оптимизация длины рёбер графа сети. На этом этапе используется алгоритм из нашей предыдущей работы [4] для локальной (т.е. для соседних вершин) подгонки длин рёбер модели к заранее определённым. На этом и следующем этапах используется следующий параметр из первого этапа - величина канонической длины сегментов графа сосудов.
- Этап 3. Глобальная оптимизация структуры сети. На этом шаге используется модифицированный алгоритм из [4] для (i) минимизация отклонений длины рёбер от реальных данных для всех соединённых вершин, (ii) расталкивание

узлов друг от друга для предотвращения слияния сосудов и (iii) вынесение узлов из областей, ассоциированных с прочими структурами ЛУ.

Во избежание пересечений с внутренними структурами ЛУ, мы формировали список статичных точек, созданных путём воксельной аппроксимации внутренних объектов ЛУ. К сожалению, этот приём работает только для выпуклых структур, например, таких как В-клеточные фолликулы. Построенная геометрическая модель сети кровеносных сосудов ЛУ и гистограмма длин сосудов представлены на Рис. 11.2.

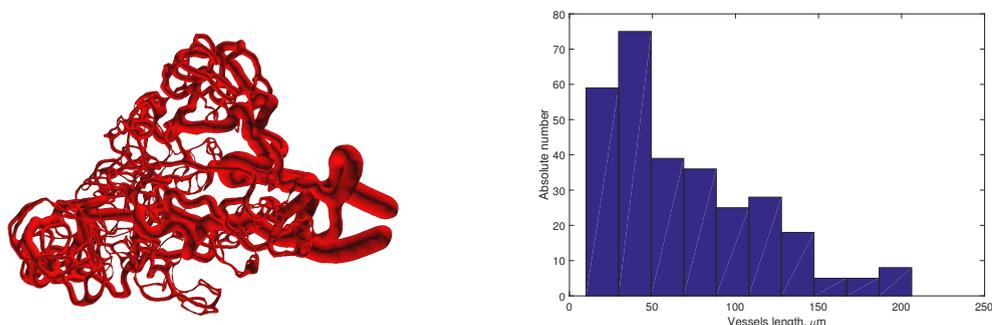


Рис. 11.2: Слева: Трёхмерная геометрическая модель сети кровеносных сосудов ЛУ (сфера диаметром $200 \mu\text{m}$). Справа: Гистограмма распределения длин сосудов геометрической модели кровеносной сети.

11.3 Интегративная геометрическая модель сосудистых сетей ЛУ

Для совмещения двух сетей [сеть ФРК + кровеносная сосудистая сеть] в одной 3D-модели, мы использовали модельную сеть ФРК, сгенерированную с помощью ранее построенного алгоритма из [4] для сферы с диаметром около $200 \mu\text{m}$ как представлено на Рис. 11.3. Далее, этот алгоритм [4] был модифицирован и использован для размещения двух или более графов в одной ограниченной области. Для этого, мы поместили оба графа в одну структуру, унифицировали длину всех сегментов рёбер, преобразовав их в наборы рёбер с длиной около $4 \mu\text{m}$ и выполнили минимизацию невязки длин рёбер. Некоторые оставшиеся пересечения были удалены на этапе воксельной аппроксимации графов. Ключевые характеристики сконструированной 3D-модели кровеносной сети представлены в Таблице 1.

Интегративная модель кровеносной сети и сети ФРК представлена на Рис. 11.4

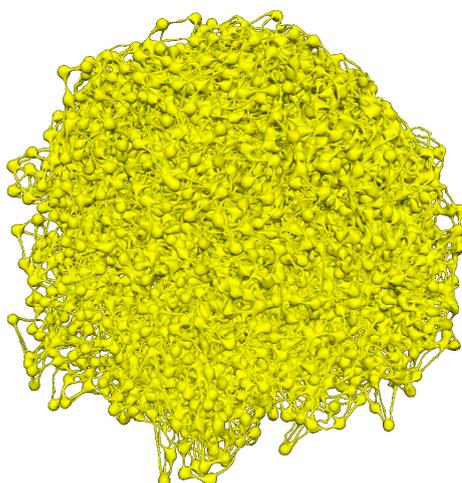


Рис. 11.3: Модель сети ФРК (для сферического ЛУ диаметром 200 мкм).

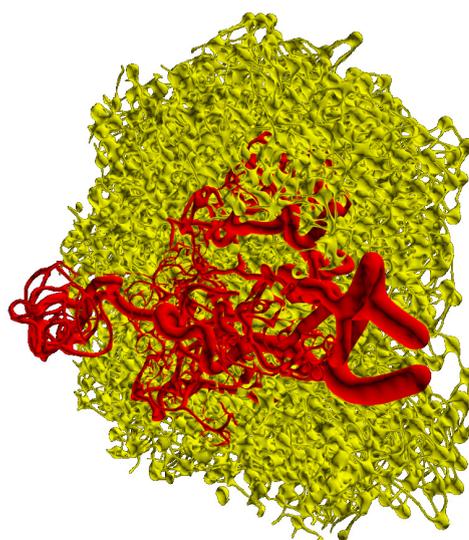


Рис. 11.4: Интегративная модель кровеносной сети и сети ФРК (для сферического ЛУ диаметром 200 мкм).

11.4 Программная реализация

Все алгоритмы были реализованы с использованием языка C++ и Microsoft Visual Studio 2015 IDE. Построение графа кровеносной сети занимает около 10 минут и 20 Мб RAM (CPU - Intel Core i7-4700HQ 2.40GHz), объединение кровеносной сети и сети ФРК занимает 20 минут, дополнительные операции (воксельная аппроксимация, сглаживание 3D модели) требуют около 2 часов процессорного времени.

Таблица 11.1: Свойства построенных 3D-моделей сети кондуитов и сети кровеносных сосудов ЛУ

	Сеть ФРК	Кровеносная сосудистая сеть
Площадь поверхности	1131209 μm^2	61264 μm^2
Относительный объём	7.98%	1.71%

Литература

- [1] K.N. Margaris and R.A. Black. Modelling the lymphatic system: challenges and opportunities. *Journal of The Royal Society Interface*, 9(69):601–612, 2012.
- [2] Mohammad Jafarnejad, Matthew C Woodruff, David C Zawieja, Michael C Carroll, and JE Moore Jr. Modeling lymph flow and fluid exchange with blood vessels in lymph nodes. *Lymphatic research and biology*, 13(4):234–247, 2015.
- [3] Inken D Kelch, Gib Bogle, Gregory B Sands, Anthony RJ Phillips, Ian J LeGrice, and P Rod Dunbar. Organ-wide 3d-imaging and topological analysis of the continuous microvascular network in a murine lymph node. *Scientific reports*, 5:16534, 2015.
- [4] R. Savinkov, A. Kislitsyn, D.J. Watson, R. van Loon, I. Sazonov, M. Novkovic, L. Onder, and Bocharov G. Data-driven modelling of the frc network for studying the fluid flow in the conduit system. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 2016. (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.engappai.2016.10.007>).

Задача 12

Численная реализация уравнений гидродинамики для лимфатического узла. Проведение полномасштабных расчетов по динамике транспортных процессов (течение лимфы и перенос гуморальных факторов в лимфатическом узле).

12.1 Течение лимфы в сосудистых элементах лимфоузла

Течение лимфы в сосудистых элементах ЛУ представляет собой важный аспект физиологии лимфатической системы. Ранее, в работе [1] было проведено единственное данный момент исследование течения лимфы через ЛУ в предположении, что его внутренняя структура представляет собой некую пористую среду. В другой работе было исследовано течение через кровеносную реконструированную капиллярную сеть [2]. Эти две работы являются, по существу, единственными исследованиями по моделированию транспортных процессов в ЛУ. Исследование нами транспортных процессов в ЛУ было направлено на анализ особенностей течения лимфы в сети кондуитов в норме и при её разрушении. Подобных исследований ранее в мире не проводилось. Сеть кондуитов ЛУ была построена нами ранее в [3] в виде трехмерного объекта и одномерного графа, представляющего топологию сети. Гидродинамические расчеты проводились на одномерной модели в предположении стационарности процесса. При помощи полученной модели течения лимфы в сети исследовалась гидравлическая проводимость сети кондуитов при повреждениях её элементов.

12.1.1 Моделирование потока лимфы в системе кондуитов сети ФРК

Стационарное течение лимфы в сети кондуитов можно описать уравнением Пуазейля совместно с законом сохранения масс для каждого узла сети. Рассмотрим граф сети кондуитов и обозначим его вершины и ребра $\mathbf{G} = (\mathbf{V}, \mathbf{E})$. Применим к каждому ребру $e_{ij} \in \mathbf{E}$ уравнение Пуазейля, а к каждой вершине $v_i \in V$ закон сохранения

масс ($i, j = 1, \dots, 3609$):

$$Q_{ij} = \frac{1}{R_{ij}} (P_i - P_j), \quad \sum_{k_i: ik_i \in \mathbf{E}} Q_{ik_i} = 0 \quad (12.1)$$

Переменные системы задают потоки $Q_{ij}[(\text{мкм})^3/\text{с}]$ и давление $P_i[\text{Па}]$ в соответствующих элементах сети, параметр R_{ij} – означает гидравлическое сопротивление.

В классическом варианте уравнения Пуазейля рассматривается нерастяжимая цилиндрическая трубка, ее гидравлическое сопротивление определяется следующим образом $R_{ij} = \frac{8\mu l_{ij}}{\pi r_{ij}^4}$, (R_{tube}). Динамическая вязкость лимфы $\mu = 0.0015 \text{ Па}\cdot\text{с}$ – [1] считается постоянной для каждой трубки сети. Радиусы r_{ij} всех сосудов полагаются равными 1 мкм (r_c). Длины сосудов l_{ij} вычисляются по координатам вершин графа сети. В действительности кондуиты не являются полыми трубками – в них плотно упакованы ретикулярные фибры, представляющие из себя сплошные цилиндры меньшего радиуса $r_f < r_c$. При этом, величина гидравлического сопротивления задается выражением $R_{fibres} = \frac{\mu \chi l}{(\sqrt{3} - \frac{\pi}{2})^2 r_f^4}$ [4]. Поток с учетом плотно упакованных фибр будет примерно на 7 порядков меньше.

$$\frac{Q_{fibres}}{Q_{tube}} = \frac{R_{tube}}{R_{fibres}} = \frac{8\mu l / \pi r_c^4}{\mu \chi l / (\sqrt{3} - \frac{\pi}{2})^2 r_f^4} \simeq 1.33 \cdot 10^{-7} \quad (12.2)$$

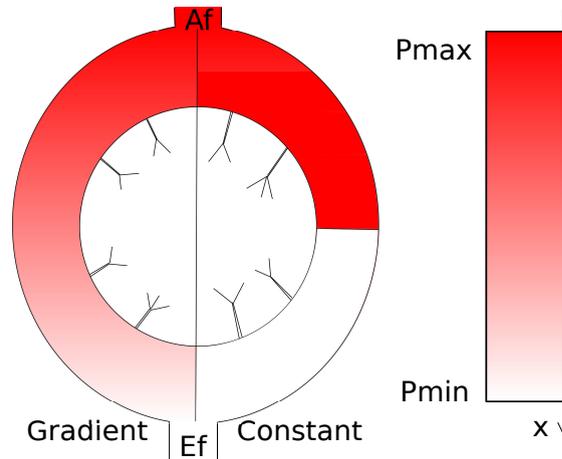


Рис. 12.1: Сценарии распределения давлений в субкапсулярном синусе для двух видов граничных условий (Левая половина сферы: градиентное изменение давления вдоль оси x (вертикальный столбец - схема изменения давления). Правая половина сферы: постоянное максимальное давление в верхней половине и нулевое - в нижней половине).

Определим граничные условия для системы уравнений (12.1). Сеть кондуитов ограничена снаружи субкапсулярным синусом (СКС). Предположим, что наиболее удаленные от центра графа сети кондуиты вершины лежат на СКС, именно эти точки

будут являться граничными. В связи с отсутствием экспериментальных данных о распределении давления в пространстве СКС, в работе будут рассмотрены два сценария распределения давлений на границе (см. рис. 12.1). Направим ось x от входного (афферентного) отверстия СКС к выходному (эфферентному), тогда поток жидкости сверху вниз вдоль оси должен быть неотрицателен, а следовательно граничные вершины с меньшими координатами будут иметь более высокие значения давления, а вершины с большими координатами – более низкие. Первый вариант распределения давлений – «градиентный», с ростом координаты давление в СКС линейно убывает от $P_{max} = 500$ Па до $P_{min} = 0$ Па. Второй вариант будем называть «постоянный». Через точку на оси x с координатой в середине вертикального диаметра ЛУ проведем плоскость перпендикулярную оси x , граничным точкам в верхней половине положим значение P_{max} , а точкам в нижней – P_{min} .

Доопределив систему (12.1) граничными условиями, исключим переменные потока Q_{ij} и решим получившуюся линейную систему относительно давлений P_i . Матрица системы линейных уравнений будет разреженной, поэтому для решения применяется пакет UMFPACK [5]. Граф сети состоит из 3609 вершин и 7160 ребер, число граничных точек – 320, при градиентных граничных условиях соотношение входных и выходных вершин 156 к 164, при константных – 197 к 123. Было проверено, что условие равенства входного и выходного потока соблюдено.

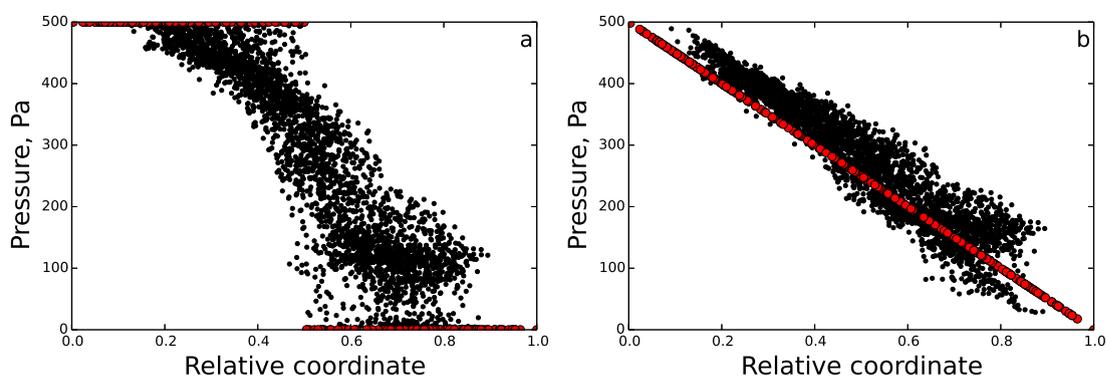


Рис. 12.2: Зависимость значений давления от x -координаты (а) граничные условия постоянные, (б) граничные условия градиентные. Граничные точки выделены красным.

На рис. 12.2 показано изменение давлений в вершинах графа сети кондуитов с удалением от входного (афферентного) сосуда ЛУ. В случае градиентных граничных условий убывание давление с ростом координаты близко к линейному. В случае постоянных граничных условий убывание также можно считать линейным, однако с большей дисперсией.

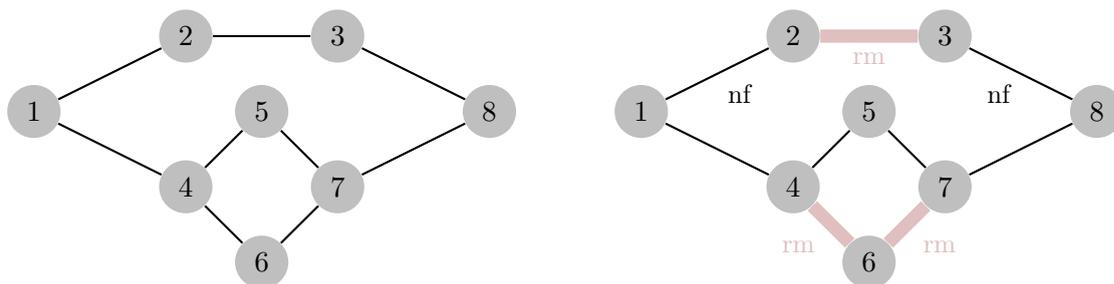


Рис. 12.3: Схематическое представление повреждения сети ФРК (ребра: nf - нефункционирующие, rm - удаленные).

12.1.2 Поток лимфы при разрушении сети ФРК

Инфекционные процессы и иммунные реакции могут повреждать части сеть ФРК и нарушать течение лимфы через систему кондуитов [6, 7]. Разработанная выше модель может быть использована для описания процесса разрушения сети и исследования прогнозирования изменений в функционировании сети при повреждениях её компонент. Повреждение каналов сети можно моделировать удаляя ребра из \mathbf{E} случайным образом. Если все ребра инцидентные вершине удалены, она становится изолированной с нулевым давлением. При удалении ребер также могут возникнуть висячие вершины и тупиковые ветви, поток через которые равен нулю. Таким образом, даже неповрежденные каналы могут перестать функционировать (такие ребра будут далее называться тупиками). Для большей ясности проиллюстрируем данные случаи примером: на рис. 12.3 вершины 2 и 3 висячие, инцидентные им ребра – тупиковые, не функционирующие, а вершина 6 – изолированная.

