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. ПРОЕКТ 2017. Этап первый.

Руководитель проекта: д.ф.-м.н. Ю.В. Василевский

14 декабря 2017 г.

Аннотация

На первом этапе Проекта 2017 было запланировано решение задач по трем направлениям:

I. Математическое моделирование кровотока в церебральных артериях при стенозах брахиоцефальных артерий (БЦА)

В рамках данного направления были поставлены задачи, связанные с оценкой и мониторингом церебрального кровотока как при отсутствии патологий, так и при их наличии.

- 1. Апробация разработанного ранее алгоритма сегментации церебральных артерий в случае патологической извитости БЦА и его доработка для учета патологической извитости.
- 2. Исследование методов стабилизации сеточных решений в трехмерных моделях течения крови и анализ используемых схем.
- 3. Построение пациент-ориентированной трехмерной модели течения крови в аорте и ее сопряжение с одномерной моделью кровотока в церебральном сосудистом русле
- 4. Моделирование церебрального кровотока с помощью одномерной (1D) модели и 1D модели сопряжений с моделью кровотока в аорте при стенотическом поражении брахиоцефальных артерий с учетом различных вариантов анатомической организации виллизиева круга, различных локализаций стенозов, различного количества атеросклеротических бляшек.
- 5. Моделирование распространения ультразвукового сигнала в неоднородных тканях и его отражения от малых объектов и регистрации сигнала ультразвуковым датчиком с фазированной решеткой с последующей аналоговой обработкой сигнала, сравнение с экспериментальными данными.

II. Вычислительный анализ нарушений ритма сердца

В рамках данного направления поставлены задачи, связанные с моделированием аритмии сердца, основанным на использовании медицинских изображений (КТ-, МРТ-данные).

- Апробация разработанных ранее алгоритмов сегментации органов и тканей на новых данныхи их доработка для сегментации желудочков и предсердий сердца и окружающих их тканей в грудой клетке.
- 2. Разработка и настройка прямой модели электрокардиографии при нарушениях ритма сердца.
- 3. Анализ чувствительности модели нарушений ритма сердца к различным параметрам.
- 4. Численный анализ эффективности работы и расположения кардиостимулятора с точки зрения коронарного кровотока.

III. Оценка эффективности различных видов комбинированной противоопухолевой терапии с учетом динамики интерстициальной жидкости

В рамках данного направления поставлены задачи численного исследования различных протоколов противоопухолевой терапии для разработки рекомендации по применению препаратов и модификации существующих протоколов терапии.

- Исследование эффективности радиотерапии в сочетании с антиангиогенной терапией бевацизумабом с помощью математической модели роста и терапии опухоли, учитывающей динамику кислорода, динамику интерстициальной жидкости и гибель клеток в результате лучевого поражения.
- 2. Разработка и численное исследование модели предоперационной (неоадьювантной) комбинированной химиотерапии опухоли, использующей антиангиогенные препараты, с учетом динамики интерстициальной жидкости. Исследование зависимости противоопухолевой эффективности данного вида терапии (уменьшение размера опухоли) от описания и параметров оттока интерстициальной жидкости через лимфатическую систему.
- Разработка и реализация алгоритма сопряжения микроциркуляторной модели гемодинамики с моделью роста ангиогенной опухоли и ее терапии с учетом динамики интерстициальной жидкости.

Полученные следующие научные результаты по каждому из направлений в отчетном году.

I. Математическое моделирование кровотока в церебральных артериях при стенозах брахиоцефальных артерий (БЦА)

-Проанализирована устойчивость полной факторизации матрицы, полученной при SUPG-стабилизации конвективной неустойчивости в дискретных линеаризованных уравнениях Навье-Стокса, описывающих течения несжимаемой жидкости. Проведены численные эксперименты для модельной задачи кровотока в коронарной артерии, которые показали эффективность пороговой ILU-факторизации как предобуславливателя при итерационном решении систем, возникающих при моделировании трехмерного коронарного кровотока.

-Предложен устойчивый конечно-элементный метод для квази-лагранжевой формулировки уравнений Навье-Стокса для течения несжимаемой жидкости в области с заданной движущейся границей. Метод успешно применен для моделирования течения крови в левом желудочке сердца человека, при котором движение стенок сердца пациента восстанавливается из КТ исследования. Стабилизация на основе турбулентной диссипации Смагоринского позволила рассчитать кровоток в желудочке при физиологических параметрах вязкости и плотности крови.

- Построена трехмерная модель течения крови в аорте, геометрия которой получена на основе данных реального пациента. Для обеспечения устойчивости расчетов оказалось эффективным добавление сеточной вязкости на основе турбулентной диссипации Смагоринского. Для обеспечения корректных граничных условий в трехмерной области модель аорты была сопряжена с одномерной моделью гемодинамики в церебральных сосудах. - Исследовано влияние длины и эластичности аорты на кровоток в брахиоцефальных артериях. Проведены расчеты и выполнен анализ потока крови через задние и передние мозговые артерии для шести различных вариаций Виллизиева круга, различного количества атеросклеротических бляшек (от одной до четырех) и различных вариантов их локализаций. На основе полученных результатов выработаны рекомендации по стратегии лечения стенозов брахиоцефальных артерий для различных вариаций Виллизиева круга: при полностью замкнутом Виллизиевом круге устранение всех стенозов во внутренних сонных и позвоночных артериях не является необходимым; при отсутствии у пациента обеих задних соединительных артерий следует уделять повышенное внимание рискам пережатия позвоночных артерий; при устранении стеноза также следует учитывать возможное ухудшение кровотока в других областях (эффект обкрадывания). Более детальные рекомендации для каждого пациента могут быть рассчитаны с помощью разработанной модели индивидуально.

- Разработана математическая модель распространения ультразвукового сигнала в неоднородных тканях. Модель учитывает как зеркальный отклик от контакта однородных материалов с различными упругими свойствами, так и отражение от множества малых объектов (рассеянный отклик). Разработана схема выполнения расчёта по данной модели с использованием сочетания сеточно-характеристического метода (для расчёта зеркального отклика) и метода трассировки лучей (для расчёта рассеянного отклика). Разработан алгоритм обработки сигнала и построения В-скана по «сырому» сигналу на ультразвуковом датчике с фазированной решеткой. Выполнена верификация математической модели, метода расчёта, алгоритма обработки сигнала и их программной реализации.

II. Вычислительный анализ нарушений ритма сердца

- Предложена методика валидации алгоритмов сегментации органов и тканей. Исследованы предложенные ранее методы сегментации желудочков и предсердий сердца, лёгких, костей, жировой ткани, печени, селезёнки, желчного пузыря и желудка. Сформулированы ограничения и требования к медицинским снимкам для дальнейших исследований.

- Разработана модель электрофизиологии на основе бидоменных уравнений с учётом возможной гетерогенной структуры и нетривиальной анизотропии миокарда с возможностью использования S1-S2 протокола для зарождения аритмии. Разработан блок прямого вычисления электрического потенциала во всём туловище по решению электрофизиологической задачи внутри сердца. Разработан блок быстрого прямого вычисления значений электрического потенциала в местах расположения электродов.

- Численно исследована чувствительность электрофизиологической модели к следующим параметрам: наличие и/или отсутствие отдельных органов и тканей в сегментации грудной клетки; степень детализации построенной сетки для желудочков сердца; наличие анизотропии в тканях миокарда; длительность, амплитуда и положение стимулирующего импульса; длительность, амплитуда и положение второго импульса в протоколе S1-S2; начальное значение переменных состояния в ионных моделях. Блок прямого вычисления электрического потенциала во всём туловище показал высокую чувствительность к наличию в сегментации лёгких и печени, и низкую чувствительность к почкам и селезёнке. Электрофизиологическая модель показала высокую чувствительность практически ко всем параметрам: сеточному разрешению, наличию анизотропии, параметрам стимулирующих импульсов.

- Проведены расчеты и на их основе выполнен анализ эффективности работы кардиостимулятора в зависимости от его расположения с точки зрения влияния на коронарный кровоток. Было проведено сравнение действия кардиостимулятора при его расположении в левом и правом желудочках. Численно показано, что стимуляция как правого желудочка, так и левого желудочка, не оказывает существенного влияния на кровоток в правой коронарной артерии и ее ветвях. В обоих случаях при этом наблюдается увеличение кровотока в левой коронарной артерии и ее ветвях. Оно выражено сильнее при стимуляции как вершины, так и основания правого желудочка.

III. Оценка эффективности различных видов комбинированной противоопухолевой терапии с учетом динамики интерстициальной жидкости

- Построена модель роста и терапии опухоли, в которой учитываются интерстициальная жидкость и два основных питательных вещества (кислород и глюкоза), а также особенности метаболизма опухолевых клеток (эффект Варбурга - аэробный гликолиз). В предположении неизменного кровотока показано, что действие антиангиогенного препарата на начальном этапе может привести к временному (4-6 дней) увеличению (до двух раз) концентрации кислорода в опухоли, что существенно повышает эффективность радиотерации в этот момент. Показано, что это может происходить из-за особенностей метаболизма злокачественных клеток, а также из-за резкого падения притока глюкозы в начале антиангиогенной терации (приток кислорода фактически может не меняться). Данный результат подтверждается как многочисленными экспериментальными исследованиями на животных, так и клиническими данными. Учет возникновения «окна нормализации» (существенное повышение концентрации кислорода в ткани) при планировании радиотерапии является ключевым фактором для дальнейших исследований в этой области.

- В случае комбинированной радиотерапии предварительные результаты исследования указывают, что даже в случае отсутствия данных об увеличении перфузии крови через опухоль необходимо максимально интенсивно ее облучать через 1-2 дня после первого введения антиангиогенного препарата. Причем длительность такой терапии не должна превышать 5-7 дней.

- В модели комбинированной терапии, использующей цитотоксический и антиангиогенный препараты, учтено связывание низкомолекулярных агентов с белками крови. Это позволило получить еще одно доказательство более высокой эффективности новой схемы терапии, в рамках которой антиангиогенный препарат начинает вводиться только при последнем введении цитотоксического агента, по сравнению с классической одномоментной схемой введения. Учет динамики интерстициальной жидкости в модели комбинированной химиотерапии позволил описать уменьшение объема опухоли в процессе неоадьювантной терапии. - Разработана модификация метода генерации сетевой структуры нормальной микроциркуляторной сети и ее изменений при опухолевом ангиогенезе. Алгоритм позволяет генерировать виртуальные физиологически корректные сетевые структуры, соответствующие микроциркуляторному руслу однородной ткани объемом до 1 кубического сантиметра. Проведены статистические исследования алгоритма. Выполнено статистическое исследование результатов работы алгоритма. Проведено сопряжение модели микроциркуляторной сети и модели роста опухоли, с учетом динамики интерстициальной жидкости. При этом через интерстициальную жидкость учтено влияние внутритканевого давления на реологические свойства капилляров (преимущественно ангиогенных).

Оглавление

Аннотация	i
Оглавление	vi
Математическое моделирование кровотока в церебральных артериях при стено- зах брахиоцефальных артерий (БЦА)	2
1. Сегментация церебральных артерий в случае патологической извитости БЦА 1.1 Сегментация извитостей 1.1.1 Сегментация церебральных сосудов 1.1.2 Тестирование технологии на клинических данных	2 2 3 3
 2. Исследование методов стабилизации сеточных решений в трехмерных моделях течения крови и анализ используемых схем 2.1 SUPG-стабилизация конечно-элементной модели трехмерного коронарного течения и эффективное решение порождаемых линейных систем 2.2 Устойчивая схема расчета течений несжимаемой жидкости в области с заданной движущейся границей 	6 6 13
 3. Построение пациент-ориентированной трехмерной модели течения крови в аорте и ее сопряжение с одномерной моделью кровотока в церебральном сосудистом русле Введение Трехмерная модель течения крови 3.2.1 Математическая постановка задачи 3.2.2 Модель течения крови в аорте конкретного пациента 3.2.3 Исследование эффективности численных методов при моделировании течения крови в аорте 3.3 Сопряжение трехмерной модели аорты и одномерной модели церебрального кровотока 3.4 Выводы 	 22 22 23 23 23 24 26 29
4. Моделирование церебрального кровотока с помощью одномерной модели при стено- тическом поражении БЦА 4.1 Моделирование церебрального кровотока с помощью одномерной модели 4.1.1 Математическая модель церебральной гемодинамики 4.1.2 Дискретизация условий совместности 4.1.3 Мультимодельные расчеты с использованием EDML	32 32 33 34 36

4.2 Моделирование церебрального кровотока с учетом различных вариантов анатомической							
организации Виллизиева круга, различных локализаций стенозов, различного количе-							
ства атеросклеротических бляшек	38						
4.2.1 Зависимость церебрального кровотока от параметров аорты	39						
4.2.2 Поток крови в церебральных артериях при различных анатомических вариациях							
Виллизиева круга при стенотическом поражении брахиоцефальных артерий	40						
4.2.3 Анализ результатов	44						
оделирование распространения ультразвукового сигнала в неоднородных средах	47						
5.1 Введение							
5.2 Модель распространения ультразвука							
5.2.1 Определяющие уравнения	48						
5.2.2 Моделирование точечных источников	48						
5.2.3 Модель обработки сигнала	50						
Сравнение расчетных и экспериментальных данных	51						
Заключение	54						
· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	57						
исцительный анациз напушений питма сеплиа							
	Моделирование церебрального кровотока с учетом различных вариантов анатомической организации Виллизиева круга, различных локализаций стенозов, различного количества атеросклеротических бляшек 4.2.1 Зависимость церебрального кровотока от параметров аорты 4.2.2 Поток крови в церебральных артериях при различных анатомических вариациях Виллизиева круга при стенотическом поражении брахиоцефальных артерий 4.2.3 Анализ результатов. 4.2.3 Анализ результатов. стви в деребральных артериях при различных анатомических вариациях Виллизиева круга при стенотическом поражении брахиоцефальных артерий 4.2.3 Анализ результатов. 4.2.4 Определространения ультразвукового сигнала в неоднородных средах Введение						

1.	Сегі	ментация желудочков и предсердий сердца и окружающих их тканей в грудной							
	кле	етке	57						
	1.1	Апробация метода сегментации желудочков и предсердий сердца	57						
	1.2	Апробация метода текстурного анализа	58						
		1.2.1 Краткое описание существующих методик валидации алгоритмов сегментации	58						
		1.2.2 Экспертная оценка результатов сегментации данных анонимных пациентов	59						
		1.2.3 Сравнение результатов работы разработанных ранее алгоритмов с доступными референтными моделями	63						
	1.3	Апробация методов сегментации костей, лёгких и жировой ткани на данных произволь-							
		ного пациента	67						
2 .	Разр	работка и настройка прямой модели электрокардиографии при нарушениях рит-							
	ма	сердца	71						
	2.1	1 Электрофизиологическая модель сердца							
	2.2	Вычисление тензора проводимости	72						
	2.3	Метод прямого вычисления ЭКГ	73						
	2.4	Быстрый метод поиска решения в заданных точках на поверхности тела	74						
3.	Ана	ализ чувствительности модели нарушений ритма сердца к различным парамет-							
	рам	1	77						
	3.1	Чувствительность блока прямого вычисления ЭКГ	77						
	3.2	Чувствительность электрофизиологической модели	79						
4 .	Чис	сленный анализ эффективности работы и расположения кардиостимулятора с							
	точ	ки зрения коронарного кровотока	85						
	4.1	Методика моделирования коронарного кровотока	85						
	4.2	Анализ изменений коронарного кровотока при кардиостимуляции	87						
		4.2.1 Стимуляция ЛЖ и ПЖ	88						
		4.2.2 Стимуляция оснований и верхушек желудочков	89						

Conten		viii
	4.2.3 Анализ результатов и выводы	90
Оцени терап	а эффективности различных видов комбинированной противоопу и с учетом динамики интерстициальной жидкости	ухолевой 94
1. Исс	едование эффективности радиотерапии в сочетании с антиангиогенно	й терапи-
ей		94
1.1	Оксигенация опухолей	95
	1.1.1 Математическая модель	97
	1.1.2 Результаты моделирования	101
	1.1.3 Модельный расчет при базовом наборе параметров	101
	1.1.4 Влияние вариации параметров на динамику кислорода	105
1.2	Заключение	110
2. Мо д зун 2.1	лирование предоперационной комбинированной химиотерапии опухол цей антиангиогенные препараты Ввеление	<mark>и, исполь-</mark> 114 114
2.2	Модель	115
	2.2.1 Уравнения	115
	2.2.2 Параметры	121
	2.2.3 Численное решение	123
2.3	Результаты	124
2.4	Заключение	126
3. Сог ной	яжение микроциркуляторной модели гемодинамики с моделью роста : опухоли с учетом динамики интерстициальной жидкости	ангиоген- 133
3.1	Алгоритм генерации структуры капиллярной сети	133
	3.1.1 Исследование статистических свойств алгоритма генерации структуры ка ной сети	пилляр- 134
	3.1.2 Численное исследование статистических свойств модели капиллярного к	ровотока 136
3.2	Интеграция моделей с учетом динамики интерстициальной жидкости	137

А Параметры сети одномерных сосудов шеи и головы

143

Математическое моделирование кровотока в церебральных артериях при стенозах брахиоцефальных артерий (БЦА)

1. Сегментация церебральных артерий в случае патологической извитости БЦА

Апробация разработанного ранее алгоритма сегментации церебральных артерий в случае патологической извитости БЦА и его доработка для учета патологической извитости.

1.1 Сегментация извитостей

Брахиоцефальные артерии (БЦА) в большинстве своем извиты в той или иной мере, при этом измененная форма сосуда может не вызывать никаких клинических проявлений. Однако, патологическая извитость артерий может быть непосредственно связана с рядом заболеваний и нарушением мозгового кровообращения [1]. Существуют работы, посвященные разработке различных метрик для количественного измерения извитости и установления связей с различными заболеваниями [2], [3].

Патологическую извитость артерий можно условно разделить на три группы [1]:

- S-образная извитость (curving, curling) Рис. 1.1, А. Данная деформация сосуда связана, как правило, с удлинением артерии, что приводит к образованию одного или нескольких плавных изгибов. Со временем подобные изгибы могут переходить в перегибы, вызывая проблемы с мозговым кровообращением.
- Перегиб артерий или кинкинг (Kinking, angulation), Рис. 1.1, Б.
- Спиралеобразная извитость или койлинг (coiling), Рис. 1.1, В, Г.

Теоретические алгоритмы сегментации сосудов такие как трэкинг [4] или многомасштабный трехмерный анализ собственных значений [5] разработаны для трубчатых структур без патологической извитости. Программное обеспечение для сегментаций мягких тканей Vascular Modeling Toolkit [6], Insight Toolkit [7] не предоставляют специальных функций для обработки извитостей сосудов. На данном этапе была исследована применимость разработанных в рамках Проекта 2014 алгоритмов сегментации церебральных сосудов в случае их патологической извитости.



Рис. 1.1: Схематичное представление извитости артерий [1]

1.1.1 Сегментация церебральных сосудов

В рамках Проекта 2014 был разработан алгоритм для сегментации церебральных артерий на основе двух наборов данных в формате DICOM: КТ снимков до и после введения контрастного вещества [8]. Алгоритм состоит из следующих шагов:

- 1. Предварительная обработка изображений и затемнение костей.
- 2. Сегментация аорты.
- 3. Сегментация БЦА.

Для построения графа сосудов (скелетонизация), соответствующего полученным сегментированным данным, применяется автоматический метод построения графа сосудов [9]. Вся алгоритмическая цепочка была протестирована для данных пациентов без патологий типа извитость и показала свою надежность. На данном этапе стояла задача в тестировании разработанного алгоритма сегментации церебральных сосудов в случае их патологической извитости.

1.1.2 Тестирование технологии на клинических данных

Этапы алгоритма для предобработки изображений, сегментации аорты и построения графа сосудов не опираются на форму целевых сосудов. Таким образом, должен быть протестирован только этап сегментации БЦА, который основан на фильтре сосудистости Франжи [5]. Для этого были выбраны четыре пациента с типами патологий: S-образная извитость, перегиб и петлеобразная извитость. Из исходных данных были вырезаны участки интереса, содержащие патологические сосуды. При этом размер вокселя не менялся. Разрешение исходных данных, новых данных, и размеры вокселей указаны в таблице 1.1

Данные были просегментированы вручную для получения визуального представления о трехмерной структуре сосудов Рис. 1.2(e-h). Те же данные сначала были предобработаны для затемнения костей, затем обработаны фильтром сосудистости Франжи и обрезаны по порогу. На рисунках 1.2 оставлены



ТАБЛИЦА 1.1: Разрешения исходных, новых данных и размеры вокселя.

Рис. 1.2: (a)-(d) Применение фильтра сосудистости Франжи при сегментации патологически извитых сосудов, (e)-(h) ручные сегментация тех же сосудов. Красными стрелками показаны интересующие сосуды.

лишь крупные компоненты связности вокселей. Во всех случаях результаты, показанные на Рис. 1.2(ad), оказались приемлемыми: объекты присутствуют на сегментации и совпадают с результатами ручной сегментации по форме и размеру. В случае второго пациента Рис. 1.2(b) извитая БЦА слиплась с веной, в которую прошел контраст. Эта ситуация связана с ошибочной фазой при снятии КТ данных, и не рассматривается в данной работе.

Фильтр сосудистости Франжи был успешно протестирован на четырех наборах клинических данных, из чего можно сделать вывод, что для извитых сосудов не требуется специальных доработок данного алгоритма. Также наличие извитостей у конкретного пациента не препятствует сегментации сосудов с помощью алгоритма, реализованного в прошлой работе.

Литература

- Han H.-C. Twisted blood vessels: symptoms, etiology and biomechanical mechanisms // Journal of vascular research. - 2012. - Vol. 49, no. 3. - Pp. 185-197.
- [2] Bullitt E., Gerig G., Pizer S. et al. Measuring tortuosity of the intracerebral vasculature from MRA images // IEEE transactions on medical imaging. - 2003. - Vol. 22, no. 9. - Pp. 1163-1171.
- [3] Diedrich K., Roberts J., Schmidt R. et al. Comparing performance of centerline algorithms for quantitative assessment of brain vascular anatomy // The Anatomical Record. - 2012. - Vol. 295, no. 12. -Pp. 2179-2190.
- [4] Blood Vessel Segmentation and Centerline Tracking Using Local Structure Analysis / R.P. Kumar, F. Albregtsen, M. Reimers et al. // 6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering: MBEC 2014, 7-11 September 2014, Dubrovnik, Croatia / Ed. by Igor Lacković, Darko Vasic. — Cham: Springer International Publishing, 2015. — Pp. 122–125. — URL: https://doi.org/10.1007/978-3-319-11128-5_31.
- [5] Frangi A. F., Niessen W. J., Vincken K. L. et al. Multiscale Vessel Enhancement Filtering // Medical Image Computing and Computer-Assisted Interventation-MICCAI'98. - 1998. - Vol. 1496. - Pp. 130-137.
- [6] Antiga L., Piccinelli M., Botti L. et al. An image-based modeling framework for patient-specific computational hemodynamics // Medical and Biological Engineering and Computing. - 2008. - Vol. 46. -Pp. 1097-1112.
- [7] Ibanez L., Schroeder W., Ng L., Cates J. The ITK Software Guide. Kitware, Inc., First edition, 2003. — ISBN 1-930934-10-6.
- [8] Danilov A., Pryamonosov R., Yurova A. Image Segmentation for Cardiovascular Biomedical Applications at Different Scales // Computation. - 2016. - Vol. 4.
- [9] Danilov A., Ivanov Yu., Pryamonosov R. et al. Methods of Graph Network Reconstruction in Personalized Medicine // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. - 2015. - Vol. 32.

2. Исследование методов стабилизации сеточных решений в трехмерных моделях течения крови и анализ используемых схем

2.1 SUPG-стабилизация конечно-элементной модели трехмерного коронарного течения и эффективное решение порождаемых линейных систем

Модели течения крови в крупных и средних артериях, наиболее приближенные к реальности, учитывают взаимодействие упругой стенки сосуда и течения вязкой несжимаемой жидкости (fluid-structure interaction, FSI). При интегрировании по времени уравнений таких моделей часто применяется метод расщепления на уравнения динамики жидкости и динамики упругой стенки, что приводит к использованию раздельных решателей для этих уравнений. Более того, из-за большой вычислительной работы, требуемой для решения задач FSI, а также из-за недоступности параметров персонализированной модели стенки артерии, часто используется модель течения в области с фиксированной стенкой. В обоих случаях необходим метод эффективного решения уравнений Навье–Стокса, описывающих течение несжимаемой ньютоновской жидкости в ограниченной области Ω ⊂ ℝ³ на временном интервале [0, *T*]:

$$\begin{cases} \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} - \nu \Delta \mathbf{u} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p = \mathbf{f} & \text{in } \Omega \times (0, T] \\ \text{div } \mathbf{u} = 0 & \text{in } \Omega \times [0, T] \\ \mathbf{u} = \mathbf{g} & \text{on } \Gamma_0 \times [0, T], \quad -\nu (\nabla \mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} + p\mathbf{n} = \mathbf{h} & \text{on } \Gamma_N \times [0, T] \\ \mathbf{u}(\mathbf{x}, 0) = \mathbf{u}_0(\mathbf{x}) & \text{in } \Omega. \end{cases}$$
(2.1)

Неизвестными в этих уравнениях являются векторное поле скорости $\mathbf{u} = \mathbf{u}(\mathbf{x}, t)$ и поле давления $p = p(\mathbf{x}, t)$. Объемные силы **f**, граничные значения **g**, **h**, а также начальное условие \mathbf{u}_0 считаются заданными. Предполагается, что граница области разбита на две части $\partial \Omega = \overline{\Gamma}_0 \cup \overline{\Gamma}_N$ и $\Gamma_0 \neq \emptyset$. Число Рейнольдса Re = UL/ν является важным безразмерным параметром течения, ν – кинематическая вязкость, U и L – характерные скорость и размер.

В гемодинамических приложениях можно отметить несколько особенностей уравнений (2.1):

(i) Анизотропная геометрия, порождаемая вытянутостью кровеносного сосуда;

- (ii) Открытые границы с условиями смешанного типа, при которых на разных стадиях сердечного цикла возможны как прямое, так и обратное течения через границу, где тип краевых условий будет меняться;
- (iii) Различные режимы течений, при которых изменения числа Рейнольдса порождают течения от ламинарных до переходных к турбулентным;
- (iv) Доминирование конечно-элементных дискретизаций уравнений (2.1), требующих стабилизации для больших чисел Рейнольдса;
- (v) Малые шаги по времени порядка одной тысячной сердечного цикла для интегрирования (2.1).

Полунеявные или полностью неявные (с линеаризацией по Пикару) дискретизации системы (2.1) порождают последовательность задач Озейна вида

$$\begin{cases} \alpha \mathbf{u} - \nu \Delta \mathbf{u} + (\mathbf{w} \cdot \nabla) \mathbf{u} + \nabla p = \hat{\mathbf{f}} \text{ in } \Omega \\ \text{div } \mathbf{u} = \hat{g} \text{ in } \Omega \end{cases}$$

$$\mathbf{u} = \mathbf{0} \text{ on } \Gamma_0, \quad -\nu (\nabla \mathbf{u}) \cdot \mathbf{n} + p\mathbf{n} = \mathbf{0} \text{ on } \Gamma_N, \qquad (2.2)$$

где \mathbf{w} – поле скорости, заданное с предыдущего временного шага, а α обратно пропорционально временному шагу. Неоднородность краевых условий учитывается в правой части уравнений (2.2).

Предположим, что задана неструктурированная тетраэдризация T_h области Ω , для которой выполнено условие регулярности

$$\max_{\tau \in T_h} \operatorname{diam}(\tau) / \rho(\tau) \le C_T, \tag{2.3}$$

где $\rho(\tau)$ – диаметр вписанного в тетраэдр τ шара. Для дискретизации (2.2) мы используем метод конечных элементов с парой пространств Тейлора–Худа P2-P1 V_h и Q_h, удовлетворяющей LBB условию устойчивости [1] и обеспечивающей корректную разрешимость и КЭ-аппроксимацию максимально возможного порядка. В случае доминирующей конвекции эта дискретизация требует стабилизации по пространству. Мы будем рассматривать широко известную SUPG-стабилизацию, при которой в конечноэлементную постановку добавляется взвешенная невязка конечно-элементного решения, умноженная на тестовую функцию, зависящую от конвективного поля [2]:

$$\mathcal{L}(\mathbf{u}_{h}, p_{h}; \mathbf{v}_{h}, q_{h}) + \sum_{\tau \in T_{h}} \sigma_{\tau} (\alpha \mathbf{u}_{h} - \nu \Delta \mathbf{u}_{h} + \mathbf{w} \cdot \nabla \mathbf{u}_{h} + \nabla p_{h} - \mathbf{f}, \mathbf{w} \cdot \nabla \mathbf{v}_{h})_{\tau}$$

$$= (\mathbf{f}, \mathbf{v}_{h}) + (\hat{g}, q_{h}) \qquad \forall \mathbf{v}_{h} \in \mathbb{V}_{h}, q_{h} \in \mathbb{Q}_{h}, \qquad (2.4)$$

$$\mathcal{L}(\mathbf{u}, p; \mathbf{v}, q) := \alpha(\mathbf{u}, \mathbf{v}) + \nu(\nabla \mathbf{u}, \nabla \mathbf{v}) + ((\mathbf{w} \cdot \nabla) \mathbf{u}, \mathbf{v}) - (p, \operatorname{div} \mathbf{v}) + (q, \operatorname{div} \mathbf{u}),$$

где (\cdot, \cdot) обозначает скалярное произведение в $L^2(\Omega)$, а $(f,g)_{\tau} := \int_{\tau} fg \, dx$. Второе слагаемое в (2.4) оценивается поэлементно для каждого тетраэдра $\tau \in T_h$. Параметры σ_{τ} зависят от ячейки и локального

сеточного числа Рейнольдса $\operatorname{Re}_{\tau} := \|\mathbf{w}\|_{L_{\infty}(\tau)} h_{\mathbf{w}} / \nu$, где $h_{\mathbf{w}}$ – диаметр тетраэдра τ в направлении \mathbf{w} . Возможны разные способы выбора параметра стабилизации [2]. Мы используем

$$\sigma_{\tau} = \begin{cases} \bar{\sigma} \frac{h_{\mathbf{w}}}{2 \|\mathbf{w}\|_{L_{\infty}(\tau)}} \left(1 - \frac{1}{\operatorname{Re}_{\tau}}\right), & \text{if } \operatorname{Re}_{\tau} > 1, \\ 0, & \text{if } \operatorname{Re}_{\tau} \le 1, \end{cases} \quad \text{with } 0 \le \bar{\sigma} < 1. \tag{2.5}$$

Выбор $\bar{\sigma} = 0$ соответствует нестабилизированному методу.

Задача (2.4) порождает большую систему линейных уравнений с разреженной матрицей блочного вида

$$\begin{pmatrix} A & \tilde{B}^T \\ B & -C \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ p \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} f \\ g \end{pmatrix},$$
(2.6)

где u и p представляют дискретные скорости и давление, $A \in \mathbb{R}^{n \times n}$ – дискретизацию диффузии, конвекции и слагаемого, зависящего от шага по времени. Матрица A учитывает также некоторые стабилизационные члены. Матрицы B и $\tilde{B}^T \in \mathbb{R}^{n \times m}$ соответствуют отрицательной дивергенции и градиенту. Матрица градиента может быть возмущена из-за пространственной стабилизации, поэтому $B \neq \tilde{B}$, хотя в нестабилизированном методе они совпадают. Матрица $C \in \mathbb{R}^{m \times m}$ может возникнуть изза возможной стабилизации по давлению, хотя в нашем случае LBB-устойчивых конечных элементов C = 0. Вектора f и g содержат слагаемые правой части и граничных условий.