Параметры деградации структуры гидравлической проводимости модельной сети ФРК при разрушении сосудов представлены в таблицах 12.1 и 12.2, соответственно, для постоянных и градиентных граничных условий. Степень повреждения характеризуется как процент удаленных ребер от начального количества. В таблицах отражено также количество входных и выходных граничных точек, через которые проходит поток лимфы. Висячие вершины удаляются из графа, поэтому число входов, выходов, а также суммарное количество вершин уменьшается. В таблицах также показано как убывает величина потока через сеть кондуитов. Для этого вычисляется отношение выходного потока из поврежденной сети к потоку через неповрежденную сеть, а также аналогичное отношение для суммарного потока через все каналы сети.

Зависимость значений давления от x-координаты при удалении ребер также показана на рис. 12.4,12.5 (давление в изолированных вершинах нулевое).

Таблица 12.1: Деградация сети кондуитов для постоянных граничных условий

Повр.(%)	Вершины	Ребра	Тупики	Входы	Выходы	$\frac{Q_{out}^i}{Q_{out}^0}$	$\frac{Q_{sum}^i}{Q_{sum}^0}$
0	3609	7160	0	197	123	1.0	1.0
10	3573	6444	25	174	113	0.83	0.85
20	3495	5728	89	146	102	0.66	0.66
30	3375	5012	185	128	95	0.41	0.32
40	3062	4296	2082	103	92	0.22	0.13
50	2663	3580	2355	64	92	0.03	0.01
60	2156	2864	2383	14	86	0.01	0.005
70	1615	2148	2060	9	76	0.0	0.0

Таблица 12.2: Деградация сети кондуитов для градиентных граничных условий

Повр.(%)	Вершины	Ребра	Тупики	Входы	Выходы	$\frac{Q_{out}^i}{Q_{out}^0}$	$\frac{Q_{sum}^i}{Q_{sum}^0}$
0	3609	7160	0	156	164	1.0	1.0
10	3573	6444	27	143	144	0.82	0.85
20	3495	5728	81	129	120	0.66	0.65
30	3375	5012	226	112	112	0.53	0.38
40	3062	4296	331	104	97	0.43	0.26
50	2663	3580	458	89	92	0.35	0.17
60	2156	2864	590	63	80	0.27	0.12
70	1615	2148	497	46	64	0.21	0.099
80	1063	1432	256	28	48	0.135	0.061
90	507	716	67	16	20	0.06	0.026

При внимательном рассмотрении результатов, представленных в таблицах 12.1,12.2 можно заметить существенную разницу в степени робастности гидравлической проводимости сети для двух вариантов граничных условий. В случае постоянных входных давлений во входные сосуды сети суммарный поток снижается до нуля быстрее, чем в случае градиентных условий. Для последних даже после удаления 90% ребер наблюдаются небольшие потоки вблизи граничных точек. Причина этого явления в том, что в первом случае, при удалении 70% ребер верхняя и нижняя половины сети теряют связность, а следовательно при постоянных граничных условиях ток лимфы прекращается. В случае же градиентных граничных условий имеется небольшой перепад давлений между соседними граничными точками (входными сосудами сети), что позволяет осуществляться току лимфы между ними. Именно благодаря этим небольшим компонентам связности вблизи граничных точек сохраняется поток, меньше ребер становятся тупиковыми и меньшее число вершин становится висячими, несмотря на то, что сеть кондуитов уже не является связной.

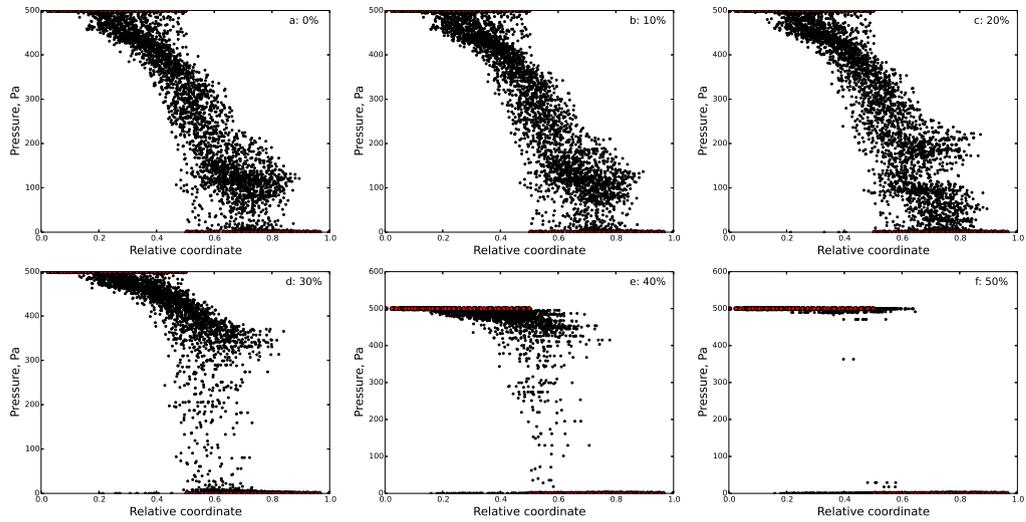


Рис. 12.4: Зависимость значений давления от x -координаты при удалении (а)–(f) 0% – 50% ребер (граничные условия постоянные). Граничные точки выделены красным.

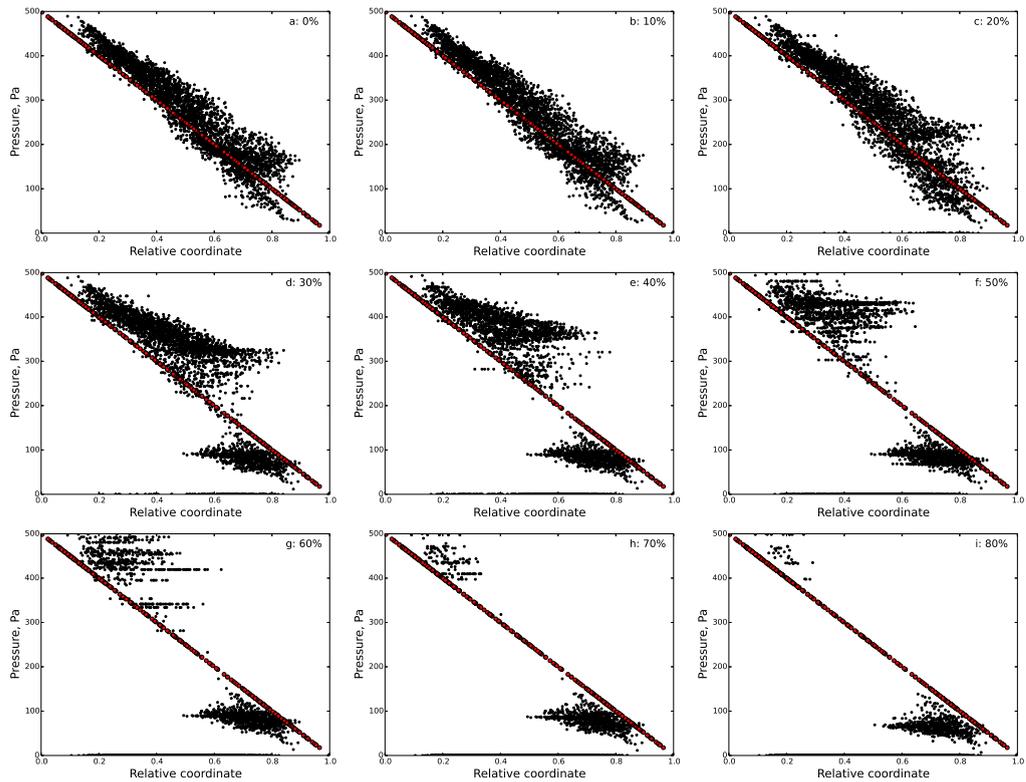


Рис. 12.5: Зависимость значений давления от x -координаты при удалении (а)–(i) 0% – 80% ребер (граничные условия градиентные). Граничные точки выделены красным.

12.2 Выводы

Одной из нерешенных проблем моделирования структурной организации лимфатического узла (ЛУ) является построение геометрической модели системы кровеносных сосудов. В рамках проекта разработан алгоритм построения кровеносной сети ЛУ по экспериментальным данным распределения длин сосудов и ветвлений. Алгоритм состоит из трех ключевых этапов – формирование графа сети с требуемой топологией, локальная оптимизация длин ребер, и глобальная оптимизация структуры всей сети. Разработан алгоритм интеграции сети фибробластных ретикулярных клеток и кровеносной сети ЛУ. Для программной реализации использовался язык C++ и MVS 2015 IDE [3].

Выполнен анализ закономерностей течения лимфы в сети кондуитов. Данная сеть выполняет центральную роль в транспорте сигнальных молекул и небольших антигенов во внутренние области ЛУ. Топология сети кондуитов была выбрана идентичной сети фибробластных ретикулярных клеток. В кооперации с коллегами из Университета Суонси (Великобритания) были изучены характеристики гидравлической проводимости сети при повреждениях сосудов сети различной степени. Расчеты проводились на одномерной модели сети в предположении стационарности процесса. Использовались уравнения Пуазейля и закон сохранения потоков в вершинах сети. С помощью разработанной модели исследовалась гидравлическая проводимость сети при повреждениях сосудов сети различной степени. Показано, что разрушение 70% сосудов приводит к потере связности сети и, соответственно, прекращению течения жидкости через сеть. При расчете гидравлической проводимости сети, учитывалось, что в каналах сети кондуитов находятся ретикулярные волокна, влияющие на проводимость каналов [4]. Полученные результаты являются оригинальными и имеют прикладное значение для развития биоинженерных моделей ЛУ.

Литература

- [1] Mohammad Jafarnejad, Matthew C Woodruff, David C Zawieja, Michael C Carroll, and JE Moore Jr. Modeling lymph flow and fluid exchange with blood vessels in lymph nodes. *Lymphatic research and biology*, 13(4):234–247, 2015.
- [2] LJ Cooper, JP Heppell, GF Clough, B Ganapathisubramani, and T. Roose. An image-based model of fluid flow through lymph nodes. *Bull Math Biol*, 78:52–71, 2016.
- [3] R. Savinkov, A. Kislitsyn, D.J. Watson, R. van Loon, I. Sazonov, M. Novkovic, L. Onder, and Bocharov G. Data-driven modelling of the frc network for studying the fluid flow in the conduit system. *Engineering Applications of Artificial Intelligence*, 2016. (in press: <http://dx.doi.org/10.1016/j.engappai.2016.10.007>).
- [4] D. Grebennikov, R. van Loon, M. Novkovic, L. Onder, R. Savinkov, I. Sazonov, R. Tretyakova, D.J. Watson, and Bocharov B. Critical issues in modelling lymph node physiology. *Computation*, 2016. (Major revision).
- [5] Umfpack. URL <http://faculty.cse.tamu.edu/davis/suitesparse.html>.
- [6] Varsha Kumar, Elke Scandella, Renzo Danuser, Lucas Onder, Maximilian Nitschké, Yoshinori Fukui, Cornelia Halin, Burkhard Ludewig, and Jens V Stein. Global lymphoid tissue remodeling during a viral infection is orchestrated by a b cell–lymphotoxin-dependent pathway. *Blood*, 115(23):4725–4733, 2010.
- [7] Mario Novkovic, Lucas Onder, Jovana Cupovic, Jun Abe, David Bomze, Viviana Cremasco, Elke Scandella, Jens V Stein, Gennady Bocharov, Shannon J Turley, et al. Topological small-world organization of the fibroblastic reticular cell network determines lymph node functionality. *PLoS Biol*, 14(7):e1002515, 2016.

Задача 13

Численное исследование влияния анатомических особенностей (например, бифуркации, наличие аневризмы) магистральных сосудов на результат ультразвукового исследования.

Предложенная Р. Аслидом ([1]) методика неинвазивного ультразвукового исследования интракраниальных артерий непосредственно через кожу головы произвела фурор, открыв для неврологии и нейрохирургии большие возможности клинического исследования интракраниальных артерий, что позволило сделать новый шаг вперед в изучении сосудистой системы мозга. В отечественном здравоохранении распространение метода ТКД стало возможным, прежде всего благодаря появлению хороших и недорогих отечественных УЗ аппаратов (Сономед-300 и др.), не уступающих зарубежным аналогам и общим нарастанием энтузиазма по применению ультразвуковых методов диагностики в повседневной врачебной практике.

Техника транскраниальной ультразвуковой доплерографии (ТКД) сложна в выполнении и освоении, требует от врача специальных знаний, обучения, желания и настойчивости при ее освоении ([2], [3]). Важным этапом техники транскраниального исследования является определение места на черепе (ультразвуковое окно), через которое УЗ сигнал может легко пройти кость без значительного затухания и получить доплеровский сигнал с интракраниальных артерий ([4], [5]). Ультразвуковые окна для исследования интракраниальных артерий принято различать в трех областях черепа ([5]):

- височная область, чешуя височной кости — через нее может быть выполнена локация основных стволов артерий основания мозга, формирующих артериальный круг большого мозга;
- глазница (орбита) — через заднюю и медиальную стенки орбиты может быть выполнена локация сифона внутренней сонной артерии и участка А1 контралатеральной передней мозговой артерии;

- подзатылочная (субокципитальная) область - через большое затылочное отверстие возможна локация основной артерии и интракраниальных участков (V4) позвоночных артерий и задних мозговых артерий.

При транскраниальном УЗИ появляется ряд проблем. Костная ткань имеет сложную форму и реологические параметры, существенно отличающиеся от параметров мягких тканей. Это приводит к тому, что череп искажает волновые фронты, которые распространяются от датчика и обратно. Даже небольшие неровности черепа, вызванные индивидуальными особенностями, могут исказить итоговое изображение до полной нераспознаваемости. На данный момент УЗИ сосудов головного мозга может быть проведено только при контакте датчика с мозгом напрямую, то есть требуется удаление части черепной кости.

Развитие ультразвуковых преобразователей определялось, в первую очередь, необходимостью улучшить качество изображения. Основными параметрами, влияющими на качество, являются ширина луча, частотой кадров, длиной ультразвукового импульса и чувствительностью датчиков ([6]).

Уменьшение ширины луча и увеличение частоты кадров было улучшено за счет предшествующих улучшений, концентрировавшихся на техниках формирования лучей: фокусирование для уменьшения ширины луча, улучшение бокового разрешения, ускорение обработки сигнала и увеличение частоты кадров при помощи быстрой цифровой обработки.

В последнее время, производители ультразвуковых аппаратов сосредоточились на других аспектах устройств для ультразвуковых исследований и добились существенных улучшений ([7]). Исследование акустики, вибрационных свойств и электромагнитных параметров цирконат-титаната свинца (PZT) и прочих керамик позволило улучшить чувствительность и осевое разрешение. Исследование материалов преобразователей и подбор импедансов позволило также повысить пропускную способность устройств, проникающую способность лучей, увеличить динамический диапазон, а также улучшить осевое, пространственное и контрастное разрешение. Фокусирование в вертикальной плоскости, которое контролирует толщину исследуемого слоя и повышает разрешение. Добавление в устройствах фокусирования в латеральной плоскости помогает также увеличить качество изображения в приложениях для работы с трехмерными объектами. Дальнейшее совершенствование алгоритмов для цифровой обработки сигналов повлияло на все аспекты качества изображения.

Данная работа посвящена численному моделированию процесса транскраниального ультразвукового исследования. Для того, чтобы ультразвуковые методы было

возможно применять на практике, необходимо улучшить алгоритмы обработки сигнала - убрать абберрации, вызванные сложной формой черепа (рис. 13.1), и облегчить идентификацию конкретных сосудов на получаемом изображении. Численное моделирование позволяет варьировать параметры изучаемого объекта в широких пределах, при этом позволяя увидеть волновую картину в любой момент времени. Оно дает разработчикам алгоритмов анализа изображений мощный инструмент, способный облегчить и ускорить изобретение новых алгоритмов, а также углубить понимание процессов, происходящих в датчике и исследуемом объекте.

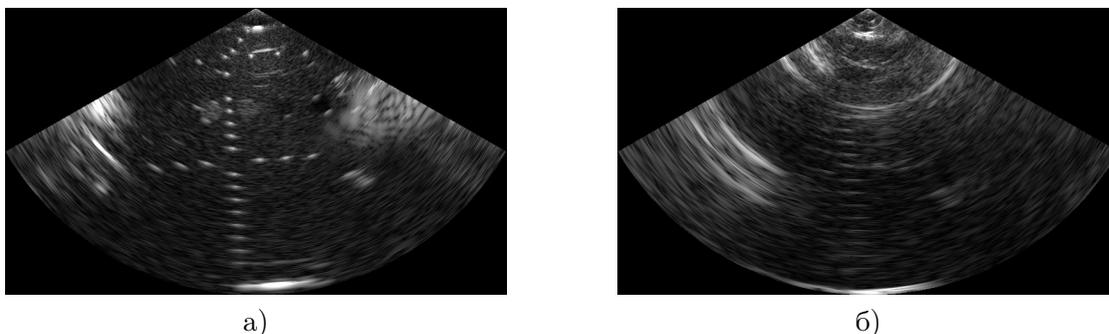


Рис. 13.1: Характерные абберрации, возникающие при УЗ сканировании через линзу неправильно формы: а - исходное изображение, б - то же изображение при сканировании через линзу.

13.1 Математическая модель и численный метод

13.1.1 Система уравнений акустики

Исследования [8], [9] показывают, что при распространении волн в мягких тканях коэффициент затухания для сдвиговых волн на четыре порядка выше, чем для продольных. Таким образом, при моделировании УЗИ биологических тканей распространением сдвиговых волн обычно пренебрегают, и ткани моделируются как жидкости. Для моделирования затухания волн используется модель Максвелла [10].

Уравнения акустики будут иметь следующий вид:

$$\begin{aligned} \rho(\mathbf{x}) \frac{\partial \mathbf{v}(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \nabla p(\mathbf{x}, t) &= 0 && \text{in } \Omega, \\ \frac{\partial p(\mathbf{x}, t)}{\partial t} + \rho(\mathbf{x}) c^2(\mathbf{x}) \nabla \cdot \mathbf{v}(\mathbf{x}, t) &= -\alpha(\mathbf{x}) c(\mathbf{x}) p(\mathbf{x}, t) && \text{in } \Omega, \end{aligned} \quad (13.1)$$

где Ω - область, занимаемая биологическими тканями, \mathbf{x} - точка в Ω , $\rho(\mathbf{x})$ - плотность, которая может меняться от точки к точке, $\mathbf{v}(\mathbf{x}, t)$ вектор скорости, $p(\mathbf{x}, t)$ - давление, $c(\mathbf{x})$ - скорость звука, которая также может меняться от точки к точке, $\alpha(\mathbf{x})$ - коэффициент затухания.

Эта система также является гиперболической, и для ее решения можно применить сеточно-характеристический метод.

В данной работе, в качестве первого приближения, мы применяем данную систему не только к мягким тканям, но и к костной ткани.

13.1.2 Численный метод

Перед тем, как перейти к исследованию полной задачи (13.1) в трёхмерной постановке, рассмотрим одномерное уравнение вида

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{A} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial x} = 0. \quad (13.2)$$

Решение одномерной задачи

Если матрица \mathbf{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 [11], где показано, что для них существует полный набор собственных значений и собственных векторов.

В трехмерном случае для системы уравнений акустики собственных значений будет пять, для идеальной упругости - девять. Далее мы будем рассматривать систему уравнений упругости, для акустики все выводится аналогично.

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

$$\mathbf{A} = \mathbf{\Omega}^{-1} \mathbf{\Lambda} \mathbf{\Omega}, \quad (13.3)$$

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

$$\omega_i^T \mathbf{A} = \lambda_i \omega_i^T \quad (13.4)$$

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

$$\mathbf{A}^T \omega_i = \lambda_i \omega_i. \quad (13.5)$$

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

Домножив уравнение (13.2) слева на $\mathbf{\Omega}$, получаем уравнение

$$\frac{\partial \mathbf{\Omega u}}{\partial t} + \Lambda \frac{\partial \mathbf{\Omega u}}{\partial x} = 0, \quad (13.6)$$

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

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial t} + \Lambda \frac{\partial \mathbf{v}}{\partial x} = 0 \quad (13.7)$$

и тем самым распадается на n одномерных уравнений вида

$$\frac{\partial v_i}{\partial t} + \lambda_i \frac{\partial v_i}{\partial x} = 0. \quad (13.8)$$

Таким образом, решение уравнения (13.2) представляется в виде суммы плоских волн, движущихся со скоростями λ_i .

Сеточно-характеристический метод

После перехода к инвариантам Римана получено 9 (для акустики - 5) независимых уравнений переноса вида 13.8. Рассмотрим уравнение такого вида подробнее. Вдоль характеристических кривых Γ , таких что

$$\frac{dx}{dt} = \lambda, \quad (13.9)$$

уравнение 13.8 принимает вид

$$\frac{dv_i}{dt} = 0. \quad (13.10)$$

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

Алгоритм поиска значений исходных переменных \mathbf{u} в некоторой точке x_m^{n+1} на новом временном слое состоит в следующем. Сначала для матрицы \mathbf{A} необходимо найти собственные числа λ_i , которые определяют наклон характеристик (13.9), выпущенных из точки x_m^{n+1} . После этого для каждой характеристики Γ_i можно определить точку x_{i*}^n пересечения с временным слоем n .

В точке x_{i*}^n тем или иным способом определяются значения переменных \mathbf{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 \mathbf{u}_{i*}^n вычисляется i -ый инвариант Римана v_{i*}^n в точке x_{i*}^n . Значение инварианта вдоль Γ_i будет перенесено в точку x_m^{n+1} на новом временном

слое:

$$v_{im}^{n+1} = v_{i*}^n. \quad (13.11)$$

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

$$\mathbf{u}_m^{n+1} = \mathbf{\Omega}^{-1}\mathbf{v}_*^n, \quad (13.12)$$

где \mathbf{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 (13.1) позволяет построить схему для решения трёхмерной задачи, если построены и исследованы одномерные схемы для задач:

$$\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + \mathbf{A}_{\xi_j} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \xi_j} = 0. \quad (13.13)$$

Такой подход называется расщеплением по направлениям и был предложен Р.П. Федоренко ([12]). Идея метода решения исходной задачи состоит в замене исходной системы уравнений 13.1 одномерными системами – тремя в случае отсутствия в исходной системе правой части и четырьмя, если правая часть имеется:

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{u} + \mathbf{A}_x \frac{\partial}{\partial x} \mathbf{u} = 0, \quad (13.14)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{u} + \mathbf{A}_y \frac{\partial}{\partial y} \mathbf{u} = 0, \quad (13.15)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{u} + \mathbf{A}_z \frac{\partial}{\partial z} \mathbf{u} = 0, \quad (13.16)$$

$$\frac{\partial}{\partial t} \mathbf{u} = \mathbf{f}. \quad (13.17)$$

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

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

Для каждой одномерной задачи существует ограничение на шаг по времени

$$\tau_j \leq \frac{\min(h)}{\max(|\lambda_j|)}, \quad (13.18)$$

где $\min(h)$ – минимальная высота тетраэдра в сетке, а $\max(|\lambda_j|)$ – максимальное по модулю собственное число матрицы \mathbf{A}_{ξ_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 τ_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

$$F(\mathbf{A}_{\xi_1}, \mathbf{A}_{\xi_2}, \mathbf{A}_{\xi_3}, \mathbf{f}) = F_1(\mathbf{A}_{\xi_1})F_2(\mathbf{A}_{\xi_2})F_3(\mathbf{A}_{\xi_3}). \quad (13.19)$$

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 $n + 1$:

$$\begin{aligned} \mathbf{u}' &= F_1(\mathbf{A}_{\xi_1})\mathbf{u}^n, \\ \mathbf{u}'' &= F_2(\mathbf{A}_{\xi_2})\mathbf{u}', \\ \mathbf{u}^{n+1} &= F_3(\mathbf{A}_{\xi_3})\mathbf{u}''. \end{aligned} \quad (13.20)$$

Допустимый шаг по времени определяется минимальным допустимым шагом по времени для схем F_j :

$$\tau = \min_j(\tau_j) = \min_j\left(\frac{\min(h)}{\max(|\lambda_j|)}\right) = \frac{\min(h)}{\max_j \max(|\lambda_j|)}. \quad (13.21)$$

Таким образом, расщепление данного вида обеспечивает второй порядок аппроксимации и не приводит к уменьшению допустимого шага по времени. Однако, если использовать схему в виде (13.19), 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 усреднить все возможные перестановки операторов F_j :

$$F(\mathbf{A}_{\xi_1}, \mathbf{A}_{\xi_2}, \mathbf{A}_{\xi_3}, \mathbf{f}) = \frac{1}{6} \sum_{i \neq j \neq k} F_i(\mathbf{A}_{\xi_i}) F_j(\mathbf{A}_{\xi_j}) F_k(\mathbf{A}_{\xi_k}). \quad (13.22)$$

Альтернативным способом симметризации схемы (13.19) является случайный выбор базиса. В этом случае схема расщепления обеспечивает второй порядок аппроксимации многомерной задачи и возможность использовать большое значение τ . Случайный выбор базиса обеспечивает отсутствие выделенных направлений и симметричность решения. За счет этого на каждом временном шаге требуется вычислять только 3 оператора F_j .

Метод на неструктурированных сетках

Идея сеточно-характеристического метода на неструктурированных сетках также основана на переносе инвариантов Римана вдоль направления характеристик [13]. 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 [14].

Гибридная схема на неструктурированной сетке строится принципиально так же, как для структурированной [12]. 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 [11] 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:

$$\sigma_\tau = \sigma_n = 0. \quad (13.23)$$

Здесь σ_n и σ_τ – нормальное и тангенциальное напряжение в граничной точке.

Заданная внешняя сила:

$$\begin{aligned} \sigma_\tau &= \sigma_{\tau 0}, \\ \sigma_n &= \sigma_{n 0} \end{aligned} \quad (13.24)$$

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

Поглощающие условия. В случае сеточно-характеристического метода постановка поглощающих граничных условий проста и прозрачна с физической точки зрения. Граничный узел, отмеченный этим условием, рассчитывается как внутренний. Для тех характеристик, которые выпадают за границу тела, значение соответствующего инварианта Римана ставится равным нулю. Это обеспечивает поглощение всех волн и отсутствие каких-либо волн, приходящих из-за этой границы. Такие условия ставятся для моделирования эффективно бесконечного объема материала - в том случае, если мы считаем, что за этой границей находится однородный материал, отклик от границ которого не успеваает дойти обратно до расчетной области.

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 уравнений 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:

$$\begin{aligned}v_n &= \tilde{v}_n, \\ \sigma_n &= \tilde{\sigma}_n, \\ \sigma_\tau &= \tilde{\sigma}_\tau = 0.\end{aligned}\tag{13.25}$$

Здесь σ_n и σ_τ – нормальное и тангенциальное напряжение в граничной точке. Символы с чертой относятся к первому телу, без черты – ко второму.

Слипание тел:

$$\begin{aligned}v_n &= \tilde{v}_n, \\ v_\tau &= \tilde{v}_\tau.\end{aligned}\tag{13.26}$$

13.2 Расчетная сетка

13.2.1 Анатомическое строение головы человека

Человеческий мозг окружен многочисленными оболочками, такими как мягкие ткани, кости черепа, соединительнотканые оболочки, а также cerebro-спинальной жидкостью (ликвором).

Кость черепа можно рассматривать как трехслойную конструкцию, внешний и внутренний слои которой представляют собой компактную пластинчатую кость, а средний слой (диплоэ) – пористо-губчатую структуру. Продольная жесткая мембрана, серп большого мозга, частично разделяет полушария. Горизонтальная мембрана, серп мозжечка, отделяет затылочные доли от мозжечка и ствола мозга. Мозг, вместе с его оболочками, переходит в спинной мозг через большое отверстие. Основание черепа соединяется с шейным отделом позвоночника посредством суставов и мышц.

Толщина мягких тканей, окружающих череп, варьируется от 5 до 7 мм и состоит из кожи, несущей волосяной покров, подкожных соединительных тканей и мышц.

Под мягкими тканями находится подвижный соединительный слой и волокнистая оболочка, покрывающая кости. Мягкие ткани, как правило, демонстрируют нелинейное механическое поведение.

Толщина костей черепа меняется от 4 до 7 мм. Основание черепа представляет собой площадку неправильной формы, испещренную буграми и впадинами с маленькими отверстиями, через которые проходят артерии, вены и нервные окончания, и большим отверстием, через которое ствол мозга переходит в головной мозг. Кости черепа соединяются посредством швов. Лобная, височная и теменные кости имеют четко выраженную трехслойную структуру, состоящую из двух слоев компактных пластинчатых костей и пористой губчатой кости между ними (диплоэ). Внешний и внутренний слои, в отличие от, например, длинных костей скелета, можно считать практически изотропными вдоль поверхности черепа (трансверсально-изотропными), за счет случайной ориентации волокон.

Губчатая кость, будучи довольно изменчивой по своей структуре, с порами от 3 мм до микроскопических размеров, демонстрирует широкий спектр механических реакций в зависимости от направлений и характера нагрузки.

Оболочки мозга состоят в основном из соединительной ткани с вплетенными кровеносными сосудами и нервными волокнами. Различают три оболочки: твердую, паутинную (арахноидальную) и мягкую (сосудистую).

Твердая оболочка головного мозга является одновременно надкостницей на внутренней поверхности костей черепа, с которыми связана непрочно. В области основания черепа оболочка дает ряд отростков, проникающих в щели и отверстия костей черепа, чем объясняется большая прочность прикрепления здесь твердой оболочки головного мозга. Более того, в местах выхода из полости черепных нервов твердая оболочка головного мозга на некотором протяжении продолжает окружать нерв, проникая вместе с нервом через отверстие наружу.

На внутренней поверхности твердой оболочки различают несколько отростков (серп большого мозга), которые проникают в продольную щель большого мозга и отделяют друг от друга его полушария. Задний отдел серпа срастается с другим отростком оболочки – наметом мозжечка, отделяющим затылочные доли полушарий от мозжечка. Продолжением серпа большого мозга является серп мозжечка, проникающий снизу между полушариями мозжечка.

В определенных участках твердой оболочки головного мозга имеются расщепления – синусы твердой оболочки головного мозга, по которым оттекает венозная кровь. Особенностью синусов является прочность стенок, что объясняет невозможность

их спадения. Кроме того, синусы соединяются с наружными венами головы через эмиссарные вены.

Паутинная оболочка головного мозга располагается внутри от твердой мозговой и отделена от нее субдуральным пространством. Подпаутинное пространство головного мозга заполнено спинномозговой жидкостью (ликвором) и в области большого затылочного отверстия сообщается с подпаутинным пространством спинного мозга. В определенных местах, вблизи синусов твердой оболочки головного мозга, паутинная оболочка образует своеобразные выросты - грануляция паутинной оболочки. Эти выросты вдаются в синусы твердой оболочки.

Мягкая (сосудистая) оболочка – это самая внутренняя из оболочек головного мозга. Она состоит из соединительной ткани, образующей два слоя (внутренний и наружный), между которыми залегают кровеносные сосуды. Оболочка сращена с наружной поверхностью мозга и глубоко проникает во все его щели и борозды. Кровеносные сосуды, покидая сосудистую оболочку, направляются в ткань мозга, обеспечивая его питание. В определенных местах сосудистая оболочка проникает в полости желудочков мозга и образует сосудистые сплетения, через которые фильтруется спинномозговая жидкость.

С механической точки зрения мозговое вещество можно сравнить с мягким гелем. Благодаря большому содержанию воды (около 80%), оно практически несжимаемо. Это также подтверждается значениями модуля объемной деформации, который, согласно различным опубликованным данным, превышает примерно в 10^5 раз его модуль сдвига.

13.2.2 Артериальные аневризмы

Подавляющее большинство артериальных аневризм сосудов головного мозга составляют так называемые мешковидные артериальные аневризмы, имеющие вид сравнительно небольших локальных выпячиваний стенки артерии. В таких аневризмах обычно удается различить дно, среднюю часть — тело и более узкую начальную часть — шейку. Реже аневризма представляет собой большую тонкостенную полость в результате расширения артерии на значительном протяжении.

Считается, что впервые артериальная аневризма сосудов головного мозга была обнаружена Морганьи (G. Morgagni) более 200 лет назад (1761), однако лишь после введения в клиническую практику церебральной ангиографии ([15]) это заболевание сосудов мозга было хорошо изучено и его стали прижизненно диагностировать.

В сороковых годах 20 в. были пред приняты попытки хирургической лечения артериальных аневризм сосудов головного мозга ([16], [17] и другие).

При патологоанатомическом исследовании трупов людей, умершие от разных причин, артериальные аневризмы сосудов головного мозга обнаруживают в 1—5% случаев.

Однако далеко не все аневризмы сосудов головного мозга вызывают те или иные клинические явления. Наиболее частое и опасное проявление артериальных аневризм сосудов головного мозга — это возникающие при их разрыве интракраниальные кровоизлияния. По данным Пакаринена (S. Paikarinen, 1967), подобное кровоизлияние имеет место приблизительно у одного на 10 000 населения.

Артериальные аневризмы сосудов головного мозга относятся к одному из наиболее опасных заболеваний сосудов головного мозга. В общей сложности от первичных или повторных кровоизлияний погибает около 70% больных с разорвавшимися артериальными аневризмами сосудов головного мозга. Подавляющее большинство артериальных аневризм располагается на артериях основания мозга. Так, по данным исследования ин-тракраниальных аневризм и субарахноидальных кровоизлияний, проведенного американскими и английскими учеными (1966), из 2672 артериальных аневризм сосудов головного мозга аневризмы интракраниальной части внутренней сонной артерии составили более 40% , причем 25% из них располагалось в месте отхождения задней соединительной артерии. 28% пришлось на область передней соединительной артерии. Третья по частоте локализация артериальных аневризм сосудов головного мозга — средняя мозговая артерия (ок. 20%), 5,5% аневризм располагается в позвоночной и основной артериях (так называемая вертебро-базилярной системе). В остальных крайне редких случаях встречаются аневризмы в экстракраниальной части внутренней сонной артерии, мозолистой артерии и прочего. Приблизительно в 20% случаев артериальные аневризмы бывают множественными.