Поскольку 2×2-блочная матрица из (2.6) является незнакоопределенной и имеет нулевые диагональные элементы (C = 0), то LU факторизация такой матрицы, вообще говоря, требует выбора ведущего элемента для обеспечения устойчивости факторизации. Однако, на основе блочной структуры и свойств блока A можно проверить, что LU факторизация

$$\mathcal{A} = \begin{pmatrix} A & \widetilde{B}^T \\ B & -C \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} L_{11} & 0 \\ L_{21} & L_{22} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} U_{11} & U_{12} \\ 0 & -U_{22} \end{pmatrix}$$
(2.7)

с нижними (верхними) треугольными матрицами L_{11} , L_{22} (U_{11} , U_{22}) существует и без выбора ведущего элемента, если $\det(A) \neq 0$, и существуют LU факторизации блока A и дополнения по Шуру $A = L_{11}U_{11}$, $\widetilde{S} := BA^{-1}\widetilde{B}^T + C = L_{22}U_{22}$. Действительно, в этом случае разложение (2.7) выполняется с $U_{12} = L_{11}^{-1}\widetilde{B}^T$ и $L_{21} = BU_{11}^{-1}$.

Стабилизирующие слагаемые в методе (2.4) порождают (1,2)-блок \tilde{B}^T , который является возмущением матрицы B^T . Положительная определенность матрицы $\tilde{S} := BA^{-1}\tilde{B}^T + C$ и устойчивость ее LU факторизации могут быть обеспечены, если это возмущение $E = \tilde{B} - B$ является не слишком большим [3]. В частности, \tilde{S} положительно определена, если матрица возмущения E достаточно мала, чтобы выполнялось неравенство

$$\kappa := (1 + C_A)\varepsilon_E c_S^{-\frac{1}{2}} < 1, \qquad (2.8)$$

где $\varepsilon_E := \|A_{\mathrm{S}}^{-\frac{1}{2}}E^T\|, c_S := \frac{1}{2}\lambda_{\min}(S+S^T), C_A = \|A_{\mathrm{S}}^{-\frac{1}{2}}A_{\mathrm{N}}A_{\mathrm{S}}^{-\frac{1}{2}}\|, A_{\mathrm{S}} = \frac{1}{2}(A+A^T), A_{\mathrm{N}} = A - A_{\mathrm{S}}.$

Нами доказан следующий результат об устойчивости LU факторизации матрицы (2.6).

Theorem 2.1. Пусть матрица А положительно определена, матрица С положительно полуопределена, и выполняется неравенство (2.8). Тогда LU факторизация (2.7) может быть проведена без выбора ведущего элемента. Элементы блочных множителей удовлетворяют следующим оценкам:

$$\begin{split} \frac{\||L_{11}||U_{11}|\|_F}{\|A\|} &\leq n \left(1 + C_A^2\right), \\ \frac{\||L_{22}||U_{22}|\|_F}{\|\widetilde{S}\|} &\leq m \left(1 + \frac{(1 + \varepsilon_E c_S^{-\frac{1}{2}})C_A}{1 - \kappa}\right), \\ \frac{\|U_{12}\|_F + \|L_{21}\|_F}{\|U_{11}\|\|\widetilde{B}\|_F + \|L_{11}\|\|B\|_F} &\leq \frac{m(1 + C_A)}{c_A}, \end{split}$$

где $c_A := \lambda_{\min}(A_S), \|\cdot\| u \|\cdot\|_F$ обозначают спектральную и Фробениусову норму матриц, а |M| обозначает матрицу из модулей элементов матрицы M.

Наш анализ показывает, что LU факторизация матрицы (2.6) существует без упорядочивания, если блок A положительно определен и возмущение блока (1,2) достаточно мало. Оценки устойчивости зависят от меры кососимметричности C_A , параметра эллиптичности c_A блока A, меры возмущения ε_E и минимального собственного числа симметричной части невозмущенного дополнения по Шуру S. При определенных разумных предположениях на параметры дискретизации (2.4) σ_{τ} , h, Δt можно вывести следующие оценки на эти меры [3, 4]

$$c_{A} \geq \frac{1}{4} \lambda_{\min}(\alpha M + \nu K),$$

$$C_{A} \leq c \left(1 + \frac{\|\mathbf{w}\|_{L^{\infty}(\Omega)}}{\sqrt{\nu \alpha} + \nu + h_{\min} \alpha}\right),$$

$$c_{S} \geq \frac{c \lambda_{\min}(M_{p})}{(\nu + \alpha + \|\mathbf{w}\|_{L^{\infty}(\Omega)} + \|\operatorname{div} \mathbf{w}\|_{L^{\infty}(\Omega)})(1 + C_{A}^{2})},$$

$$\varepsilon_{E} \leq \left(\frac{\bar{\sigma}}{2\nu} \lambda_{\max}(M_{p})\right)^{\frac{1}{2}}.$$
(2.9)

Как видно из этих оценок, меры устойчивости зависят от числа Рейнольдса. На практике мы наблюдаем устойчивость неполной факторизации и качества переобуславливания в широком гемодинамическом диапозоне чисел Рейнольдса, при этом, благодаря адаптивности заполнения треугольных множителей, количество итераций линейного решателя остается примерно постоянным.

Для заданной матрицы $A \in \mathbb{R}^{n imes n}$ мы рассматриваем двухпараметрическую факторизацию вида

$$A = LU + LR_u + R_\ell U - E, (2.10)$$

где R_u и R_ℓ – строго верхняя и нижняя треугольные матрицы, матрицы U и L – верхняя и нижняя треугольные матрицы. Если заданы два малых параметра $0 < \tau_2 \leq \tau_1$, то внедиагональные элементы

U и L или является нулевыми, или имеют абсолютные значения больше τ_1 , а абсолютные значения элементов R_{ℓ} и R_u или равны нулю, или принадлежат интервалу (τ_2, τ_1], при этом элементы матрицы ошибок E порядка $O(\tau_2)$. Будем называть (2.10) ILU(τ_1, τ_2)-факторизацией A. Она обладает следующими преимуществами перед стандартной ILUT(n, τ)-факторизацией: заполнение L и U контролируется параметром τ_1 , а качество переобуславливателя главным образом определяется параметром τ_2 , если выполнено условие $\tau_1^2 \leq \tau_2$. Другими словами, выбор $\tau_2 = \tau_1^2 := \tau^2$ обеспечивает заполнение множителей ILU(τ_1, τ_2)-факторизации аналогичное заполнению ILUT(n, τ), а итерационная сходимость сравнима с таковой у переобуславливателя ILUT(n, τ^2).

Анализ разложения (2.10) для произвольной матрицы сводится к простой оценке (2.5) из [5], примененной к матрице $(L + R_{\ell})(U + R_u) = A + R_{\ell}R_u + E$. Диагональные элементы множителей (2.10) оцениваются снизу следующим образом:

$$|L_{ii}U_{ii}| \ge \min_{v \in \mathbb{R}^n} \frac{\langle (A + R_\ell R_u + E)v, v \rangle}{\|v\|^2} \ge c_A - \|R_\ell R_u\| - \|E\|,$$
(2.11)

с константой эллиптичности c_A и нормами $||R_\ell R_u||$ и ||E||, пропорциональными τ_1^2 и τ_2 , соответственно. Таким образом, численная устойчивость вычисления $L^{-1}x$ и $U^{-1}x$ контролируется τ_2 и τ_1^2 , в то время как заполнение обоих множителей L и U определяется параметром τ_1 , а не τ_1^2 .

В качестве модельной гемодинамической задачи рассмотрим кровоток в правой коронарной артерии. Воспользуемся геометрией сосуда, полученной из коронарной КТ ангиографии анонимизированного пациента. Трехмерный ветвящийся сосуд обрезан и вписан в параллелепипед 6.5 см ×6.8 см ×5 см, см. Рис. 2.1. Диаметр поперечного сечения на втоке равен 0.27 см. С помощью пакета ANI3D [6, 7] мы построили две тетраэдральные сетки, показанные на Рис. 2.1. Сетки содержат 63 и 120 тысяч тетраэдров, соответственно. Уравнения (2.1) интегрируются по времени полунеявной схемой второго порядка с шагом $\Delta t = 0.005$ в течение одного сердечного цикла 0.735 сек. Временной профиль средней скорости на втоке [8], показанный на Рис. 2.2, определяет пуазейлевкий профиль скорости в поперечном сечении втока. Алгебраические системы содержат 300 и 600 тысяч неизвестных для грубой и мелкой сеток, соответственно. Стенки сосуда рассматриваются неподвижными и задающими однородные условия Дирихле. На всех вытоках мы полагаем равным нулю нормальную компоненту тензора напряжений Коши.

Нормальные физиологические параметры модели $\nu = 0.04 \,\mathrm{cm}^2/\mathrm{s}$, $\rho = 1 \,\mathrm{g/cm}$ позволяют рассчитывать кровоток на обеих сетках без SUPG-стабилизации, см. Рис. 2.3.

Использование SUPG-стабилизации приводит к ухудшению свойств матрицы линейной системы. Рассмотрим, для примера, случай $\bar{\sigma} = 1/6$ и грубой сетки. При $\tau_1 = 10^{-4}$ все диагональные элементы треугольных сомножителей отделены от нуля, при этом сходимость очень быстрая, что свидетельствует об устойчивости точной LU факторизации. Разумеется, в этом случае заполнение треугольных сомножителей слишком велико для практического использования. При увеличении порога до $\tau_1 = 3 \cdot 10^{-4}$ возникают две системы, при факторизации которых мы уже вынуждены модифицировать около 10



Рис. 2.1: Грубая (63 тысячи ячеек, слева) и мелкая (120 тысяч ячеек, справа) сетки в правой коронарной артерии.



Рис. 2.2: Осредненная по сечению скорость на втоке в правую коронарную артерию, как функция времени.

малых диагональных элементов треугольных сомножителей, что приводит к увеличению количества итераций. В случае $\bar{\sigma} = 1/6$ и мелкой сетки не удалось решить все возникающие системы при любом значении порога τ_1 либо из-за расходимости итераций, либо из-за чрезмерного заполнения треугольных сомножителей.

Отметим, что понижение вязкости крови до $\nu = 0.025 \,\mathrm{cm}^2/\mathrm{s}$, вызванное той или иной патологией, не позволяет провести расчет на более грубой сетке – решение взрывается при достижении 0.23 сек.



Рис. 2.3: Правая коронарная артерия, расчеты на грубой сетке (слева) и мелкой сетке (справа) без SUPG-стабилизации, параметр факторизации $\tau_1 = 0.03$: графики (сверху вниз) показывают относительную плотность заполнения переобуславливателя, время ILU факторизации, число BiCGStab итераций, общее время решения линейной системы на каждом временном шаге.

ТАБЛИЦА 2.1: Возможности переобуславливателя ILU($\tau_1, \tau_2 = 7\tau_1^2$) для правой коронарной артерии при различных вязкостях ν . Таблица показывает значения τ_1 , которые позволяют смоделировать весь сердечный цикл, для различных параметров SUPG-стабилизации $\bar{\sigma}$. Здесь '*' означает потерю устойчивости конечно-элементного решения, '-' означает невозможность решить систему для любого возможного (из-за ограничений на память) τ_1 .

$ \frac{\nu, \bar{\sigma}}{\mathrm{cm}^2/\mathrm{s}} $	0	1/96	1/48	1/24	1/12	1/6	1/3
$\begin{array}{c} 0.040\\ 0.025\end{array}$	0.03 *	$\begin{array}{c} 0.03 \\ 0.03 \end{array}$	$\begin{array}{c} 0.03 \\ 0.003 \end{array}$	0.003			

модельного времени. SUPG-стабилизация позволяет провести расчет и обеспечивает физически корректные течения. В то же время, линейные системы с бОльшими значениями $\bar{\sigma}$ сложнее решать. Действительно, $\bar{\sigma} = 1/6$ требует меньшие значения τ_1 , а $\bar{\sigma} = 1/3$ вообще порождает нерешаемые системы, см. Таблицу 2.1. Этот эксперимент подтверждает теоретический вывод о том, что ограничения на $\bar{\sigma}$ возникают как из устойчивости МКЭ, так и алгебраической устойчивости LU факторизации. Оба ограничения должны учитываться при выборе стабилизационного параметра $\bar{\sigma}$.

2.2 Устойчивая схема расчета течений несжимаемой жидкости в области с заданной движущейся границей

Одним из примером расчета течения несжимаемой жидкости в области с заданной движущейся границей является моделирование течения крови в сердце человека, при котором движение стенок сердца пациента восстанавливается из КТ (компьютерной томографии) исследования с введенным в кровь контрастным веществом. Для такого расчета мы предложили конечно-элементный метод для квазилагранжевой формулировки уравнений Навье–Стокса для течения несжимаемой жидкости в области с заданной движущейся границей. Мы проанализировали численную устойчивость метода и применили метод для моделирования течения крови в левом желудочке сердца человека.

Рассмотрим изменяющуюся во времени область $\Omega(t) \subset \mathbb{R}^3$, заполненную несжимаемой жидкостью. Для формулировки задачи введем исходную область $\Omega_0 = \Omega(0)$ и отображение из пространственновременного цилиндра $Q := \Omega_0 \times [0, T]$ на физическую область:

$$\boldsymbol{\xi} : Q \to \bigcup_{t \in [0,T]} \Omega(t).$$

Отображение подразумевается сохраняющим уровни, т.е. $\boldsymbol{\xi}(\Omega_0 \times \{t\}) = \Omega(t)$ для любого $t \in [0, T]$. Также предположим, что изменение области $\Omega(t)$ достаточно гладко, что обеспечивает $\boldsymbol{\xi} \in C^2(Q)^d$. Обозначим матрицу пространственного градиента $\boldsymbol{\xi}$ через $\mathbf{F} = \nabla_{\mathbf{x}} \boldsymbol{\xi}, J := \det(\mathbf{F})$, и предположим, что существуют положительные константы C_F, c_J такие, что

$$\inf_{Q} J \ge c_{J} > 0, \quad \sup_{Q} (\|\mathbf{F}\|_{F} + \|\mathbf{F}^{-1}\|_{F}) \le C_{F}, \quad \|\mathbf{F}\|_{F} := \operatorname{tr}(\mathbf{F}\mathbf{F}^{T})^{1/2}.$$
(2.12)

Динамика несжимаемой ньютоновской жидкости может быть описана посредством векторного поля скорости $\hat{\mathbf{u}}(\mathbf{x},t)$ и функции давления $\hat{p}(\mathbf{x},t)$, определенных на $\Omega(t)$ для $t \in [0,T]$. Мы будем различать части границы с условиями прилипания $\partial \Omega^{\mathrm{ns}}(t)$, Дирихле $\partial \Omega^{\mathrm{D}}(t)$ и вытока $\partial \Omega^{\mathrm{N}}(t)$, причем $\partial \Omega(t) = \partial \Omega^{\mathrm{ns}}(t) \cup \partial \Omega^{\mathrm{D}}(t) \cup \partial \Omega^{\mathrm{N}}(t)$. На $\partial \Omega^{\mathrm{ns}}(t)$ накладывается условие прилипания (непротекания и непроскальзывания), т.е. скорость жидкости на $\partial \Omega^{\mathrm{ns}}(t)$ равна скорости точек подвижной границы

$$\hat{\mathbf{u}} = \boldsymbol{\xi}_t \circ \boldsymbol{\xi}^{-1} \quad \text{on } \partial \Omega^{\text{ns}}(t),$$
(2.13)

в то время как на $\partial \Omega^{\mathrm{D}}(t)$ и $\partial \Omega^{\mathrm{N}}(t)$ накладываются условия Дирихле и Неймана, соответственно:

$$\hat{\mathbf{u}} = \hat{\mathbf{u}}_D \quad \text{on } \partial \Omega^{\mathrm{D}}(t), \qquad \hat{\boldsymbol{\sigma}} \mathbf{n} = \hat{\mathbf{g}} \quad \text{on } \partial \Omega^{\mathrm{N}}(t),$$
 (2.14)

здесь \mathbf{u}_D – заданная скорость, $\widehat{\boldsymbol{\sigma}}$ – тензор напряжений Коши, \mathbf{n} – внешняя единичная нормаль к $\partial \Omega^{\mathrm{N}}(t)$.

Уравнения гидродинамики для неизвестных полей $\mathbf{u} = \hat{\mathbf{u}} \circ \boldsymbol{\xi}$, $p = \hat{p} \circ \boldsymbol{\xi}$, определенных в Q, выглядят следующим образом:

$$\begin{cases} \mathbf{u}_t - J^{-1} \operatorname{div} \left(J(\widehat{\boldsymbol{\sigma}} \circ \boldsymbol{\xi}) \mathbf{F}^{-T} \right) + (\nabla \mathbf{u}) (\mathbf{F}^{-1} (\mathbf{u} - \boldsymbol{\xi}_t)) = \mathbf{f} \\ \operatorname{div} \left(J \mathbf{F}^{-1} \mathbf{u} \right) = 0 \end{cases} \quad \text{in } Q \tag{2.15}$$

с объемными силами $\mathbf{f} = \hat{\mathbf{f}} \circ \boldsymbol{\xi}$ и начальным условием

$$\mathbf{u}(\mathbf{x},0) = \mathbf{u}_0(\mathbf{x}) \quad \text{in } \Omega_0. \tag{2.16}$$

Уравнение состояния несжимаемой ньютоновской жидкости в исходной области принимает вид

$$\widehat{\boldsymbol{\sigma}} \circ \boldsymbol{\xi} = -p\mathbf{I} + \nu(\nabla \mathbf{u}\mathbf{F}^{-1} + \mathbf{F}^{-T}(\nabla \mathbf{u})^T) \quad \text{in } Q.$$
(2.17)

Для анализа устойчивости расчетной схемы мы предположим, что условие (2.13) наложено на всей границе области, т.е. $\partial \Omega(t) = \partial \Omega^{ns}(t)$. Будем учитывать неоднородное граничное условие с помощью стандартного разложения $\mathbf{u} = \mathbf{v} + \mathbf{v}_1$, где $\mathbf{v}_1 = \boldsymbol{\xi}_t$ на $\partial \Omega_0 \times [0, T]$. Известно, что существует функция $\mathbf{v}_1 \in C^1(Q)^d$, удовлетворяющая условию бездивергентности div $(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{v}_1) = 0$ [9]. В силу этого, условия неразрывности в (2.15) и краевого условия (2.13), получаем для второго слагаемого в разложении

div
$$(J\mathbf{F}^{-1}\mathbf{v}) = 0$$
, $\mathbf{v} = 0$ on $\partial\Omega_0 \times [0, T]$. (2.18)

Для простоты мы предположим, что отображение $\boldsymbol{\xi}$ и скорость \mathbf{v}_1 заданы и используются в конечноэлементной дискретизации без дальнейшей сеточной аппроксимации, а устойчивость схемы следует из оценок устойчивости для **v**.

Пусть T_h – регулярная тетраэдризация исходной области $\overline{\Omega}_0$. Рассмотрим конформные конечно-элементные пространства $\mathbb{V}_h \subset H^1(\Omega_0)^d$ и $\mathbb{Q}_h \subset L^2(\Omega_0)$; \mathbb{V}_h^0 – подпространство \mathbb{V}_h функций, зануляющихся на границе T_h . Предположим, что пара пространств \mathbb{V}_h^0 и \mathbb{Q}_h формируют LBB-устойчивую пару, т.е. существует не зависящая от сетки константа c_0 , такая, что

$$\inf_{q_h \in \mathbb{Q}_h} \sup_{\mathbf{v}_h \in \mathbb{W}_h^0} \frac{(q_h, \operatorname{div} \mathbf{v}_h)}{\|\nabla \mathbf{v}_h\| \|q_h\|} \ge c_0 > 0.$$
(2.19)

В качестве такой пары мы будем использовать обобщенные пространства Тейлора-Худа

$$\mathbb{V}_{h} = \{ \mathbf{u}_{h} \in C(\Omega_{0})^{d} : \mathbf{u}_{h}|_{T} \in \left[P^{m+1}(T)\right]^{d}, \forall T \in T_{h} \}$$

$$\mathbb{Q}_{h} = \{ q_{h} \in C(\Omega_{0}) : q_{h}|_{T} \in P^{m}(T), \forall T \in T_{h} \},$$
(2.20)

где целое $m \ge 1$ – степень многочлена.

Пусть шаг по времени постоянен, $\Delta t = T/N$, тогда для известных пространственных функций f^i , $i = 0, \ldots, k$, можно ввести конечную разность $(f^k - f^{k-1})/\Delta t$ в момент $t = k\Delta t$. На каждом временном слое будем использовать обозначение $\mathbf{v}^k(\mathbf{x}) := \mathbf{v}(k\Delta t, \mathbf{x})$, и аналогично для p и $\boldsymbol{\xi}$. Чтобы подчеркнуть зависимость от k, будем обозначать $\mathbf{F}_k := \nabla \boldsymbol{\xi}^k$, $J_k := \det(\mathbf{F}(\boldsymbol{\xi}^k))$, $\mathbf{D}_k(\mathbf{v}) := \mathbf{D}_{\boldsymbol{\xi}^k}(\mathbf{v})$.

Линеаризованная КЭ-дискретизация уравнений (2.15) записывается так: найти $\mathbf{u}^k \in \mathbb{V}_h$ и $p^k \in \mathbb{Q}_h$, удовлетворяющие условию прилипания $\mathbf{u}^k = (\boldsymbol{\xi}^k - \boldsymbol{\xi}^{k-1})/\Delta t$, такие что

$$\int_{\Omega_0} J_k \frac{\mathbf{u}^k - \mathbf{u}^{k-1}}{\Delta t} \cdot \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \int_{\Omega_0} J_k \nabla \mathbf{u}^k \mathbf{F}_k^{-1} \left(\mathbf{u}^{k-1} - \frac{\boldsymbol{\xi}^k - \boldsymbol{\xi}^{k-1}}{\Delta t} \right) \cdot \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} - \int_{\Omega_0} J_k p^k \mathbf{F}_k^{-T} : \nabla \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \int_{\Omega_0} J_k q \mathbf{F}_k^{-T} : \nabla \mathbf{u}^k \, \mathrm{d}\mathbf{x} + \int_{\Omega_0} \nu_\tau J_k (\nabla \mathbf{u}^k \mathbf{F}_k^{-1} \mathbf{F}_k^{-T} + \mathbf{F}_k^{-T} (\nabla \mathbf{u}^k)^T \mathbf{F}_k^{-T}) : \nabla \boldsymbol{\psi} \, \mathrm{d}\mathbf{x} = 0$$
(2.21)

выполнено для любых $\psi \in \mathbb{V}_h^0$ и $q \in \mathbb{Q}_h$. Отметим, что если в задаче есть части границы с условиями Неймана, то на этих частях \mathbf{u}^k не задана, а ψ не зануляются.

Важным преимуществом схемы (2.21) является линеаризация инерционных членов таким образом, что только одна линейная система должна решаться на каждом временном шаге.

Кровоток в камерах сердца близок к переходному к турбулентному режиму, поэтому реалистичные модели такого кровотока на относительно грубых сетках должны включать подсеточные модели, такие как турбулентная модель крупных вихрей [10]. Выбор и калибровка подходящей модели турбулентности находятся вне рамок нашего проекта, поэтому мы применим простейшую стабилизацию на основе турбулентной диссипации Смагоринского и заменим физическую вязкость ν на эффективную турбулентную вязкость $\nu_{ au}$:

$$\nu_{\tau} = \nu + (C_s h_T)^2 \sqrt{2\mathbf{D}_k(\mathbf{w}_h^k) : \mathbf{D}_k(\mathbf{w}_h^k)}, \qquad (2.22)$$

где $C_s = 0.2$ и $h_T = \text{diam}(T), T \in T_h$.

Можно показать [11], что схема (2.21) является энергетически устойчивой. Энергетическая оценка выводится для составляющей КЭ-решения $\mathbf{v}^k = \mathbf{u}^k - \mathbf{v}_1^k$, зануляющейся на границе, причем тождество (2.21) должно быть модифицировано добавлением двух дополнительных слагаемых, сумма которых стремится к нулю при измельчении сетки [11]. Оценка имеет два вида, в зависимости от нормы второй (граничной) составляющей КЭ-решения \mathbf{v}_1^k . Если

$$C_1 \| \nabla \mathbf{v}_1^k \| \le \frac{1}{2} \min_{\Omega_0} \nu_{\tau}, \quad \forall t \in (0, T],$$
 (2.23)

то верно

$$\frac{1}{2} \|\mathbf{v}^n\|_n^2 + \sum_{k=1}^n \Delta t \|\nu_\tau \mathbf{D}_k(\mathbf{v}^k)\|_k^2 \le \frac{1}{2} \|\mathbf{v}_0\|_0^2 + C \sum_{k=1}^n \Delta t \|\widetilde{\mathbf{f}}^k\|^2,$$
(2.24)

иначе верно

$$\frac{1}{2} \|\mathbf{v}^n\|_n^2 + \sum_{k=1}^n \Delta t \|\nu_\tau \mathbf{D}_k(\mathbf{v}^k)\|_k^2 \le e^{2C_2 T/\alpha} \left(\frac{1}{2} \|\mathbf{v}_0\|_0^2 + C \sum_{k=1}^n \Delta t \|\widetilde{\mathbf{f}}^k\|^2\right).$$
(2.25)

Проиллюстрируем работоспособность этой схемы на примере моделирования течения крови в левом желудочке пациента. Движение стенок желудочка восстанавливается из последовательности трехмерных КТ-образов контрастно подсвеченного кровотока. Восстановленные данные дают поле перемещений точек стенки желудочка, которое используется в конечно-элементной схеме (2.21) в качестве граничных условий. Исходные данные состоят из 100 КТ-образов с разрешением 512 × 512 × 480 вокселей (0.625 × 0.625 × 0.25 мм). Образы получены в процессе контрастного КТ-сканирования грудной клетки 50-летней женщины.

В результате разработанной технологической цепочки [11] и с помощью пакета ANI3D [6, 7] нами была получена последовательность топологически эквивалентных сеток для внутреннего объема левого желудочка с 14033 узлами, 88150 ребрами и 69257 тетраэдрами, один из элементов данной последовательности сеток показан на Рис. 2.4, 2.5.

Учет работы сердечных клапанов происходит за счет выбора подходящих краевых условий. Желудочек находится в систолической фазе первые t = 0.355 сек., выбрасывая кровь через аортальный клапан. На этой фазе мы полагаем 'do-nothing' краевые условия (2.14) с $\hat{\mathbf{g}} = \mathbf{0}$ на участке границы с номером 2, см. Рис. 2.6. На второй, диастолической, фазе сердечного цикла (с 0.355 до 1.2573 сек.) мы налагаем аналогичное условие на участке границы с номером 5, представляющий митральный клапан. На всех остальных участках, включая участок 2 в диастолу и участок 5 в систолу, полагаем условие прилипания (2.13), $\mathbf{u} = \boldsymbol{\xi}_t$. Здесь функция $\boldsymbol{\xi}$ – непрерывная кусочно-линейная вектор-функция, определенная



Рис. 2.4: Поверхностная сетка левого желудочка в конце систолы, t = 300 мсек.



РИС. 2.5: Сечение тетраэдральной сетки левого желудочка в конце систолы, t = 300 мсек.



РИС. 2.6: Левый желудочек и метки частей границы: стенки желудочка 1, аортальный клапан 2, митральный клапан 5, разделительные слои 3 и 4.

на исходной сетке и принимающая значения $\boldsymbol{\xi}(\mathbf{x},t)$ в узлах исходной сетки **x**. Разумеется, условия прилипания и 'do-nothing' на сердечных клапанах являются упрощениями. Более реалистичные условия [12] будут реализованы в дальнейшем.

В нашей модели в момент t = 0 (начало систолы) задана область Ω₀ и нулевые поля давления и скорости. Дискретизация по пространству уравнений Навье–Стокса в исходной области Ω₀ осуществляется конечно-элементными пространствами Тейлора–Худа (2.20) минимальной степени m = 1, что приводит к линейным системам с 320582 неизвестными (14033 давлений в узлах сетки, 14033+88150 скоростей в узлах и серединах ребер для каждой компоненты скорости).

Шаг по времени между двумя KT-образами (и, соответственно, трехмерными сетками) равен 12.7 мсек. С учетом быстрого перемещения желудочка такой шаг слишком велик и не обеспечивает приемлемой точности. Мы используем шаг в 20 раз меньший $\Delta t = 0.635$ мсек, поэтому создали новую последовательность сеток на этапе препроцессирования. Промежуточные сетки интерполируются кубическими сплайнами из заданных 100 сеток, таким образом мы имеем 1981 сетку вместо 100. В ходе смещения узлов сетка никогда не выворачивается, несмотря на сильные изменения объема желудочка в течение сердечного цикла, см. Рис. 2.7.



Рис. 2.7: Объем желудочка как функция от времени.

Линии тока в момент времени 300 мсек (систолическая фаза) показаны на Рис. 2.8 и соответствуют физически разумным траекториям.



Рис. 2.8: Линии тока в конце систолы t = 300 мсек.

Литература

- Girault V., Raviart P.-A. Finite element approximation of the Navier-Stokes equations // Lecture Notes in Mathematics, Berlin, Springer Verlag. - 1979. - Vol. 749.
- [2] Roos H.-G., Stynes M., Tobiska L. Numerical methods for singularly perturbed differential equations: convection-diffusion and flow problems. — Springer, Berlin, 1996.
- [3] Konshin I., Olshanskii M., Vassilevski Yu. LU factorizations and ILU preconditioning for stabilized discretizations of incompressible Navier-Stokes equations // Numer. Linear Algebra Appl. 2017. Vol. 24, no. 3.
- [4] Konshin I., Olshanskii M., Vassilevski Yu. An algebraic solver for the Oseen problem with application to hemodynamics // Computational Methods in Applied Sciences. — 2017. — Vol. Partial Differential Equations and Applications.
- [5] Golub G.H., Van Loan C. Unsymmetric positive definite linear systems // Linear Algebra and its Applications. 1979. Vol. 28. Pp. 85–97.
- [6] Advanced Numerical Instruments 3D / K. Lipnikov, Yu. Vassilevski, A. Danilov et al. http://sourceforge.net/projects/ani3d.
- [7] Автоматизированные технологии построения неструктурированных расчетных сеток / Ю.В. Василевский, А.А. Данилов, К.Н. Липников, Чугунов В.Н. М.: ФИЗМАТЛИТ, ISBN 978-5-9221-1730-2, 2016.
- [8] Jung J., Hassanein A., Lyczkowski R. W. Hemodynamic computation using multiphase flow dynamics in a right coronary artery // Annals of Biomedical Engineering. - 2006. - Vol. 34, no. 3. - Pp. 393-407.
- [9] Miyakawa T., Teramoto Y. Existence and periodicity of weak solutions of the Navier-Stokes equations in a time dependent domain // Hiroshima Math. J. - 1982. - Vol. 12, no. 3. - Pp. 513-528.
- [10] Chnafa C., Mendez S., Nicoud F. Image-based large-eddy simulation in a realistic left heart // Computers & Fluids. - 2014. - Vol. 94. - Pp. 173-187.
- [11] Danilov A., Lozovskiy A., Olshanskii M. et al. A finite element method for the Navier-Stokes equations in moving domain with application to hemodynamics of the left ventricle // Russian J. Numer. Anal. Math. Modelling. - 2017. - Vol. 32, no. 4. - Pp. 225-236.

[12] Tagliabue A., Dede' L., A. Quarteroni A. Fluid dynamics of an idealized left ventricle: the extended Nitsche's method for the treatment of heart valves as mixed time varying boundary conditions // MOX Report. - 2015. - Vol. 61.

3. Построение пациент-ориентированной трехмерной модели течения крови в аорте и ее сопряжение с одномерной моделью кровотока в церебральном сосудистом русле

3.1 Введение

Исследования механизмов развития различных патологий аорты (например, диссекция, аневризмы) зачастую сводятся к трехмерному моделированию течения крови в аорте. Основные сложности при построении подобных моделей состоят в разработке эффективного численного метода расчета и в постановке корректных граничных условий.