Причина образования артериальных аневризм сосудов головного мозга до сих пор еще точно не известна. Возникновение большинства аневризм связано с врожденной неполноценностью сосудистой стенки. Факторами, способствующими образованию аневризм, могут быть атеросклеротические изменения сосудов, гипертоническая болезнь и некоторые другие патологические процессы. Небольшую обособленную группу артериальных аневризм сосудов головного мозга составляют так называемые микотические аневризмы, возникающие в результате попадания инфицированных эмболов в сосуды мозга и гнойного расплавления сосудистой стенки.

13.2.3 Математическая модель головы человека

Моделирование взаимодействия между черепом и мозгом является сложной задачей ввиду того, что в действительности мозг имеет большое количество различных по механическим свойствам (многие из которых до сих пор неизвестны) оболочек, складчатых структур, врастающих друг в друга, с полостями, заполненными ликвором (цереброспинальной жидкостью). Ввиду невозможности имитировать детально структуру контактной поверхности, общепринятый подход состоит в замене ее на геометрически простую контактную поверхность со сложными контактными условиями, которые подбираются экспериментально для получения качественного или количественного соответствия между расчетными и экспериментальными данными.

Согласно результатам [18], [19], [20], большой вклад в формирование волновой картины распространения возмущений в упругой среде вносят неоднородности.

Для моделирования используется нерегулярная тетраэдральная сетка ([21], [22]). Каждая ткань выделена как отдельное тело. Общий вид расчетной области и некоторые разрезы с обозначенными материалами представлены на рис. рис. 13.2. В зависимости от свойств тканей, на границе материалов могут быть выставлены условия полного слипания или скольжения с трением (в том числе, нулевым).

Сегментированная модель головы была получена по данным компьютерной томографической ангиографии (мужчина, 60 лет). Размер максимального элемента 2.4 мм, минимального - 1 мм. Сетка содержит 108 076 тетраэдров и 29 656 вершин.

Сетка была обрезана по уровню шеи - так как целью данной работы является моделирование отклика на датчике, мы можем пренебречь расчетом областей, удаленных от датчика на слишком большое расстояние. На границе отрезанной области поставлено условие поглощения, остальные границы свободные.

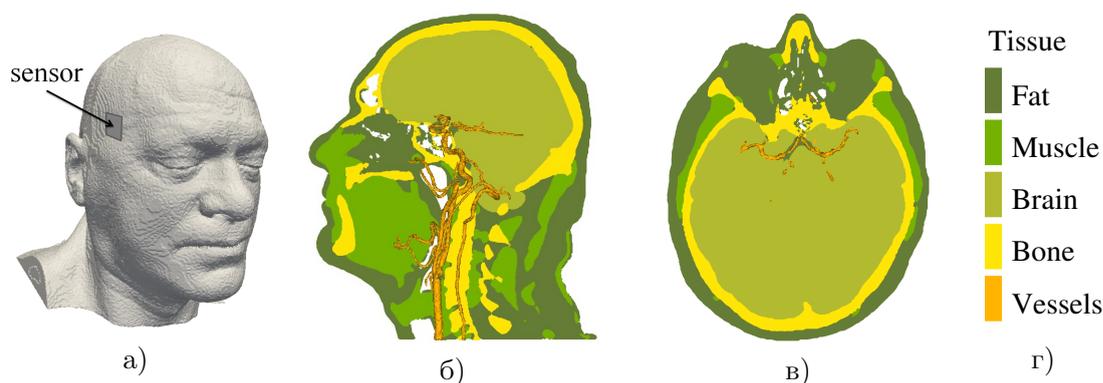


Рис. 13.2: Расчетная область: а - общий вид спереди, б - разрез в сагиттальной плоскости, в - разрез в трансверсальной плоскости.

Височное окно представляет из себя пятно не более 12 мм в диаметре, чаще значительно меньше. Оно расположено вблизи от ушной раковины - точное положение зависит от индивидуальных особенностей. Главной его особенностью является отсутствие костного мозга, который в большой степени гасит и искажает фронт упругой волны.

- Височное окно. Толщина кости составляет 2-2.7 мм.
- Максимальный поперечный размер среза черепа составляет от 123 до 153 мм.
- Мягкие ткани в области окна — кожа, подкожная жировая клетчатка, скальп и единичные мышечные волокна - толщина 5-8 мм.
- Кость — толщина 2-2.7 мм.
- Оболочки — твердая, паутинная и мягкая суммарная толщина 8 мм.
- Суммарная толщина серого вещества (т.к оно неоднократно встречается на пути луча, перемежаемое белым) — 40 мм.
- Суммарная толщина белого вещества 24 мм.

Интересующие нас артерии расположены в пласте тканей мозга, высота которого составляет 4-4.5 см.

13.2.4 Реология

Ткани человеческого организма представляют собой сложные нелинейные среды. В общем случае, моделирование их нагружения требует разработки специальных сложных моделей, учитывающих поведение тканей в зависимости от их клеточной структуры. Сложные модели, как правило, имеют большое количество коэффициентов, измерение которых представляет из себя отдельную задачу, требующую специализированного оборудования и коллектива опытных специалистов. Некоторые параметры при этом невозможно измерить на живом человеке, а патологоанатомические препараты изменяют свои свойства настолько, что такие измерения не имеют смысла. Также могут существовать параметры, не имеющие физического смысла. Значение такого параметра можно получить только при помощи моделирования - решения обратной задачи, “подбора” необходимого значения. При увеличении количества таких “слепых” параметров обратная задача становится все сложнее вплоть до неразрешимости в рамках существующих технических ограничений.

Таблица 13.1: Механические свойства тканей [23], [24], [25], [26], [27]

Ткань	ρ , кг/м ³	c , м/с	α , dB/см
Материал фантома	1000	1540	4.02
Вода	1000	1540	-
Нейлон	1140	2290	-
Жир	916	1435	3.82
Мышцы	1041	1595	6.21
Мозг	1030	1550	4.34
Кость	1904	2031	25.75
Сосуды	1066	1616	4.18

Однако, при моделировании УЗИ ситуация несколько проще. Сложное нелинейное поведение ткани чаще проявляют при сравнительно медленном нагружении. При ударном воздействии их поведение близко к линейной упругости - что, вообще говоря, и позволяет применять ультразвук в медицине. Такое приближение позволяет получить результаты, сопоставимые с клиническими данными ([28], [13]).

В данной работе предлагается использовать модель линейно-упругого тела, дополненную моделью вязкости Максвелла ([29]). Для продольных и поперечных волн в мягких тканях предлагается использовать разные коэффициенты затухания. В литературе по ультразвуковым исследованиям в медицине обычно не исследуются поперечные волны - авторы ограничиваются упоминанием того, что они затухают раньше, чем успевают оказать влияние на показания датчика. Учитывая, что на таких скоростях нагружения биологические ткани ведут себя схожим образом с водой, время релаксации для поперечных волн в мягких тканях можно установить порядка единиц шагов Куранта ([29]). Тогда при расчете поперечные волны будут затухать полностью в течение нескольких шагов по времени. Так как скорость их распространения на порядок ниже скорости распространения продольных волн, они не успеют оказать влияние на волновую картину.

Разумеется, для костной ткани ситуация принципиально другая. В ней скорости распространения продольных и поперечных волн, а также коэффициенты их затухания, сравнимы между собой. Мы предполагаем, что поперечные волны в черепе будут оказывать существенное влияние на волновую картину в целом и показания датчика в частности.

Параметры материалов приведены в табл. 13.1. Параметры α и n - коэффициенты затухания, реологические параметры для кости взяты для частоты 2.526 МГц.

13.3 Фантомы

Моделирование ультразвукового исследования сосудов мозга состоит из нескольких компонент, каждая из которых достаточно сложна:

- построение модели черепно-мозгового отдела - упрощение сложных структур и замена их однородным материалом или сложными контактными условиями;
- построение сетки;
- поиск реологических моделей и параметров для биологических тканей;
- расчет при помощи комплекса программ, верифицированного на задачах сейсморазведки и неразрушающего контроля композитов;
- обработка полученных данных - моделирование обработки сигнала с УЗ датчика, которое в самом датчике происходит на уровне микросхем.

В связи с этим, естественным этапом работы становится верификация комплекса программ и модели обработки сигнала на максимально простом объекте.

При настройке ультразвуковых датчиков и обучении специалистов используются простые объекты с хорошо документированными параметрами - фантомы. Их основной объем занимает однородное вещество, прозрачный полимер, приближенный по свойствам к мягким тканям человеческого организма - основным параметром, в данном случае, является скорость распространения продольных волн и быстрое затухание поперечных. В этом объеме расположены неоднородности различного типа - их положение и свойства документируются, что делает фантомы существенно удобнее для моделирования, чем реальный организм.

Фантомы могут имитировать форму и поведение реальных объектов (рис. 13.3) или быть просто кубиком однородного материала с несколькими отражателями внутри для калибровки прибора.

Неоднородности могут быть различного типа.

- Однородный фрагмент вещества с другими реологическими свойствами - парафин, вода, желатин, другой полимер. На изображении будет видно отражение от его передней границы и - искаженное - задней. Такие вещества могут располагаться слоями (рис. 13.4, а).
- Точечный отражатель - нейлоновая или металлическая проволока. На изображении виден как яркая белая точка (рис. 13.4, б). Такие отражатели используются для калибровки.

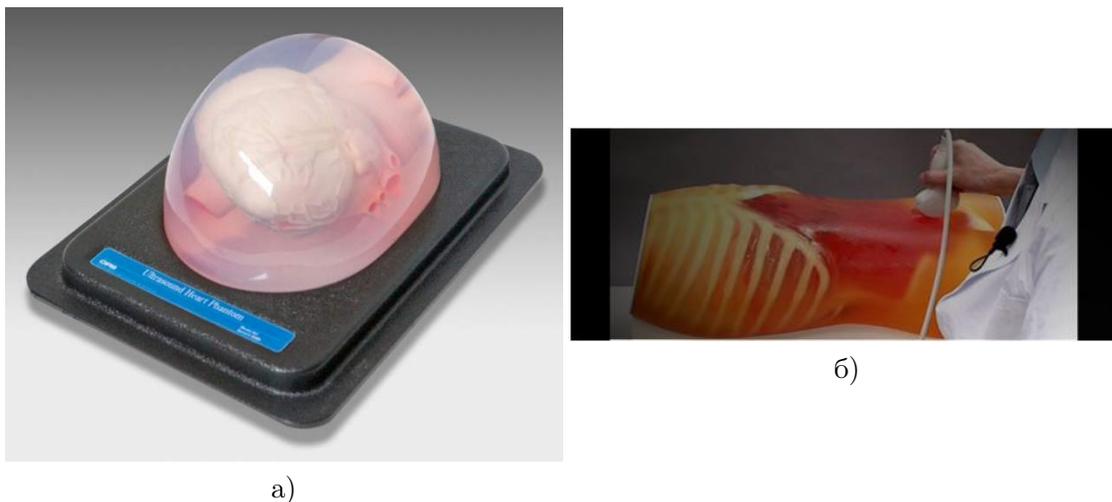


Рис. 13.3: Внешний вид фантома.

- Диффузная область - застывшая суспензия, "засеянная" контрастным порошком (например, оксидом алюминия). Каждая частица порошка работает как точечный отражатель. На изображении область выглядит как равномерно закрасенный объем. (рис. 13.4, в) В зависимости от свойств порошка и его плотности цвет может варьироваться от черного до белого. Для получения равномерно "засветки", которая в реальном организме получается из-за сложной структуры биологической ткани, основной материал фантома тоже может быть засеян точечными отражателями с низкой концентрацией.
- Фантомы для доплерографии содержат трубочки, через которые с фиксированной скоростью прогоняется жидкость.

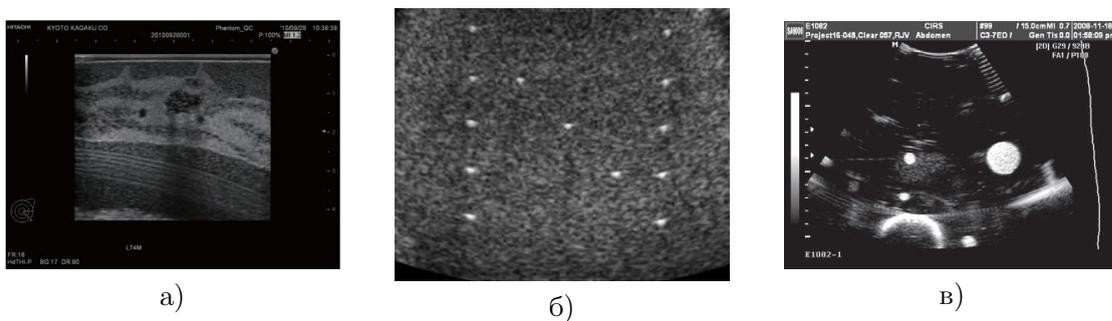


Рис. 13.4: Различные типы неоднородностей в фантоме: а - слои с различными реологическими параметрами; б - точечные отражатели, в - диффузные области.

13.4 Преобразователи с фазированной решеткой

13.4.1 Базовый ультразвуковой импульс и генерация импульсов

Характерный ультразвуковой импульс состоит из нескольких циклов перепада амплитуды и содержит спектр частот, определяющийся центральной частотой и шириной распределения (рис. 13.5).

Преобразователь с высокой частотой генерирует короткие импульсы (1-3 цикла), порождающие широкий спектр частот. Такой преобразователь позволяет получить точную информацию о расстояниях с хорошим осевым разрешением и идеален для двумерного диагностического изображения.

Преобразователь с низкой частотой генерирует долгий импульс (порядка 5-30 циклов), порождающий узкий диапазон частот. Таким образом можно получить точную информацию о частотах, но плохое осевое разрешение, что подходит для метода Дюшлера.

Короткий импульс после отражения от препятствия генерирует одиночное отражение, что позволяет измерить время (и, соответственно, расстояние) до препятствия. Более длинный импульс затрудняет идентификацию отдельных отражений, так как они накладываются друг на друга и вносят существенную погрешность за счет самой их длины.

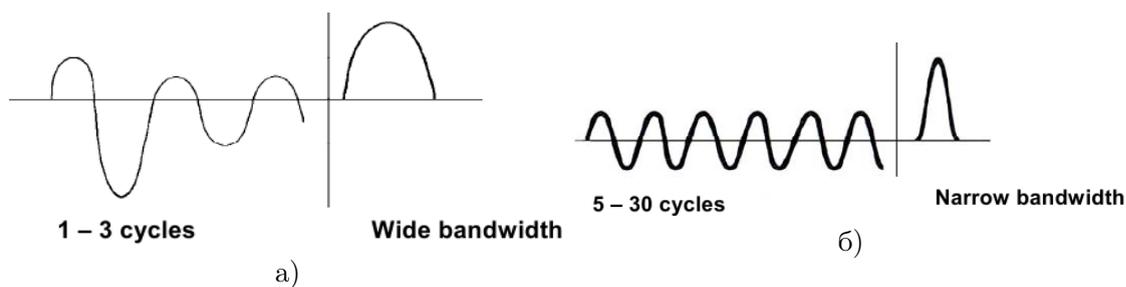


Рис. 13.5: Форма импульса: а - короткий импульс, б - длинный импульс.

13.4.2 Структура преобразователей с фазированной решеткой

Все преобразователи с фазированной решеткой ([30]) имеют схожую структуру: тонкая пьезоэлектрическая пластинка (обычно, из цирконат-титаната свинца), соединительный слой, изолирующий слой и одна линза, покрывающая массив датчиков.

Пьезоэлектрическая пластина генерирует и принимает ультразвуковые импульсы. Некоторые пьезоэлектрические материалы встречаются в природе (например, кварц),

некоторые создаются искусственно - цирконат-титанат свинца, наиболее популярный на данный момент. Большую часть времени (порядка 99%) кристалл находится в состоянии приемника. Основным недостатком PZT является его высокая акустическая плотность в сравнении с мягкими тканями человеческого организма. Это приводит к тому, что порядка 80% энергии ультразвуковой волны отражается от границы материалов, а также происходит множественное внутреннее переотражение.

Для уменьшения эффекта от переотражений с тыльной стороны пьезоэлектрической пластины располагается изолирующий слой, который гасит большую часть волн, которые в него проходят.

Для сглаживания эффекта от акустического контраста между материалами перед пьезоэлектрической пластиной располагается соединительный слой с промежуточными акустическими свойствами. Он позволяет увеличить долю проходящей энергии почти до 100%, для этого его толщина должна быть в точности равна четверти длины ультразвуковой волны. Это существенно сокращает ширину диапазона частот, что вредит разрешению при короткой длине импульса. Для расширения диапазона частот применяется сочетание нескольких соединительных слоев с разными свойствами и разной ширины.