Максимальная скорость крови в аорте значительно выше, чем максимальная скорость крови во всех других артериях, и может превышать 100 см/с. В связи со сложной геометрией сосуда здесь могут образовываться вихри. Таким образом, численный алгоритм должен обеспечить устойчивость расчета.

Пациент-ориентированная модель должна основываться на данных реального пациента. Геометрия сосуда может быть получена из MPT или KT данных, а вот постановка граничных условий представляет большую сложность, поскольку измерения давления и потока на всех интерфейсах аорты технически невозможны in vivo. Одним из способов решения данной проблемы является сопряжение трехмерной модели аорты с одномерной сосудистой сетью, и граничные условия задаются на терминальных сосудах одномерной сосудистой сети. Вопрос заданий корректных граничных условий для одномерной постановки активно исследуется в последние годы, получены существенные продвижения в этой области.

Корректное сопряжение трехмерной модели аорты с одномерной моделью глобального кровотока может быть определяющим фактором при исследовании церебрального кровотока с помощью одномерной постановки. Церебральный кровоток определяется распределением крови по основным четырем каналам, направленным к Виллизиеву кругу: сонным и позвоночным артериям. Поэтому принципиально важно обеспечить правильное распределение крови по ответвлениям аорты. При одномерном моделировании сложно учесть изгибы и углы ответвлений, которые могут влиять на кровоток. Использование трехмерной модели аорты позволяет обеспечить более точное распределение крови по сонным и позвоночным артериям, а значит, увеличить точность результатов при моделировании церебрального кровотока конкретного пациента.

3.2 Трехмерная модель течения крови

3.2.1 Математическая постановка задачи

При построении трехмерной модели (3D) кровь считается вязкой несжимаемой жидкостью, находящейся в ограниченной области $\Omega \subset \mathbb{R}^3$. Граница области делится на «открытую» часть и твердую стенку Γ_0 с условиями непротекания и непроскальзывания. 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 напряжений, равная заданной вектор-функции $\boldsymbol{\psi}$. 3D модель представляет собой классические уравнения Навье-Стокса в переменных давление-скорость с соответствующими граничными условиями:

$$\begin{cases} \rho \left(\frac{\partial \mathbf{u}}{\partial t} + (\mathbf{u} \cdot \nabla) \, \mathbf{u} \right) - \nu \Delta \mathbf{u} + \nabla p = \mathbf{0} \\ & \text{in } \Omega, \\ \text{div } \mathbf{u} = 0 \\ \mathbf{u} = \mathbf{0} \quad \text{on } \Gamma_0, \\ \mathbf{u} = \mathbf{u}_{\mathbf{D}} \quad \text{on } \Gamma_{\mathbf{D}}, \\ \nu \frac{\partial \mathbf{u}}{\partial \mathbf{n}} - p \mathbf{n} = \psi \quad \text{on } \Gamma_{\mathbf{N}}. \end{cases}$$
(3.1)

Здесь **n** – вектор внешней нормали к $\partial\Omega$, **u** – векторное поле скорости жидкости, p – давление, ν и ρ – известные коэффициент вязкости и плотность жидкости (далее полагаем, что вязкость крови равна 4 мПа·с, а плотность — 1 г/см³). Система долняется начальными условиями **u** = **u**₀ (div **u**₀ = 0) для t = 0 в Ω .

3.2.2 Модель течения крови в аорте конкретного пациента

В качестве расчетной области была взята аорта конкретного пациента (см. Рис. 3.1). Геометрия получена путем сегментации данных компьютерной томографии. Область имеет пять открытых границ: Γ_2 — граница втекания (точка соединения с сердцем), Γ_3 , Γ_4 , Γ_5 , Γ_6 — границы вытекания, секущие нисходящую часть аорты, плечеголовной ствол, левую подключичную артерию и левую общую сонную артерию соответственно. На Рис. 3.1 представлен пример тетраэдральной сетки.

При пациент-ориентированном моделировании для постановки граничных условий необходимы измерения профилей давления или потока на открытых границах. Однако, если давление измерить невозможно, то информацию о потоке можно получить с помощью MPT исследования. Для рассматриваемого в данной главе случая реальные измерения потока отсутствуют, поэтому на входе в аорту (граница Γ_2) зададим среднестатический профиль потока [1], т.е. будем предполагать на границе Γ_2 профиль Пузейля. Кроме того, известно, что примерно 30 % [2] крови из аорты попадает в голову, таким образом,



Рис. 3.1: Расчетная область, соответствующая аорте конкретного пациента, с примером тетраэдральной сетки.



РИС. 3.2: Профиль потока на входе в аорту (мл/с).

граничное условие на выходе из аорты (на границе Γ_3) будет аналогичным условию на входе в аорту (на границе Γ_2), но с масштабирующим коэффициентом потока 0.7.

Как уже отмечалось ранее, измерение профилей потока или давления на всех границах Γ_4 , Γ_5 , Γ_6 практически не осуществимо. Для исследования эффективности численных методов при расчете течения крови в аорте в разделе 3.2.3 на всех указанных границах будут заданы естественные граничные условия ($\psi = 0$ на Γ_4 , Γ_5 , Γ_6). В дальнейшем в разделе 3.3 проблема постановки граничных условий будет решена путем сопряжения трехмерной модели аорты с одномерной моделью церебрального кровотока.

3.2.3 Исследование эффективности численных методов при моделировании течения крови в аорте

При численном решении уравнений Навье-Стокса производится дискретизация системы уравнений (3.1) методом конечных элементов (P2-P1 элементы Тейлора-Худа для скоростей и давлений соответственно). После стандартных процедур линеаризации [3] возникают большие системы линейных алгебраических уравнений (до 1 млн. неизвестных и более, см. Раздел 2.1). Полученные системы линейных уравнений могут решаться как итерационными методами, например, методом бисопряженных градиентов, так и прямыми методами, например, методом LU разложения. Все трехмерные вычисления, представленные в данной главе, реализованы в программном пакете Ani3D [4].



Рис. 3.3: Распределение давления (10кПа) в аорте при t=0.2 с.



РИС. 3.4: Распределение модуля скорости (см/с) в аорте при t=0.2 с: несколько срезов расчетной сетки.

При моделировании кровотока в аорте, описанном в разделе 3.2.2, используется тетраэдральная сетка, состоящая из 14 тысяч тетраэдров. Число Рейнольдса в сосуде превышает 2000. Шаг по времени брался равным 0.005 с. При численном расчете методом, представленным в текущем разделе, в решении наблюдается неустойчивость. Итерационный метод решения системы уравнений перестает сходиться уже на 12м шаге по времени (t=0.06 c). В связи с этим оказывается необходимым использование стабилизации метода конечных элементов.

В текущем разделе рассматривались два метода стабилизации:

- 1. Grad-Div [5];
- 2. Стабилизация на основе турбулетной диссипации Смагоринского (см. Раздел 2).

Первый метод позволил незначительно продвинуться в расчетах: неустойчивость появилась на 16м шаге по времени (t=0.08 c). Во втором случае удалось просчитать полный сердечный цикл. Важно отметить, что при использовании итерационного метода решения системы уравнения с переобславливателем, построенным на основе LU разложения, затраты памяти в случае использовании стабилизации по Смагоринскому оказываются примерно в два раза меньше, чем при использовании DivGrad стабилизации или отсутствии стабилизации вообще.

На Рис. 3.3, 3.4 представлены распределения давления и скорости крови в момент времени T=0.2 с, соответствующий началу уменьшения потока крови, выбрасываемого сердцем.



РИС. 3.5: 1D (a) и 1D-3D (и) схема церебрального сосудистого русла.

3.3 Сопряжение трехмерной модели аорты и одномерной модели церебрального кровотока

Как уже было отмечено выше, сопряжение трехмерной модели аорты и одномерной модели церебрального кровотока необходимо, с одной стороны, для постановки физиологически корректных граничных условий в трехмерной модели (что является принципиальным при трехмерном пациент-ориентированном моделировании), а с другой стороны, для обеспечения корректного распределения потоков крови между плечеголовным стволом, левой подключичной артерией и левой общей сонной артерией (данное распределение определяет весь церебральный кровоток).

Построение одномерной модели церебрального кровотока не является целью данного раздела и подробно описано в Разделе 4 (ауторегуляция здесь не учитывается). На Рис. 3.5 представлена 1D (a) и 1D-3D (b) схема церебрального сосудистого русла.

При двухмасштабном моделировании на стыке областей разных размерностей могут быть заданы непрерывности потока и нормальной компоненты тензора напряжений (жесткое сопряжение моделей). Чтобы компенсировать отсутствие эластичности в трехмерной области, ранее участниками проекта было предложено использовать виртуальную эластичную 0D сферу, заполненную жидкостью, на 1D-3D интерфейсах (мягкое сопряжение). Указанные методы сопряжения одномерной и трехмерной моделей гемодинамики, а также численные алгоритмы расчета, разрабатывались в рамках Проекта 2014 и



Рис. 3.6: Сравнение давления и потока крови в плечеголовном стволе (сосуд 2 на Рис. 3.5) при одномерном и двухмасштабном (1D-3D — жесткое сопряжение моделей, 1D-0D-3D — мягкое сопряжение моделей) моделировании кровотока.

подробно описаны в работе [3]. Данные методы и алгоритмы были использованы при решении задач многомасштабного моделирования на данном этапе.

На Рис. 3.6, 3.7, 3.8 представлены результаты численного моделирования, а именно расчеты давления и потока крови в плечеголовном стволе, левой подключичной артерии и левой общей сонной артерии. Графики данных величин существенно отличаются при использовании двухмасштабной 1D-3D модели течения крови с жестким сопряжением и полностью одномерной модели гемодинамики. Основной причиной существенных различий является разный подход к моделированию аорты: в первом случае ее стенки считаются жесткими, а во втором — эластичными. Использование мягкого 1D-0D-3D сопряжения моделей разных размерностей позволяет существенно снизить указанные различия. Ключевым параметром данного сопряжения является растяжимость эластичной сферы. Примерная оценка данного параметра приведена в работе [3]. Точное значение может варьироваться в зависимости от того, эластичность какого участка сосудистого русла имитирует сфера.

Сравнение графиков показывает, что результаты численного расчета двухмасштабной моделью с мягким сопряжением является компромиссом между расчетом полностью одномерной моделью кровотока и двухмасштабной моделью с использованием жесткого метода 1D-3D сопряжения. При дальнейшем увеличении параметра растяжимости сферы наблюдается неустойчивость в решении на 1D-3D интерфейсах, что приводит к аварийному завершению расчетов.

Таким образом, результаты расчетов одномерной и двухмасштабной 1D-3D моделями хорошо согласуются между собой. Ожидается, что использование в трехмерной области модели, где учитывается взаимодействие упругой стенки сосуда и течения вязкой несжимаемой жидкости (fluid-structure interaction, FSI), позволит воспроизвести параметры гемодинамики очень близкие к результатам одномерного моделирования.


Рис. 3.7: Сравнение давления и потока крови в левой подключичной артерии (сосуд 19 на Рис. 3.5 соотвественно) при одномерном и двухмасштабном (1D-3D при использовании жесткого, 1D-0D-3D — при использовании мягкого методов сопряжения моделей) моделировании кровотока.



Рис. 3.8: Сравнение давления и потока крови в левой общей сонной артерии (сосуд 13 на Рис. 3.5) при одномерном и двухмасштабном (1D-3D при использовании жесткого, 1D-0D-3D — при использовании мягкого методов сопряжения моделей) моделировании кровотока.

Аналогично исследованиям, представленным в Разделе 4, рассмотрим тот же самый численный эксперимент по моделированию кровотока в церебральных артериях при наличии четырех стенозов в сосудах с номерами 5, 9, 14, 21 (позвоночные и вутренние сонные артерии). Диаметр просвета сосуда в месте возникномения бляшки в 10 раз меньше, чем исходный. Рассчитанные давления и потоки крови изображены на Рис. 3.9, 3.10, 3.11 и качественно представляют такую же картину, как в предыдущем случае: результаты одномерного моделирования кровотока существенно отличаются от результатов расчетов двухмасштабной моделью с жестким сопряжением из-за отсутсвия эластичности стенок в трехмерной области. Добавка мягкого сопряжения делает различие заметно меньше.



Рис. 3.9: Сравнение давления и потока крови в плечеголовном стволе (сосуд 2 на Рис. 3.5) при одномерном и двухмасштабном (1D-3D при использовании жесткого, 1D-0D-3D — при использовании мягкого методов сопряжения моделей) моделировании кровотока при наличии стенозов.



Рис. 3.10: Сравнение давления и потока крови в левой подключичной артерии (сосуд 19 на Рис. 3.5 соотвественно) при одномерном и двухмасштабном (1D-3D при использовании жесткого, 1D-0D-3D — при использовании мягкого методов сопряжения моделей) моделировании кровотока при наличии стенозов.

3.4 Выводы

Течение крови в аорте характеризуется высокими числами Рейнольдса, для обеспечения устойчивых численных расчетов необходимо использование методов стабилизации. На практике оказалось, что введение стабилизации на основе турбулентной диссипации по Смагоринскому оказывается очень эффективным. Оно не только обеспечивает устойчивость вычислений, но и снижает затраты по памяти при построении переобуславливателя.

Трехмерная модель аорты была сопряжена с одномерной моделью гемодинамики в церебральных сосудах. С одной стороны, это необходимо для постановки корректных граничных условий в трехмерной



Рис. 3.11: Сравнение давления и потока крови в левой общей сонной артерии (сосуд 13 на Рис. 3.5) при одномерном и двухмасштабном (1D-3D при использовании жесткого, 1D-0D-3D — при использовании мягкого методов сопряжения моделей) моделировании кровотока при наличии стенозов.

области, а с другой стороны, это позволяет проанализировать чувствительность церебральной гемодинамики к размерности модели аорты. Оказалось, что результаты двухмасштабного моделирования с жестким сопряжением довольно сильно отличаются от результатов расчета полностью одномерной моделью в связи с предположением жесткости стенок в трехмерной области. Мягкое 1D-0D-3D сопряжение помогает частично компенсировать отсутствие эластичности в трехмерной области, при этом при повышении растяжимости 0D сферы результаты двухмасштабного моделирования стремятся к результатам расчетов, получаемых полностью одномерной моделью.

Литература

- [1] Ganong W. F. Review of Medical Physiology. Stanford, CT: Appleton and Lange, 1999.
- [2] Singh S., Xu X., Pepper J. et al. Biomechanical properties of the Marfan's aortic root and ascending aorta before and after personalised external aortic root support surgery // Med Eng Phys. - 2015. -Vol. 37, no. 8. - Pp. 759-66.
- [3] Dobroserdova T., Olshanskii M., S. Simakov. Multiscale coupling of compliant and rigid walls blood flow models // Int. J. Numer. Meth. Fluids. - 2016. - Vol. 82, no. 12. - Pp. 799 - 817.
- [4] Advanced Numerical Instruments 3D / K. Lipnikov, Yu. Vassilevski, A. Danilov et al. http://sourceforge.net/projects/ani3d.
- [5] Olshanskii M., Lube G., Heister T. et al. Grad-div stabilization and subgrid pressure models for the incompressible Navier-Stokes equations // Comput. Methods Appl. Mech. Engrg. - 2009. - Vol. 98. -Pp. 3975-3988.

4. Моделирование церебрального кровотока с помощью одномерной модели при стенотическом поражении БЦА

Моделирование церебрального кровотока с помощью одномерной модели (1D) и 1D модели, сопряженной с моделью кровотока в аорте, при стенотическом поражении брахиоцефальных артерий с учетом различных вариантов анатомической организации Виллизиева круга, различных локализаций стенозов, различного количества атеросклеротических бляшек

4.1 Моделирование церебрального кровотока с помощью одномерной модели

Сосуды Виллизиева круга имеют достаточно малый размер и часто не видны на данных КТ. Однако влияние структуры Виллизиева круга на церебральную гемодинамику может быть существенно, поскольку через него может осуществляться компенсаторный коллатеральный кровоток при стенотическом поражении одной или нескольких магистральных артерий брахиоцефального отдела (сонные, подключичные, позвоночные и т.п., за исключением артерий Виллизиевого круга). При оценке гемодинамической значимости стенозов брахиоцефальных артерий (БЦА) у конкретного пациента особое внимание стоит уделять топологии Виллизиева круга. Таким образом, на данном этапе проведен анализ влияния структуры Виллизиева круга на церебральный кровоток в отсутствии и при наличии одного или нескольких стенозов БЦА. Для краткости в дальнейшем будут использоваться сокращенные названия сосудов. Список сокращений приведен в таблице 4.1.

На данном этапе на примере КТ данных одного пациента были рассмотрены шесть основных типов структуры Виллизиева круга. При этом в каждом из случаев было рассмотрено несколько вариантов стенотического поражения БЦА. Полученные на данном этапе результаты являются важной составной частью разрабатываемой нами методики неинвазивной вычислительной оценки гемодинамической значимости стенозов БЦА.

В ходе работ в рамках Проекта 2014 была предложена и протестирована одномерная модель гемодинамики, позволяющая производить оценку параметров кровотока в церебральных сосудах при стенозе в сонной или позвоночной артериях. В данном разделе описана модель гемодинамики и модификации в её численной реализации, позволяющие повысить порядок точности численного метода в областях стыковок и упростить рассмотрение различных вариантов структуры Виллизиева круга.

Для моделирования различных вариантов структуры Виллизиева круга использовались данные КТ конкретного пациента. Данные обрабатывались методами, разарботанными в ходе данного проекта. Сосуды шеи для всех рассматриваемых случаев строения Виллизиева круга считались одинаковыми. При таком подходе удобно оказалось удобным разделить сеть артерий на два участка: брахиоцефальные артерии (сонные, подключичные, позвоночные артерии) без Виллизиева круга и Виллизиев круг. Первая сеть артерий остаётся неизменной, кроме того, в ней располагаются стенозы. Вторая сеть (Виллизиев круг) меняется в зависимости от рассматриваемой анатомической структуры. Совместный расчет кровотока в объединенных сетях проводился с помощью среды EDML, разработанной на предыдущих этапах проекта.

T	4 1		2					
ГАБЛИНА	4	· (писок	используемых	сокрашении	лля	названии	COCVIOR
TUDOILITY.			Juncon	nenosiboyembix	сопращении	240121	naobannin	сосудов

Сокращение	Полное название сосуда
БЦА	брахиоцефальные артерии
пВСА, лВСА	правая и левая внутренняя сонная артерия
пПА, лПА	правая и левая позвоночная артерия
пСМА, лСМА	правая и левая средняя мозговая артерия
пЗМА, лЗМА	правая и левая задняя мозговая артерия
пЗСА, лЗМА	правая и левая задняя соединительная артерия
ПСА	передняя соединительная артерия

4.1.1 Математическая модель церебральной гемодинамики

Приведём краткое описание математичской модели. В качестве основы модели кровотока используется квазиодномерная модель пульсирующего течения вязкой несжимаемой жидкости по эластичной трубке [1]. Решается гиперболическая система из двух уравнений относительно неизвестных функций S(t, x), u(t, x). Уравнения задаются на одномерной модели сосуда с номером k:

$$\partial S_k / \partial t + \partial \left(S_k u_k \right) / \partial x = 0,$$

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

где t — время; x — координата по длине ребра; ρ — плотность, постоянная; k — номер сосуда; S_k площадь поперечного сечения сосуда; S_k^0 — площадь поперечного сечения сосуда в покое, постоянная; u_k — линейная скорость потока, осредненная по поперечному сечению; p_k — давление в сосуде, отсчитываемое от атмосферного; f_{fr} — сила вязкого трения, функция S_k и u_k ; $\psi_k = \psi_k(t)$ — функция, зависящая от времени. Для замыкания системы уравнений используется монотонно возрастающая функция $p_k(S_k, t)$:

$$p_k(S_k) = \rho c_k^2 f(S_k) \,,$$

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

где c_k — скорость распространения малых возмущений в покое.

Все рёбра являются элементами сети. В точках ветвления сети, состоящей из *M* рёбер, решается система нелинейных уравнений:

$$p_k \left(S_k \left(t, \tilde{x}_k\right)\right) + \frac{\rho u_k^2 \left(t, \tilde{x}_k\right)^2}{2} = const, k = k_1, k_2, \dots, k_M,$$
$$\sum_{k=k_1, k_2, \dots, k_M} \varepsilon_k S_k \left(t, \tilde{x}_k\right) u_k \left(t, \tilde{x}_k\right) = 0,$$

При этом для сосудов, входящих в область ветвления, $\varepsilon_k = 1, x_k = L_k$, в то время как для сосудов, исходящих из этой области, $\varepsilon_k = 1, x_k = 0$. Здесь L_k — длина ребра с индексом k. Система уравнений в точках ветвления дополняется условиями совместности для каждого из M рёбер вдоль характеристики, покидающей область.

На входе в сеть задаётся периодическое граничное условие с периодом Т в виде:

$$u(t,0)S(t,0) = Q_{heart}(t).$$

На выходе из терминальных артерий задаётся условие:

$$p_k\left(S_k(t, L_k)\right) - p_{veins} = R_k Q_k,$$

где p_{veins} — характерное венозное давление (8 мм рт ст); R_k — гидродинамическое сопротивлние k-й артерии; $Q_k = u_k S_k$ — поток крови. Начальные условия: $u_k = 0$ и $S_k = S_k^0$. В начале расчетов производится предварительный расчет нескольких сердечных циклов до установления квазипериодического режима течения во всех сосудах сети.

4.1.2 Дискретизация условий совместности

Была предложена дискретизация условий совместности второго порядка. Используемая ранее дискретизация первого порядка описана в работе [1]. Граничные условия дополняются условиями совместности. При корректной постановке граничных условий для рассматриваемой системы необходимо ставить одно условие на правой границе и одно на левой. После дискретизации дифференциальных уравнений из условий совместности можно получить соотношения, связывающие между собой скорость кровотока $u_k(t_{n+1}, \tilde{x}_k)$ и площадь сечения $S_k(t_{n+1}, \tilde{x}_k)$ на верхнем временном слое в одной из концевых точек сосуда:

$$u_k(t_{n+1}, \tilde{x}_k) = \alpha_k S_k(t_{n+1}, \tilde{x}_k) + \beta_k.$$
(4.1)

Значения коэффициентов α_k и β_k зависят от выбранного способа дискретизации условий совместности, \tilde{x}_k — правая или левая граница. В дальнейшем при выводе соотношений для коэффициентов α_k и β_k опустим индекс ветви k и перейдём к сеточным функциям u_j^n , S_j^n , где верхний индекс соответствует времени, а нижний — пространственной координате. Приведём вывод соотношений для коэффициентов α_k и β_k для левой границы в случае дискретизации второго порядка.

Для левой границы производная по координате аппроксимируется через три точки на временном слое t_{n+1} , а условие совместности записывается для точки $(0, t_{n+1})$ (Рис. 4.1).



Рис. 4.1: Шаблоны для аппроксимации условий совместности второго порядка для левой и правой границ.

После аппроксимации производных конечными разностями и обозначений

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

исходные уравнения запишутся в характеристической форме для точки начала отсчета вдоль ребра $(0, t_{n+1})$:

$$\mathbf{W}_{0}^{n} \cdot \left(\frac{\mathbf{V}_{0}^{n+1} - \mathbf{V}_{0}^{n}}{\tau^{n+1}} + (\lambda_{i})_{0}^{n} \frac{-3\mathbf{V}_{0}^{n+1} + 4\mathbf{V}_{1}^{n+1} - \mathbf{V}_{2}^{n+1}}{2h}\right) = \mathbf{W}_{0}^{n} \cdot \mathbf{g}_{0}^{n+1}.$$
(4.2)

Приведём соотношение (4.2) к виду (4.1). Для этого заменим $\sigma_0^n = \frac{\tau_{n+1}}{h} (\lambda_i)_0^n$ и после скалярного умножения получим коэффициенты α и β (4.1) для левой границы в случае аппроксимации условий совместности второго порядка:

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

$$(4.3)$$

Коэффициенты α и β для правой границы выводятся аналогично:

$$\alpha = -w_J^n, \quad \beta = \left[-w_J^n(\sigma_J^n(\frac{1}{2}S_{J-2}^{n+1} - 2S_{J-1}^{n+1}) - S_J^n) - (\sigma_J^n(\frac{1}{2}u_{J-2}^{n+1} - 2u_{J-1}^{n+1}) - u_J^n) + \tau^{n+1}(w_J^n\phi_J^{n+1} + \psi_J^{n+1})\right] / (1 + \frac{3}{2}\sigma_J^n).$$

$$(4.4)$$

Для тестирования полученных соотношений проведена проверка сходимости построенного численного метода в равномерной норме для режима течения, близкого к течению крови в сосудах. Использовалась сеточно-характеристическая схема второго порядка, описанная в [2]. В качестве контрольных значений взяты пиковые (систолические) скорости u_k , так как одним из наиболее распространённых методов измерения параметров кровотока является ультразвуковая допплерография (УЗДГ). УЗДГ позволяет определять максимальную линейную скорость кровотока в сосуде. Поэтому именно значения u_k в систолу удобно сравнивать с данными, измеренными у пациента.

Метод решения системы граничных условий в точках стыковки сосудов (бифуркации, слияния, анастомозы и др.) может вносить существенный вклад в погрешность. Рассмотрим бифуркацию из трёх сосудов. На входе в один из них задавался сердечный выброс. На выходах из двух других сосудов задавалось постоянное давление равное 10 мм рт. ст. Параметры сосудов: длина — 10 см, диаметр — 1.5 см, параметр $c_k = 600$ см/с, сопротивление $R_k = 200$ дин·с/см⁵.

Порядок сеточной сходимости оценивался по правилу Рунге. Было произведено две серии расчётов для следующих вариантов: схема второго порядка точности с неявными граничными условиями первого порядка (4.4),(4.3). Каждая серия включала в себя расчёты до времени 10.2 секунды с фиксированным шагом в 10^{-6} секунды для равномерных сеток с количеством узлов в 11, 21, 41, 81, 161 и 321. Низкое значение шага по времени минимизирует влияние погрешности, связанной с первым порядком аппроксимации по времени. Вычисленные значения скоростей использовались для оценки величины ошибки $E^k = \frac{\max_i |u_i^k - \tilde{u}_i|}{u_{max}}$, где u_i^k – значения скоростей на сетке с $(10 \cdot 2^k + 1)$ узлами, \tilde{u}_i – значения скоростей на сетке с $(10 \cdot 2^{k-1} + 1)$ узлами, k = 1, 2, 3, 4, 5. Величина ошибки нормирована на величину $u_{max} = 60$ см/с, которая является характерным значением максимальной скорости в данном численном эксперименте. Сравнения проводились в 11-ти равноудалённых точках. Согласно правилу Рунге $E^k \propto h^p$, где p — порядок сходимости, h — шаг по сетке. Результаты приведены на Рис. 4.2. В случае использования схемы второго порядка с аппроксимацией условий совместности первого порядка с содимости, 1.3 (Рис. 4.2).

4.1.3 Мультимодельные расчеты с использованием EDML

В данном разделе кратко описана программная среда EDML версии 3.1, предназначенная для проведения мультимодельных расчетов. Эта среда была разработана в рамках Проекта 2014. EDML позволяет проводить в последовательном или параллельном режиме расчеты с помощью нескольких связанных между собой моделей. Каждая модель представляет собой отдельный модуль и может иметь произвольную реализацию независимую от других моделей. Программный код каждой из сопрягаемых моделей может быть как последовательным, так и параллельным независимо от реализаций других моделей. Взаимодействие моделей определяется общими участками расчетной сетки (областями сопряжения), а



Рис. 4.2: Сеточная сходимость на бифуркации из трёх сосудов для схем: схема второго порядка с граничными условиями первого порядка [1] (пунктир); схема второго порядка с граничными условиями второго порядка (4.4),(4.3) (сплошная линия). Обе оси в логарифмической шкале.

также точками синхронизации, в которых происходит передача глобальных и сеточных величин между моделями.

Программная модель EDML представлена на Рис. 4.3. Она состоит из четырех блоков — сервера интеграции, в дальнейшем называемого каплером, библиотеки EDML.lib, графического интерфейса, позволяющего запускать сопряженные модели и безинтерфейсной программы erun для запуска из командной строки.



Рис. 4.3: Программная модель EDML 3.1

С помощью EDML ранее были проведены совместные расчеты с использованием одномерной модели кровотока, модели сердца и трехмерной модели кровотока. При этом в точках синхронизации модели могут взаимодействовать только попарно. При выполнении данной задачи проекта среда EDML использовалась для совместных запусков двух моделей одномерного кровотока, одна из которых описывала магистральные сосуды головного мозга, а вторая — различные конфигурации Виллизиева круга. Использование данной технологии позволило унифицировать проведение вычислительных экспериментов, разделить процедуру подготовки данных и настройки двух моделей, обеспечить надежность, минимизировать человеческий фактор и повысить наглядность работы с моделями различных конфигураций Виллизиева круга.

4.2 Моделирование церебрального кровотока с учетом различных вариантов анатомической организации Виллизиева круга, различных локализаций стенозов, различного количества атеросклеротических бляшек

Анатомическое строение сосудов Виллизиева круга оказывает значительное влияние на кровоснабжение мозга [3–5]. Это влияние особенно заметно при появлении атеросклеротических бляшек (стенозов) в брахиоцефальных артериях. Моделирование влияния структуры Виллизиева круга на кровоток в артериях мозга рассматривалось ранее в работах [3, 4]. Особенностями данной работы являются: использование данных КТ снимков реального пациента; анализ влияния на кровоток расположения стенозов; рассмотрены случаи с различным количеством стенозов. Исследуемая структура сосудов представлена на Рис. 4.4. Она получена методами сегментации медицинских изображений, разработанных в рамках данного проекта. Параметры сосудов указаны в таблице А.1 (см. Приложение А).



Рис. 4.4: Сеть церебральных сосудов. Красные точки — места стыковки двух сетей, кровоток в которых рассчитывался совместно с помощью среды EDML. Список сокращений приведен в таблице 4.1

Данная структура получена путем добавления задних соединительных артерий (сосуды 32 и 33) к сети сосудов, исследованной на предыдущем этапе проекта. Сосуды 5, 10, 14, 22 являются стенозированными. Стеноз моделируется как сосуд длиной 2 см и диаметром, уменьшенным на 90% по сравнению с соседними сегментами. Процедура моделирования стенозов описана подробнее в [6] и в предыдущих отчетах. Стенозы поочередно или в различных комбинациях помещались в правую внутреннюю сонную артерию (пВСА, сосуд 5), левую внутреннюю сонную артерию (лВСА, сосуд 14), правую позвоночную артерию (пПА, сосуд 10), левую позвоночную артерию (лПА, сосуд 22). Структура сосудов пациента, полученная из КТ данных, была дополнена соединительными артериями, чтобы получить полный Виллизиев круг (сосуды 27, 32, 33 Рис. 4.4).

4.2.1 Зависимость церебрального кровотока от параметров аорты

В одномерной модели дуга аорта представлена сосудами 1, 12, 17 и 18 (Рис. 4.4). Сосуд 18 соответствует части грудной аорты. Поскольку во всех рассматриваемых далее вычислительных экспериментах рассматривается только локальный участок сосудистой сети, то параметры сосуда 18 могут оказывать нефизиологическое влияние на значения кровотока в сосудах шеи и головы. Поэтому было проведено исследование кровотока в пВСА в зависимости от параметров включенного в модель участка грудной аорты с целью выбора наиболее адекватных значений.

На Рис. 4.5 представлена зависимость потока крови в nBCA от времени в течение одного сердечного цикла для трёх длин участка грудной аорты: 30 см, 15 см, 5 см. В данной серии расчетов показатель скорости распространения малых возмущений в материале стенки (c_k), характеризующий ее эластичность был взят равным 800 см/с. При длинах в 5 см и 30 см наблюдается значительное смещение систолических пиков, и картина кровотока сильно отличается от физиологической [7].



РИС. 4.5: Поток крови в пВСА при различных длинах участка грудной аорты: 30 см, 15 см, 5 см.

На Рис. 4.6 представлена зависимость потока крови в пВСА от времени в течение одного сердечного цикла для значений c_k : 400 см/с, 800 см/с, 1600 см/с. Длина взята равной 15 см. При c_k 400 см/с и 1600 см/с наблюдается значительное смещение систолических пиков и картина кровотока сильно отличается от физиологической [7]. Значение 800 см/с является наиболее близким к среднему показателю скорости пульсовой волны в грудной аорте для здорового человека.

Далее используются следующие параметры участка грудной аорты (сосуд 18 Рис. 4.4): длина 15 см, $c_k = 800$ см/с. Данные показатели соответствуют значениям, приводимым в клинической литературе и других работах [3, 7], и дают наиболее физиологически корректный профиль потока крови. Диаметр



Рис. 4.6: Поток крови в правой внутренней сонной артерии при различных значениях c_k грудной аорты: 400 см/с, 800 см/с, 1600 см/с.

участка грудной аорты определялся из данных KT и в рассматриваемом случае оказался равным 2.4 см.

Следует отметить, что средние значения потока крови не зависят от выбора длины и эластичности грудной артерии. Например, для средних мозговых артерий (сосуды 25 и 26 Рис. 4.4) средний поток крови составляет 1.20 мл/с в каждой из них, для задних мозговых артерий (сосуды 28 и 29 Рис. 4.4) средний поток крови составляет 0.45 мл/с в каждой из них.

4.2.2 Поток крови в церебральных артериях при различных анатомических вариациях Виллизиева круга при стенотическом поражении брахиоцефальных артерий

В данном разделе рассматривается влияние стенозов в левой и правой внутренних сонных артериях (лВСА и пВСА) и в левой и правой позвоночных артериях (лПА и пПА) на средний поток крови через средние мозговые артерии (лСМА и пСМА, сосуды 25 и 26 Рис. 4.4) и задние мозговые артерии (лЗМА и пЗМА, сосуды 28 и 29 Рис. 4.4). Передние мозговые артерии отсутствуют в рассмотрении, т.к. они не были обнаружены на КТ снимках. Поэтому поток через средние мозговые артерии можно трактовать как суммарный поток через средние и передние мозговые артерии. На Рис. 4.7 отдельно представлена часть сети сосудов, соответствующая Виллизиеву кругу.

Было рассмотрено шесть вариантов Виллизиева круга: полный Виллизиев круг, отсутствие передней соединительной артерии (ПСА, сосуд 27 Рис. 4.7), отсутствие правой задней соединительной артерии (пЗСА, сосуд 33 Рис. 4.7), отсутствие правой и левой задних соединительных артерий (пЗСА и лЗСА, сосуды 33 и 32 Рис. 4.7), а также два последних случая в комбинации с отсутствием ПСА. Отсутствие передних или задних соединительных артерий является распространенным вариантом конфигурации Виллизиева круга [8]. Так, недоразвитость или отсутствие ПСА по разным данным встречается у 20-40% людей [7, 8]. Все эти случаи схематично представлены на Рис. 4.7



Рис. 4.7: Структура Виллизиева круга: 1 — полный Виллизиев круг, 2 — отсутствует передняя соединительная артерия, 3 — отсутствуют передняя соединительная и правая задняя соединительная артерии, 4 — отсутствуют передняя соединительная и обе задние соединительные артерии, 5 — отсутствует правая задняя соединительная артерия, 6 — отсутствуют обе задние соединительные артерии. Список сокращений приведен в таблице 4.1.

• Полный Виллизиев круг.

ТАБЛИЦА 4.2: Средний поток крови через левую и правую средние мозговые артерии (лСМА, пСМА) и левую и правую задние мозговые артерии (лЗМА, пЗМА) для различных вариантов расположения стенозов в случае полного Виллизиева круга (Рис. 4.7, 1)

	I	Тоток кр	ови, мл/с)
Стенозы	лСМА	пСМА	лЗМА	пЗМА
без стенозов	1.20	1.20	0.45	0.43
лВСА, пВСА, лПА,пПА	0.23	0.23	0.09	0.08
$\Pi BCA, \ \pi \Pi A, \ \Pi \Pi A$	1.19	1.20	0.44	0.43
$_{\rm Л}{ m BCA}, { m nBCA}, { m n\Pi A}$	1.17	1.18	0.44	0.43
$_{\rm Л}{ m BCA}, { m nBCA}$	1.20	1.20	0.44	0.43
$_{\pi}\Pi A, \ \Pi\Pi A$	1.20	1.20	0.44	0.43
лВСА	1.20	1.20	0.45	0.43
лПА	1.20	1.20	0.45	0.43

Из таблицы 4.2 видно, что в случае полного Виллизиева круга значительное снижение потока крови через мозговые артерии наблюдается только в случае стенозов во всех четырёх артериях, идущих к головному мозгу (лВСА, пВСА, лПА, пПА). В случае трех стенозов наблюдается небольшое снижение потока крови, которое может стать более значительным в случае физической нагрузки или увеличении степени стенозов. Таким образом, полный Виллизиев круг обеспечивает высокую стабильность церебрального кровотока в широком диапазоне случаев, в том числе патологических.

• Отсутствие ПСА.

	Поток крови, мл/с			
Стенозы	лСМА	пСМА	лЗМА	пЗМА
без стенозов	1.20	1.20	0.45	0.43
лВСА, пВСА, лПА,пПА	0.23	0.23	0.09	0.08
пВСА, лПА, пПА	1.2	1.11	0.41	0.40
$_{\rm Л}{ m BCA}, { m nBCA}, { m n\Pi A}$	1.15	1.18	0.44	0.43
лВСА, пВСА	1.15	1.19	0.44	0.43
$_{\pi}\Pi A, \ \Pi\Pi A$	1.20	1.20	0.44	0.43
лВСА	1.16	1.20	0.44	0.43
лПА	1.20	1.20	0.45	0.43

ТАБЛИЦА 4.3: Средний поток крови через лСМА, пСМА, лЗМА, пЗМА для различных вариантов расположения стенозов при отсутствии ПСА (Рис. 4.7, 2).

При отсутствии ПСА значительное снижение кровотока происходит только при стенозе во всех четырёх магистральных артериях: лВСА, пВСА, лПА, пПА (таблица 4.3). Однако, в отличие от предыдущего варианта, стеноз в одной из сонных артерий уже приводит к падению потока крови с 1.2 мл/с до 1.16 мл/с, т. е. на 3.5%. Это незначительная величина, но в случае церебрального кровообращения даже небольшое понижение потока крови может быть опасным. К тому же эффект может стать более выраженным при физической нагрузке, при наличии гипертонии и т.п.

• Отсутствие ПСА и пЗСА.

ТАБЛИЦА 4.4: Средний поток крови через лСМА, пСМА, лЗМА, пЗМА для различных вариантов расположения стенозов в случае отсутствия ПСА и пЗСА (Рис. 4.7, 3).

	Поток крови, мл/с				
Стенозы	лСМА	пСМА	лЗМА	пЗМА	
без стенозов	1.20	1.21	0.45	0.43	
лВСА, пВСА, лПА,пПА	0.24	0.20	0.09	0.08	
Π BCA, $\pi\Pi$ A, $\Pi\Pi$ A	1.22	0.20	0.44	0.43	
$_{\rm Л}{ m BCA}, { m nBCA}, { m n\Pi A}$	1.17	0.20	0.45	0.44	
$_{\rm Л}{ m BCA}, { m nBCA}$	1.17	0.20	0.45	0.44	
$_{\pi}\Pi A, \Pi\Pi A$	1.20	1.21	0.43	0.42	
лВСА	1.15	1.20	0.44	0.43	
лПА	1.20	1.20	0.44	0.43	

По сравнению с предыдущими случаями пСМА изолирована от остального Виллизиева круга. Поэтому при стенозе пВСА всегда наблюдается значительное падение потока в пСМА. В данном случае наблюдается эффект «обкрадывания» кровотока. В случае двух стенозов лВСА и пВСА поток крови через лСМА составляет 1.17 мл/с (таблица 4.4). При устранении стеноза в пВСА (строчка лВСА в таблице 4.4) поток пСМА нормализуется, но поток через лСМА падает на 1.15 мл/с. Таким образом, устранение стеноза в одной области может привести к ухудшению кровотока в другой области. При более значительных стенозах и при физических нагрузках этот эффект может быть ещё более ярко выражен.

• Отсутствие ПСА, пЗСА и лЗСА.

Таблица	4.5:	Средний	поток	крови	через	лСМА,	пСМА,	лЗМА,	пЗМА	для	различных	вариантов
	pac	положени	я стенс	озов в о	случае	отсутст	вия ПСА	А, пЗСА	., и лЗС	CA (F	Рис. <u>4.7</u> , 4).	

	Поток крови, мл/с			
Стенозы	лСМА	пСМА	лЗМА	пЗМА
без стенозов	1.20	1.21	0.45	0.43
лВСА, пВСА, лПА,пПА	0.15	0.20	0.13	0.13
Π BCA, $\pi\Pi$ A, $\Pi\Pi$ A	1.23	0.20	0.13	0.13
$_{\rm Л}{ m BCA}, { m nBCA}, { m л}{ m \Pi A}$	0.15	0.20	0.46	0.45
$_{\pi}BCA, \pi BCA$	0.15	0.20	0.46	0.45
$\pi\Pi A, \ \Pi\Pi A$	1.21	1.22	0.13	0.13
лВСА	0.14	1.23	0.45	0.44
л ΠA	1.20	1.21	0.45	0.43

В данном случае наблюдается наибольшая среди рассматриваемых вариантов изоляция мозговых артерий. Стеноз в любой из сонных артерий (лВСА или пВСА) или в обеих позвоночных (лПА и пПА) вызывает значительное падение кровотока по крайней мере в одной из церебральных артерий (см. таблицу 4.5). Таким образом, такая анатомическая структура Виллизиева круга является очень уязвимой к сосудистым заболеваниям брахиоцефальных артерий.

• Отсутствие пЗСА.

ТАБЛИЦА 4.6: Средний поток крови через лСМА, пСМА, лЗМА, пЗМА для различных вариантов расположения стенозов в случае отсутствия пЗСА (Рис. 4.7, 5).

	I	Тоток кр	ови, мл/с	:
Стенозы	лСМА	пСМА	лЗМА	пЗМА
без стенозов	1.20	1.21	0.45	0.43
лВСА, пВСА, лПА,пПА	0.23	0.23	0.09	0.08
$\Pi BCA, \ \pi \Pi A, \ \Pi \Pi A$	1.20	1.19	0.43	0.42
$_{\rm Л}{ m BCA},{ m nBCA},{ m n\Pi A}$	1.10	1.10	0.44	0.43
$_{\rm Л}{ m BCA}, { m nBCA}$	1.10	1.10	0.44	0.43
$_{\pi}\Pi A, \ \Pi\Pi A$	1.20	1.20	0.43	0.42
лВСА	1.20	1.20	0.45	0.43
лПА	1.20	1.20	0.45	0.43

В отличие от полного Виллизиева круга (Рис. 4.7, 1) отсутствие пЗСА приводит к затруднению перераспределения крови между мозговыми артериями. Из-за этого при стенозе обеих сонных артерий поток крови в средних мозговых артериях (лСМА и пСМА) падает с 1.2 мл/с до 1.1 мл/с, в отличие от отсутствия какого-либо изменения потока крови при полном Виллизиевом круге (таблица 4.2). Такое снижение кровотока является заметным, среднее давление при этом

падает на 7%. А падение давления на 15-20% уже приводит к обмороку [7]. Таким образом, отсутствие в Виллизиевом круге хотя бы одной соединительной артерии значительно снижает возможности перераспределения крови в церебральных сосудах.

• Отсутствие пЗСА и лЗСА.

ТАБЛИЦА 4.7: Средний поток крови через лСМА, пСМА, лЗМА, пЗМА для различных вариантов расположения стенозов в случае отсутствия пЗСА и лЗСА (Рис. 4.7, 6).

		Іоток кр	ови, мл/с	:
Стенозы	лСМА	пСМА	лЗМА	пЗМА
без стенозов	1.20	1.20	0.45	0.43
лВСА, пВСА, лПА,пПА	0.17	0.17	0.14	0.14
Π BCA, Π ПA, Π ПA	1.21	1.21	0.13	0.12
лВСА, пВСА, лПА	0.17	0.17	0.46	0.45
лВСА, пВСА	0.17	0.17	0.46	0.45
лПА, пПА	1.21	1.22	0.13	0.12
лВСА	1.20	1.20	0.45	0.43
лПА	1.20	1.20	0.45	0.43

В данной конфигурации Виллизиева круга при стенозе обеих позвоночных артерий происходит значительное снижение кровотока через ЗСА. Стеноз одной сонной артерии не приводит к значительному падению кровотока в какой-либо из средних мозговых артерий. Следует отметить, что данная конфигурация лучше всего соответствует оригинальной сети сосудов, извлеченной из КТ снимков пациента.

4.2.3 Анализ результатов.

Построенная в рамках Проекта 2014 модель была использована для исследования церебрального кровотока при различных структурах Виллизиева круга. Была рассмотрена чувствительность кровотока в БЦА к параметрам одномерной модели аорты. Было рассмотрено шесть различных структур Виллизиева круга: полный Виллизиев круг, отсутствие ПСА, отсутствие ЗСА, а также различные комбинации отсутствия соединительных артерий. Для каждого случая рассматривалось влияние на кровотока от одного до четырех стенозов (атеросклеротических бляшек), локализованных в правой и левой внутренних сонных артериях, правой и левой позвоночных артериях. Рассчитывалось влияние конфигураций стенозов и вариаций струткуры Виллизиева круга на изменения потока крови через средние и задние мозговые артерии.

Полный Виллизиев круг обеспечвает возможность кровоснабжения мозговых артерий даже при значительных стенозах сонных или позвоночных артерий. Однако, полный круг встречается менее чем у половины людей. В остальных случаях даже один стеноз может привести к значительному снижению кровотока в одной из мозговых артерий. Поэтому при оценке степени гемодинамической значимости стеноза важно получить как можно больше информации о структуре Виллизиева круга пациента либо для повышения надежности оценки использовать наихудший сценарий. С помощью численного моделирования показано, что в некоторых случаях устранение стеноза может улучшить кровоток в одной области, но ухудшить в другой. Возможно также появление эффектов «обкрадывания» определенных зон сосудистого русла. Вышесказанное можно обобщить в ряд рекомендации при выборе стратегии лечения стенотического поражения БЦА: при наличии полного Виллизиева круга, различимого на КТ снимках, устранение всех стенозов в коллатеральных артериях (лВСА, п ВСА, лПА, пПА) не является необходимым; при отсутствии у пациента обеих задних соединительных артерий следует уделять повышенное внимание рискам пережатия позвоночных артерий (например, при шейном остеохондрозе); при устранении стеноза в одной области следует принимать во внимание возможность ухудшения кровотока в другой области в связи с эффектом «обкрадывания».

На следующем этапе проекта планируется включить в модель учет патологической извитости брахиоцефальных артерий, а также исследовать различные варианты индексов гемодинамической значимости поражения БЦА.

Литература

- Simakov S., Gamilov T., Soe Y.N. Computational study of blood flow in lower extremities under intense physical load // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. - 2013. - Vol. 28, no. 5. - Pp. 485-503.
- [2] *Магомедов К.М., Холодов А.С.* Сеточно-характеристические численные методы. Москва: Наука, 1988.
- [3] Alastruey J., Parker K.H., Peiró J. et al. Modelling the circle of Willis to assess the effects of anatomical variations and occlusions on cerebral flows // Journal of Biomechanics. 2007. Vol. 40, no. 8. Pp. 1794–1805.
- [4] Zhang C., Wang L., Li X. et al. Modeling the circle of Willis to assess the effect of anatomical variations on the development of unilateral internal carotid artery stenosis // Bio-Medical Materials and Engineering.
 2014. - Vol. 24, no. 1. - Pp. 491-499.
- [5] Hartkamp M.J., Van Der Grond J., Van Everdingen K.J. et al. Circle of Willis collateral flow investigated by magnetic resonance angiography // Stroke. — 1999. — Vol. 30, no. 12. — Pp. 2671–2678.
- [6] Burenchev D. V., Yu K.F., Bykova A.A. et al. Mathematical modelling of circulation in extracranial brachocephalic arteries at pre-operation stage in carotid endarterectomy // Russian Journal of Cardiology. - 2017. - Vol. 144, no. 4. - Pp. 88-92.
- [7] Ganong W. F. Review of Medical Physiology. Stanford, CT: Appleton and Lange, 1999.
- [8] Prasad N., Chhetri P., Poudel A. Normal Variants of the Circle of Willis in patients undergoing CT Angiography // Journal of College of Medical Sciences-Nepal. - 2017. - Vol. 13, no. 1. - Pp. 190-192.

5. Моделирование распространения ультразвукового сигнала в неоднородных средах

Моделирование распространения ультразвукового сигнала в неоднородных средах и его отражение от малых объектов и регистрации сигнала ультразвуковым датчиком с фазированной решеткой с последующей аналоговой обработкой сигнала, сравнение с экспериментальными данными.

5.1 Введение

Ультразвук является одним из наиболее надежных, эффективных и доступных инструментов медицинской диагностики. В последние десятилетия предложено и разработано большое количество методов и алгоритмов для численного моделирования ультразвука [1]. Несмотря на это, в области применения медицинского ультразвука остался ряд задач, решение которых имеет большое практическое значение. Одной из нерешенных проблем является достоверное ультразвуковое исследование сосудов головного мозга (транскраниальное ультразвуковое исследование) — череп, защищающий мозг от механических повреждений, искажает и поглощает ультразвуковые волны.

Работа [2] посвящена терапевтическому транскраниальному ультразвуку, в котором оператор ультразвукового аппарата опирается на информацию, полученную при помощи снимков высокого разрешения со сканера магнитно-резонансной томографии. В [3] изучается распространение ультразвука в черепно-мозговом отделе человека и способы коррекции аберраций, вызванных черепом. Основной целью исследования было применение сфокусированного ультразвука в нейрохирургии, и предложенные методы опираются на томографические данные.

Целью работ по моделированию распространения ультразвука в рамках проекта является устранение аберраций при помощи данных, полученных исключительно при помощи ультразвука, что поможет снизить стоимость и длительность процедуры и повысить ее эффективность.

Новая методика численного моделирования ультразвукового исследования биологических тканей была предложена в рамках Проекта-2014 и описана в [4]. В данной работе различные ткани рассматривались как отдельные однородные материалы с существенно отличающимися свойствами и границами сложной формы. Одной из проблем, обозначенных в [4], является недостаток информации об алгоритмах обработки сигнала, применяемых в реальных датчиках, в открытых источниках. Решению этой проблемы, а также модификации математической модели [4] для учета неоднородности тканей посвящены работы 2017 г.

5.2 Модель распространения ультразвука

5.2.1 Определяющие уравнения

Распространение импульса описывается следующей системой уравнений в частных производных:

$$\rho(\mathbf{x})\frac{\partial \mathbf{v}(\mathbf{x},t)}{\partial t} + \nabla p(\mathbf{x},t) = 0 \qquad \qquad \mathbf{B} \ \Omega, \tag{5.1}$$
$$\frac{\partial p(\mathbf{x},t)}{\partial t} + \rho(\mathbf{x})c^2(\mathbf{x})\nabla \cdot \mathbf{v}(\mathbf{x},t) = -\alpha(\mathbf{x})c(\mathbf{x})p(\mathbf{x},t) \qquad \qquad \mathbf{B} \ \Omega,$$

где Ω — расчетная область, **x** — точка в Ω , $\rho(\mathbf{x})$ — плотность, $\mathbf{v}(\mathbf{x},t)$ — вектор скорости, $p(\mathbf{x},t)$ — акустическое давление, $c(\mathbf{x})$ — скорость звука, $\alpha(\mathbf{x})$ — коэффициент затухания для модели Максвелла [5].

Уравнения (5.1) дополняются граничными условиями. Передатчик моделируется неоднородным граничным условием Дирихле на части границы расчетной области $\partial \Omega$:

$$p|_{\partial\Omega} = p^*$$
 Ha $\partial\Omega$. (5.2)

Вся остальная граница считается свободной: $p^* = 0$.

Отметим, что модель учитывает продольные волны в мягких тканях, но не учитывает поперечные (сдвиговые). Подобное упрощение является приемлемым, так как сдвиговые волны в мягких тканях затухают на расстоянии миллиметров от точки их возникновения в применяемом при ультразвуковом исследовании диапазоне частот [6], [7].

Численное решение (5.1) при прямом распространении диагностического ультразвукового импульса находится при помощи сеточно-характеристического метода, описанного в [4].

5.2.2 Моделирование точечных источников

При моделировании медицинского ультразвука имеет смысл различать три типа отклика.

Зеркальный отклик (specular response, [8]) появляется при отражении диагностического импульса от контактной границы однородных материалов с различными упругими свойствами: от протяженных слоев или от сравнительно больших включений акустически контрастного материала. Такие отклики имеют большую амплитуду и сильно зависят от угла зрения. Если граница имеет достаточный наклон к оси, соединяющей датчик и исследуемый объект, отраженный импульс не попадает на датчик. Особенно хорошо это видно при сканировании однородных объектов цилиндрической формы (например, трубочек с водой). На экране можно видеть отражения только от двух точек границы: самой ближней к источнику и самой дальней. Если датчик немного сместить, на экране появится отражение от других точек границы. Моделированию таких откликов посвящена работа [4].

Второй тип отклика - отклик от точечного отражателя. Хотя, с точки зрения механики, механизм его появления совпадает с первым типом - отражение упругой волны от контакта различных материалов - нам приходится рассматривать этот случай отдельно. При численном моделировании явное разрешение малых включений (размера порядка длины импульса) расчетной сеткой непрактично, так как даже локальное измельчение сетки приводит к заметному возрастанию необходимых вычислительных мощностей. Такой отклик имеет малую амплитуду и слабо зависят от угла обзора, т.е. при небольшом смещении датчика его положение не изменится. Отклик определяется достаточно простой формулой, и форма отражателя на него практически не влияет.

В данной работе предлагается следующий подход к моделированию точечных отражателей. Каждый точечный источник добавляется «поверх» расчетной сетки как пара (\mathbf{x}, s) , где \mathbf{x} обозначает координаты источника, а s — его интенсивность. Общий отклик расчитывается следующим образом. Распространение начального диагностирующего импульса в среде расчитывается при помощи сеточнохарактеристического метода ([4]), когда начальный импульс достигает точечного источника, в этой точке генерируется эффективный отклик, представленный следующей формулой:

$$p_r = p_i \cdot s \cdot e^{-t^2/2\tau^2} \cdot \cos(\omega t), \tag{5.3}$$

где t — время, p_r — амплитуда отраженной волны, p_i — амплитуда начального импульса в источнике, параметр s — коэффициент отражения, параметр ω — несущая частота, параметр τ зависит от размера источника и скорости звука. Характерная форма отраженного импульса представлена на рис. 5.1.

Распространение отклика от каждого из точечных отражателей рассчитывается методом трассировки лучей [9]. Вторичные отражения не учитываются. Отклик от каждого точечного отражателя на несколько порядков слабее начального импульса от источника. В силу этого можно учитывать отражение только начального импульса от точечных отражателей, а множественными переотражениями пренебречь.

Третий тип отклика - рассеянный отклик, который появляется при отражении от большого количества малых слабо контрастных включений неправильной формы [8]. На экране он выглядит как серый фон, и его яркость зависит от концентрации включений. Области, в которых отличается концентрация точечных источников (разные ткани человеческого организма), видны как разные оттенки серого. В фантомах этого эффекта добиваются за счет мелкой пыли из контрастного материала (например, оксидов металлов). В биологических тканях эффект появляется за счет мелких сосудов, связок, фрагментов соединительной ткани, клеточной структуры и т. д. Различные биологические ткани имеют



Рис. 5.1: Форма отраженного импульса.

различную структуру и различную яркость на экране, поэтому в медицинской практике такой отклик несет важную информацию об исследуемом организме. Прямое моделирование такого отклика при помощи сеточного метода требует измельчения сетки во всей расчетной области, существенно увеличивая необходимое расчетное время.

5.2.3 Модель обработки сигнала

Для верификации используется установка ATL Ultramark 7, имеющая 8 битовый аналого-цифровой преобразователь с частотой оцифровки 12 МГц и секторной фазированной решеткой, содержащей 48 элементов.

Сигнал от каждого элемента имеет следующую форму:

$$p(\mathbf{x},t) = p_0 \int_{\omega_0 - \Delta\omega}^{\omega_0 + \Delta\omega} e^{(-i(\omega t - \mathbf{k}\mathbf{x}))} d\omega.$$
(5.4)

Здесь ω — частота, **k** — волновой вектор, ω_0 — базовая частота передатчика, $\Delta \omega$ определяется свойствами передатчика, p_0 — амплитуда. В наших измерениях несущая частота $\omega_0 = 3$ MHz, $\Delta \omega = 1$ MHz.

«Сырые» данные были получены в виде набора изображений. Каждое изображение было получено в следующем режиме: один датчик работал как источник сигнала, все остальные работали только в режиме приемника. Соответственно, на изображении каждый горизонтальный ряд пикселей соответствовал развертке сигнала по времени для соответствующего элемента фазированной решетки. Все датчики срабатывали по очереди, генерируя набор изображений.

Генерация В-скана проводилась согласно следующему алгоритму:

- Создание набора изображений, имитирующих последовательную фокусировку фазированной решетки в различных направлениях - по 230 лучам, угол сканирования 120°. Для каждого направления мы получаем массив пикселей, каждый ряд которого соответствует элементу решетки и получен сложением рядов пикселей с тем же номером со всех исходных изображений с задержками, являющимися суммой фазовых задержек для приемника и источника.
- 2. Создание «сырого» В-скана. Каждый ряд пикселей «сырого» В-скана соответствует одному направлению сканирующего луча и получается сложением всех рядов пикселей одного из массивов, полученных на этапе 1.
- 3. Узкополосная фильтрация ([10], [11]) применяется ко всем рядам пикселей «сырого» В-скана для снижения шума и улучшения качества сигнала для последующей обработки. Спектр сигнала обрезается, опираясь на значение несущей частоты.
- 4. Преобразование Гильберта ([10], [11]) применяется ко всем рядам пикселей В-скана, полученного на этапе 3, для устранения несущей частоты и построения огибающей. Этапы 3 и 4 применяются к В-скану, а не к сырым данным, для экономии времени.
- 5. Трансформация в секторный вид с интерполяцией значений между лучами.

5.3 Сравнение расчетных и экспериментальных данных

Численная модель воспроизводит постановку эксперимента. Моделировалось ультразвуковое сканирование фантома Gammex 1430 LE ([12]), основными отражающими элементами которого являются нейлоновые нити и трубочки с водой. В расчете при помощи сеточно-характеристического метода использовалась неструктурированная тетраэдральная сетка с $1.2 \cdot 10^6$ узлами.

Точное количество точечных источников в медицинских фантомах не приводится в открытых источниках. В нашем численном эксперименте используется оценка 2·10⁴ источников, которая дает визуально схожий фон.

Отклик от одного точечного источника образует единичное яркое пятно. Рассеянный отклик от 20 000 точечных источников формирует серый шум на фоне. Полость с жидкостью без точечных источников видна как темный круг на фоне серого шума.

Результаты численного моделирования записывались в том же формате, что и экспериментальные данные, что позволяло проводить прямое сравнение. Рис. 5.2, 5.3, 5.4 демонстрируют отклики, полученные всеми элементами при срабатывании первого, среднего и последнего элементов. Ярче всего на этих изображениях видны отклики от точечных источников.

Также, мы восстановили В-скан по расчетным данным при помощи разработанной ранее модели, см. Рис. 5.5.



Рис. 5.2: Сравнение «сырых» данных в эксперименте и при расчете для первого элемента: эксперимент (а), расчет (б).



Рис. 5.3: Сравнение «сырых» данных в эксперименте и при расчете для среднего элемента: эксперимент (а), расчет (б).



РИС. 5.4: Сравнение «сырых» данных в эксперименте и при расчете для последнего элемента: эксперимент (а), расчет (б).

На Рис. 5.5а представлен В-скан, полученный на устройстве - по экспериментальным данным на реальном датчике. Большую часть изображения занимает серый фон - рассеянный отклик от контрастной мелкой пыли, нейлоновые нити видны как яркие белые точки, трубочки с водой - как темные круги на сером фоне и по два зеркальных отклика на каждую трубочку - на ближнем и дальнем от датчика краях.

На Рис. 5.56 представлен В-скан, полученный по экспериментальным данным при помощи приведенного выше алгоритма построения В-скана. Положение точечных источников и зеркальных откликов

соответствует экспериментальным данным, границы трубочек видны достаточно четко. Таким образом, основные шаги обработки сигнала в модели соответствуют реальному устройству. Совпадение с точностью до пикселя может быть получено при помощи дополнительных фильтров, настраивающих яркость и контрастность изображения, что выходит за рамки текущей работы, так как не является критичным при анализе итоговых изображений.

На Рис. 5.5в представлен В-скан, полученный при помощи приведенного выше алгоритма по численным данным, при расчете которых учитывались только яркие точечные источники, соответствующие нейлоновым нитям. Так как рассеянный отклик не моделировался, серый фон отсутствует.

На Рис. 5.5г представлен В-скан, в котором к предыдущему расчету был добавлен рассеянный отклик. За счет этого можно видеть трубочки с водой как темные круги на сером фоне. Зеркальные отклики отсутствуют, так как использованная реализация метода трассировки лучей не моделирует преломления волновых фронтов на контакте материалов.



a)



РИС. 5.5: В-сканы: а - полученный на устройстве, б - полученный из «сырых» данных с устройства при помощи описанной в данной работе численной модели обработки сигнала, в - численная модель фантома, учитывающая только нейлоновые нити, и численная модель обработки сигнала, г - численная модель фантома, учитывающая нейлоновые нити и рассеянные точечные источники, и численная модель обработки сигнала.

Можно видеть, что разработанная модель корректно отображает положение и вид отклика от точечных источников, а также, рассеянный отклик, но не отображает зеркальные отражения. Зеркальные отражения, рассеянный отклик и отклик от точечных источников в одном расчете можно получить либо при помощи модификации метода трассировки лучей, либо при объединении метода трассировки лучей с сеточно-характеристическим методом.

5.4 Заключение

Разработана модель распространения ультразвукового сигнала в неоднородных тканях. Модель учитывает как зеркальный отклик (specular response) от контакта однородных материалов с различными упругими свойствами, так и отражение от множества малых объектов (рассеянный отклик, scattered response). Зеркальный отклик возникает при взаимодействии ультразвукового сигнала с протяженными слоями или сравнительно большими включениями акустически контрастных материалов. Рассеянный отклик в биологических тканях появляется за счет отражения от мелких сосудов, связок, фрагментов соединительной ткани, клеточных структур и т.д. В медицинской практике такой отклик несет важную информацию об исследуемом объекте. Прямое моделирование рассеянного отклика при помощи традиционных сеточных методов требует измельчения сетки до неприемлемых величин. Поэтому модель использует сочетание сеточно-характеристического метода (для расчёта зеркального отклика) и метода трассировки лучей (для расчёта рассеянного отклика).

Выполнено прямое сравнение результатов моделирования с экспериментальными данными. Сравнивался сигнал на ультразвуковом датчике с фазированной решеткой в «сыром» виде, до обработки и построения изображения. Рассматривалось ультразвуковое сканирование фантома Gammex 1430 LE, для верификации использовалась установка ATL Ultramark 7, имеющая 8 битовый аналого-цифровой преобразователь с частотой оцифровки 12 МГц и секторной фазированной решеткой, содержащей 48 элементов.