Изогнутая, цилиндрическая линза используется для фокусировки луча в вертикальной плоскости и упростить электронную фокусировку, повышая амплитуду сигнала в фокальной зоне.

Различное расположение элементов фазированной решетки позволяет фокусировать луч в различных плоскостях (рис. 13.6).

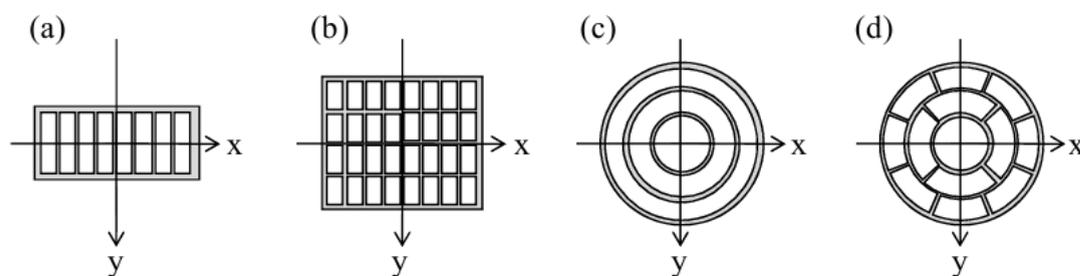


Рис. 13.6: Основные конфигурации элементов фазированной решетки: а - 1D линейный массив, б - 2D матричный массив, в - 1D кольцевой массив, г - 2D сегментированный кольцевой массив.

13.4.3 Управление фокусировкой и направлением луча

Преобразователи с фазированной решеткой для обработки двумерных изображений обычно имеют 128 прямоугольных элементов (массивов), каждый из которых подключен отдельно. Преобразователи для работы с трехмерными изображениями имеют большее количество элементов - до 3000 ([31]). Все элементы используются для приема и передачи лучей на каждой линии сканирования, и каждая линия сканирования отражает ось луча приема-передачи. При увеличении размера отдельного элемента понижается частота сигнала ([32]).

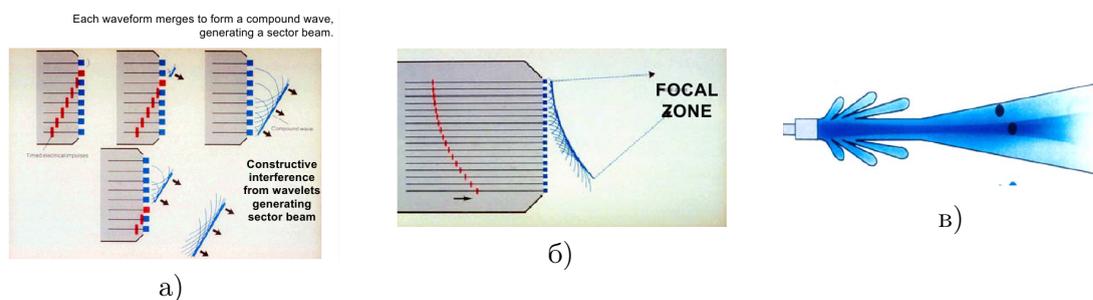


Рис. 13.7: Волны от фазированной решетки: а - формирование прямой волны, б - фокусировка луча, в - артефакты в боковых секторах обзора.

Применение фазированных решеток позволяет управлять фокусировкой и направлением луча без перемещения датчика, при помощи изменения частоты и фазы передачи ультразвуковой волны на каждом элементе. Соответственно, после приема сигнала для его анализа необходима соответствующая обработка.

Направлением луча (результатирующей упругой волны) можно управлять, пользуясь принципом Гюйгенса-Френеля: каждый элемент волнового фронта можно рассматривать как центр вторичного возмущения, порождающего вторичные сферические волны, а результирующее поле в каждой точке пространства будет определяться интерференцией этих волн. Если элементы фазированной решетки испускают волну с одинаковой амплитудой и длиной волны, их линейный размер больше длины волны, и фазы их сигналов согласованы (рис. 13.7, а), в результате интерференции этих волн получится упругая волна с прямым фронтом, распространяющаяся под углом к поверхности.

Таким образом, можно сканировать всю область видимости без изменения положения датчика - то есть, автоматизировать процесс сканирования и упростить обработку сигнала, избавившись от человеческого фактора.

Автоматическое сканирование обычно производится по одному из двух алгоритмов: секторное сканирование или линейное. Размер дефекта определяется по разнице во времени прихода сигнала от верхней и нижней частей дефекта. При секторном

сканировании необходимо производить соответствующую поправку, однако исследуемая область может быть существенно шире размера датчика ([33]).

Аналогично, управляя фазами отдельных элементов, можно менять форму фронта и делать ее не прямой, а изогнутой - фокусировать в нужной точке (рис. 13.7, б).

Также необходимо отметить проблему, возникающую при сканировании под большими углами - "шум", возникающий в боковых секторах. Каждый из элементов при взаимодействии с целевым материалом испускает сложный спектр волн (см. задачу Лэмба), из которой впоследствии анализируется только продольная волна сферической формы. Помимо продольных упругих волн генерируются также поперечные и поверхностные, распространяющиеся с другими скоростями и особенностями.

Остальные волны также интерферируют и порождают то, что стандартные алгоритмы воспринимают как шум, который существенно снижает разрешение в ближней зоне и боковых секторах обзора (рис. 13.7, в).

13.4.4 Модель датчика

Для ультразвукового исследования краниocereбрального отдела предлагается использовать прямоугольный двумерный плоский датчик Сономед-500 [34]. Такой датчик не обладает нужной кривизной поверхности, что уменьшает зону контакта. На практике это будет решаться толстым слоем акустически прозрачного геля.

Фаза источника будет моделироваться граничным условием, размер датчика 1x1 см. Размер элемента примерно равен $\lambda/2$. Так как данный датчик рассчитан на частоты 2.5-3.5 МГц, размер элемента составляет примерно 0.22 мм.

Фаза приемника будет моделироваться снятием давления на поверхности в точках, где было задано граничное условие. Также будут сниматься нормальная скорость в этих точках и смещение.

Форма импульса - синусоида, наложенная на гауссиану:

$$\exp(i\omega t) * \exp\left(-\frac{t^2}{2\tau}\right) \quad (13.27)$$

, где ω - частота колебаний, τ - ширина гауссианы, время передачи импульса. По порядку величины τ равен $1/\omega$. Прием начинается сразу же после излучения и продолжается $2z_{max}/c$ секунд, где c - скорость звука, z_{max} - максимальная глубина проникновения сигнала, которую мы хотим рассматривать.

Фокусировка луча осуществляется за счет задержки на элементах. После срабатывания каждого элемента в исследуемом объекте формируется комплекс волн, основной из которых в данном случае является продольная, имеющая фронт сферической формы. При интерференции этих волн формируется единый волновой фронт, форму которого можно менять за счет различной задержки при включении элементов. Фокусировка этого фронта на определенной точке максимизирует амплитуду отклика от неоднородностей в этой точке и упрощает их распознавание. Так как датчик двумерный, фокусировку можно проводить в обоих направлениях.

Также планируется моделировать секторное сканирование - “наклонять луч”. Угловое разрешение в радианах дается формулой $\lambda/(2D)$, где D это размер апертуры, он определяется размером височного окна. Диапазон углов сканирования будет 30 градусов (плюс-минус 15 градусов).

13.5 Результаты расчетов модельной задачи

13.5.1 Постановка задачи

Для предварительных расчетов был взят однородный кубик из материала мышц ($\rho = 1041$ кг/м³, $c_p = 1595$ м/с) размером 10x10x10см. Грань кубика $x = -5$ — фазированная решетка, на рисунке каждый элемент (всего 30) представлен своим цветом, и она выглядит как градиент. Противоположная грань кубика $x = 5$ — свободная граница, от которой отражаются все волны. Остальные грани - полгощающие условия. Физически это эквивалентно УЗ сканированию очень большого куска мышцы десятисантиметровой толщины. Все волны, которые уходят за пределы расчетной области, для нас “теряются” - физически это эквивалентно рассеянию и затуханию в большом объеме.

Импульс моделировался как гауссиана, наложенная на синусоиду - частота синусоиды $\omega = 0.3$ МГц, ширина гауссианы - $\tau = 0.2 \cdot 10^{-9}$ с.

13.5.2 Прямой фронт

Для начала, рассмотрим несфокусированный сигнал. Все элементы срабатывают одновременно, отраженный сигнал записывается без задержки. Пример полученной волновой картины приведен на рис. 13.12. Можно видеть, что фронт волны прямой и не наклонен к решетке, от тыльной грани отражается весь сигнал.



Рис. 13.8: Развертка сигнала на элементах по времени, компонента тензора напряжений s_{xx} .



Рис. 13.9: Развертка сигнала на элементах по времени, компонента вектора скорости v_x .

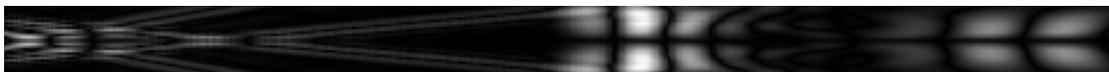


Рис. 13.10: Развертка сигнала на элементах по времени, компонента вектора скорости v_z .



Рис. 13.11: Развертка сигнала на элементах по времени, компонента тензора напряжений v_x , с первого шага по времени.

На рис. 13.8 - 13.10 представлены развертки сигнала на элементах для соответствующих компонент. В дальнейшем планируется использовать компоненту вектора скорости v_x . Каждая горизонтальная строчка пикселей на изображении соответствует сигналу с одного из элементов датчика. Цвет соответствует модулю амплитуды соответствующей компоненты, нормировка проведена по максимальному модулю.

Сигнал начинает записываться с задержкой - амплитуда исходящего сигнала настолько высока, что перекрывает он перекрывает любое отражение, и на рисунке видно только его (рис. 13.11). В реальном устройстве приемник и источник каждого элемента - это один пьезокристалл, который переключается в режим приемника только после того, как все элементы передали сигнал.

13.5.3 Фокусировка

Теперь рассмотрим фокусировку на тыльной стенке. Было проведено шесть расчетов с фокусировкой решетки на разной высоте. Обычно при УЗ сканировании реальный датчик делает около 200 измерений, “просматривая” угол порядка 30° , для предварительного расчета мы ограничились меньшим количеством лучей. Были получены волновые картины для компоненты вектора скорости v_x и соответствующие развертки по времени. Соответствующие развертки по времени показаны на рис. 13.13 - 13.18.

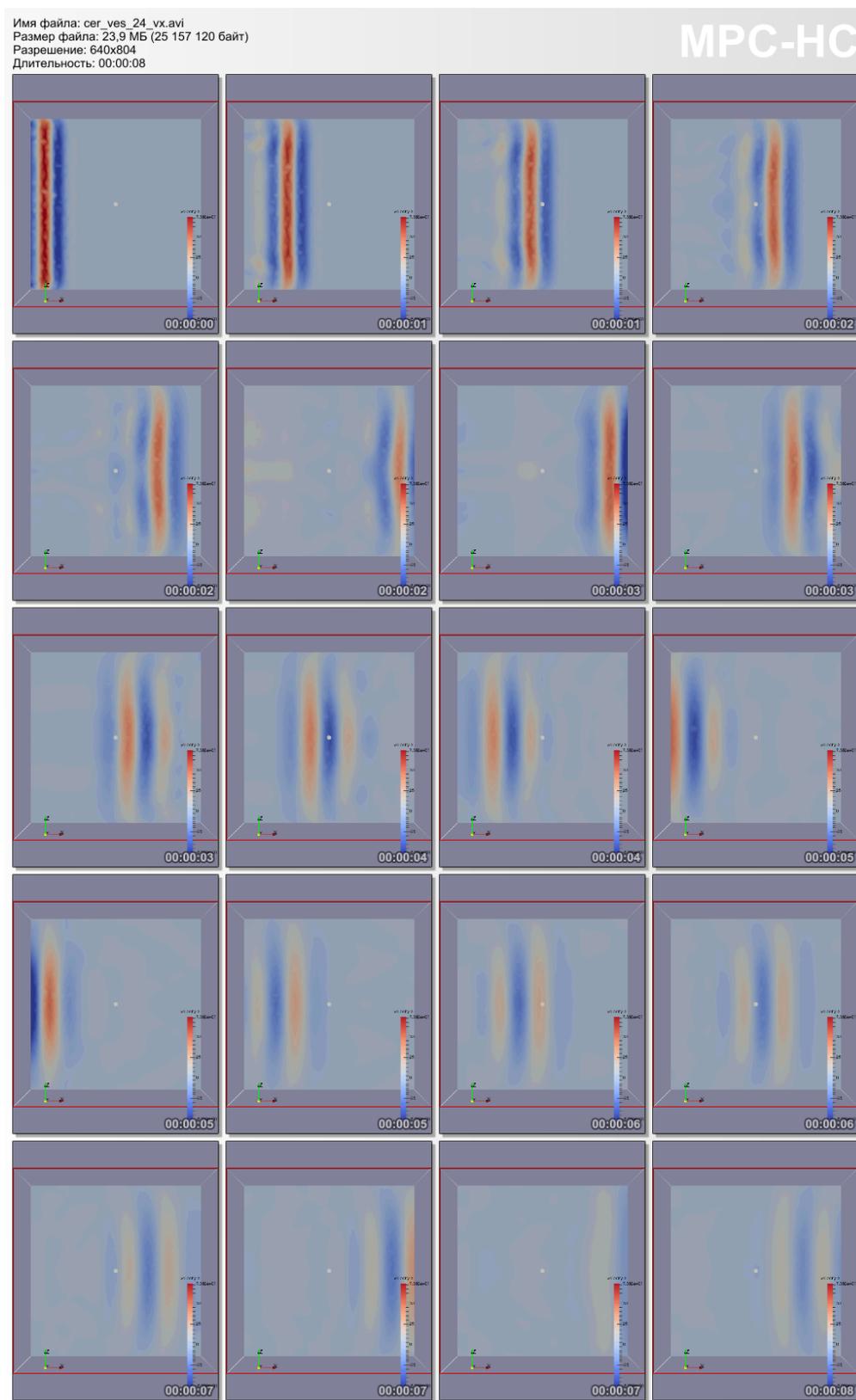


Рис. 13.12: Зависимость компоненты вектора скорости v_x от времени, сечение в плоскости XZ.

Для каждого расчета сигналы на элементах были просуммированы с учетом задержки (фокусировки), то есть для каждого расчета данные были сжаты в одну строчку пикселей. Объединенные данные по всем шести расчетов приведены на рис. 13.19, его высота составляет шесть пикселей.

Также был проведен расчет с той же постановкой задачи, но сканирование проводилось по 96 направлениям. Результаты приведены на рис. 13.20, его высота составляет 96 пикселей.

Соответственно, при измерении по 200 направлениям мы бы получили картинку высотой 200 пикселей.

Для того, чтобы получить характерное для УЗИ изображение (аналогичное 13.4, в) необходимо сформировать полученное нами изображение в эквидистантной конической проекции. Она включает в себя интерполяцию между точками, удаленными от датчика - чем дальше, тем с меньшей плотностью проходят лучи, и правильное восстановление изображения между ними является отдельной серьезной задачей. При этом "сырые" данные с датчика для последующей обработки передаются на компьютер в формате DICOM, близком к формату .raw, в обычной ортогональной проекции. На данный момент мы планируем освоить этот формат и записывать наши результаты расчетов в том виде, в котором их можно обрабатывать существующими приложениями для УЗИ. Это существенно упростит верификацию с реальными данными.



Рис. 13.13: Развертка сигнала на элементах по времени, компонента вектора скорости v_x , фокусировка на тыльной стороне, на 1.5 см ниже центра.



Рис. 13.14: Развертка сигнала на элементах по времени, компонента вектора скорости v_x , фокусировка на тыльной стороне, на 1.0 см ниже центра.



Рис. 13.15: Развертка сигнала на элементах по времени, компонента вектора скорости v_x , фокусировка на тыльной стороне, на 0.5 см ниже центра.



Рис. 13.16: Развертка сигнала на элементах по времени, компонента вектора скорости v_x , фокусировка на тыльной стороне, на 0.5 см выше центра.



Рис. 13.17: Развертка сигнала на элементах по времени, компонента вектора скорости v_x , фокусировка на тыльной стороне, на 1.0 см выше центра.



Рис. 13.18: Развертка сигнала на элементах по времени, компонента вектора скорости v_x , фокусировка на тыльной стороне, на 1.5 см выше центра.



Рис. 13.19: Просуммированный по элементам сигнал, компонента вектора скорости v_x .

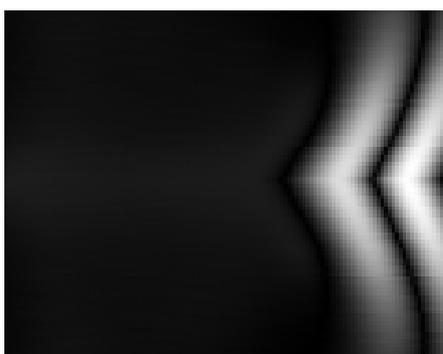


Рис. 13.20: Просуммированный по элементам сигнал, компонента вектора скорости v_x , 96 направлений.