Разработан алгоритм обработки сигнала и построения В-скана по «сырому» сигналу на ультразвуковом датчике с фазированной решеткой. Структура алгоритма соответствует последовательности шагов аналоговой обработки сигнала аппаратными средствами. Построены В-сканы по экспериментальным данным и по результатам моделирования сигнала. На В-сканах получено корректное положение и вид отклика как от контрастных точечных источников, так и от неоднородностей материала (рассеянный отклик).

Литература

- Gu J., Jing Y. Modelling of wave propagation for medical ultrasound: a review. // IEEE Trans Ultrason Ferroelectr. Freq. Control. - 2015. - Vol. 62, no. 11. - Pp. 1979-1993.
- [2] Arvanitis C.D., Clement G.T., McDannold N. Transcranial assessment and visualization of acoustic cavitation: modelling and experimental validation. // IEEE Trans. Med. Imaging. 2015. Vol. 34, no. 6. Pp. 1270-1281.
- [3] Kyriakou A., Werner B., Neufeld E. et al. Full-wave acoustic and thermal modelling of transcranial ultrasound propagation and investigation of skull-induced aberration correction techniques: a feasibility study. // J. Therapeutic Ultrasound. - 2015. - Vol. 3, no. 11.
- [4] Vassilevski Yu. V, Beklemysheva K.A., Grigoriev G.K. et al. 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.
- [5] Mast T.D., Hinkelman L.M., Metlay L.A. et al. Simulation of ultrasonic pulse propagation, distortion, and attenuation in the human chest wall // J. Acoust. Soc. Am. - 1999. - Vol. 106, no. 6. - Pp. 3665-3677.
- [6] Madsen E.L., Sathoff H.J., Zagzebski J.A. Ultrasonic shear wave properties of soft tissues and tissuelike materials // J. Acoust. Soc. Am. - 1983. - Vol. 74, no. 5. - Pp. 1346-1355.
- [7] Frizzell L.A., Carstensen E.L., Dyro J.F. Shear properties of mammalian tissues at low megahertz frequencies // J. Acoust. Soc. Am. - 1976. - Vol. 60, no. 6. - Pp. 1409-1411.
- [8] Tole N.M., Ostensen H. Basic Physics of Ultrasonographic Imaging. World Health Organization, 2005.
- [9] Rawlinson N., Hauser J., Sambridge M. Seismic ray tracing and wavefront tracking in laterally heterogeneous media // Advances in Geophysics. - 2008. - Vol. 49. - Pp. 203-273.
- [10] С.И. Баскаков. Радиотехнические цепи и сигналы: Учебник для вузов. М.: Высшая школа, 1988.
- [11] Б. Сергиенко А. Цифровая обработка сигналов. Спб: Питер, 2006.
- [12] http://cspmedical.com/content/102 1880_mini_doppler_brochure.pdf. Gammex 1430 LE phantom.

Вычислительный анализ нарушений ритма сердца

1. Сегментация желудочков и предсердий сердца и окружающих их тканей в грудной клетке

Для практического применения разработанных ранее алгоритмов сегментации в задачах математического моделирования электрофизиологических процессов необходима устойчивость методов к вариативности медицинских данных. Корректное определение границ органов является нетривиальной задачей, поэтому сложно сделать выводы и о точности работы методов на реальных данных.

В этой главе представлены результаты апробации следующих разработанных ранее алгоритмов сегментации органов и тканей:

- 1. Метод полуавтоматической сегментации желудочков и предсердий сердца.
- 2. Метод текстурного анализа: печень, селезёнка, желчный пузырь, желудок.
- 3. Пороговые методы: лёгкие, кости, жировая ткань.

1.1 Апробация метода сегментации желудочков и предсердий сердца

Ранее в ходе работ на втором этапе проекта в 2015 году нашей группой была предложена методика сегментации желудочков и предсердий сердца с использованием полуавтоматических методов. Предложенный метод был впоследствии успешно применен для построения динамической модели левого желудочка в ходе работ на третьем этапе проекта в 2016 году.

Однако, при практическом использовании предложенной методики сегментации для медицинских снимков были обнаружены следующие недостатки:

- 1. Высокая чувствительность метода к качеству входных данных.
- 2. Необходимость ручной коррекции полученных результатов.

На Рис. 1.1 приведены примеры КТ-изображений грудной клетки. На первом изображении сегментация сильно затруднена из-за очень высокого уровня шума. На втором изображении нет контрастного усиления. На третьем изображении контрастное усиление присутствует только в левом желудочке.



Рис. 1.1: Примеры КТ-изображений грудной клетки (источник КТ-изображений: Первый МГМУ им. Сеченова)

Отметим, что пороговые методы, а также методы, основанные на текстурном анализе, могут быть успешно применены для сегментации полостей сердца при наличии контрастного усиления. Полностью автоматическая сегментация предсердий и желудочков сердца затруднена из-за их сложной структуры и большого количества входящих и выходящих сосудов. Так как геометрическая форма предсердий и желудочков сердца имеет важнейшее значение в электрофизиологическом моделировании, то предлагается на следующем этапе проекта для сегментации использовать как полуавтоматические, так и ручные методы.

Для определения фиброзных тканей на снимках пациентов может быть использован метод, основанный на относительной интенсивности изображения в MPT снимках с поздним контрастным усилением [1].

1.2 Апробация метода текстурного анализа

В данном разделе описан процесс валидации метода текстурного анализа [2] на реальных данных из различных источников. В ходе этого процесса было показано, что результаты работы алгоритмов сегментации являются корректными при соблюдении ограничений на входные данные. Несмотря на активное использование сегментации в различных приложениях, единая методика её валидации в настоящее время отсутствует.

1.2.1 Краткое описание существующих методик валидации алгоритмов сегментации

В работе [3] выделяется два класса методов валидации: аналитические и эмпирические. Используя аналитические методы валидации, оценивают алгоритм с точки зрения принципа его работы, сложности, временных затрат. При помощи эмпирических методов валидации оцениваются непосредственно результаты работы алгоритма сегментации. Возможно проведение количественной и качественной оценки. Для количественной оценки ошибки измеряется отклонение полученного результата от имеющейся референтной модели. Как правило, референтная модель представляет собой результат ручной или полуавтоматической сегментации того же медицинского изображения соотвестствующим специалистом (радиологом). Однако, этот метод не является идеальным методом валидации: в референтных сегментациях одного и того же изображения, полученных как несколькими разными экспертами, так и одним экспертом в различные моменты времени, присутствуют отличия (*inter-observer variability* и *intra-observer variability* [4]). На Рис. 1.2, приведённом в [4], показаны примеры трёх различных сегментаций печени, выполненных в ручном режиме. На левом рисунке изображена сегментация, выполненная первым экспертом, на среднем и правом — вторым экспертом в разные моменты времени. Таким образом, референтная модель является лишь возможным описанием положения границ анатомических структур, в то время как истинное положение некоторых участков границ остаётся неопределённым. Референтная модель сегментации KT-изображения пациента не является единственной.



Рис. 1.2: Различия между результатами сегментации экспертов A и B и между результатами эксперта В в разные моменты времени (иллюстрация из [4])

В случае качественной оценки ошибки эксперт оценивает имеющиеся дефекты по некоторой шкале.

В ходе данной работы была проведена как качественная, так и количественная оценка результатов сегментации данных реальных пациентов.

1.2.2 Экспертная оценка результатов сегментации данных анонимных пациентов

Для проведения качественной оценки результатов были разработаны шкалы для оценки корректности полученного результата и эффективности работы алгоритма. Качественная оценка результата проводилась экспертом при помощи визуального анализа. Каждая воксельная модель оценивалась по шкале, приведённой в таблице 1.1. Качество сегментации определялось исходя из числа присутствующих в ней грубых и негрубых ошибок (дефектов). Негрубой ошибкой считается протекание в соседнюю анатомическую структуру, имеющее незначительный в сравнении с объёмом сегментируемой структуры объём, или отсутствие метки анатомической структуры на принадлежащих ей вокселях, число которых небольшое по сравнению с общим числом вокселей в данной анатомической структуре. Грубой ошибкой является присвоение большому числу вокселей анатомической структуры, отличной от сегментируемой, метки сегментируемой структуры или отсутствие нужной метки у большого числа вокселей сегментируемой анатомической структуры. При визуальном анализе просегментированных срезов КТ-изображения количественная оценка объёма дефектов относительно всего объёма органа является затруднительной. Для формирования приблизительного представления об относительном объёме дефекта может быть использована информация о его размерах на срезах в рассматриваемой плоскости, а также о протяжённости относительно всего органа.

На Рис. 1.3 приведены примеры срезов сегментации печени, содержащей грубые и негрубые ошибки различного характера. Ошибки, считающиеся грубыми, отмечены красным цветом, негрубыми — синим. Для каждого изображения приводится соотношение числа срезов, содержащих данный дефект, к общему числу срезов, содержащих метку печени. Для каждого дефекта приводится срез, на котором размер дефекта близок к максимальному. Число вокселей дефекта на предшествующих и последующих срезах меняется не резко. Примеры, приведённые на Рис. 1.3, показывают, что отнесение дефекта к тому или иному типу зависит как от его размеров, так и от числа срезов, на которых он присутствует. Доля срезов, на которых присутствуют дефекты на Рис. 1.3а, 1.36, почти одинаковая, однако первый из них не является грубой ошибкой в силу небольшого размера. На Рис. 1.36, 1.3в площадь дефектов имеет сопоставимые размеры, но второй из них не является грубой ошибкой, поскольку встречается на небольшой части срезов. При классификации дефектов эксперт опирается на данные примеры, однако, очевидно, что отнесение экспертом ошибки к тому или иному классу является субъективным.

ТАБЛИЦА 1.1: Шкала оценки корректности полученного результат
--

Оценка	Корректность сегментации	Оценка качества
1	модель корректна	очень хорошая
2	в модели присутствует от 1 до 3 негрубых ошибок сегментации	хорошая
3	в модели присутствует от 4 до 6 негрубых ошибок сегментации;	удовлетворительная
	в модели присутствует от 0 до 3 негрубых ошибок и 1 грубая	
	ошибка сегментации	
4	все остальные случаи	неудовлетворительная

Для оценки эффективности был использован принцип, аналогичный принципу оценки эффективности, описанному в [5]. Учитывалось число дополнительных попыток, потребовавшихся пользователю для выбора значений пользовательских параметров размера окрестности *r* и соотношений между параметрами α и β в методе активных контуров (подробное описание метода и пользовательских параметров см. в [2]). Шкала оценки эффективности метода в зависимости от количества дополнительных попыток выбора параметров представлена в таблице 1.2.

Для валидации предложенного метода были проведены численные эксперименты на данных компьютерной томографии двадцати анонимных пациентов. В таблице 1.3 приведены пол, возраст, а также размерность и пространственное разрешение КТ-данных для каждого пациента. Наборы данных были предоставлены Институтом диагностической и интервенционной радиологии медицинского факультета



Рис. 1.3: Примеры грубых и негрубых ошибок сегментации: а, в, д — негрубые ошибки (отмечены синим); б, г, е — грубые ошибки (отмечены красным); (источники КТ-изображений: Институт диагностической и интервенционной радиологии, г. Росток, Германия, Первый МГМУ им. Сеченова, г. Москва, Россия)

Университета г. Ростока (Германия), и Первым МГМУ им. Сеченова (г. Москва, Россия). Большинство наборов данных включают в себя изображения лёгких, брюшной полости и таза. В таблице 1.4 представлены результаты оценки сегментаций тестовых данных тремя экспертами, а так же среднее значение оценки каждого органа каждым из экспертов.

Оценка	Число дополнительных попыток	Оценка эффективности
1	0	очень хорошая
2	1	хорошая
3	2	удовлетворительная
4	3	неудовлетворительная

ТАБЛИЦА 1.2: Шкала оценки эффективности предложенного метода

ТАБЛИЦА 1.3: Краткие сведения об экспериментальных данных: пол и возраст пациентов, размерность и пространственное разрешение КТ-изображений

NP	Пол	Возраст	Размерность изображения, vox	Пространственное разрешение,мм	
1	М	34	$512 \times 512 \times 843$	0.713 imes 0.713 imes 0.4	
2	М	67	$512 \times 512 \times 748$	0.782 imes 0.782 imes 0.3	
3	ж	54	$512 \times 512 \times 578$	$0.781 \times 0.781 \times 0.4$	
4	ж	47	$512 \times 512 \times 656$	0.601 imes 0.601 imes 0.3	
5	м	74	$512 \times 512 \times 695$	$0.743 \times 0.743 \times 0.4$	
6	М	45	$512 \times 512 \times 747$	$0.740 \times 0.740 \times 0.4$	
7	ж	78	$512\times512\times934$	$0.782 \times 0.782 \times 0.4$	
8	м	82	$512 \times 512 \times 594$	$0.625 \times 0.625 \times 0.3$	
9	м	68	$512 \times 512 \times 932$	$0.885 \times 0.885 \times 0.4$	
10	ж	75	$512 \times 512 \times 683$	$0.743 \times 0.743 \times 0.4$	
11	ж	78	$512 \times 512 \times 832$	$0.781 \times 0.781 \times 0.4$	
12	м	43	$512\times512\times1000$	$0.782 \times 0.782 \times 0.4$	
13	М	46	$512 \times 512 \times 468$	0.743 imes 0.743 imes 0.4	
14	М	74	$512 \times 512 \times 638$	0.751 imes 0.751 imes 0.5	
15	ж	89	$512 \times 512 \times 378$	0.782 imes 0.782 imes 0.5	
16	ж	91	$512\times512\times956$	$0.675 \times 0.675 \times 0.4$	
17	ж	44	$512 \times 512 \times 832$	$0.781 \times 0.781 \times 0.4$	
18	м	52	$512 \times 512 \times 662$	0.763 imes 0.763 imes 0.3	
19	м	72	$512 \times 512 \times 763$	0.907 imes 0.907 imes 0.3	
20	М	52	$512 \times 512 \times 563$	0.782 imes 0.782 imes 0.8	

Результаты, приведенные в таблице 1.4, демонстрируют, что качество сегментации селезёнки и желчного пузыря в подавляющем большинстве случаев было оценено как «очень хорошее». Это объясняется хорошей контрастностью данных органов на КТ-изображениях, которая гарантируется наложенными на входные данные ограничениями, а также небольшим количеством граничащих с ними структур. Качество сегментации печени оценивается в среднем как «хорошее» или «очень хорошее». Возникающие при сегментации методом текстурного анализа дефекты объясняются сложной долевой структурой печени. Сегментация желудка для большей части результатов была оценена как «удовлетворительная». Результаты сегментации желудка могут быть улучшены при использовании перорального контрастирования при обследовании.

	Метод текстурного анализа					
Ν	Селезёнка	Желудок	Желчный пузырь	Печень		
1	1/1/1	2/3/3	1/1/1	3/3/2		
2	1/1/1	3/3/3	1/1/1	2/1/1		
3	1/1/1	—	1/1/1	2/1/2		
4	1/1/1	—	1/1/1	2/1/1		
5	1/1/1	3/3/3	1/1/1	1/1/2		
6	1/1/1	2/3/2	2/1/1	2/1/2		
7	1/1/1	3/3/3	2/1/1	1/1/1		
8	1/1/1	1/2/1	1/1/1	1/2/2		
9	1/1/1	3/3/3	1/1/1	2/2/2		
10	1/1/1	3/2/3	1/1/1	1/1/1		
11	1/1/1	1/2/2	1/1/1	1/2/1		
12	1/1/1	3/3/3	1/1/1	4/4/4		
13	1/2/1	3/3/3	1/1/1	1/2/2		
14	1/1/1	3/3/1	1/1/1	3/3/3		
15	1/1/1	3/3/2	1/1/1	1/1/1		
16	1/1/1	1/1/1	1/1/1	1/1/2		
17	1/1/1	3/3/3	1/1/1	2/1/2		
18	1/1/1	3/3/2	1/1/1	2/2/2		
19	1/1/1	3/3/3	1/1/1	1/1/1		
20	1/1/1	3/4/3	1/1/1	2/2/2		
Avg ₁	1	2.56	1.1	1.75		
Avg_2	1.05	2.78	1	1.65		
Avg ₃	1	2.44	1	1.8		

Таблица 1.4: Результаты оценки сегментаций наборов тестовых данных тремя экспертами. Среднее значение оценки каждого органа каждым из экспертов

1.2.3 Сравнение результатов работы разработанных ранее алгоритмов с доступными референтными моделями

Для количественной оценки корректности сегментации предложенным методом было проведено сравнение результатов сегментации с референтными моделями при помощи метрик, приведённых в [6, 7], и предложенной метрики. Заметим, что слово «метрика» в данном контексте не является расстоянием в метрическом пространстве. Для определения метрик введём некоторые обозначения. Пусть КТ-изображение представлено набором вокселей $X = x_1, ..., x_n$, $|X| = w \times h \times d = n$, где w, h, d – размерности изображения. Будем считать сегментацию каждой анатомической структуры бинарной
маской (объект и фон). Представим референтную сегментацию в виде разбиения $S_g = \{S_g^1, S_g^2\}$, а оцениваемую сегментацию в виде разбиения $S_t = \{S_t^1, S_t^2\}$. Будем рассматривать метрики Dice Coefficient (*DICE*) и Jaccard Index (*JAC*), учитывающие пересечение сегментаций, а также метрику Volumetric Similarity (*VS*), учитывающую сходство объёмов:

$$DICE = \frac{2\left|S_g^1 \cap S_t^1\right|}{\left|S_g^1\right| + \left|S_t^1\right|}, \quad JAC = \frac{\left|S_g^1 \cap S_t^1\right|}{\left|S_g^1 \cup S_t^1\right|}, \quad VS = 1 - \frac{\left|\left|S_t^1\right| - \left|S_g^1\right|\right|}{\left|S_t^1\right| + \left|S_g^1\right|}.$$

Легко показать, что метрики DICE и JAC связаны соотношением:

$$JAC = \frac{\left|S_{g}^{1} \cap S_{t}^{1}\right|}{\left|S_{g}^{1} \cup S_{t}^{1}\right|} = \frac{2\left|S_{g}^{1} \cap S_{t}^{1}\right|}{2\left(\left|S_{g}^{1}\right| + \left|S_{t}^{1}\right| - \left|S_{g}^{1} \cap S_{t}^{1}\right|\right)} = \frac{DICE}{2 - DICE}.$$

Введём ещё одну метрику, учитывающую не только число вокселей, попадающих в пересечение двух сегментаций, но и расстояние от границы референтной модели, на котором находятся ошибочно сегментированные воксели. Для расчёта предлагаемой метрики (Distance Map Metric) используются данные карты расстояний, алгоритм построения которой был приведён в [8]. Для референтной сегментации рассматриваемого органа строились две карты расстояний: по бинарной маске и инвертированной бинарной маске, т.е. для объекта S_g^1 и фона S_g^2 . Результатом их сложения является расширенная карта расстояний $DMap_{ext}(S_g) = DMap(S_g^1) + DMap(S_g^2)$, значения которой характеризуют удаление вокселя от границы органа как в случае его принадлежности фону, так и органу. На Рис. 1.4 в качестве примера приведены бинарная маска и расширенная карта расстояний для печени (более светлым оттенкам соответствует меньшее удаление от границы).







Значения расширенной карты расстояний будем рассматривать как весовые коэффицинты (коэффициенты штрафа) для учёта удаления ошибочно сегментированных вокселей от границ референтной модели. Как было отмечено выше, границы референтной модели определяются не единственным образом и зависят от эксперта и метода сегментирования. Для учёта этой вариативности положим коэффициент штрафа для вокселей, удалённых от границы референтной сегментации на расстояние один или два, равным нулю. Соответственно, уменьшим остальные значения расширенной карты расстояний на два.

Далее построим маску ошибки $M_{\rm diff}$: вычтем бинарную маску полученной сегментации из бинарной маски референтной модели, результат приведём к бинарному виду. При повоксельном перемножении маски ошибки и расширенной карты расстояний получим взвешенную маску ошибки $M_{
m diff,w}$. Для расчёта метрики используем следующую формулу:

$$DMM = \frac{\alpha \left| S_g^1 \cap S_t^1 \right|}{\alpha \left| S_g^1 \cap S_t^1 \right| + \beta \sum_{i=1}^n M_{\text{diff},w}}.$$

Были рассмотрены случаи $\alpha = 1, \beta = 1$ (*DMM*-1) и $\alpha = 2, \beta = 1$ (*DMM*-2). Очевидно, что *DMM* \in [0, 1], при этом при уменьшении числа вокселей ошибки и приближении их к границе *DMM* \rightarrow 1, при полном отсутствии пересечения *DMM* = 0. Для демонстрации «чувствительности» метрик к различным ошибкам в таблице 1.5 приведены результаты расчёта ошибки сегментаций печени по данным некоторых анонимных пациентов, описанным в разделе 1.2.2. В качестве референтных моделей были взяты сегментации печени методом текстурного анализа, имеющие по результатам оценки экспертов среднюю оценку корректности 1 или 1.33.

В качестве оцениваемых моделей рассматривались сегментации соответствующих данных в программе Aquarius iNtuition Client[11]. Данные таблицы 1.5 показывают, что метрика DMM является более чувствительной к грубым ошибкам, чем DICE, JAC и VS. Кроме того, можно наблюдать большую информативность количественной оценки по сравнению с качественной. Например, по причине наличия грубых ошибок сегментация KT-изображений пациента 2 имеет как низкую оценку экспертов, так и низкое значение ошибки в метриках DMM-1, DMM-2. Сегментация KT-изображений пациента 15 имеет также низкую оценку экспертов, однако относительно высокие значения ошибки в указанных метриках. Это объясняется присутствием в сегментации большого числа ошибочно сегментированных вокселей, но находящихся вблизи границы.

ТАБЛИЦА 1.5: Оценка ошибок сегментации данных анонимных пациентов при помощи различных метрик: O_{TA} — экспертная оценка сегментации методом текстурного анализа, принимаемой за референтную. O_{AiN} — экспертная оценка сегментации в программе Aquarius iNtuition Client

peφe	pequepentity O_{AiN} schepthas offenka cermentation in polpamme aqualitus incurrent.						
NP	O_{TA}	O_{AiN}	DICE	JAC	VS	DMM-1	DMM-2
2	1.33	3.67	0.851	0.741	0.891	0.179	0.304
5	1.33	3.00	0.921	0.853	0.988	0.575	0.730
7	1.00	2.33	0.949	0.903	0.966	0.726	0.841
10	1.00	2.00	0.952	0.908	0.982	0.768	0.869
11	1.33	3.00	0.909	0.834	0.950	0.424	0.596
15	1.00	3.00	0.935	0.877	0.945	0.677	0.807

Далее проведём измерение ошибки предложенного метода на доступных *референтных моделях* — моделях, созданных экспертами по КТ-данным, которые в дальнейшем также являются доступными, и считающиеся корректными.

Источником референтных данных являются данные проекта Visceral (VISual Concept Extraction challenge in RAdioLogy) [12], предоставленные участникам в качестве тестовых данных для выполнения заданий по сегментации. Каждый набор данных содержит КТ-изображения пациентов со злокачественной лимфомой с контрастным усилением, а также референтные воксельные модели некоторых органов. Изображения охватывают область от нижней челюсти до нижней части таза. Доступ к данным является строго ограниченным. В таблице 1.6 приводится информация о КТ-данных для рассмотренных наборов.

Во всех случаях расчёт энтропии проводился по окрестности с r = 1 и шаблону из шести соседей.

NP	Источник данных	Фаза в.в.к/у	К/у желудка	Голодание пациента	Размерности	Разрешение
1	SPL	ранняя ар-	+	+	$256\times 256\times 113$	$0.9375 \times 0.9375 \times 1.5$
		териальная				
2	Visceral	поздняя		+	$512 \times 512 \times 466$	$0.7812\times0.7812\times1.5$
3	Visceral	венозная	—		$512 \times 512 \times 450$	$0.7793 \times 0.7793 \times 1.5$
4	Visceral	венозная	+	+	$512 \times 512 \times 428$	$0.752 \times 0.752 \times 1.5$
5	Visceral	венозная	+	+	$512 \times 512 \times 436$	$0.7246 \times 0.7246 \times 1.5$
6	Visceral	венозная	+	+	$512 \times 512 \times 424$	$0.6836\times 0.6836\times 1.5$
7	Visceral	артериальна	я+	+	$512\times512\times416$	$0.6289 \times 0.6289 \times 1.5$

Габлица	1.6:	Информация	об	исходных	ланных	референтных	моделей
	T 1 O 1	ringopman	00	полодпыл	Accumin	popoponinnin	moggenen

ТАБЛИЦА 1.7: Среднее значение коэффициента *DICE* для результатов сегментации КТ-изображений с контрастом различными рабочими группами в рамках задания Anatomy1 проекта Visceral [12]

Метод (группа)	Печень	Селезёнка	Желчный	Мочевой пузырь
			пузырь	
Gass[13]	0.900	0.802	0.334	0.676
Jia[14]	0.891	_	_	_
Jiménez[15]	0.918	0.852	0.566	0.700
Kéchichian[<mark>16</mark>]	0.806	0.768	0.281	0.718
Spanier[17]	0.747	0.690	_	_
Wang[18]	0.898	0.873	_	0.805
Предложенный ме-	0.927	0.877	0.654	0.885
тод				

Приведём результаты сегментации печени, селезёнки, желчного пузыря и мочевого пузыря различными рабочими группами в рамках задания Anatomy1 в проекте Visceral [12] по KT-данным с контрастным усилением. В таблице 1.7 для каждого органа представлено усреднённое по всем сегментированным наборам KT-изображений значение коэффициента *DICE*. Наилучшие значения коэффициента соответствуют сегментации предложенным в данной работе методом. Возможность получения более качественного результата компенсируется меньшей автоматизированностью метода по сравнению с другими. Приведённые результаты также показывают, что алгоритмы сегментации паренхиматозных органов являются более устойчивыми по сравнению с алгоритмами сегментации полых органов.

1.3 Апробация методов сегментации костей, лёгких и жировой ткани на данных произвольного пациента

Используя сведения о диапазонах значений интенсивностей анатомических структур из [19], можно просегментировать некоторые из них пороговым методом.

Воксели из диапазона [150; +∞) принадлежат костям, а также небольшим по объёму фрагментам почек, удаление которых может быть осуществлено в ручном режиме.

Выделением вокселей, интенсивности которых принадлежат диапазону [-110; 0], может быть получена корректная сегментация жировой ткани.

Для сегментации лёгких требуется выделить воксели с интенсивностями (−∞; −600], однако к этому диапазону принадлежат также воксели фона и области желудка и кишечника, заполненные воздухом. Для отделения вокселей, соответствующих лёгким, от остальных требуется найти компоненты связности, полученной пороговым методом сегментации. Каждое из лёгких образует соответственно вторую и третью по величине компоненту связности после фона. Это свойство является универсальным при сегментировании КТ-изображений всех пациентов. Компоненты связности, соответствующие лёгким, автоматически выделены при помощи утилиты c3d [20].

Приведённые выше подходы для сегментации костей, лёгких и жировой ткани были апробированы на KT-данных произвольного пациента. Полученная воксельная модель, седержащая так же и воксельные модели органов в окрестности сердца, полученные методом текстурного анализа, изображена на Рис. 1.5 (жировая ткань скрыта).

Последовательное применение пороговых методов сегментации, методов текстурного анализа, а также полуавтоматических и ручных методов сегментации позволит построить полную модель желудочков сердца, предсердий и окружающих органов и тканей. Предложенная цепочка методов будет использована на следующем этапе проекта для построения персонифицированных моделей.



Рис. 1.5: Воксельная модель органов, построенная с использованием метода текстурного анализа: А – печень, Б – селезёнка, В – желудок, Г – желчный пузырь, Д – кости, Ж, Е – правая и левая почки, З, И – правое и левое лёгкое (источник КТ-изображения: Первый МГМУ им. Сеченова)

Литература

- Khurram I. M., Beinart R., et al. Magnetic resonance image intensity ratio, a normalized measure to enable interpatient comparability of left atrial fibrosis // Heart Rhythm. — 2014. — Vol. 11, no. 1. — Pp. 85–92.
- [2] Danilov A., Pryamonosov R., Yurova A. Image Segmentation for Cardiovascular Biomedical Applications at Different Scales // Computation. - 2016. - Vol. 4, no. 3.
- [3] Zhang Y. J. A survey on evaluation methods for image segmentation // Pattern Recognition. 1996.
 Vol. 29, no. 8. Pp. 1335 1346.
- [4] Campadelli P., Casiraghi E., et al. Automatic Abdominal Organ Segmentation from CT images // Electronic Letters on Computer Vision and Image Analysis. - 2009. - Vol. 8, no. 1. - Pp. 1-14.
- [5] Holzmüller-Laue S. Automatische Generierung individueller biomechanischer Modelle aus medizinischen Bildern. Eine Anwendung in der Hüftendoprothetik. — Dissertation, Fakultät für Informatik und Elektrotechnik der Universität Rostock, 2004.
- [6] O. Jimenez-Del-Toro, H. Muller, et al. Cloud-Based Evaluation of Anatomical Structure Segmentation and Landmark Detection Algorithms: VISCERAL Anatomy Benchmarks // IEEE Transactions on Medical Imaging. - 2016.
- [7] Taha A. A., Hanbury A. Metrics for evaluating 3D medical image segmentation: analysis, selection, and tool // BMC Medical Imaging. - 2015. - Vol. 0. - Pp. 15-29.
- [8] Rosenfeld A., Pfaltz J. L. Sequential Operations in Digital Picture Processing // J. ACM. 1966. Vol. 13, no. 4. Pp. 471-494.
- [9] Talos I. F., Jakab M., Kikinis R. SPL Abdominal Atlas // Surgical Planning Laboratory, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA. 2015.
- [10] Surgical Planning Laboratory. URL: https://www.spl.harvard.edu/pages/Software.
- [11] TeraRecon. URL: http://www.terarecon.com/advanced-visualization/ct-body.
- [12] Visual Concept Extraction Challenge in Radiology. URL: http://www.visceral.eu/.

- [13] Gass T., Székely G., Goksel O. Multi-atlas Segmentation and Landmark Localization in Images with Large Field of View // Medical Computer Vision: Algorithms for Big Data - International Workshop, MCV 2014, Held in Conjunction with MICCAI 2014, Cambridge, MA, USA, September 18, 2014, Revised Selected Papers. - 2014. - Pp. 171-180.
- [14] Li X., Huang C., et al. Automatic Liver Segmentation Using Statistical Prior Models and Free-form Deformation // MCV. - 2014. - Vol. 8848. - Pp. 181-188.
- [15] Jiménez del Toro O. A., Müller H. Hierarchical multi-atlas based segmentation for anatomical structures: Evaluation in the VISCERAL anatomy benchmarks // Medical Computer Vision. Large Data in Medical Imaging. — Springer, 2014.
- [16] Kéchichian R., Valette S., Sdika M. et al. Automatic 3D Multiorgan Segmentation via Clustering and Graph Cut Using Spatial Relations and Hierarchically-Registered Atlases // Medical Computer Vision: Algorithms for Big Data. — Lecture Notes in Computer Science. — Springer International Publishing, 2014. — Pp. 201–209.
- [17] Spanier A. B., Joskowicz L. Rule-Based Ventral Cavity Multi-organ Automatic Segmentation in CT Scans // Medical Computer Vision: Algorithms for Big Data – International Workshop, MCV 2014, Held in Conjunction with MICCAI 2014, Cambridge, MA, USA, September 18, 2014, Revised Selected Papers. - 2014. - Pp. 163-170.
- [18] Wang C., Smedby Ö. Automatic multi-organ segmentation using fast model based level set method and hierarchical shape priors // Proc. CEUR Workshop VISCERAL Challenge ISBI vol. 119. — 2014. — Pp. 25–31.
- [19] Хофер М. Компьютерная томография. Медицинская литература, 2008.
- [20] Convert3D Medical Image Processing Tool. 2016. URL: https://sourceforge.net/p/c3d/git/ ci/master/tree/doc/c3d.md.

2. Разработка и настройка прямой модели электрокардиографии при нарушениях ритма сердца

В этом разделе приводится расширение разработанной ранее в рамках Проекта 2014 модели электрофизиологии на основе бидоменных уравнений. Модель была расширена для учёта возможной гетерогенной структуры и нетривиальной анизотропии миокарда. В модель добавлена возможность использования S1-S2 протокола для зарождения аритмии. Разработан блок прямого вычисления электрического потенциала во всём туловище по решению электрофизиологической задачи внутри сердца. Предложена методика быстрого вычисления значений электрического потенциала в местах расположения электродов.

2.1 Электрофизиологическая модель сердца

Напомним вид уравнении бидоменной модели. Рассмотрим область Ω с границей ∂Ω. Уравнения бидоменной модели отражают сохранение тока во внутриклеточном и внеклеточном пространствах. Обозначим через ϕ_i и ϕ_e внутриклеточный и внеклеточный электрический потенциалы, определенные во всех точках Ω. Определим трансмембранное напряжение как $V_m = \phi_i - \phi_e$. Тогда уравнения бидоменной модели с неизвестными ϕ_e и V_m имеют вид:

$$\chi \left(C_m \frac{\partial V_m}{\partial t} + I_{\text{ion}}(\mathbf{U}, V_m) \right) - \nabla \cdot (\sigma_i \nabla (V_m + \phi_e)) = I_i \quad \text{B} \ \Omega,$$

$$\nabla \cdot ((\sigma_i + \sigma_e) \nabla \phi_e + \sigma_i \nabla V_m) = -I_{\text{total}} \quad \text{B} \ \Omega,$$

(2.1)

$$\frac{\partial \mathbf{U}}{\partial t} = \mathbf{f}(\mathbf{U}, V_m), \tag{2.2}$$

где C_m – удельная емкость клеточной мембраны, χ – отношение площади к объему клетки, σ_i и σ_e – внутриклеточный и внеклеточный тензоры проводимости, I_i – внутриклеточный объемный источник тока и $I_{\text{total}} = I_i + I_e$, где I_e – внеклеточный объемный источник тока. $\mathbf{U} \equiv \mathbf{U}(t, \mathbf{x})$ – вектор фазовых переменных, определяющих текущее состояние клетки, I_{ion} и \mathbf{f} – заданные функции, описывающие клеточную модель. Типичные граничные условия для (2.1) имеют вид:

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

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

$$(2.3)$$

где **n** – внешний вектор нормали. Система уравнений (2.1)-(2.3) дополняется соответствующими начальными условиями для V_m и **U**. Для ϕ_e начальных условий не требуется, т.к. она определяется с точностью до постоянной функции от времени.

Для моделирования нарушений ритма сердца нужно расширить имеющуюся модель для возможности учёта сложной структуры сердца. В первую очередь необходимо добавить векторное поле, задающее направление волокон в миокарде. Для построения этого поля в желудочках сердца предлагается использовать уже известные методы, основанные на эмпирических правилах [1]. По этому векторному полю будут построены анизотропные тензоры проводимости σ_i и σ_e . Детально эта процедура будет описана в следующем разделе.

Также может потребоваться разделение тканей миокарда на условно здоровую и поражённую. В процессе сегментации медицинских снимков поражённая ткань может быть ещё дополнительно разделена на несколько классов в зависимости от степени поражения. Таким образом, при построении расчётных сеток нужно учитывать не только форму желудочков и предсердий, но их внутреннее строение.

Для зарождения аритмии, а также для моделирования желудочковой экстрасистолии чаще всего используется S1-S2 протокол, опишем его подробнее. Стимулирующий ток I_i состоит из двух импульсов $I_i = I_{S1} + I_{S2}$. Первый импульс соответствует нормальному возбуждению сердца, а второй соответствует лишнему несвоевременному возбуждению. Для простоты будем считать импульсы ступенчатыми, а область стимуляции в виде шара небольшого радиуса:

$$I_{S1}(\mathbf{x},t) = \begin{cases} I_{S1}^{0}, & \text{если } \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_{S1}\| \leq R_{S1} \text{ и } t_{S1}^{0} \leq t \leq t_{S1}^{1}, \\ 0, & \text{иначе}, \end{cases}$$

$$I_{S2}(\mathbf{x},t) = \begin{cases} I_{S2}^{0}, & \text{если } \|\mathbf{x} - \mathbf{x}_{S2}\| \leq R_{S2} \text{ и } t_{S2}^{0} \leq t \leq t_{S2}^{1}, \\ 0, & \text{иначе}, \end{cases}$$

$$(2.4)$$

где I_{S1}^0 и I_{S2}^0 – величина тока, \mathbf{x}_{S1} и \mathbf{x}_{S1} – центры шаров, R_{S1} и R_{S2} – их радиусы, t_{S1}^0 и t_{S2}^0 – начало импульсов, t_{S1}^1 и t_{S2}^1 – конец импульсов. Для удобства также запишем $t_{S1}^1 = t_{S1}^0 + \Delta t_{S1}$ и $t_{S2}^1 = t_{S2}^0 + \Delta t_{S2}$.

2.2 Вычисление тензора проводимости

Будем считать, что проводимость ткани задаётся параметрами σ, λ_1 и ориентацией волокон $\mathbf{u} = \{u_1, u_2, u_3\}$. Будем рассматривать λ_1 как коэффициент анизотропии вдоль волокон, и предположим для удобства, что вектор направления волокон нормирован: $|\mathbf{u}| = 1$. Составим для этого случая тензор

проводимости **D**, такой что $\mathbf{D}\mathbf{u} = \sigma\lambda_1\mathbf{u}$, $\mathbf{D}\mathbf{v} = \sigma\mathbf{v}$ для любого вектора **v**, перпендикулярного вектору **u**, т.е. $\sigma\lambda_1$ – собственное значение, а **u** – собственный вектор тензора **D**. Рассмотрим произвольный вектор **w** и представим его как сумму $\mathbf{w}_1 + \mathbf{w}_2$, где $\mathbf{w}_1 = \alpha \mathbf{u}$, а (\mathbf{w}_2, \mathbf{u}) = 0. Тогда

$$\mathbf{Dw} = \mathbf{Dw}_{1} + \mathbf{Dw}_{2} = \sigma\lambda_{1}\mathbf{w}_{1} + \sigma\mathbf{w}_{2} =$$
$$= \sigma(1 + \lambda_{1} - 1)\mathbf{w}_{1} + \sigma\mathbf{w}_{2} = \sigma(\mathbf{w}_{1} + \mathbf{w}_{2}) + \sigma(\lambda_{1} - 1)\mathbf{w}_{1} =$$
$$= \sigma\mathbf{w} + \sigma(\lambda_{1} - 1)\alpha\mathbf{u}.$$
(2.5)

Заметим, что для единичного вектора **u** коэффициент $\alpha = (\mathbf{w}, \mathbf{u})$. Возьмём теперь в качестве вектора **w** вектор $\mathbf{e_1} = \{1, 0, 0\}$. Тогда

$$\mathbf{De_1} = \sigma \mathbf{e_1} + \sigma (\lambda_1 - 1) \alpha \mathbf{u} =$$
$$= \sigma (\mathbf{e_1} + (\lambda_1 - 1)u_1 \mathbf{u}) =$$
$$= \sigma \{1 + (\lambda_1 - 1)u_1^2, (\lambda_1 - 1)u_1u_2, (\lambda_1 - 1)u_1u_3\}$$
(2.6)

Проведя аналогичную процедуру для векторов $\mathbf{e_2} = \{0, 1, 0\}, \mathbf{e_3} = \{0, 0, 1\}$, составим из векторов $\mathbf{De_1}$, $\mathbf{De_2}$, $\mathbf{De_3}$ тензор проводимости:

$$\mathbf{D} = \sigma \begin{pmatrix} 1 + (\lambda_1 - 1)u_1^2 & (\lambda_1 - 1)u_1u_2 & (\lambda_1 - 1)u_1u_3 \\ (\lambda_1 - 1)u_1u_2 & 1 + (\lambda_1 - 1)u_2^2 & (\lambda_1 - 1)u_2u_3 \\ (\lambda_1 - 1)u_1u_3 & (\lambda_1 - 1)u_2u_3 & 1 + (\lambda_1 - 1)u_3^2 \end{pmatrix}.$$
(2.7)

Отметим, что если положить в формуле (2.7) вектор направления волокон равный нулю, то полученный тензор станет изотропным: $\mathbf{D} = \sigma \mathbf{I}$.

2.3 Метод прямого вычисления ЭКГ

Измерение электрической активности сердца на поверхности тела при помощи методики электрокардиографии позволяет неинвазивно регистрировать электрические поля, возникающие при работе сердца. Результаты численных экспериментов по моделированию процесса распространения электрических сигналов в теле человека, проведённых с использованием персонифицированных анатомических моделей, могут эффективно применяться для планирования лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Результирующее распределение потенциала на поверхности тела зависит не только от электрофизиологических особенностей сердца, обусловленных его строением, патологиями и рядом других факторов, но и от особенностей строения и расположения внутренних органов и анатомических структур. Для учёта индивидуальных анатомических особенностей пациентов при задании расчётной области мы будем использовать воксельные модели туловища. Для построения расчётных сеток используются открытые пакеты программ CGAL[2] и Ani3D[3].

Пусть тетраэдральная расчётная сетка задана в области Ω, причём подобласть *H* соответствует миокарду. Каждому тетраэдру приписана метка, соответствующая номеру анатомической структуры в воксельной модели, которой он принадлежит. Проводимость некоторых анатомических структур будем считать анизотропной. Входными данными для рассматриваемой задачи являются:

- 1. значения трансмембранного напряжения V_m , заданные в узлах расчётной сетки в подобласти H
- усреднённые по объёму тензоры внутриклеточной проводимости σ_i, заданные для материалов внутри подобласти H
- 3. усреднённые по объёму тензоры внеклеточной проводимости $\sigma_{\mathbf{e}}$, заданные для всех материалов области Ω
- 4. векторы анизотропии **u**, заданные для каждого тетраэдра (в случае, если проводимость в соответствующей области изотропная, вектор **u** нулевой)

Для расчёта потенциалов V_m на поверхности тела используется бидоменная модель, описанная выше. Неизвестными являются ϕ_i , ϕ_e – потенциалы внутри и вне клетки, причём $\phi_i = \phi_e + V_m$. Здесь и далее обозначения σ_e , ϕ_e внутри H подразумевают внеклеточную проводимость и внеклеточный потенциал, а вне H проводимость и потенциал соответственно в обычном смысле. Для нахождения внеклеточного напряжения необходимо решить следующую систему уравнений[4]:

$$\begin{cases} -\nabla((\sigma_{\mathbf{i}} + \sigma_{\mathbf{e}})\nabla\phi_{e}) = \nabla(\sigma_{\mathbf{i}}\nabla V_{m}), & \text{B } H\\ -\nabla(\sigma_{\mathbf{e}}\nabla\phi_{e}) = 0, & \text{B } \Omega \backslash H \end{cases}$$

где ϕ_e — непрерывная в Ω функция. На поверхности тела заданы нулевые граничные условия Неймана. Используя метод конечных элементов, преобразуем данное уравнение к системе линейных уравнений. Для обеспечения невырожденности матрицы системы зададим в одной из вершин граничное условие Дирихле. Систему будем решать реализованным в библиотеке Ani3D методом бисопряжённых градиентов, с переобуславливателем, основанном на неполном LU разложении.

2.4 Быстрый метод поиска решения в заданных точках на поверхности тела

Для построения по результатам математического моделирования электрокардиограммы, необходимо решить систему для разных моментов времени сердечного цикла (для каждого момента времени на вход подаются новые значения для трансмембранного напряжения V_m). При этом требуется найти значения потенциала ϕ_e лишь в точках поверхности, соответствующих положениям электродов. Приведём быстрый способ поиска решения системы $\mathbf{Ax} = \mathbf{b}$ только в заданных K узлах сетки.

Пусть **x** – вектор решения длины n, **A** – симметричная положительно определённая матрица $n \times n$, **b** – правая часть длины n. Тогда **x** = **A**⁻¹**b**, **x**_s = **M**_s**b**, где **x**_s – вектор, содержащий решения в необходимых узлах сетки, **M**_s – матрица размера $K \times n$, составленная из K соответствующих строк матрицы **A**⁻¹.

Отметим, что *i*-ая строка матрицы \mathbf{A}^{-1} может быть получена решением системы $\mathbf{A}^{\mathbf{T}}\mathbf{m}_{\mathbf{i}} = \mathbf{e}_{\mathbf{i}}$, где $\mathbf{e}_{\mathbf{i}}$ – базисный вектор. Матрица $\mathbf{M}_{\mathbf{s}}$ строится по K решениям исходной системы, так как $\mathbf{A} = \mathbf{A}^{\mathbf{T}}$. В данной задаче K < 10, в то время как число моментов времени сердечного цикла, на которых необходимо найти решение системы, составляет несколько сотен. Таким образом, приведённый способ расчёта значительно упрощает вычислительный процесс.

Литература

- Bayer J. D., Blake R. C., et al. A Novel Rule-Based Algorithm for Assigning Myocardial Fiber Orientation to Computational Heart Models // Annals of Biomedical Engineering. - 2012. - Vol. 40, no. 10.
 - Pp. 2243-2254.
- [2] Rineau L., Yvinec M. A generic software design for Delaunay refinement meshing // Comp. Geom. Theory Appl. - 2007. - Vol. 38, no. 1-2. - P. 100-110.
- [3] Danilov A.A. Unstructured tetrahedral mesh generation technology // *ЖBMuMΦ*. 2010. Vol. 50, no. 1. Pp. 146-163.
- [4] Seemann G., Keller D. U. J., et al. Electrophysiological Modeling for Cardiology: Methods and Potential Applications (Elektrophysiologische Modellierung für die Kardiologie: Methoden und potentielle Anwendungen) // it - Information Technology. - 2010. - Vol. 52, no. 5. - Pp. 242-249.

3. Анализ чувствительности модели нарушений ритма сердца к различным параметрам

В этом разделе представлены результаты анализа чувствительности разработанной электрофизиологической модели и блока прямого вычисления ЭКГ к следующим параметрам:

- наличие и/или отсутствие отдельных органов и тканей в сегментации грудной клетки;
- степень детализации построенной сетки для желудочков сердца;
- наличие анизотропии в тканях миокарда;
- длительность, амплитуда и положение стимулирующего импульса;
- длительность, амплитуда и положение второго импульса в протоколе S1-S2;
- начальное значение переменных состояния в ионных моделях.

3.1 Чувствительность блока прямого вычисления ЭКГ

Для анализа чувствительности блока прямого вычисления ЭКГ была подготовлена расчётная сетка для сердца и окружающих тканей и органов. В качестве решения электрофизиологической задачи была использована модель без нарушений ритма сердца. Отметим, что блок прямого вычисления ЭКГ является лишь обработкой решения электрофизиологической задачи и не оказывает влияние на это решение. В частности, он не влияет на возможность моделирования нарушений ритма сердца.

Опишем процедуру исследования чувствительности. В качестве референтного решения будем использовать результаты расчёта, учитывающего все имеющиеся органы с физиологически корректными значениями проводимости. Далее значение проводимости отдельных органов будет заменяться средним значением проводимости для всего туловища, которое в данном исследовании было принято равным 0.123 См/м. Дополнительно рассмотрим полностью однородную среду, в которой все органы и ткани за пределами сердца будет заменены на осредненный материал.

На рисунках 3.1-3.3 представлены кривые ЭКГ для трёх стандартных отведений: I, II, III. Приведены графики для референтного и однородного решения, а также графики решений, в которых убран один



РИС. 3.1: Анализ чувтствительности стандартного отведения I к отдельным органам



РИС. 3.2: Анализ чувтствительности стандартного отведения II к отдельным органам



РИС. 3.3: Анализ чувтствительности стандартного отведения III к отдельным органам

Сетка	h, мкм	N_V	N_T	T, мин
mesh_c	482	82619	431990	39
mesh_m	251	572066	3172910	285
mesh_f	125	4283195	24099051	2029

Таблица 3.1: Сводная информация о сетках: средний шаг сетки h, количество вершин N_V и элементов N_T , время расчёта T



РИС. 3.4: Результаты расчётов на сетках с разным количеством элементов

из следующих органов: лёгкие, печень, почки, селезёнка. Из рисунков хорошо видно, что среди рассмотренных органов блок прямого вычисления ЭКГ показал высокую чувствительность к наличию в сегментации лёгких и печени, и низкую чувствительность к почкам и селезёнке. Также отметим, что использование полностью однородной модели приводит к значительным отклонениям

3.2 Чувствительность электрофизиологической модели

В этом разделе в качестве базовой задачи будет рассмотрена задача возникновения электрических вихрей в левом желудочке [1]. Для зарождения вихря используется протокол S1-S2 со вторым импульсом через 170 мс после первого. В качестве контроля будут использованы кривые *виртуального* ЭКГ, посчитанные на временном промежутке 1000мс. Хаотичный вид кривой свидетельствует о наличии вихря. В случае угасания вихря кривая ЭКГ будет стремиться к нулю, что в рамках данного исследования означает возвращение сердца к нормальному состоянию.

Все параметры задачи подробно описаны в работе [1]. Мы будем менять отдельные параметры и следить за изменением графиков ЭКГ. В первую очередь будем следить за характером поведения кривых и временем, когда кривая начнёт стремиться к нулю.

На рисунке 3.4 приводятся результаты расчётов на сетках с разным количеством элементов. Кривые на более грубых сетках приходят в нормальное состояние позже. В таблице 3.1 показан средний шаг



РИС. 3.5: Результаты расчётов с учётом и без учёта анизотропии



Рис. 3.6: Результаты расчётов с разным временем начала второго стимулирующего импульса

сетки h, количество вершин N_V и элементов N_T , а также время T, необходимое для решения задачи на вычислительном сервере с процессором Intel(R) Core(TM) i7-3820 и 64 Гб оперативной памяти. На практике стандартом при моделировании электрофизиологических задач считается шаг сетки не превышающий 400 мкм.

На рисунке 3.5 приводятся результаты расчётов с учётом и без учёта анизотропии. Наличие анизотропии тензора проводимости оказывает существенное влияние на результат.

На рисунке 3.6 приводятся результаты расчётов с разным временем начала второго стимулирующего импульса t_{S2}^0 в протоколе S1-S2. При сдвиге второго импульса более чем на 5 мс происходят качественные изменения в графиках ЭКГ.

На рисунке 3.7 приводятся результаты расчётов с разной длиной импульсов Δt_{S1} и Δt_{S1} в протоколе S1-S2. Референтное значение – 0.5 мс. Изменение этого параметра в начале расчета оказывает малое влияние, однако приводит к качественным изменениям на поздних стадиях расчёта.



Рис. 3.7: Результаты расчётов с разной длиной импульсов



Рис. 3.8: Результаты расчётов с одновременным изменением силы стимулирующего тока и длины импульса

На рисунке 3.8 приводятся результаты расчётов с одновременным изменением силы стимулирующего тока и длины импульса при сохранении величины $I_{S1}^0 \Delta t_{S1}$ и $I_{S2}^0 \Delta t_{S2}$. Реферетное решение было получено при $I^0 = 500, \Delta t = 0.5$. Изменение этих параметров влияет не так значительно и заметно лишь на поздних стадиях расчёта.

На рисунках 3.9-3.10 приводятся результаты расчётов с изменением положения второго стимулирующего импульса в протоколе S1-S2. Отдельно был рассмотрен сдвиг на 1 и 5 мм по направлению к основанию желудочка, и отдельно сдвиг на 1 и 5 мм в поперечной плоскости. Электрофизиологическая модель демонстрирует более высокую чувтствительность при сдвиге по направлению к основанию желудочка.

На рисунке 3.11 приводятся результаты расчётов с разным начальным состоянием ионной модели. Референтное состояние получено периодическим возбуждением клеток с шагом в 220 мс. При сравнении с нулевым состоянием был получен качественно другой результат.



Рис. 3.9: Результаты расчётов с изменением положения второго стимулирующего импульса: сдвиг в сторону основания на расстояние δ



Рис. 3.10: Результаты расчётов с изменением положения второго стимулирующего импульса: сдвиг в поперечной плоскости на расстояние δ



РИС. 3.11: Результаты расчётов с изменением начального состояния ионнной модели

Отметим, что электрофизиологическая модель показала высокую чувствительность практически ко всем параметрам: сеточному разрешению, наличию анизотропии, параметрам стимулирующих импульсов, начальному состоянию ионных моделей.

Литература

 P. Pathmanathan and R. A. Gray. Verification of computational models of cardiac electro-physiology. International Journal for Numerical Methods in Bioengineering, 30(5):525-544, 2014.

4. Численный анализ эффективности работы и расположения кардиостимулятора с точки зрения коронарного кровотока

4.1 Методика моделирования коронарного кровотока

На первом этапе Проекта 2017 ранее разработанная модель коронарного кровотока применялась для исследования различий коронарного кровотока в зависимости от расположения кардиостимулятора. Сердечный выброс в аорту задавался в виде зависимости потока крови от времени. Сжатие миокарда моделировалось путём введения дополнительного давления на терминальные коронарные артерии, а также с помощью увеличения сопротивления микроциркуляторных областей. В зависимости от расположения кардиостимулятора в левом или правом желудочке рассматривается соответствующая асинхронность между их сокращением, приводящая в итоге к изменениям кровотока в правой и левой коронарных артериях. Также рассматривалось перераспределение кровотока в коронарных артериях при расположении кардиостимулятора в областях оснований и верхушек желудочков сердца. Список сокращений, используемых в данном разделе, приведен в таблице 4.1.

Таблица 4.1: Список сокращений.

Сокращение	Полное название
ЭКС	электрокардиостимулятор
ПЖ	правый желудочек сердца
ЛЖ	левый желудочек сердца
ЛКА	левая коронарная артерия
ПКА	правая коронарная артерия

Одной из ключевых особенностей, влияющих на коронарный кровоток, является наличие периодической силы, действующей на коронарные сосуды за счет сжатия миокарда во время систолической фазы работы сердца. Как следствие, максимум кровотока в коронарном русле достигается в диастолу. В связи с этим основным отличием модели коронарного кровотока от модели, например, церебрального кровотока, кратко описанной в Разделе 4, является наличие дополнительного внешнего давления и повышение периферического сопротивления во время систолы.

Подробно модель коронарного кровотока описана в отчетах за предыдущие этапы проекта и в работе [1]. Модель коронарного кровотока отличается наличием действия миокарда на артерии. Для моделирования действия миокарда была произведена модификация в уравнении состояния. К терминальным сосудам артериальной и венозной сетей предлагается дополнительно прикладывать давление P_{ext}^{cor} . Профиль давления миокарда, использованный в данной работе для артерий левого сердца (ветвей ЛКА), показан на Рис. 4.1. Профиль взят из медицинской литературы [2]. Профиль давления P_{ext}^{cor}



Рис. 4.1: Внешнее давление, прикладываемое к терминальным коронарным артериям

для сосудов левого и правого сердца оценивался на основе профилей давления крови в левом и правом желудочках. Максимальное значение было выбрано равным 120 мм. рт. ст. для ветвей ЛКА и 30 мм. рт. ст. для ветвей ПКА (т.е. для случая ПКА график на Рис. 4.1 был соответствующим образом отмасштабирован).

Другой существенной особенностью коронарного кровообращения является возрастание гидродинамического сопротивления областей микроциркуляции во время систолы. В данной модели артерии и вены соединены напрямую, поэтому для моделирования понижения проходимости области микроциркуляции использовался параметр гидродинамического сопротивления периферической области R_k для терминальных точек артерии с номером k. В соответствии с [3] значения R_k во время систолы повышались в три раза по сравнению с соответствующими значениями во время диастолы. Профиль $R_k(t)$ при этом повторяет профиль внешнего давления P_{ext}^{cor} (Рис. 4.1).

В рамках данной модели положение ЭКС определяет амплитуду изменения внешнего давления P_{ext}^{cor} и сопротивления R_k . Кроме того, рассмотрен случай, когда положение ЭКС вызывает рассинхронизацию активации миокарда в ЛЖ и ПЖ, т.е. возрастание давления и сопротивления в одном желудочке начинается раньше, чем в другом.

На Рис. 4.2 изображена сеть сосудов, используемая в расчетах. Сеть была получена с помощью алгоритмов сегментации и скелетонизации, разработанных на предыдущих этапах данного проекта [4]. Сосуды с 8 по 12 являются ветвями ПКА. Сосуды с 3 по 7 являются ветвями ЛКА. При этом сосуд 5 проходит по передней стенке ЛЖ, сосуд 6 — по боковой, сосуд 7 — по задней.



Рис. 4.2: А — трехмерная сегментация КТ снимков пациента; В — извлеченная из КТ снимков сеть сосудов. Параметры указаны в таблице 4.2.

ТАБЛИЦА 4.2: Параметры сети коронарных сосудов (Рис. 4.2). *k* – номер сосуда, *l* – длина, *d* – диаметр, *c* – скорость распространения малых возмущений, *R* – сопротивление (только для терминальных сосудов). Диаметры сосудов 5, 10, 14, 22 указаны для случая отсутствия стенозов.

k	<i>l</i> , см	d, см	c, cm/c	$R,\mathrm{\kappa}$ дин·с/см 5	k	<i>l</i> , см	d, см	c, см/с	$R, m \kappa$ дин $\cdot m c/ m cm^5$
1	5.2	2.17	700		7	18.2	0.39	950	72
2	20	2.5	700	2	8	8.6	0.48	1200	
3	1.8	0.3	950		9	8.58	0.24	1200	165
4	10.7	0.36	950		10	2.0	0.5	1200	
5	10.6	0.28	950	72	11	6.9	0.4	1200	165
6	14.9	0.24	950	72	12	12.7	0.29	1200	165

4.2 Анализ изменений коронарного кровотока при кардиостимуляции

Электрокардиостимуляция является эффективным средством поддержания или навязывания частот сердечных сокращений для пациентов с патологическими изменениями сердечного ритма в целом, рассинхронизацией сокращений между предсердиями и желудочками и т.п. Используемая при этом точечная асинхронная электрическая активация может приводить к патологическим изменениям в работе желудочков. Неоднородные изменения в сокращении различных участков миокарда [5–7] приводят к изменениям в коронарном кровотоке и, как следствие, в перфузии миокарда [8, 9] и его снабжении кислородом, глюкозой и другими питательными веществами [10, 11]. При этом волокна миокарда, находящиеся вблизи области стимуляции, почти не проявляют отклика, в то время как работа, получаемая при сокращении дальних участков миокарда, может удваиваться [12]. Некоторые электрокардиографические исследования показывают, что стимуляция правого желудочка дает меньше негативных эффектов, нежели стимуляция левого желудочка [13]. Именно такая стимуляция чаще используется на практике [14, 15]. Однако большое количество исследований направлено на изучение эффектов от стимуляции левого желудочка. Таким образом, анализ побочных эффектов при выполнении стимуляции с помощью ЭКС с различной локализацией до сих пор является неоднозначным. В данном проекте проводился численный анализ изменений коронарного кровотока при различных вариантах проведения стимуляции с помощью ЭКС. Дальнейшее применение данных результатов возможно при интеграции данной модели с результатами, представленными в Разделах 2, 3 (по направлению «Вычислительный анализ нарушений ритма сердца»).

4.2.1 Стимуляция ЛЖ и ПЖ

В первой серии численных экспериментов рассмотрено влияние возможной рассинхронизации сокращений миокрада левого и правого желудочков на поток крови через коронарные артерии. Сначала предполагалось, что ЭКС помещен в левый желудочек. В этом случае возрастание давления и сопротивления (Рис. 4.1) в ветвях ПКА запаздывает на 0.03 с (запаздывание справа). Затем предполагалась обратная ситуация, ЭКС помещен в правый желудочек. В этом случае возрастание давления и сопротивления (Рис. 4.1) запаздывает на 0.03 с уже в ветвях ЛКА (запаздывание слева). Для каждого случая, а также в случае отсутствия запаздывания, рассчитывался поток через ПКА (сосуд 8, Рис. 4.2) и ЛКА (сосуд 3, Рис. 4.2). Результаты представлены в таблице 4.3 и на Рис. 4.3.

ТАБЛИЦА 4.3: Значения потока крови через ПКА и ЛКА при запаздывании сокращений ПЖ и ЛЖ

	Поток	крови, мл/с
	ПКА	ЛКА
Норма	1.68	2.60
Запаздывание ПЖ	1.49	3.04
Запаздывание ЛЖ	1.75	3.33



Рис. 4.3: Поток крови через ПКА и ЛКА при запаздывании сокращений ПЖ и ЛЖ

4.2.2 Стимуляция оснований и верхушек желудочков

При работе ЭКС напряжение тканей миокарда около места установки является низким и возрастает по мере удаления от ЭКС [12]. В данной модели это воспроизводилось изменением амплитуды внешнего давления P_{ext}^{cor} и сопротивления перифирических областей R_k . Изменение амплитуды зависит от местоположения сосуда. Для каждого варианта расположения ЭКС каждой области локализации приписывался коэффициент, на который умножалась амплитуда. Коэффициенты определялся из данных [12] (таблица 4.4).

Таблица 4.4: Коэффициенты, на которые умножается амплитуда внешнего давления P_{ext}^{cor} и сопротивления перифирических областей R_k для терминальных сосудов

	Локализация ЭКС		
Номер сосуда (Рис. 4.2)	Вершина ПЖ	Основание ПЖ (предсердие)	ЛЖ
5	0.5	1.0	2.0
6	2.5	0.8	0.2
7	0.5	1.0	2.0
9,11,12	1.5	0.8	2.5

Были проведены расчеты для трех локализаций ЭКС: вершина ПЖ, основание ПЖ и основание ЛЖ. Рассчитанные потоки через ПКА и ЛКА представлены в таблице 4.5 и на Рис. 4.4. Значения для нормы приводится на Рис. 4.3.

ТАБЛИЦА 4.5: Значения потока крови через ПКА и ЛКА при различных локализациях ЭКС

	Поток	крови, мл/с
Локализация ЭКС	ПКА	ЛКА
Вершина ПЖ	1.53	3.16
Основание ПЖ	1.67	3.05
ЛЖ	1.44	3.17



Рис. 4.4: Поток крови через ПКА и ЛКА при различных локализациях ЭКС

4.2.3 Анализ результатов и выводы

Вопрос о выборе у конкретного пациента области стимуляции с помощью ЭКС до сих пор не имеет однозначного решения. На данном этапе был проведен численный анализ изменений коронарного кровотока при различных расположениях ЭКС. Численно показано, что стимуляция как ЛЖ, так и ПЖ практически не оказывает влияния на кровоток в ПКА и ее ветвях (см. Рис. 4.3). При этом кровоток в ЛКА и ее ветвях увеличивается. Относительное увеличение кровотока в ЛКА при стимуляции ПЖ выражено сильнее, что подтверждает распространенную практику размещения ЭКС в ПЖ. Сравнение результатов стимуляции оснований и верхушек желудочков (см. Рис. 4.4) показывает, что все рассмотренные варианты стимуляции приводят к ярко выраженному возрастанию кровотока в ЛКА и ее ветвях. При этом кровоток в ПКА остается на уровне, соответствующем норме (см. Рис. 4.3).

Дальнейшее применение данных результатов возможно при интеграции данной модели с результатами, представленными в Разделах 2, 3 (по направлению «Вычислительный анализ нарушений ритма сердца»).

Накопленный в отчетном периоде опыт моделирования коронарного кровотока при различных вариантах кардиостимуляции планируется использовать для вычислительного анализа коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца. Нарушения ритма сердца также являются причиной неоднородного сокращения миокарда, однако они также связаны с рядом факторов, которые потребуется учесть дополнительно: изменение относительной длительности систолы и диастолы при повышении частоты сердечных сокращений (тахикардии) и связанное с этим изменение сердечного выброса. Полученные результаты позволят начать разработку прикладного вычислительного инструмента для оптимизации расположения электрокардиостимулятора с целью предотвращения или снижения рисков развития ишемии миокарда и развития сердечной недостаточности.