13.6 Моделирование УЗИ фантома

Для моделирования был выбран фантом Gamtex 1430 LE ([35]). Он содержит различные типы неоднородностей, в рамках данной работы рассматривались точечные отражатели, диффузная область и трубочка с жидкостью. Параметры данных неоднородностей задокументированы, что облегчает создание их модели. Фантомы применяются для обучения технике УЗИ, для настройки приборов и для определения параметров приборов: глубина проникновения, осевое и поперечное разрешение, точность измерения расстояний, размер “мертвой зоны”.

Серый фон на ультразвуковых снимках человеческих тканей появляется из-за неоднородности биологических тканей. Однородный материал - вода или однородный полимер - выглядит как черный фон. В фантомах для имитации поведения биологических тканей однородный полимер “засеивается” точечными отражателями - микроскопическими частицами из акустически контрастного материала. Различная концентрация этих частиц приводит к различным оттенкам серого на итоговом

изображении. Моделирование этих точечных источников является сложной вычислительной задачей, при этом их наличие не влияет на оценку размеров и расстояний. В данной работе основной материал фантома моделируется как однородный материал.

Диффузные области - области с различной концентрацией контрастного порошка - демонстрируют поведение, схожее с поведением трубочек с жидкостью (в случае реальных биологических объектов - сосудов). И те, и другие дают характерные артефакты - яркие пятна в точках, расположенных на прямой, соединяющей датчик и центр трубочки. Эти артефакты обычно являются помехой при исследованиях, однако они позволяют нам оценивать расстояние между объектами. Диффузные области расположены на глубине 43 мм и на расстоянии 19 мм друг от друга. Радиус каждой области 4 мм. Если датчик повернут параллельно трубочкам, на экране можно видеть линию, если поперек - описанные выше артефакты.

Точечные отражатели в фантоме представляют собой тонкие нейлоновые нити - порядка 0.1 мм толщиной. Если датчик повернут параллельно нити, на экране можно видеть линию, если поперек - точечный отражатель. Нити расположены на глубине 16 мм на расстоянии 15 мм друг от друга. Моделирование столь малых объектов потребовало бы чрезвычайно мелкой сетки (или, по крайней мере, локального измельчения) и очень большого расчетного времени. Таким образом, было решено моделировать более широкие нити - порядка 0.5 мм толщиной.

Общий вид расчетной области представлен на рис. 13.21.

Свойства материалов указаны в таблице 13.1. Передатчик моделируется как внешняя сила на соответствующем участке поверхности, на остальной поверхности задано поглощающее условие. Боковые поверхности и тыльная сторона фантома расположены существенно дальше исследуемых объектов, поэтому отклик от них не успевает прийти на датчик до конца расчета. Следовательно, мы можем им пренебречь.

13.6.1 Результаты расчетов

Характерную волновую картину можно видеть на рис. 13.22. В отличие от моделирования отражения от свободной границы, здесь от исследуемой неоднородности отражается только небольшая часть исходной волны. Для анализа полученного сигнала лучше подходит представление в виде В-скана.

Результаты эксперимента приведены на рис. 13.23, результаты расчета - на рис. 13.24. На "сырых", расчетных В-сканах можно видеть интерференцию между сигналами

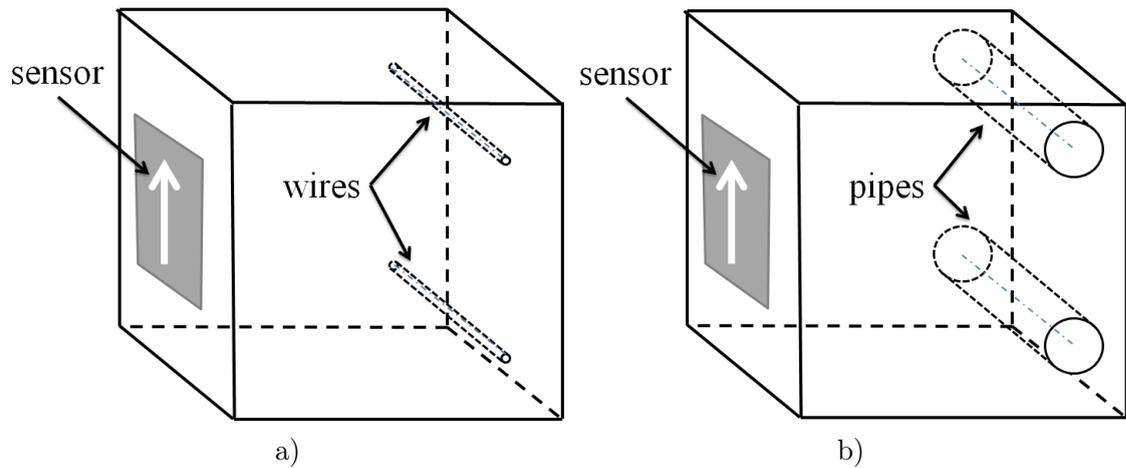


Рис. 13.21: Общий вид расчетной области: а - нити, б - трубочки.

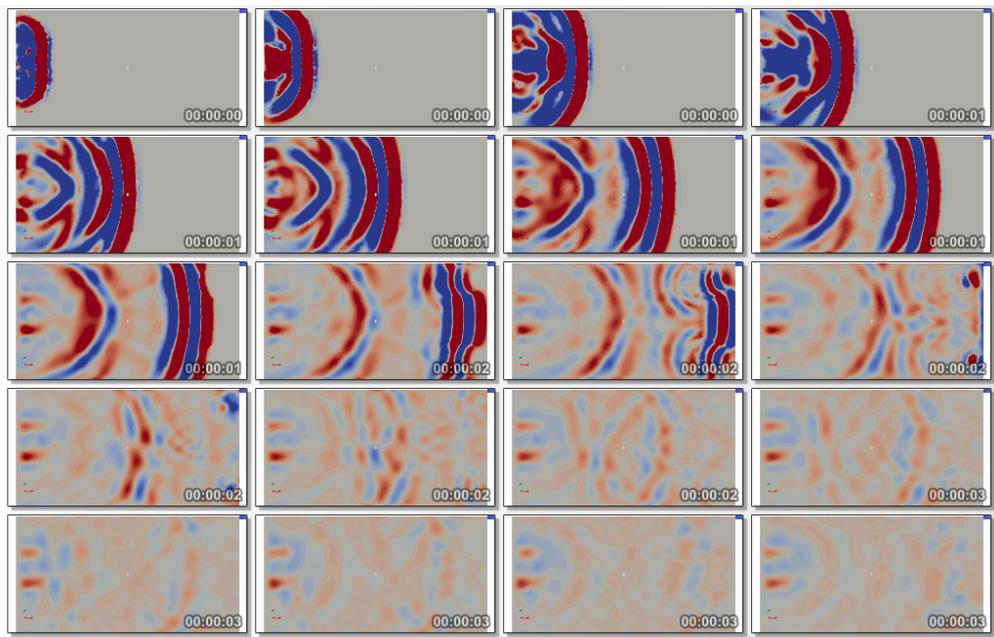


Рис. 13.22: Зависимость модуля скорости от времени при УЗИ двух диффузных областей, сечение перпендикулярно оси трубочек.

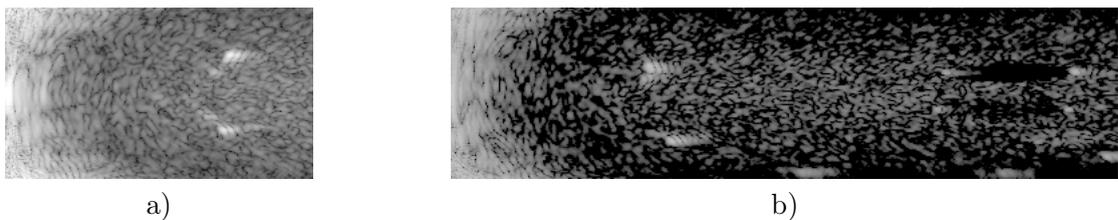


Рис. 13.23: Данные эксперимента, после аналоговой обработки: а - нити, б - трубочки

от двух разных неоднородностей. Без моделирования процесса аналоговой обработки сигнала мы можем оценить только ограниченное количество параметров. Один из

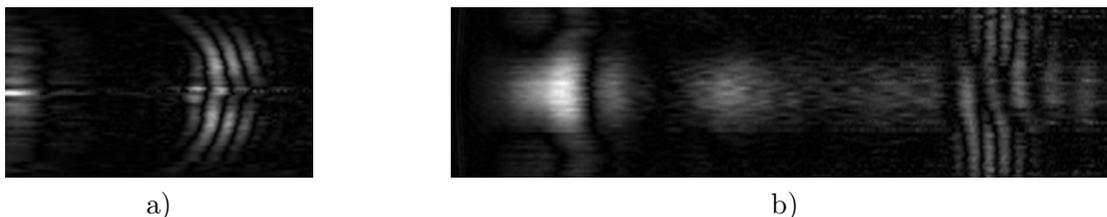


Рис. 13.24: Данные расчета, “сырые” В-сканы без аналоговой обработки: а - нити, б - трубочки

этих параметров - расстояние между моделируемыми объектами, сравнение приведено в табл. 13.2. Расчетные данные не противоречат данным эксперимента, однако данное сравнение далеко не удовлетворительно.

ТАБЛИЦА 13.2: Сравнение экспериментальных и расчетных данных: расстояние между объектами, мм.

Тип	Эксперимент	Расчет
Нити	15 +- 4	14 +- 8
Трубочки	19 +- 4	20 +- 8

Для проведения корректного сравнения с экспериментом необходимо тщательное изучение процессов аналоговой обработки сигнала внутри датчика. Моделирование этих процессов позволит получить В-сканы, которые можно будет сравнивать с данными эксперимента с точностью до пикселя.

13.7 Моделирование УЗИ черепно-мозгового отдела

Для моделирования УЗИ черепно-мозгового отдела датчик был установлен в районе височного окна (рис. 13.2). Датчик - так же, как и в случае фантома - моделировался как граничное условие, заданная на границе внешняя сила.

На рис. 13.26 и 13.25 представлены волновые картины в черепе и мозге в различные моменты времени. На них можно видеть разницу в скоростях распространения волн в разных тканях: в кости волны распространяются быстрее.

Несмотря на то, что волне в кости приходится пройти большее расстояние из-за выпуклой формы черепа, на тыльную стенку она приходит в тот же момент, что и волна, распространявшаяся через мозг. Интерференция таких волн приводит к возникновению феномена ”противоудара”, известного в травматологии - повреждению тканей в области мозга, отдаленной от точки удара. В нашем случае возмущения слишком малы, чтобы вызвать повреждения. Волны, которые пойдут от тыльной стороны черепа, пойдут тем же путем, вызывая на датчике отклик с более высокой амплитудой, чем при исследовании того же объема однородного материала. На

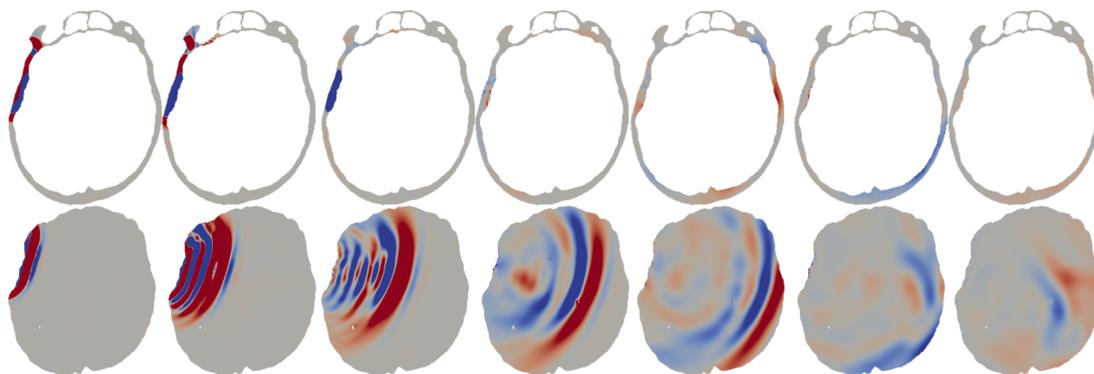


Рис. 13.25: Волновые картины (распределения давления) для костной ткани (вверху) и ткани мозга (внизу).

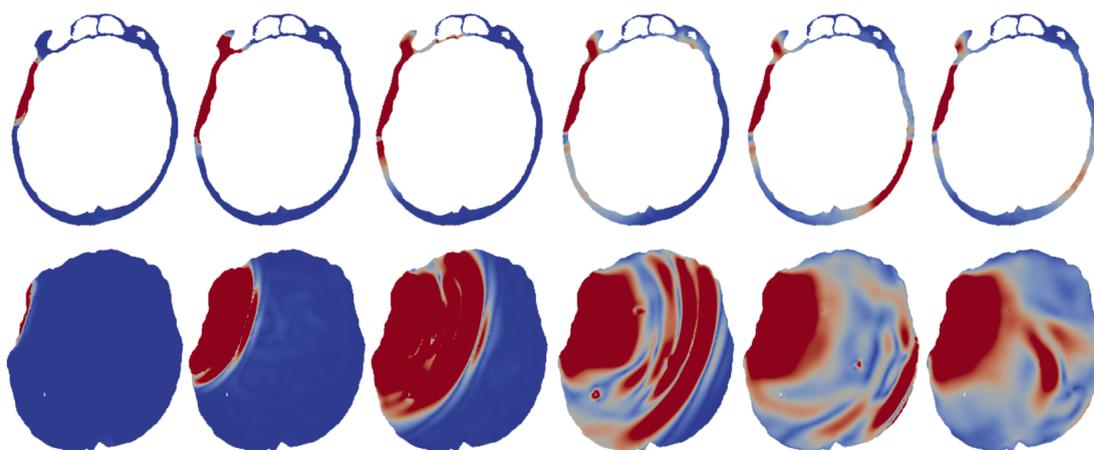


Рис. 13.26: Волновые картины (распределения модуля скорости) для костной ткани (вверху) и ткани мозга (внизу).

этот эффект будут влиять индивидуальные особенности пациента - форма черепа и механические свойства различных тканей.

Если глубина сканирования установлена на центр головы, отражение волны от тыльной стенки черепа может повлиять на следующее измерение. Чтобы обеспечить на аппарате картинку “в реальном времени”, измерения проводятся максимально часто - как только получен отклик от нужной глубины, новых диагностирующий сигнал отправляется сразу. Если волны от предыдущего диагностирующего импульса не успели затухнуть, сигнал будет зашумлен. Этим эффектом часто пренебрегают, так как при исследовании мягких тканей можно полагаться на быстрое затухание сигнала. Однако плотная костная ткань имеет более низкий коэффициент затухания, и волна может несколько раз оббежать череп до того, как полностью затухнет и перестанет влиять на показания прибора. Таким образом, при транскраниальном УЗИ рекомендуется выставлять наибольшую возможную глубину сканирования чтобы избежать артефактов.

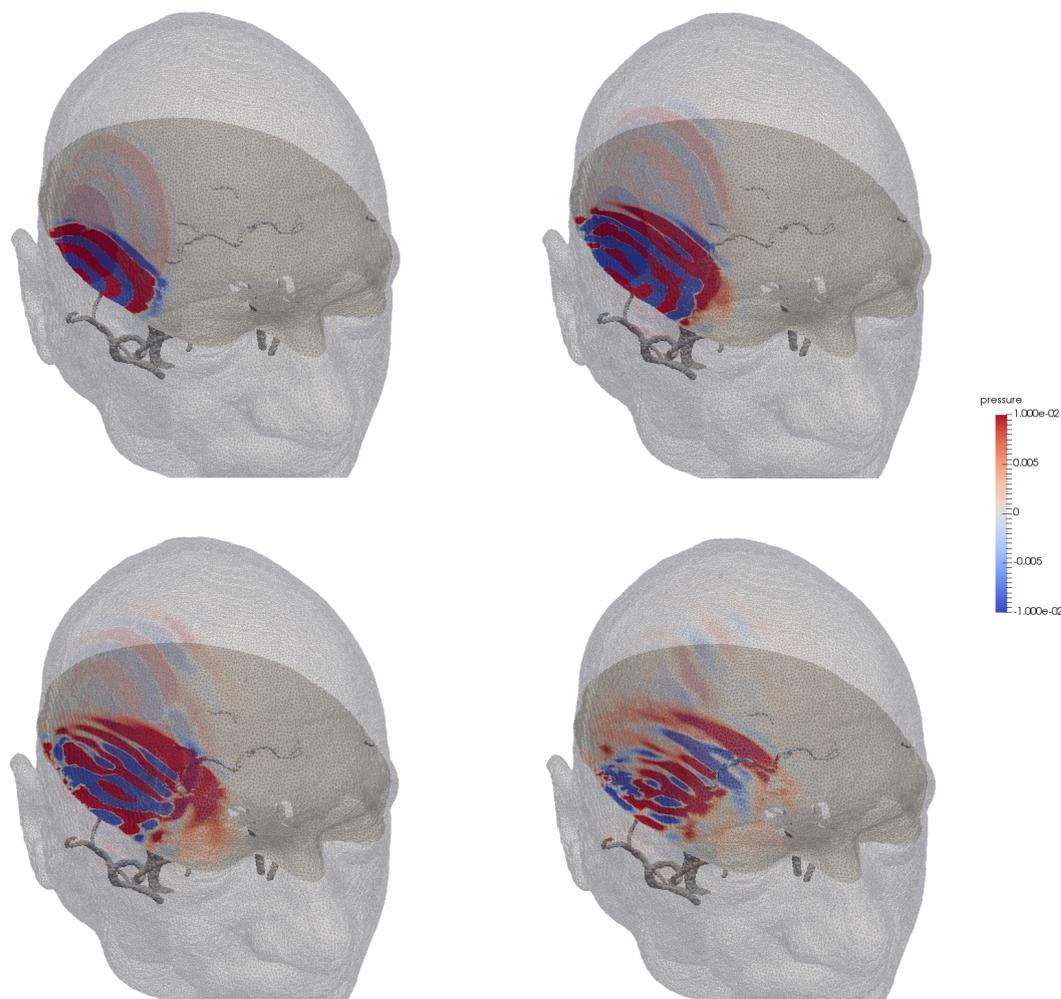


Рис. 13.27: Трехмерные волновые картины в моменты времени $t_1 = 12.5$ (слева сверху), $t_2 = 25.0$ (справа сверху), $t_3 = 37.5$ (слева снизу) and $t_4 = 50.0$ (справа снизу) после начала диагностирующего импульса.