Литература

- Gamilov T.M., Kopylov Ph.Yu., Pryamonosov R.A. et al. Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. - 2015. - Vol. 30, no. 5. - Pp. 269-276.
- [2] Ganong W. F. Review of Medical Physiology. Stanford, CT: Appleton and Lange, 1999.
- [3] Vis M.A., Bovendeerd P.H.M., Sipkema P. et al. Effect of ventricular contraction, pressure, and wall stretch on vessels at different locations in the wall // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. - 1997. - Vol. 272, no. 6 41-6. - Pp. H2963-H2975.
- [4] Vassilevski Y. V., Danilov A.A., Gamilov T.M. et al. Patient-specific anatomical models in human physiology // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. - 2015. - Vol. 30, no. 3.
 - Pp. 185-201.
- [5] McDonald I.G. Echocardiographic demonstration of abnormal motion of the interventricular septum in left bundle branch block // Circulation. - 1973. - Vol. 48, no. 2. - Pp. 272-280.
- [6] Frais M.A., Botvinick E.H., Shosa D.W. et al. Phase image characterization of ventricular contraction in left and right bundle branch block // The American Journal of Cardiology. - 1982. - Vol. 50, no. 1. - Pp. 95-105.
- Bashore T.M., Stine R.A., Shaffer P.B. et al. The noninvasive localization of ventricular pacing sites by radionuclide phase imaging // Circulation. - 1984. - Vol. 70, no. 4. - Pp. 681-694.
- [8] Prinzen F. W., Augustijn C.H., Arts T. et al. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. — 1990. — Vol. 259, no. 2 28-2. — Pp. H300–H308.
- [9] Delhaas T., Arts T., Prinzen F. W. et al. Regional fibre stress-fibre strain area as an estimate of regional blood flow and oxygen demand in the canine heart // The Journal of Physiology. 1994. Vol. 477, no. 3. Pp. 481-496.
- [10] McGowan R.L., Welch T.G., Zaret B.L. et al. Noninvasive myocardial imaging with potassium-43 and rubidium-81 in patients with left bundle branch block // The American Journal of Cardiology. — 1976.
 — Vol. 38, no. 4. — Pp. 422–428.

- [11] Ono S., Nohara R., Kambara H. et al. Regional myocardial perfusion and glucose metabolism in experimental left bundle branch block // Circulation. - 1992. - Vol. 85, no. 3. - Pp. 1125-1131.
- [12] Prinzen F.W., Hunter W.C., Wyman B.T. et al. Mapping of regional myocardial strain and work during ventricular pacing: Experimental study using magnetic resonance imaging tagging // Journal of the American College of Cardiology. - 1999. - Vol. 33, no. 6. - Pp. 1735-1742.
- [13] Beppu S., Matsuda H., Shishido T. et al. Functional myocardial perfusion abnormality induced by left ventricular asynchronous contraction: Experimental study using myocardial contrast echocardiography // Journal of the American College of Cardiology. - 1997. - Vol. 29, no. 7. - Pp. 1632-1638.
- [14] Vassallo J.A., Cassidy D.M., Marchlinski F.E. et al. Endocardial activation of left bundle branch block // Circulation. - 1984. - Vol. 69, no. 5. - Pp. 914-923.
- [15] Vassallo J.A., Cassidy D.M., Miller J.M. et al. Left ventricular endocardial activation during right ventricular pacing: Effect of underlying heart disease // Journal of the American College of Cardiology.
 1986. Vol. 7, no. 6. Pp. 1228–1233.

Оценка эффективности различных видов комбинированной противоопухолевой терапии с учетом динамики интерстициальной жидкости

1. Исследование эффективности радиотерапии в сочетании с антиангиогенной терапией

В рамках работ по исследованию комбинированной радиотерапии с использованием антиангиогенных препаратов была разработана математическая модель, учитывающая динамику кислорода и интерстициальной жидкости (ИЖ) в ткани. Рассмотрение кислорода в модели критически важно для моделирования радиотерании, так как ее эффективность напрямую зависит от его концентрации. Особое внимание было уделено исследованию явления возникновения «окна нормализации» (временное существенное повышение концентрации кислорода в ткани) после начала антиангиогенной терапии (ААТ), что происходит несмотря на тот факт, что ААТ в конечном итоге приводит к уменьшению плотности микроциркуляторной сети. В большинстве работ это явление объясняется усиленной перфузией опухолей из-за созревания капилляров, что приводит к повышенному притоку кислорода в опухоль [1]. В этой связи особое значение объяснения данного явления должна иметь динамика ИЖ в ткани, так как ее уровень, как было показано нами в работе [2], выполненной в рамках данного гранта, во многом определяется степенью созревания сосудов. Уровень ИЖ в ткани напрямую связан с внутритканевым давлением, которое влияет на степень сжатия/деформации капилляров (в первую очередь ангиогенных, как обладающих меньшей жесткостью). Изменение сопротивления капилляров приводит к изменению кровотока через всю микроциркуляторную сеть, а значит, и к изменению притока кислорода. Вышеописанная связь очевидно важна, но не однозначна по своему результату. Это подтверждается тем, что существуют экспериментальные данные как об увеличении, так и об уменьшении кровотока после начала антиангиогенной терапии [3]. Детальное рассмотрение этой взаимосвязи и получение интегральных зависимостей будет сделано в рамках рассмотрения модели капиллярной сети, учитывающей динамику ИЖ. В рамках разработанной модели была исследована возможность возникновения «окна нормализации» за счет различий в изменении транспорта кислорода и глюкозы при ААТ, а также особенностей метаболизма опухолевых клеток (а именно, активного использования аэробного гликолиза, т.н. эффекта Варбурга) без учета изменения самого кровотока. Было исследовано влияние параметров модели на динамику кислорода; было продемонстрировано, что временное снижение гипоксии опухолей происходит в довольно широком диапазоне физиологически обоснованных значений параметров; и были выявлены основные факторы, определяющие динамику кислорода во время антиангиогенной терапии. Показано, что концентрации кислорода в ткани может увеличиться в два раза, а сам эффект – продлиться до восьми дней, что совпадает с экспериментальными данными. При этом эффективность лучевой терапии в этот момент вырастает пропорционально концентрации кислорода в ткани. Следует отметить, что после "окна нормализации" происходит монотонное падение концентрации кислорода внутри опухоли, что приводит к быстрой некротизации ее центральной области.

1.1 Оксигенация опухолей

Рост злокачественной опухоли неизбежно сопровождается перестройкой микроциркуляторной сети. С самого начала роста опухоли кровеносные капилляры активно расталкиваются пролиферирующей опухолевой массой и разрушаются внутри нее из-за повышенного механического давления и различных химических факторов, таких как повышенная кислотность и изменения экспрессии ангиопоэтинов [4, 5]. Это разрушение наряду с неспособностью микроциркуляторной системы удовлетворить повышенные метаболические потребности злокачественных клеток ограничивают скорость роста опухоли и в конечном итоге приводят к метаболическому стрессу в центре опухоли и последующему образованию некроза. Опухолевые клетки реагируют на тяжелые условия, вызывая ангиогенез (процесс формирования новых кровеносных сосудов), широко признанный в качестве одного из основных критериев рака [6]. В нормальных условиях ангиогенез имеет место, например, во время заживления ран и эмбрионального развития. Процесс управляется тонко сбалансированным действием про- и антиангиогенных факторов, приводящих к хорошо функционирующей сосудистой системе. Однако, постоянная секреция опухолью антиангиогенных факторов приводит к образованию хаотической микроциркуляторной сети с неправильно сформированными капиллярами, которые характеризуются аномальной морфологией эндотелиальных клеток, отсутствием поддерживающих перицитов и соответствующими изменениями формы и функциональности: эти капилляры расширены, извилисты и намного больше проницаемы для плазмы крови и растворенных в ней веществ, чем обычные непрерывные капилляры, которые являются преобладающим типом микрососудов тела [7, 8]. Наиболее универсальным веществом, вызывающим ангиогенез, считается фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) который стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, а также разветвление сосудов [9]. Кроме того, было показано, что именно действие VEGF приводит к повышенной проницаемости капилляров, как образованных в процессе опухолевого ангиогенеза [10], так и предсуществующих [11]. Анти-VEGF терапия приводит к так называемому созреванию капилляров и, так как в отсутствие VEGF наименее зрелые капилляры разрушаются первыми, в целом временно переводит капиллярную сеть опухоли в более физиологически нормальное состояние, что было показано в многочисленных экспериментах [12, 13]. Такая терапия в конечном итоге приводит к нехватке питательных веществ в опухоли, что ограничивает ее рост.

Ключевая особенность антиангиогенной терапии для ее совместного использования с радиотерапией, обнаруженная в экспериментах на мышиных моделях опухолей, заключается в том, что сразу после начала антиангиогенной терапии (AAT) зачастую наблюдается кратковременное повышение уровня кислорода внутри опухоли [14, 15]. Концепция «окна нормализации» связывает этот факт с созреванием капилляров, которое, по мнению ряда исследователей, приводит к улучшению кровотока в опухолях в первые дни антиангиогенного лечения, и соответственно к временному снижению гипоксии [1].

При постоянном градиенте давления, на который ААТ не оказывается прямого влияния, кровоток обратно пропорционален сопротивлению капиллярной системы. Таким образом, улучшение кровотока должно быть прямым следствием падения гидродинамического сопротивления капилляров. Однако нейтрализация VEGF приводит в действие многие физиологические процессы, каждый из которых сам по себе оказывает на капиллярную сеть различное влияние. Некоторые из процессов действительно должны приводить к падению сопротивления капилляров. По-видимому, наиболее важным из них, является снижение интерстициального давления, увеличение которого в опухолях происходит изза усиленной проницаемости сосудов для плазмы крови и нарушений лимфатической системы, что в целом вызывает сужение опухолевых капилляров [16]. Напротив, уменьшение диаметров капилляров изза их нормализации должно обеспечивать увеличение геометрического сопротивления, и разрушение капилляров в конечном итоге приводит к увеличение общего сопротивления, и разрушение капилляров в конечном итоге приводит к увеличение которотивления. Сужение капилляров должно также приводить к снижению гематокрита (содержания клеток крови) что, в свою очередь, должно приводить к падению вязкого сопротивления, но также к уменьшению концентрации кислорода в капиллярной крови, поскольку он в основном переносится эритроцитами.

Сложное взаимодействие всех этих факторов определяет итоговое изменение сопротивления капиллярной системы опухоли и влияет на приток кислорода в опухоль. Поэтому разумно предположить, что результат этого взаимодействия будет отличаться в каждой конкретной ситуации и будет зависеть от свойств опухоли, пациента и органа, в котором растет опухоль. Эта идея подтверждается результатами экспериментов на мышиных моделях опухолей, которые, в отличие от вышеупомянутых, демонстрируют снижение перфузии опухолей в начале ААТ. Более того, недавние клинические испытания показывают, что изменения в перфузии и оксигенации опухолей могут значительно варьироваться даже в пределах одной выборки пациентов, указывающих на то, что эти эффекты сильно зависят от пациента [3, 17]. С другой стороны, концентрация кислорода в опухолевой ткани также зависит от скорости его потребления опухолевыми клетками, и ее снижение также приведет к уменьшению гипоксии. Этот факт не принимается во внимание в большинстве исследований по этой теме, хотя хорошо известно, что ААТ приводит к изменениям метаболизма опухолей [18]. Особый интерес представляет тот факт, что приток двух основных питательных веществ, кислорода и глюкозы, изменяется по-разному в процессе нормализации капилляров. Перенос этих малых молекул через стенки капилляров регулируется процессом диффузии, но кислород способен диффундировать непосредственно через стенку капилляра, поэтому его приток остается практически неизменным, а диффузия глюкозы (как и всех других питательных веществ) сильно зависит от количества и размеров пор [19], поэтому ее приток значительно уменьшается из-за созревания капилляров, что в свою очередь ограничивает пролиферацию клеток, поскольку для этого процесса необходима глюкоза в качестве основного энергетического питательного вещества и основного субстрата для биосинтеза. Это хорошо иллюстрируется тем фактом, что чрезмерная экспрессия ангиопоэтина-1, приводящего к увеличению статуса созревания сосудов без



Рис. 1.1: Блок-схема модели роста опухоли и антиангиогенной терапии. n_1 и n_2 – пролиферирующие и покоящиеся опухолевые клетки, h – нормальные клетки, m – некроз, G – глюкоза, O_2 – кислород, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, PC и AC предсуществующая и ангиогенная микроциркуляторная сеть, A – антиангиогенный препарат бевацизумаб. Зеленые стрелки соответствуют стимулирующим действиям, красные стрелки соответствуют ингибирующим действиям, белые стрелки обозначают клеточные переходы.

значительных изменений в плотности сосудов и экспрессии VEGF, приводит к сильному ослаблению роста опухоли [20].

Вышеизложенные данные приводят к вопросу о том, может ли снижение гипоксии во время начала антиангиогенного лечения в ряде случаев быть вызвано изменениями в метаболизме опухолей и существенным падением притока глюкозы, а не улучшением кровотока. Мы исследовали эту проблему с помощью математической модели, учитывающей приток и потребление двух основных питательных веществ, кислорода и глюкозы, а также особенности метаболизма опухоли, при этом пренебрегая изменениями кровотока в результате созревания капилляров. Это исследование представляет особый интерес для нашего проекта, поскольку временное облегчение гипоксии обеспечивает основу для оптимизации комбинированной антиангиогенной и лучевой терапии, эффективность которой в решающей степени зависит от концентрации кислорода внутри опухоли.

1.1.1 Математическая модель

Блок-схема взаимодействия переменных рассматриваемой модели изображена на Рис. 1.1. В данной модели опухоль растет в несжимаемой плотной ткани, что означает, что сумма всех компонентов ткани постоянна и для удобства принята равной единице. Мы рассматриваем моноклональную опухоль, состоящую из активно пролиферирующих клеток, нормализованная плотность которых равна n_1 , и покоящихся клеток с плотностью n_2 . Переход клетки от пролиферирующего состояния в состояние покоя зависит от локальной концентрации глюкозы G, которая является основным питательным веществом для пролиферации клеток. Ткань первоначально состоит из нормальных клеток тела, доля которых равна h. Нормальные клетки и покоящиеся опухолевые клетки могут гибнуть, превращаясь в некроз, доля которого в тканях обозначена как т. Ключевым фактором выживания клеток является концентрация кислорода О₂. Локальная кинетика отдельных компонентов ткани может влиять на динамику всей ткани, например, злокачественные клетки в результате деления расталкивают окружающие ткани, обеспечивая увеличение размера опухоли. Для учета этого эффекта в модель введена конвективная скорость I(r, t). Для простоты объемы всех клеток, как и объем некроза, образующегося в результате их гибели, считаются одинаковыми. Следует отметить, что опухолевый некроз состоит из остатков клеток и интерстициальной жидкости (ИЖ), причем доля последней существенно больше, в связи с чем для простоты в данной модели *m* по сути является интерстициальной жидкостью. Именно переменная m, после установления вида зависимости, будет влиять на внутритканевое давление и реологические свойства микроциркуляторной сети, а значит и на изменение потока крови и притока кислорода к опухоли. На данном этапе это влияние намеренно не учитывалось, чтобы показать, что снижение опухолевой гипоксии, обеспечивающее возможность для повышения эффективности радиотерапии, возможно и без изменения потока крови внутри опухоли. Стоит отметить, что мы также пренебрегаем влиянием динамики ИЖ на уменьшение размера опухоли в процессе ААТ, что предоставляет возможность для более точной локализации облучения, так как в данной работе рассмотрен только начальный этап терапии — около 10 дней. За это время отек в ткани, окружающей опухоль, может исчезнуть, но существенное уменьшение некротической области за счет оттока интерстициальной жидкости не успеет произойти.

В модели использованы две переменные для описания микроциркуляторной сети, а именно ее предсуществующей и ангиогенной части, *PC* и *AC*, которые вводятся для учета существенных различий в их проницаемости. Физический смысл этих переменных соответствует плотности поверхности капилляров. Это сделано для того, чтобы облегчить описание переноса веществ из микроциркуляторной сети в ткань и обратно. Уравнения для микроциркуляторной сети учитывают следующие особенности поведения капиллярной сети: разрушение капилляров внутри опухоли; их движение за счет конвекции; образование новых ангиогенных капилляров в присутствии достаточного количества VEGF, *V*, наряду с "дематурацией" (процессом, обратным созреванию) нормальных капилляров, которая описывается переходом от *PC* к *AC*; при низком уровне VEGF капилляры созревают и происходит обратный переход. Также в модели учитывается тенденция микроциркуляторной сети к возвращению к постоянной физиологически (гидродинамически) обоснованной плотности.

Модельная динамика обоих питательных веществ, глюкозы, G и кислорода O_2 , включает в себя их приток в ткань из капиллярной сети, потребление опухолевыми и нормальными клетками и диффузию в ткани. Однако вид соответствующих уравнений существенно отличается из-за специфических особенностей транспорта этих веществ в крови, их транспорта из крови в ткань, а также метаболизма опухолевых клеток. Как уже упоминалось выше, перенос глюкозы через стенки капилляров зависит от количества и размеров пор в них, поэтому ее приток из ангиогенных капилляров существенно больше, чем из нормальных, что вместе с увеличением количества капилляров обеспечивает опухоли увеличение поступления этого важнейшего питательного вещества. Приток глюкозы достаточно мал, чтобы ее концентрация падала лишь незначительно вдоль длины капилляра, поэтому концентрация глюкозы в крови считается постоянной. Напротив, так как кислород проходит непосредственно через стенки капилляров, концентрация кислорода в артериальной и венозной крови даже при нормальных условиях отличается более чем в два раза, что означает, что его концентрацию в крови нельзя считать постоянной, и его приток в ткань считается пропорциональным потоку крови через микроциркуляторную сеть, а не площади ее поверхности. Проницаемость капилляров для кислорода на четыре порядка больше, чем для глюкозы, и в модели она принимается равной для капилляров обоих типов. В модели учитывается концентрация антиангиогенного препарата бевацизумаба в крови A_{bl} и в ткани A, причем его проницаемость через ангиогенные капилляры $P_{A,AC}$ существенно выше (более чем на два порядка), по сравнению с проницаемостью через нормальные капилляры $P_{A,PC}$. Более подробно описание модели приведено в тексте статьи, представленной в "Journal of Theoretical Biology". Уравнения модели выглядят следующим образом:

$$\frac{\partial n_1}{\partial t} = \underbrace{Bn_1}^{\text{пролиферация}} \underbrace{-P_1(G)n_1}_{-P_1(G)n_1} - \nabla(\mathbf{I}n_1),$$

$$\frac{\partial n_2}{\partial t} = \overbrace{P_1(G)n_1 - d_n(O_2)n_2}^{\text{переход}} + \overbrace{D_n\Delta n_2}^{\text{гибель}} - \nabla(\mathbf{I}n_2)$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \overbrace{-d_h(O_2)h}^{\text{гибель}} \overbrace{-\nabla(\mathbf{I}h)}^{\text{конвекция}},$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \overbrace{d_n(O_2)n_2 + d_h(O_2)h}^{\text{гибель}} \overbrace{-\nabla(\mathbf{I}m)}^{\text{конвекция}},$$
(1.1)

$$i \partial e P_1(G) = k_1 exp(-k_2 G)$$

$$d_i(O_2) = d_i^{max} exp(-k_i^d O_2), i = n, h$$

$$n_1 + n_2 + m + h = 1,$$

$$\nabla \mathbf{I} = Bn_1 + D_n \Delta n_2.$$
$$\frac{\partial PC}{\partial t} = \underbrace{-\ln_t PC}_{-\ln_t PC} + \underbrace{\frac{\nabla mat}{V + V^*} AC}_{V + V^*} + \underbrace{\frac{\nabla dem N}{V + V^*} PC}_{V + V^*} + \underbrace{\frac{\nabla dem N}{V + V^*} PC}_{V + V^*} + \underbrace{\frac{\nabla dem N}{V + V^*} PC}_{(-\mu(PC + AC - 1)PC \cdot \Theta(PC + AC - 1) - \nabla(\gamma \mathbf{I} \cdot PC))}_{(\gamma \mathbf{I} \cdot PC)},$$

$$\frac{\partial AC}{\partial t} = \underbrace{\frac{RV}{V + V^*} [PC + AC] [1 - \underbrace{\frac{PC + AC}{C_{max}}}_{(-max)}] \xrightarrow{\text{parpy menne}}_{-\ln_t AC} (1.2)$$

$$\underbrace{\frac{\partial Openanus}{V^* AC} + \underbrace{\frac{\partial dem N}{V + V^*} PC}_{V + V^*} + \underbrace{\frac{\partial dem N}{V + V^*} PC}_{(-\mu(PC + AC - 1)AC \cdot \Theta(PC + AC - 1) - \nabla(\gamma \mathbf{I} \cdot AC))}_{(\gamma \mathbf{I} \cdot AC)},$$

$$\frac{\partial G}{\partial t} = \underbrace{\frac{npurok}{(PG, PCPC + PG, ACAC] (G_{bl} - G)}}_{(-[qG, n_1n_1 + qG, n_2n_2 + q_{G,h}h]} \underbrace{\frac{G}{G + G^*}}_{(-[qO_2, n_1n_1 + \tilde{q}_{O_2, n_2}(G)n_2 + q_{O_2,h}h]} \underbrace{\frac{\partial Q}{\partial 2}}_{(-Q_2 + O_2^*)} \underbrace{\frac{\mu d\phi dy \sin \theta}{(-Q_2 + O_2)}}_{(-[qO_2, n_1n_1 + \tilde{q}_{O_2, n_2}(G)n_2 + q_{O_2,h}h]} \underbrace{\frac{\partial Q}{\partial 2}}_{(-Q_2 + O_2^*)} \underbrace{\frac{\mu d\phi dy \sin \theta}{(-Q_2 - O_2^*)}}_{(-[QO_2, n_1n_1 + \tilde{q}_{O_2, n_2}(G)n_2 + q_{O_2,h}h]} \underbrace{\frac{\partial Q}{\partial 2}}_{(-Q_2 + O_2^*)} \underbrace{\frac{\mu d\phi dy \sin \theta}{(-Q_2 - O_2^*)}}_{(-[QO_2, n_1n_1 + \tilde{q}_{O_2, n_2}(G)n_2 + q_{O_2,h}h]} \underbrace{\frac{\partial Q}{\partial 2}}_{(-Q_2 + O_2^*)} \underbrace{\frac{\mu d\phi dy \sin \theta}{(-Q_2 - O_2^*)}}_{(-[QO_2, n_1n_1 + \tilde{q}_{O_2, n_2}(G)n_2 + q_{O_2,h}h]} \underbrace{\frac{\partial Q}{\partial 2}}_{(-Q_2 + O_2^*)} \underbrace{\frac{\mu d\phi dy \sin \theta}{(-Q_2 - O_2^*)}}_{(-[QO_2, n_1n_1 + \tilde{q}_{O_2, n_2}(G)n_2 + q_{O_2,h}h]} \underbrace{\frac{\partial Q}{\partial 2}}_{(-Q_2 + O_2^*)} \underbrace{\frac{\mu d\phi dy \sin \theta}{(-Q_2 - O_2^*)}}_{(-[QO_2, n_1n_1 + \tilde{q}_{O_2, n_2}(G)n_2 + q_{O_2,h}h]} \underbrace{\frac{\partial Q}{(-Q_2 + O_2^*)}}_{(-[QO_2, n_1n_1 + \tilde{q}_{O_2, n_2}(G)n_2 + q_{O_2,h}h]} \underbrace{\frac{\partial Q}{(-Q_2 + O_2^*)}}_{(-[QO_2, n_2^*)} \underbrace{\frac{\partial (\partial Q}{(-Q_2, n_2^*)} + \underbrace{\frac{\partial (\partial Q}{(-Q$$

$$\begin{split} k_{ex}(O_2) &= S(O_2^{art}) - S(O_2), \\ S(O_2) &= (O_2/\hat{O}_2)^n / [1 + (O_2/\hat{O}_2)^n], \\ \tilde{q}_{O2,n2}(G) &= q_{O2,n2} [\frac{G}{G+G^*} + \lambda \frac{G^*}{G+G^*}]. \end{split}$$

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \underbrace{pn_2}^{\text{производство}} \underbrace{-\omega V(PC + AC)}_{-\omega V(PC + AC)} - [P_{V,PC}PC + P_{V,AC}AC]V$$

$$\frac{\partial P}{\partial t} = \underbrace{(P_{A,PC}PC + P_{A,AC}AC)}_{-(k_AA_n)AV + D_V\Delta V},$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} = \underbrace{(P_{A,PC}PC + P_{A,AC}AC)}_{-(k_AC)(A_{bl} - A)} \underbrace{(P_{A,V}PC + P_{A,AC}AC)}_{-(k_AV_n)AV} + \underbrace{(P_{A,AC}AC)}_{+D_A\Delta A},$$

$$\frac{\partial A_{bl}}{\partial t} = \underbrace{(P_{bv} - d_AA_{bl})}_{-(d_AA_{bl})}.$$
(1.4)

1.1.2 Результаты моделирования

Математическая модель рассматривается в одномерной области с размером $L = 1 \, cm$. Начальные условия соответствуют нормальной ткани: h(x, 0) = 1, EC(x, 0) = 1, с небольшой колонией пролиферирующих опухолевых клеток шириной 0.1 мм около левой границы, где $n_1(x, 0) = 1$, h(x, 0) = 0, EC(x, 0) = 0. Начальное распределение глюкозы S(x, 0) однородно и рассчитывается как ее стационарная концентрация в нормальной ткани. Мы принимаем начальное давление кислорода равным 34 мм рт.ст., что находится в пределах нормального диапазона давления кислорода в покоящейся мышечной ткани и соответствует начальному уровню кислорода $O_2(x, 0) = 0.04$, при этом значение нормального потока крови $Q_{O_2}^0$ устанавливается таким образом, чтобы это распределение являлось стационарным распределением кислорода. Другие переменные в начальный момент времени равны нулю. Для всех переменных на левой границе задаются граничные условия нулевого потока; значения переменных на правой границе постоянны и соответствуют нормальной ткани. Конвективная скорость потока равна нулю на левой границе, на правой границе для нее используется свободное граничное условие.

Для ускорения расчетов уравнения для VEGF, глюкозы и кислорода рассматриваются в квазистационарном приближении, что оправдано высокими скоростями их реакций в сравнении с соответствующими скоростями для других переменных, и решаются с помощью алгоритма прогонки. Для других переменных используется метод разделения по физическим процессам. Кинетические уравнения решаются методом Рунге-Кутты четвертого порядка, для уравнений диффузии используется схема Кранка-Николсон, конвективные уравнения решаются с помощью метода коррекции потоков Бориса-Бука [21] с использованием явного расчета антидиффузии.

1.1.3 Модельный расчет при базовом наборе параметров

Рис. 1.2 демонстрирует распределение переменных модели при базовом наборе параметров в четыре момента времени. В начале расчета активность пролиферирующих опухолевых клеток *n*₁ приводит к



Рис. 1.2: Распределение пролиферирующих клеток опухоли n_1 , всех клеток опухоли $n_1 + n_2$, доли опухоли с некрозом $n_1 + n_2 + m$, плотности поверхности нормальных капилляров PC, плотности поверхности ангиогенных капилляров PC + AC, концентраций глюкозы G, кислорода O_2 , VEGF V и бевацизумаба A при стандартном наборе параметров в дни: (a) 4, (b) 10, (c) 11 (день введения бевацизумаба), (d) 21.

локальному разрушению существующей нормальной микроциркуляторной сети PC и значительному локальному снижению уровней питательных веществ. Падение концентрации глюкозы G приводит к переходу некоторых клеток в состояние покоя n_2 , в котором они производят VEGF V, что стимулирует расширение капиллярной сети за счет образования ангиогенных капилляров AC, а также дематурацию нормальных капилляров. Падение концентрации кислорода O_2 приводит к гибели небольшого количества нормальных и покоящихся опухолевых клеток, что приводит к образованию некроза m. Рис. 1.2а относится к моменту, когда прошло 4 дня с начала расчета. К этому времени пролиферация опухоли ускоряется в результате значительного увеличения притока глюкозы из-за повышенной плотности капилляров, а также повышенной проницаемости ангиогенных капилляров. Скорость распространения опухолевого фронта примерно пропорциональна общему числу пролиферирующих опухолевых клеток, поэтому она увеличивается изо дня в день.

Рис. 1.2b относится к 10-му дню и демонстрирует структуру опухоли и ее микроокружения перед терапией. Опухолевая масса состоит в основном из живых клеток, причем доля пролиферирующих клеток

плавно уменьшается по направлению к ее центру, что отражает длительный локальный дефицит глюкозы. Провал в концентрации кислорода, расположенный внутри опухоли вблизи ее границы, хорошо иллюстрирует его повышенное потребление пролиферирующими опухолевыми клетками. Однако, уровень кислорода внутри опухоли еще достаточен для того, чтобы некротический объем не увеличивался. Несмотря на то, что значение максимальной общей плотности микроциркуляторной сети установлено в пять раз большим, чем ее начальное значение для нормальной микроциркуляторной сети, это значение не может быть достигнуто при используемых значениях параметров, которые определяют быстрый рост опухоли и заметное, но не слишком интенсивное разрушение капилляров внутри нее, так что опухоль получает достаточное количество глюкозы, чтобы расти так быстро, что капиллярная система не успевает увеличить свою локальную плотность более чем в три раза. Следует отметить, что концентрация VEGF внутри опухоли значительно превышает его концентрацию за ее пределами, тем не менее, вне опухоли уровень VEGF достаточен для заметного ангиогенеза. Пик концентрации кислорода вблизи границы опухоли свидетельствует о локально улучшенном снабжении питательными веществами. Профиль концентрации глюкозы более плавный, этот контраст обусловлен различием в скоростях притока питательных веществ в ткань, который намного выше для кислорода из-за гораздо большей проницаемости капиллярных стенок для него.

Введение бевацизумаба A, моделируемое резким увеличением его концентрации в крови, происходит, когда опухоль достигает радиуса 3 мм, на 249-й час модельного расчета, и сильно влияет на распределение переменных модели, как показано на Puc. 1.2c, который соответствует концу 11-го дня, когда после инъекции прошло 15 часов. Нейтрализация VEGF приводит к прекращению образования новых капилляров и быстрому созреванию существующих. Хотя микроциркуляторная сеть способна медленно вернуться к своей нормальной плотности сама по себе, этот процесс происходит главным образом благодаря продолжающемуся разрушению капилляров внутри опухоли, рост которой не прекращается, а только замедляется, поскольку снижение притока глюкозы к опухоли только уменьшает скорость пролиферации опухоли, вызывая переход большого количества пролиферирующих клеток в состояние покоя, но не останавливает ее. Следует отметить, что профиль бевацизумаба на Рис. 1.2с указывает на то, что его приток в ткани происходил главным образом через ангиогенные капилляры, проницаемость которых для него в 80 раз выше, чем нормальных.

Средняя концентрация кислорода внутри опухоли, которая до введения бевацизумаба значительно снижалась в начале роста опухоли и стабилизировалась при активном распространении фронта опухоли, теперь явно увеличивается, в то время как концентрация глюкозы уменьшается. Динамика системы приводит к этому результату следующим образом. С начала ААТ снижение притока глюкозы, вызванное созреванием и разрушением капилляров без их дальнейшего образования, немедленно приводит к снижению концентрации глюкозы (приток глюкозы через различные типы капилляров различается в 2.5 раза). Поскольку концентрация глюкозы напрямую определяет скорость клеточного перехода, пролиферирующие опухолевые клетки начинают активно переходить в состояние покоя, в котором они потребляют меньше питательных веществ. Вместе с тем, что уровень потребления глюкозы также падает при его низких концентрациях согласно кинетике Михаэлиса-Ментена, это приводит к общему снижению потребления глюкозы, что замедляет дальнейшее падение его уровня. Тем не менее, в конечном итоге он становится ниже, чем до введения бевацизумаба. Скорость потребления кислорода опухолевых клеток также уменьшается при их переходе в состояние покоя. При этом созревание капилляров не влияет на скорость притока кислорода, поскольку гидродинамические сопротивления и проницаемости различных типов капилляров для кислорода равны – первое является модельным допущением, приводящим к отсутствию изменений кровотока из-за созревания капилляров, второе – следствием свободной диффузии кислорода через стенки капилляров. Таким образом, уменьшение скорости потребления кислорода при его неизменном притоке приводит к повышению его уровня внутри опухоли. Следует отметить, что в случае с кислородом нет отрицательной обратной связи, которая бы сдерживала увеличение его концентрации, поскольку оно само по себе не приводит к увеличению скорости пролиферации опухоли и последующему увеличению потребления кислорода, как это происходит для глюкозы.