На рис. 13.27 изображены распределения давления в моменты времени $t_1 = 12.5$, $t_2 = 25.0$, $t_3 = 37.5$, $t_4 = 50.0$. В момент времени $t = 0$ начинается диагностирующий импульс. Затухание волн становится заметным на глубине порядка 7.5 см. Из-за слабой разницы в усредненных плотностях и скоростях звука, сосуды не оказывают существенного влияния на волновую картину. Однако, наибольшее за время расчета давление на сосудах заметно меняется со временем, а этот параметр позволяет оценить сравнительную "видимость" сосудов при УЗИ.

Также были проведены расчеты по распространению акустического сигнала при транскраниальном УЗИ при наличии аневризмы (диаметром около 5 мм) в районе средней церебральной артерии.

Согласно результатам расчетов, как и в случае отсутствия аневризмы (рис. 13.28), в

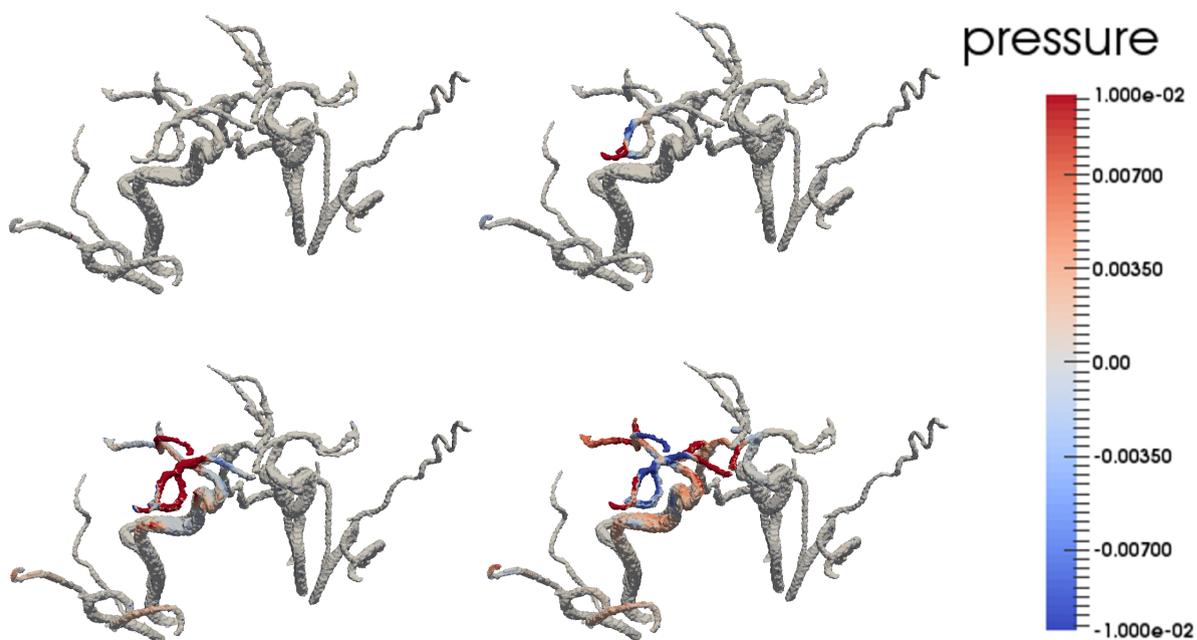


Рис. 13.28: Давление на сосудах в моменты времени $t_1 = 12.5$ (слева сверху), $t_2 = 25.0$ (справа сверху), $t_3 = 37.5$ (слева снизу) and $t_4 = 50.0$ (справа снизу) после начала диагностирующего импульса.

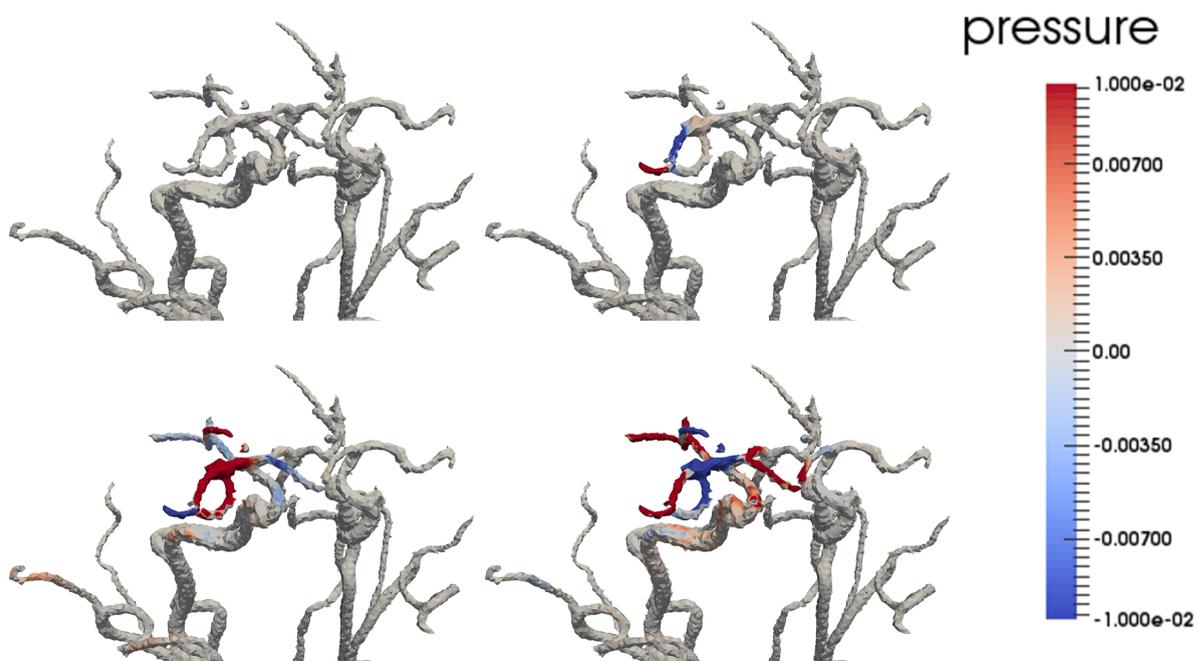


Рис. 13.29: Давление на сосудах в моменты времени $t_1 = 12.5$ (слева сверху), $t_2 = 25.0$ (справа сверху), $t_3 = 37.5$ (слева снизу) and $t_4 = 50.0$ (справа снизу) после начала диагностирующего импульса при наличии аневризмы.

силу малых отличий средних плотностей мягких тканей мозга и скоростей распространения звука в них, влияние кровеносных сосудов на величину давления мало.

Однако, давление вдоль кровеносных сосудов головного мозга значительно меняется, а максимальное давление является мерой видимости сосуда во время проведения процедуры транскраниального УЗИ. Наличие аневризмы вносит свои изменения в распределение давлений, и давление в окрестности патологии максимально при сканировании через височное окно (см.рис. 13.29 и рис. 13.28).

13.8 Заключение

Верифицированная модель транскраниального УЗИ может стать удобным и надежным инструментом для улучшения качества получаемых изображений. Данная работа посвящена численному моделированию распространения ультразвука в черепно-мозговом отделе человека, для этого применяется сеточно-характеристический численный метод. Для верификации использованного метода было проведено сравнение с данными, полученными при УЗИ фантома Gammex 1430 LE при помощи датчика Сономед-500. Сравнение В-сканов показало, что результаты расчетов находятся в соответствии с данными эксперимента, однако для детального сравнения и надежной верификации необходимы дальнейшие исследования. Также, были смоделированы трехмерные волновые картины при транскраниальном УЗИ. Расчетная сетка была получена при помощи сегментирования изображений КТ. Датчик фиксировался в положении, перпендикулярном поверхности черепа, в районе височного окна.

Модель требует ряда доработок. Прежде всего, необходимо учитывать упругие (а не только акустические) свойства костной ткани. Для этого требуется в рамках одного расчета решать различные системы уравнений для узлов разных материалов, что, в свою очередь, требует разработки корректных граничных условий и модификации программного комплекса.

Во-вторых, необходимо разработать модель аналоговой обработки сигнала, происходящей внутри датчика. Так как импульс имеет сложную форму 13.27, для получения изображения необходимо “вычитать” несущую частоту ω . Для простых случаев - например, отражения от свободной поверхности - результат можно получить при помощи подобных стандартных базовых алгоритмов. Те же алгоритмы не дают результата при обработке сигнала от точечного источника. Для корректного сравнения с экспериментальными данными необходимо точное воспроизведение всех этапов обработки, происходящих в датчике. Полученные результаты позволяют надеяться, что доработанная математическая модель процесса позволит оптимизировать процедуру транскраниального УЗИ.

Литература

- [1] R. Aaslid. *Transcranial Doppler Sonography*. Wien, New York: Springer – Verlag, 1987.
- [2] Desser T.S. Jedrzejewicz T. Bradley C. Native tissue harmonic imaging : Basic principles and clinical applications. *Ultrasound Quart.*, (16):40–48, 2000.
- [3] Apfel R.E. Holland K. Gauging the likelihood of cavitation from short pulse, low duty cycle diagnostic ultrasound. *Ultrasound Med Biol*, 17:175–185, 1991.
- [4] M.P.Spencer. *Ultrasonic Diagnosis of Cerebrovascular Disease*. Dordrecht: Martinus Nijhoff Publishers, 1987.
- [5] Lopez A.J. Scheer J.K. Leibl K.E. Smith Z.A. Dlouhy B.J. Dahdaleh N.S. Anatomy and biomechanics of the craniovertebral junction. *Neurosurg Focus*, 38(4):1–8, 2015.
- [6] Fish P. Real time scanners. *Physics And Instrumentation of Diagnostic Medical Ultrasound*, pages 83–96, 1990.
- [7] Whittingham T.A. Modern developments in diagnostic ultrasound. *Radiography*, 1: 61–73, 1995.
- [8] Madsen E.L. Sathoff H.J. Zagzebski J.A. Ultrasonic shear wave properties of soft tissues and tissuelike materials. *J. Acoust. Soc. Am.*, 74(5):1346–1355, 1983.
- [9] Frizzell L.A. Carstensen E.L. Dyro J.F. Shear properties of mammalian tissues at low megahertz frequencies. *J. Acoust. Soc. Am.*, 60(6):1409–1411, 1976.
- [10] Mast T.D. Hinkelman L.M. Metlay L.A. Orr M.J. Waag R.C. Simulation of ultrasonic pulse propagation, distortion, and attenuation in the human chest wall. *J. Acoust. Soc. Am.*, 106(6):3665–3677, 1999.
- [11] Челноков Ф. Б. Явное представление сеточно-характеристических схем для уравнений упругости в двумерном и трехмерном пространствах. *Математическое моделирование*, 18(6):96–108, 2006.

- [12] Федоренко Р.П. *Введение в вычислительную физику*. Изд-во Моск. физ.-техн. ин-та. М., 1994.
- [13] Агапов П.И. Белоцерковский О.М. Петров И.Б. Численное моделирование последствий механического воздействия на мозг человека. *Журнал вычислительной математики и математической физики*, 46(9):1711–1720, 2006.
- [14] Петров И.Б. Фаворская А.В. Библиотека методов интерполяции высоких порядков на неструктурированных треугольных и тетраэдральных сетках. *Информационные технологии*, (9):30–32, 2011.
- [15] Moniz E. *Diagnostic des tumeurs cérébrales et épreuve de l'encéphalographie artérielle (diagnostics of cerebral tumours and application of arterial encephalography)*. Paris, 1931.
- [16] Dott N.M. Intracranial aneurysms: cerebral arterioradiography: surgical treatment. *Edinb. Med. J.*, 47:219–234, 1933.
- [17] Dandy W.E. *Intracranial Arterial Aneurysms*. Ithaca, NY: Comstock Publishing, 1944.
- [18] 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.*, pages 121–137, 1995.
- [19] Claessens M.H.A. *Finite Element Modeling of the Human Head under Impact Conditions: Ph.D. thesis*. Eindhoven University of Technology, 1997.
- [20] Kleiven S. *Finite Element Modeling of the Human Head: Ph.D. thesis*. Department of Aeronautics, Royal Institute of Technology, Sweden, 2002.
- [21] Danilov A.A. Nikolaev D.V. Rudnev S.G. Salamatova V.Y. Vassilevski Yu.V. Modelling of bioimpedance measurements: unstructured mesh application to real human anatomy. *Rus. J. Numer. Anal. Math. Modelling*, 27:431–440, 2012.
- [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. *J. Phys.: Conf. Series*, 407(1):012004, 2012.
- [23] Hoskins P.R. Physical properties of tissues relevant to arterial ultrasound imaging and blood velocity measurement. *Ultrasound Med. Biol.*, 33(10):1527–1539, 2007.
- [24] Goss S. A. Johnston R. L. Dunn F. Comprehensive compilation of empirical ultrasonic properties of mammalian tissues. *Phys. Med. Biol.*, 64(2):423–457, 1978.

- [25] Pichardo S. Sin V.W. Hynynen K. Multi-frequency characterization of the speed of sound and attenuation coefficient for longitudinal transmission of freshly excised human skulls. *Phys. Med. Biol.*, 56(1):219–250, 2010.
- [26] Duck F.A. *Physical Properties of Tissue*. Academic Press, London, 1990.
- [27] White P. J. Clement G. T. Hynynen K. Longitudinal and shear mode ultrasound propagation in human skull bone. *Ultrasound. Med. Biol.*, 32(7):1085–1096, 2006.
- [28] Агапов П.И. Численное моделирование механических факторов черепно-мозговой травмы: Дисс. канд. физ.-мат. наук. М., 2005.
- [29] Васюков А.В. Численное моделирование деформаций и повреждений в сложных конструкциях при действии динамической нагрузки. М., 2012.
- [30] Hill C.R. Beam formation by transducer arrays. *Physical Principles of Medical Ultrasonics*, pages 83–89, 1986.
- [31] Salustri A. Roelandt J.R.T.C. Ultrasonic three-dimensional reconstruction of the heart. *Ultrasound Med Biol*, 21:281–293, 1995.
- [32] Hoskins P. Thrush A. Martin K. Whittingham T.A. Transducers and beam forming. *Diagnostic Ultrasound Physics and equipment*, pages 23–29, 2003.
- [33] Kazuyuki N. Naoyuki K. 3-d modelings of an ultrasonic phased array transducer and its radiation properties in solid. *Ultrasonic Waves*, pages 59–80, 2012.
- [34] <http://spectromed.com/en/>. *Ultrasound scanner Sonomed-500*.
- [35] http://cspmedical.com/content/102_1880_mini_doppler_brochure.pdf. *Gammex 1430 LE phantom*.

Приложение А

Структуры артериальных сетей пациентов со стенозом в сонной артерии

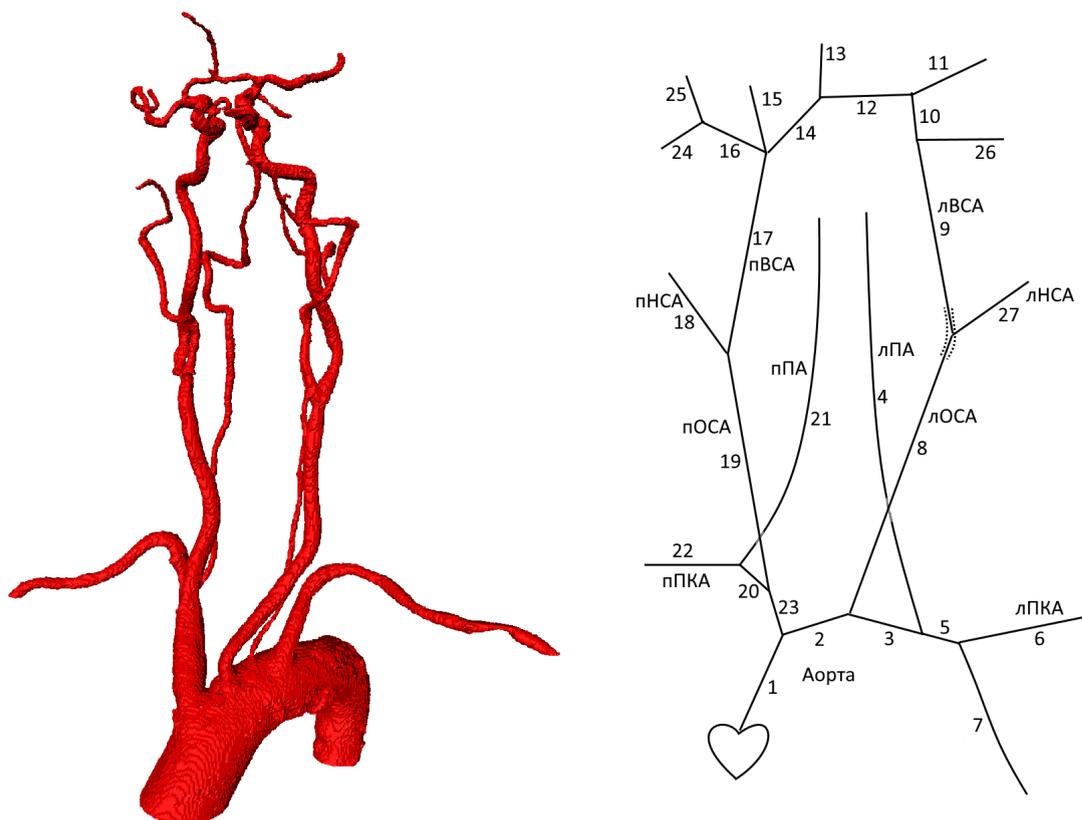


Рис. А.1: Сеть одномерных артерий первого пациента. Параметры сосудов указаны в табл. А.1. Пунктиром обозначены места стеноза

ТАБЛИЦА А.1: Параметры сети первого пациента (рис. А.1). k – номер сосуда, l – длина, d – диаметр, c – жесткость (см. (1.4), R – сопротивление (только для терминальных сосудов, см. (1.10)).

k	l , см	d , см	c , см/с	R , кдин·с/см ⁵	k	l , см	d , см	c , см/с	R , кдин·с/см ⁵
1	0.83	3.29	600		15	3.72	0.20	600	400
2	1.99	3.15	600		16	1.72	0.26	600	
3	1.31	2.84	600		17	16.3	0.46	600	
4	26.4	0.28	600	400	18	12.3	0.27	600	40
5	0.16	2.82	600		19	10.8	0.69	300	
6	15.6	0.60	600	4	20	1.25	0.92	600	
7	7.03	2.45	600	0.24	21	27.0	0.28	600	400
8	14.7	0.74	600		22	11.0	0.54	600	4.4
9	16.2	0.50	600		23	5.28	1.68	600	
10	0.41	0.32	600		24	0.46	0.17	600	400
11	4.82	0.27	600	400	25	5.34	0.21	600	400
12	1.96	0.20	600		26	3.86	0.19	600	400
13	2.79	0.17	600	400	27	12.2	0.27	600	40
14	1.79	0.19	600						

ТАБЛИЦА А.2: Параметры сети второго пациента (рис. А.2). k – номер сосуда, l – длина, d – диаметр, c – жесткость (см. (1.4), R – сопротивление (только для терминальных сосудов, см. (1.10)).

k	l , см	d , см	c , см/с	R , кдин·с/см ⁵	k	l , см	d , см	c , см/с	R , кдин·с/см ⁵
1	2.97	3.23	600		8	38.1	0.48	660	400
2	1.42	2.26	600		9	28.5	0.35	600	
3	1.01	1.23	600		10	27.5	0.34	600	
4	7.97	3.65	600	0.2	11	6.14	0.74	660	3.4
5	6.26	1.41	600		12	3.32	1.23	600	
6	3.05	1.28	600		13	3.33	0.27	600	400
7	12.85	0.63	600	2.4	14	32.2	0.51	660	400

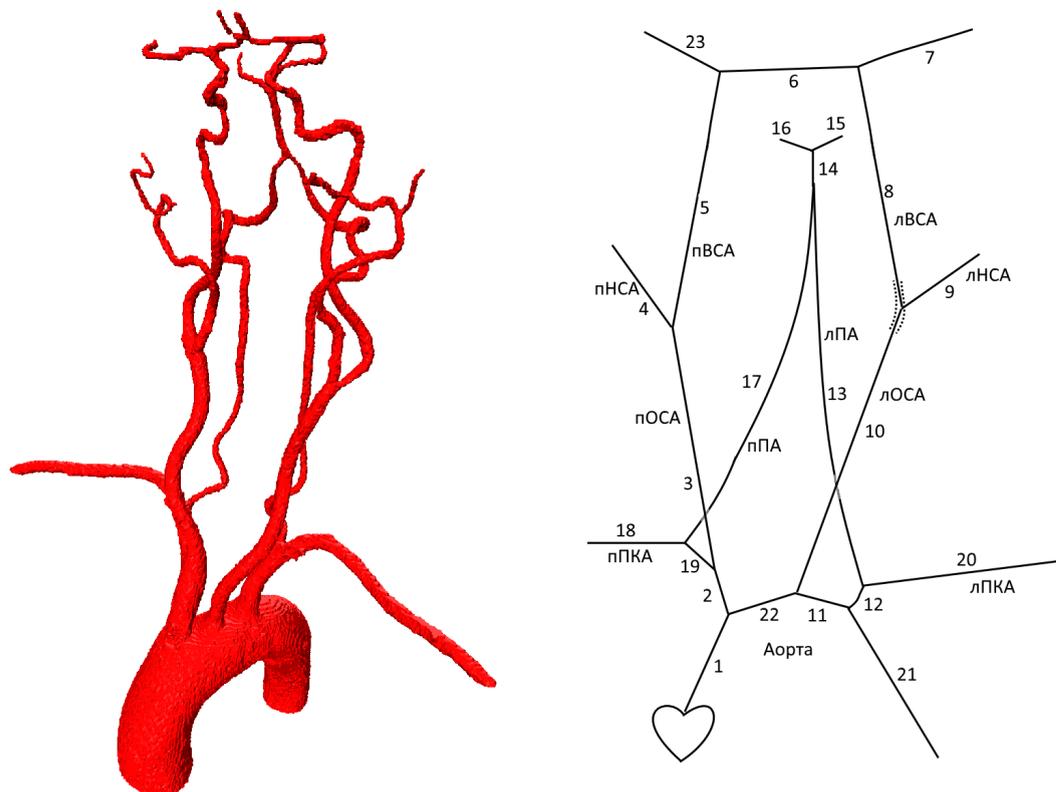


Рис. А.3: Сеть одномерных артерий третьего пациента. Параметры сосудов указаны в табл. А.3. Пунктиром обозначены места стеноза

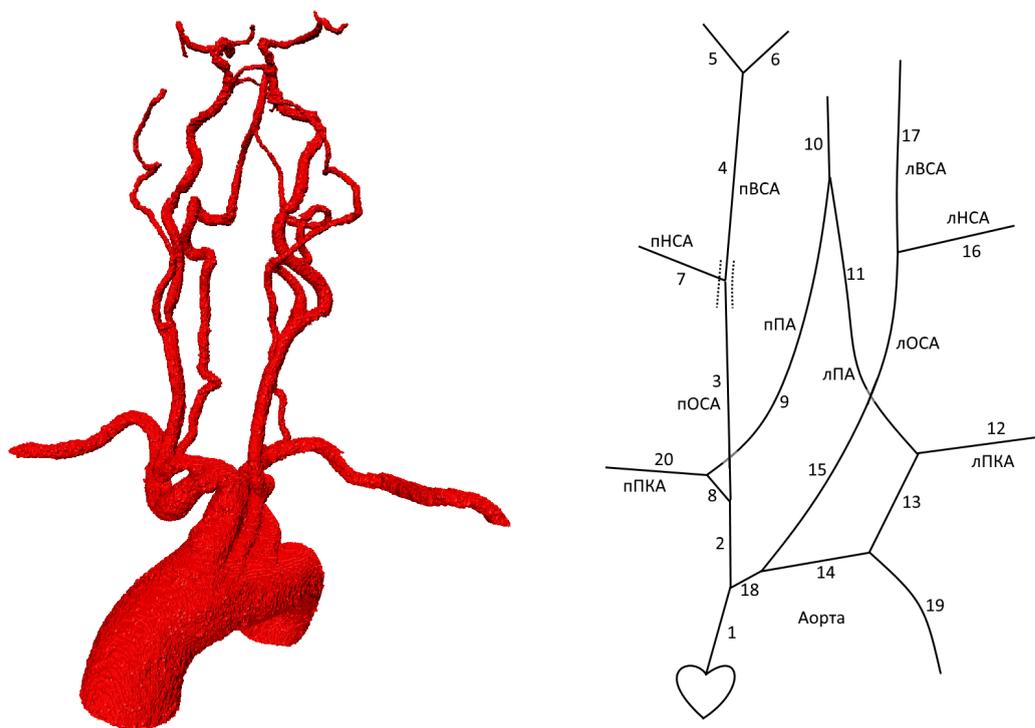


Рис. А.4: Сеть одномерных артерий четвертого пациента. Параметры сосудов указаны в табл. А.4. Пунктиром обозначены места стеноза

Таблица А.4: Параметры сети четвёртого пациента (рис. А.4). k – номер сосуда, l – длина, d – диаметр, c – жесткость (см. (1.4), R – сопротивление (только для терминальных сосудов, см. (1.10)).

k	l , см	d , см	c , см/с	R , кдин·с/см ⁵	k	l , см	d , см	c , см/с	R , кдин·с/см ⁵
1	2.65	3.82	600		11	21.4	0.28	600	
2	6.25	1.75	600		12	11.6	0.53	480	5.2
3	10.4	0.61	200		13	7.79	1.04	600	
4	16.4	0.40	720		14	2.02	2.90	600	
5	1.55	0.18	600	400	15	15.3	0.75	600	
6	4.17	0.22	600	400	16	13.9	0.25	600	400
7	14.5	0.25	600	400	17	19.8	0.36	600	400
8	4.85	1.15	600		18	0.99	3.45	600	
9	22.8	0.42	720	100	19	5.66	2.63	600	0.28
10	10.3	0.20	600	400	20	9.47	0.62	480	5.7

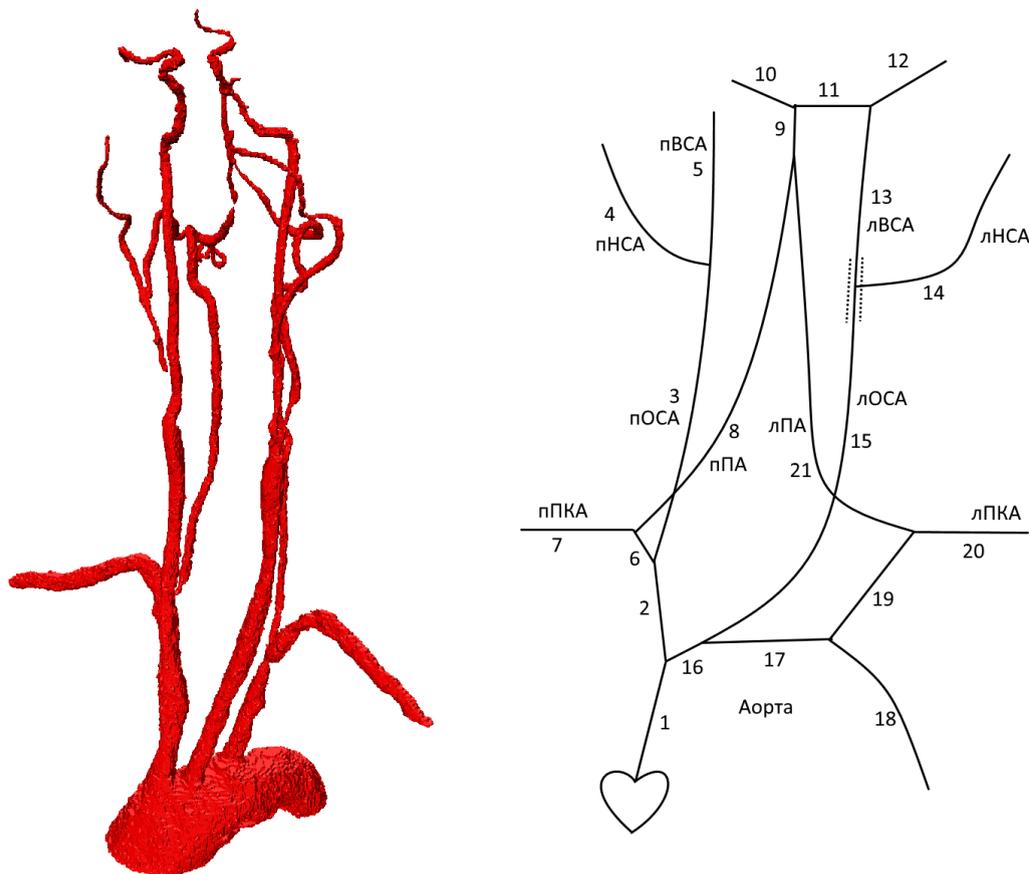


Рис. А.5: Сеть одномерных артерий пятого пациента. Параметры сосудов указаны в табл. А.5. Пунктиром обозначены места стеноза

ТАБЛИЦА А.5: Параметры сети пятого пациента (рис. А.5). k – номер сосуда, l – длина, d – диаметр, c – жесткость (см. (1.4), R – сопротивление (только для терминальных сосудов, см. (1.10)).

k	l , см	d , см	c , см/с	R , дин·с/см ⁵	k	l , см	d , см	c , см/с	R , дин·с/см ⁵
1	3.12	2.98	600		12	5.32	0.15	600	400
2	6.12	1.69	600		13	18.7	0.28	600	
3	10.2	0.581	300		14	14.8	0.24	600	40
4	14.8	0.25	600	40	15	15.1	0.74	600	
5	16.2	0.38	720	200	16	0.95	2.89	600	
6	4.2	1.02	600		17	1.92	2.72	600	
7	10.3	0.64	500	6	18	6.26	1.87	600	0.28
8	18.5	0.37	600		19	6.24	0.81	600	
9	5.32	0.21	600		20	8.67	0.49	500	5
10	3.42	0.17	600	400	21	22.2	0.28	600	
11	4.20	0.21	600						

Приложение В

Структуры коронарных сетей пациентов

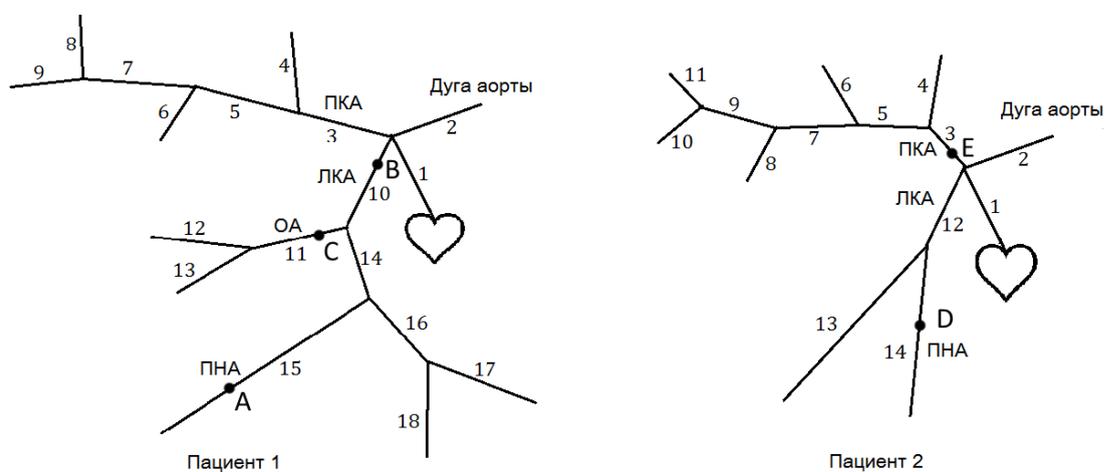


Рис. В.1: Схемы сетей артерий двух пациентов. ЛКА — левая коронарная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ОА — огибающая артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия. А, В, С, D, E — стенозы

ТАБЛИЦА В.1: Параметры артериальных сетей двух пациентов (рис. В.1). k — номер сосуда согласно рис. В.1; l_k , см — длина; d_k , мм — диаметр; c_k , см/с — скорость распространения малых возмущений в стенке сосуда из (1.4), R_k , дин·с/см⁵ — сопротивление из (1.8). 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
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