Существует также другая особенность опухолевого метаболизма в этой модели, которая должна, по крайней мере теоретически, усиливать эффект снижения гипоксии во время ААТ. Внутренняя часть опухоли, которая через короткое время после инъекции бевацизумаба состоит почти полностью из покоящихся клеток, испытывает продолжительное снижение уровня глюкозы. Согласно предположениям модели, это приводит к уменьшению их скорости потребления кислорода, что должно привести к дальнейшему увеличению уровня кислорода. Конечно, для покоящихся клеток глюкоза не является единственным ключевым питательным веществом, но очевидно, что приток других питательных веществ, если бы они были явно рассмотрены в модели, также уменьшался бы при ААТ, при этом чем больше молекулярная масса рассматриваемого вещества, тем значительнее падение его притока. Более того, приток лактата, который активно производится пролиферирующими клетками и может быть использован в качестве субстрата для окислительного фосфорилирования покоящимися клетками, также будет падать при переходе клеток в состояние покоя.

На Рис. 1.2d продемонстрировано распределение модельных переменных на 21-й день роста опухоли, из которого видно, что продолжающееся разрушение капилляров внутри опухоли в конечном итоге приводит к уменьшению концентрации кислорода, которая становится ниже, чем до терапии, и приводит к активному образованию некроза в центре опухоли. Следует отметить, что хотя в это время происходит отток бевацизумаба из ткани в кровь, по-прежнему сохраняется значительная его концентрация как в ткани, так и в крови из-за его медленного выведения из крови, таким образом, антиангиогенный эффект длится десятки дней после одного введения препарата.

На Рис. 1.3 показано изменение среднего давления кислорода внутри опухоли со временем для расматриваемого модельного расчета (поскольку в ткани имеется только свободный кислород, его давление линейно пропорционально его концентрации). Серая область обозначает период снижения гипоксии, который мы определяем как период, в течение которого среднее давление кислорода в опухоли выше его значения прямо перед началом антиангиогенной терапии. Этот период длится около 5 дней, в течение которых давление кислорода увеличивается максимум в 1.8 раз, с 7.8 мм рт.ст. до 13.8 мм рт.ст., падая после него ниже уровня до терапии. Эти результаты находятся в хорошем количественном согласии с динамикой кислорода в опухолях, продемонстрированной в различных экспериментах на мышиных моделях опухолей, таких как [15], где также измерялся поток крови в опухоли и было обнаружено, что он увеличивается после инъекции антиангиогенного агента, и [14], где перфузия опухоли не измерялась, но наблюдалась активная нормализация микрососудов.



Рис. 1.3: Среднее давление кислорода внутри опухоли с течением времени при базовом наборе параметров. Введение бевацизумаба происходит, когда опухоль достигает радиуса 3 мм. Серая область обозначает дополнительную площадь под кривой по сравнению со случаем свободного роста опухоли.

1.1.4 Влияние вариации параметров на динамику кислорода

Эффект временного снижения опухолевой гипоксии, продемонстрированный выше для конкретных значений параметров, сохраняется при широком, но разумном изменении параметров модели, что указывает на то, что это явление объективно возникает из общих особенностей динамики опухоли, отраженных в этой модели, а не просто представляет собой пример сложного нелинейного эффекта, который проявлялся бы в локальной узкой области в параметрическом пространстве. Детальный параметрический анализ системы является очень сложной, поскольку модель содержит 45 параметров и далеко не все из них непосредственно связаны с рассматриваемым эффектом. Вместо этого мы рассматриваем вариацию шести параметров, которые могут определять динамику кислорода внутри опухоли во время ААТ. Первый параметр – k_1 – предел скорости перехода пролиферирующих опухолевых клеток в состояние покоя при концентрации глюкозы, стремящейся к нулю. Поскольку повышение уровня кислорода связано с уменьшением его общего потребления опухолевыми клетками, что происходит благодаря этому переходу, можно ожидать, что чем быстрее клетки перейдут в состояние покоя, тем быстрее концентрация кислорода достигнет своего пикового значения. Второй параметр – $q_{O2,n2}$ – скорость потребления кислорода (СПК) покоящихся опухолевых клеток при нормальных уровнях питательных веществ. Хотя ее базовое значение основано на предположении, что покоящиеся клетки производят $AT\Phi$ в основном путем окисления глюкозы, $q_{O2,n2}$ также может иметь как более высокие значения, например, если скорости окисления других субстратов сравнимы с этой скоростью для глюкозы, так и меньшие значения, например, если аэробный гликолиз не прекращается полностью в покоящихся клетках. Значение q_{O2,n2}, а точнее его отношение к СПК пролиферирующих клеток, должно определять амплитуду увеличения давления кислорода при переходе клеток в состояние покоя. Третий параметр, λ , является долей СПК покоящихся клеток опухоли в отсутствии глюкозы от ее нормального уровня, что определяет снижение СПК покоящихся клетками при снижении концентрации глюкозы, отражая замедление метаболизма опухолевых клеток при сильной нехватке питательных веществ. Четвертый параметр – v_{mat} – скорость созревания ангиогенных капилляров, которая определяет, как быстро уменьшается общая проницаемость капилляров для глюкозы и, следовательно, ее приток в опухоль, что ускоряет переход клеток в состояние покоя. Пятый и шестой параметры, R и l, являются максимальной скоростью ангиогенеза и скоростью деградации капилляров, соответственно. Это основные параметры, которые определяют объем функциональных капилляров в опухолевом микроокружении, что, в свою очередь, определяет скорость поступления глюкозы в опухоль и, следовательно, степень ее изменения после инъекции бевацизумаба. На Рис. 1.4 показаны графики среднего давления кислорода внутри опухоли от времени при разных значениях шести рассмотренных параметров. В каждом модельном расчете инъекция бевацизумаба происходит в момент, когда радиус опухоли достигает 3 мм.

Вариация по k_1 в физиологически обоснованном диапазоне изображена на Рис. 1.4a, из которого видно, что этот параметр не оказывает заметного влияния на форму кривой, но его изменение приводит к ее сдвигу, так что максимальное давление кислорода, а также его значение перед терапией немного увеличиваются по мере увеличения k_1 . Этот сдвиг связан с тем, что изменения в функции перехода опухолевых клеток в состояние покоя влияют как на свободный рост опухоли до терапии, так и на ее рост при терапии, изменяя баланс ее пролиферирующих и мигрирующих клеток и, таким образом, влияют на общую СПК опухоли, следовательно, и на давление кислорода внутри опухоли. Скорость роста опухоли также изменяется, так что опухоль достигает радиуса 3 мм в разные моменты времени. Однако, несмотря на то, что в этих расчетах максимальная скорость перехода пролиферирующих клеток в состояние покоя при полном отсутствии глюкозы различается в несколько раз, реальная величина скорости этого перехода корректируется во время роста опухоли таким образом, что изменение в k_1 оказывает лишь незначительное влияние на динамику кислорода во время антиангиогенной терапии. Примечательно, что скорость перехода вблизи опухолевого центра непосредственно перед инъекцией бевацизумаба практически одинакова в каждом прогоне. Это объясняется тем, что при той же начальной концентрации глюкозы более высокая скорость перехода клеток в состояние покоя приводит к увеличению доли покоящихся клеток, следовательно, к снижению общего потребления глюкозы и



Рис. 1.4: Среднее давление кислорода внутри опухоли с течением времени во время ее роста, затронутого инъекцией бевацизумаба, когда она достигает радиуса 3 мм, при изменении (а) максимальной скорости перехода пролиферирующих опухолевых клеток в состояние покоя k_1 , (b) СПК покоящихся опухолевых клеток $q_{O2,n2}$, (c) доли СПК покоящихся опухолевых клеток в отсутствие глюкозы λ , (d) скорости созревания капилляров v_{mat} , (e) максимальной скорость ангиогенеза R, (f) скорости разрушения капилляров внутри опухоли l. Значения различных параметров приведены на соответствующих графиках, где верхние/нижние значения соответствуют верхним/нижним графикам, а средние значения, а также значения неизменяемых параметров взяты из основного набора параметров. Все графики, соответствующие расчету с базовым набором параметров, отмечены жирными линиями.

к более высокой концентрации глюкозы, что замедляет скорость перехода. Таким образом, система противодействует тенденции опухолевых клеток к переходу в состояние покоя.

Значительное увеличение диапазона изменения k_1 физиологически неоправданно. Его более высокие значения будут означать, что опухолевые клетки реагируют на метаболический стресс, переходя в состояние покоя за несколько минут или быстрее, что маловероятно, поскольку клетки в первое время будут сопротивляться остановке клеточного цикла за счет использования накопленных внутри них питательных веществ. Значительное уменьшение k_1 означает, что клетки практически не реагируют на снижение притока глюкозы и продолжают делиться при сильном ее истощении, что невозможно. Однако даже с чисто математической точки зрения график уровня кислорода со временем не меняет своей формы вплоть до достижения действительно экстремальных значений k_1 . Он продолжает смещаться таким же образом, при этом время достижения пикового значения давления кислорода действительно уменьшается с увеличением k_1 , как было предположено выше, но это уменьшение незначительно из-за вышеупомянутого механизма сдерживания. Только при низких значениях k_1 график начинает заметно сглаживаться, что ожидаемо, так как значение $k_1 = 0$ должно буквально приводить к отсутствию снижения гипоксии.

Изменение СПК покоящихся клетками оказывает гораздо более сильное влияние на динамику кислорода, чем изменение k_1 . Общая СПК опухоли напрямую влияет на уровень кислорода, и даже умеренное изменение $q_{O2,n2}$ заметно влияет на пиковое значение давления кислорода и его значение до терапии, а также на продолжительность окна снижения гипоксии, что видно из Рис. 1.4b. Поскольку доля покоящихся клеток увеличивается во время антиангиогенной терапии, уменьшение $q_{O2,n2}$ увеличивает отношение предтерапийного и пикового значений давления кислорода, которое варьируется от 1.59 до 1.94 для рассматриваемой вариации. При этом, в отличие от вариации по k_1 , рост опухоли остается практически неизменным как до, так и после инъекции бевацизумаба, при этом единственной наблюдаемой разницей является более раннее образование некроза при более высоких значениях $q_{O2,n2}$, вызванное низкими концентрациями кислорода.

Введение в модель параметра λ диктуется предположением, что опухолевые клетки при метаболическом стрессе должны замедлять свой метаболизм, чтобы продлить выживание, при этом λ является отношением СПК покоящихся опухолевых клеток при отсутствии глюкозы и при ее нормальном уровне. Из этого определения следует, что этот параметр может принимать значения в диапазоне от 0 до 1. Выше было высказано предположение, что падение СПК покоящихся клеток может продлить продолжительность снижения гипоксии внутри опухоли. Однако, как показано на Рис. 1.4с, где нижний график относится к случаю с $\lambda = 1$ и, следовательно, отсутствию замедления метаболизма покоящихся клеток, влияние этого эффекта на динамику кислорода очень слабое. Изменение СПК клеток из-за их перехода из пролиферирующего состояния в состояние покоя намного больше, чем само СПК покоящихся клеток, поэтому вариации последнего могут приводить лишь к небольшим корректировкам в динамике модели и сами по себе не могут привести к значительному эффекту. В период снижения гипоксии часть СПК покоящихся клеток, описывающая окисление глюкозы, уменьшается незначительно. После окончания окна снижения гипоксии концентрация глюкозы монотонно падает с деградацией капилляров, что приводит к уменьшению СПК. Концентрация кислорода также падает, что тоже приводит к уменьшению СПК, поэтому падение уровня глюкозы лишь несколько ускоряет его снижение, но не играет в нем существенной роли. Конечно, результат относительной незначительности λ получен при определенном наборе значений других параметров модели и с использованием определенных форм функций, но ясно, что этот результат будет сохраняться в общем случае, при условии, что СПК пролиферирующих опухолевых клеток значительно больше, чем покоящихся.

На Рис. 1.4f продемонстрировано давление кислорода от времени для разных значений скорости созревания капилляров v_{mat} . Этот параметр едва ли реально измерить in vivo напрямую, однако известно, что проницаемость опухолевых сосудов заметно снижается под действием анти-VEGF-агента в течение несколько часов (см., например, [12]). Предполагая, что скорость созревания капилляров должна зависеть от большого количества физиологических факторов, мы варьируем v_{mat} в весьама широком диапазоне. Эта вариация показывает, что изменение скорости притока глюкозы, на которое эта вариация оказывает непосредственное воздействие, играет гораздо более важную роль, чем k_1 , в определении скорости перехода опухолевых клеток в состояние покоя и, как следствие, скорости повышения концентрации кислорода внутри опухоли, которая значительно замедляется с уменьшением v_{mat}. Разумеется, с его дальнейшим уменьшением могут быть достигнуты значения, при которых снижения гипоксии опухоли не происходит, однако эти значения являются нефизиологически низкими. При высоких значениях скорости созревания капилляров график давления кислорода от времени приближается к предельной кривой, которая соответствует мгновенному изменению проницаемости капилляров для глюкозы, причем предельное значение пикового давления кислорода превышает его значение перед терапией в два раза. Поскольку из-за ААТ образование новых капилляров прекращается, а затем капилляры разрушаются с одинаковой скоростью при разных модельных расчетах, приток кислорода и как следствие давление кислорода внутри опухоли неизбежно падают, при этом графики зависимости давления кислорода от времени практически сливаются после прохождения периода снижения гипоксии.

Максимальная скорость ангиогенеза *R* и скорость разрушения капилляров *l* являются основными параметрами, которые определяют опухолевую васкуляризацию, степень которой напрямую влияет на приток питательных веществ и, следовательно, скорость роста опухоли, являясь важным клиническим прогностическим фактором, который коррелирует с исходом пациентов (см., например, [22]). На Рис. 1.4e-f показан средний уровень кислорода в опухоли от времени при вариациях *R* и *l* соответственно. Хотя *R* и *l* соответствуют обратным действиям образования и разрушения капилляров, эти действия отличаются тем, что образование капилляров может происходить как внутри, так и вне опухоли при достаточной локальной концентрации VEGF, тогда как их разрушение ограничено объемом, занятым опухолью. В результате это приводит к образованию антигенной надстройки микроциркуляторной сети, прилегающей к опухоли. Обе группы графиков выглядят одинаково в начале роста опухоли, при этом давление кислорода внутри опухоли падает с уменьшением васкуляризации опухоли. Остановка ангиогенеза отражена в более крутых наклонах графиков на Рис. 1.4е после прохождения пика давления кислорода, так как при ААТ значение *R* эффективно обращается в нуль, в то время как *l* остается неизменным.

Следует отметить, что при высоких значениях *R* и низких значениях *l*, соответствующих высокой васкуляризации, плотность капиллярной сети внутри опухоли находится вблизи значений, сравнимых с нормальной, и наибольшее значение *R* соответствует очень быстрому ангиогенезу, а именно удвоению плотности микроциркуляторной сети за 1.4 дня, при этом оба факта едва ли достижимы в реальности. Напротив, сильное увеличение скорости разрушения капилляров, а также снижение скорости ангиогенеза до полного его отсутствия физиологически обоснованы, и такие изменения приведут к дальнейшему ослаблению эффекта снижения опухолевой гипоксии.

1.2 Заключение

В рамках проведенного исследования был исследован эффект временного снижения гипоксии опухолей в первые дни антиангиогенной терапии (ААТ). Несмотря на то, что в большинстве исследований причиной повышенной оксигенации опухоли было названо увеличение потока крови внутри опухоли, вызванное созреванием капилляров, эта реакция на ААТ является неоднозначной как в мышиных моделях опухолей, так и в клинике [3]. В рамках проведенного исследования мы предположили, что увеличение кровотока может быть не единственной причиной временного повышения уровня кислорода в опухоли после начала ААТ, и что оно может проявляться даже при неизменном кровотоке и, следовательно, не затронутом притоке кислорода в опухоль, являясь следствием уменьшения скорости потребления кислорода опухолью из-за снижения уровня пролиферации опухоли, вызванного уменьшением притока глюкозы.

Мы проиллюстрировали нашу гипотезу о возможных причинах возникновения «окна нормализации» посредством численного моделирования роста опухоли в ткани, и его изменений в результате инъекции бевацизумаба, и исследовали влияние изменения параметров модели на динамику кислорода во время ААТ. Модельные расчеты показали, что временное снижение гипоксии опухолей происходит в довольно широком диапазоне физиологически обоснованных значений параметров и позволили указать основные факторы, определяющие динамику кислорода во время ААТ. Используемая модель учитывает наиболее важные особенности роста опухоли, фокусируясь на достоверном описании притока питательных веществ и опухолевого метаболизма, при этом пренебрегая изменениями кровотока при созревании капилляров. Следует подчеркнуть, что разработанная модель является одной из немногих существующих моделей роста опухоли, которые одновременно учитывают два основных питательных вещества. Кроме того, она учитывает различия в проницаемости нормальных капилляров и опухолевых ангиогенных капилляров и предоставляет возможность для моделирования роста компактной опухоли, причем эти особенности также довольно редко обнаруживаются в опубликованных моделях опухолей, тогда как все указанные свойства необходимы для демонстрации рассматриваемого эффекта. В рамках данного исследования также было изучено влияние вариации параметров модели (анализ чувствительности) на возникновение окна снижения гипоксии после начала антиангиогенной терапии. Было показано, что динамика кислорода во время окна снижения гипоксии чувствительна к вариации скорости нормализации сосудов v_{mat} , разрушения сосудов внутри опухоли l, скорости ангиангиогенеза R и потреблению кислорода $q_{O2,n2}$. При этом, по крайней мере в рассмотренной области, вариация таких параметров, как скорость перехода опухолевых клеток от пролиферации в состояние покоя k_1 и отношение потребления кислорода покоящимися клетками в отсутствие глюкозы и при ее нормальном уровне λ , не влияет на обнаруженный эффект.

Аккуратный учет в модели изменения кровотока из-за созревания капилляров при ААТ должен усилить проявление рассматриваемого явления. Однако это потребует более детального рассмотрения влияния внутритканевого давления (доли интерстициальной жидкости) на реологию микроциркуляторной сети внутри и около опухоли при ААТ. Как уже отмечалось ранее (в разделе 1.1) результирующее действие антиангиогенной терапии на кровоток определяется сложным взаимодействием множества факторов, рассмотрение которых разумно провести с помощью детальной модели микроциркуляторной сети. Именно это исследование и планируется сделать в наступающем 2018-м году в рамках данного проекта с помощью разработанной в этом году модели.

В случае комбинированной радиотерапии предварительные результаты исследования указывают, что даже в случае отсутствия данных об увеличении перфузии крови через опухоль необходимо максимально интенсивно ее облучать через 1-2 дня после первого введения антиангиогенного препарата. Причем длительность такой терапии не должна превышать 5-7 дней.

Литература

- Jain R.K. Normalization of tumor vasculature: an emerging concept in antiangiogenic therapy // Science. - 2005. - Vol. 307, no. 5706. - Pp. 58-62.
- [2] Kuznetsov M.B., Gubernov V.V., Kolobov A.V. Influence of interstitial fluid dynamics on growth and therapy of angiogenic tumor. Analysis by mathematical model // Biophysics. - 2017. - Vol. 62, no. 1.
 - Pp. 129-137.
- [3] Batchelor T.T., Gerstner E.R., Emblem K.E. et al. Improved tumor oxygenation and survival in glioblastoma patients who show increased blood perfusion after cediranib and chemoradiation // Proceedings of the National Academy of Sciences. - 2013. - Vol. 110, no. 47. - Pp. 19059-19064.
- [4] Holash J.M., Maisonpierre P.C., Compton D. et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF // Science. - 1999. - Vol. 284, no. 5422. - Pp. 1994-1998.
- [5] Araujo R.P., McElwain D.L. New insights into vascular collapse and growth dynamics in solid tumors // Journal of Theoretical Biology. - 2004. - Vol. 228, no. 3. - Pp. 335-346.
- [6] Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer // cell. 2000. Vol. 100, no. 1. Pp. 57-70.
- [7] Fukumura D., Jain R.K. Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization // Microvascular research. - 2007. - Vol. 74, no. 2. - Pp. 72-84.
- [8] Maeda H., Wu J., Sawa T. et al. Tumor vascular permeability and the EPR effect in macromolecular therapeutics: a review // Journal of controlled release. - 2000. - Vol. 65, no. 1. - Pp. 271-284.
- [9] Ferrara N., Gerber H.-P., LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors // Nature medicine. 2003. Vol. 9, no. 6. Pp. 669–676.
- [10] Senger D.R., Water L., Brown L.F. et al. Vascular permeability factor (VPF, VEGF) in tumor biology // Cancer and Metastasis Reviews. — 1993. — Vol. 12, no. 3. — Pp. 303–324.
- [11] Fu B., Shen S. Structural mechanisms of acute VEGF effect on microvessel permeability // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. - 2003. - Vol. 284, no. 6. - Pp. H2124-H2135.
- [12] Yuan F., Chen Y., Dellian M. et al. Time-dependent vascular regression and permeability changes in established human tumor xenografts induced by an anti-vascular endothelial growth factor/vascular

permeability factor antibody // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 1996. — Vol. 93, no. 25. — Pp. 14765–14770.

- [13] Gee M.S., Procopio W.N., Makonnen S. et al. Tumor vessel development and maturation impose limits on the effectiveness of anti-vascular therapy // The American journal of pathology. - 2003. - Vol. 162, no. 1. - Pp. 183-193.
- [14] Dings R., Loren M., Heun H. et al. Scheduling of radiation with angiogenesis inhibitors anginex and Avastin improves therapeutic outcome via vessel normalization // Clinical Cancer Research. - 2007. --Vol. 13, no. 11. - Pp. 3395-3402.
- [15] Ansiaux R., Baudelet C., Jordan B. et al. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment // Clinical Cancer Research. - 2005. - Vol. 11, no. 2. - Pp. 743-750.
- [16] Milosevic M., Fyles A., Hill R. The relationship between elevated interstitial fluid pressure and blood flow in tumors: a bioengineering analysis // International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. - 1999. - Vol. 43, no. 5. - Pp. 1111-1123.
- [17] Sorensen A., Emblem K., Polaskova P. et al. Increased survival of glioblastoma patients who respond to antiangiogenic therapy with elevated blood perfusion // Cancer research. 2012. Vol. 72, no. 2. Pp. 402-407.
- [18] Curtarello M., Zulato E., Nardo G. et al. VEGF-targeted therapy stably modulates the glycolytic phenotype of tumor cells // Cancer research. - 2015. - Vol. 75, no. 1. - Pp. 120-133.
- [19] Levick J.R. An introduction to cardiovascular physiology. Butterworth-Heinemann, 2013.
- [20] Hawighorst T., Skobe M., Streit M. et al. Activation of the tie2 receptor by angiopoietin-1 enhances tumor vessel maturation and impairs squamous cell carcinoma growth // The American journal of pathology. - 2002. - Vol. 160, no. 4. - Pp. 1381-1392.
- [21] Boris J.P., Book D.L. Flux-corrected transport. I. SHASTA, a fluid transport algorithm that works // Journal of computational physics. - 1973. - Vol. 11, no. 1. - Pp. 38-69.
- [22] Tanigawa N., Matsumura M., Amaya H. et al. Tumor vascularity correlates with the prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma // Cancer. — 1997. — Vol. 79, no. 2. — Pp. 220–225.

2. Моделирование предоперационной комбинированной химиотерапии опухоли, использующей антиангиогенные препараты

Разработка и численное исследование модели предоперационной (неодьювантной) комбинированной химиотерапии опухоли, использующей антиангиогенные препараты, с учетом динамики интерстициальной жидкости. Исследование зависимости противоопухолевой эффективности данного вида терапии (уменьшение размера опухоли) от описания и параметров оттока интерстициальной жидкости через лимфатическую систему.

2.1 Введение

Предсуществующая сосудистая система ограничивает скорость роста опухоли, главным образом из-за того, что опухолевые клетки требуют гораздо большего притока питательных веществ, чем нормальные клетки. Это ограничение преодолевается с помощью опухолевого ангиогенеза или неоваскуляризации, вызываемой опухолевыми проангиогенными факторами, из которых наиболее важным является фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Антиангиогенная терапия (AAT) была предложена в 1971 году Дж. Фолкманом [1]. Первый антиангиогенный препарат бевацизумаб, который необратимо связывается с VEGF, был одобрен для медицинского применения в 2004 году и широко используется в настоящее время.

Из-за чрезмерного производства проангиогенных факторов опухолями, их новообразованная капиллярная система хаотична, сами капилляры расширены, извилисты, а их стенки очень проницаемы [2]. AAT бевацизумабом не только предотвращает образование новых капилляров, но также приводит к созреванию капилляров, т.е. приводит их к более физиологически нормальному состоянию с нормализованной проницаемостью стенок, что ограничивает поступление питательных веществ к опухоли и, таким образом, приводит к замедлению ее роста. По сравнению с традиционными радио- и химиотерапией (XT) AAT обладает умеренными побочными эффектами, но сама по себе не может полностью уничтожить опухоль и поэтому имеет ограниченную эффективность, что было многократно показано в клинике [3]. В настоящее время почти все одобренные схемы назначения препаратов, которые включают бевацизумаб, комбинируют его с различными химиотерапевтическими агентами [4], целью которых является прямое убийство активно делящихся клеток, что, однако, связано со значительными побочными эффектами. Два различных типа препаратов, используемых одновременно, неизбежно взаимодействуют друг с другом. Следует отметить, что ААТ часто в конечном итоге приводит к уменьшению притока химиотерапевтического лекарственного средства в опухоль, что наблюдалось экспериментально [5, 6]. Поэтому большой проблемой, связанной с использованием XT в сочетании с антиангиогенными препаратами, является оптимальное планирование приема лекарств для максимизации противоопухолевого эффекта и минимизации побочных эффектов. Сейчас это тема активно исследуется, и математическое моделирование может облегчить ее изучение.

Однако в отличие от клинической практики, математическое моделирование комбинированных ХТ и ААТ началось совсем недавно [7, 8]. Эффект антиангиогенных препаратов в существующих моделях описывается только феноменологически. Более того, все работы такого типа не учитывают пространственную структуру опухоли, что указывает на то, что они пригодны только для моделирования послеоперационной (адъювантной) терапии. Тем не менее, есть много работ, которые моделируют по отдельности классическую XT [9–11] и ААТ с бевацизумабом, учитывая его фармакокинетику в крови и ткани [12, 13]. Пожалуй, самым главным недостатком практически всех пространственнораспределенных моделей терапии опухоли является то, что они не способны описывать уменьшение ее объема в результате успешного противоопухолевого действия. Для того, чтобы это стало возможным, необходимо учитывать в модели не только некротизацию клеток опухоли в результате терапии, но и механизмы устранения самого некроза. Некроз в меньшей части состоит из остатков клеток и по большей части из жидкости, высвободившейся из них же. Таким образом, учет в модели динамики интерстициальной жидкости (ИЖ) в ткани, в особенности ее отток из центра опухоли и выведение из ткани через лимфатическую систему, должен позволить описать уменьшение размера опухоли, которое наблюдается в частности при предоперационной (неоадьювантной) терапии. Это в свою очередь должно позволить сравнить эффективности цитотоксической монохимиотерапии и ее комбинированной версии, использующей антиангиогенные препараты, и в конечном итоге даст возможность провести поиск более действенных протоколов последней.

2.2 Модель

2.2.1 Уравнения

На Рис. 2.1 изображена блок-схема исследуемой модели. Мы рассматриваем опухоль как гетерогенную колонию злокачественных клеток, используя переменные нормализованной плотности пролиферирующих клеток, $n_1(r,t)$, где r и t – пространственная и временная координаты, и покоящихся клеток, $n_2(r,t)$, которые способны мигрировать в ткани в соответствии с широко принятым принципом дихотомии миграции/пролиферации опухолевых клеток [14]. Клетки могут изменять свое состояние в зависимости от концентрации глюкозы S(r,t), которая выбрана в качестве ключевого метаболита. Ткань, в которой растет опухоль, состоит из нормальных клеток с плотностью h(r,t). В результате



Рис. 2.1: Блок-схема модели опухолевого роста и комбинированной химиотерапии с бевацизумабом: n_1 и n_2 – пролиферирующие и мигрирующие опухолевые клетки соответственно, h – нормальные клетки, m – клеточные остатки, IF – интерстициальная жидкость, S – глюкоза, VEGF – фактор роста эндотелия сосудов, EC и FC – предсуществующая и ангиогенная микроциркуляторная сеть соответственно, A – бевацизумаб, T^f и T^b – свободная и связанная с белками крови формы цисплатина соответственно. Зеленые стрелки указывают на стимулирующие связи, красные стрелки указывают на ингибирующие связи, белые стрелки обозначают клеточные переходы.

гибели опухолевых и нормальных клеток из-за XT или отсутствия глюкозы образуется некроз, который состоит из остатков клеток с плотностью m(r,t) и интерстициальной жидкости (ИЖ) IF(r,t). В отсутствие опухоли ткань содержит нормальную капиллярную сеть, объемная плотность ее поверхности равна EC(r,t). В результате опухолевого ангиогенеза она расширяется ангиогенными капиллярами FC(r,t). Модель также учитывает концентрации VEGF V(r,t), бевацизумаба A(r,t) и цитотоксического препарата. Для рассмотрения последнего мы используем параметры цисплатина, который является одним из химиотерапевтических агентов, который часто используется в комбинации с бевацизумабом [4]. Поскольку он обладает высоким сродством к белкам плазмы, мы учитываем две формы цисплатина в модели, используя переменные концентраций его свободной и связанной с белками форм, $T^f(r,t)$ и $T^b(r,t)$, соответственно.

Уравнения, описывающие плотность популяций клеток и долю некроза, выглядят следующим образом:

$$\frac{\partial n_1}{\partial t} = \underbrace{\widehat{Bn_1}}_{P_1(S)n_1 + P_2(S)n_2} \underbrace{-k_T T_n T n_1}_{F_n T n_1} - \nabla(\mathbf{In_1}),$$

$$\frac{\partial n_2}{\partial t} = \underbrace{\widehat{P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2}}_{P_1(S)n_1 - P_2(S)n_2} \underbrace{-d_n(S)n_2}_{-\nabla(\mathbf{In_2})} \underbrace{-\nabla(\mathbf{In_2})}_{P_n \Delta n_2},$$

$$\frac{\partial h}{\partial t} = \underbrace{-d_h(S)h}_{O_h} - \nabla(\mathbf{Ih}),$$

$$\frac{\partial IF}{\partial t} = \underbrace{\widehat{\beta(d_n(S)n_2 + d_h(S)h + k_T T_n T n_1)}_{P_1(F_n F C} - V_{d_n}(IF - IF_{min}) \frac{h}{h + h^*}},$$

$$\underbrace{+P_{IF,EC}EC + P_{IF,FC}FC}_{P_1(F_n F C} IF(IF_{ic} - IF)} - \nabla(\mathbf{I} \cdot IF),$$

$$\frac{\partial m}{\partial t} = \underbrace{[1 - \beta](d_n(S)n_2 + d_h(S)h + k_T T_n T n_1)}_{P_1(F_n F C} - \nabla(\mathbf{I} \cdot IF),$$
(2.1)

 $\textit{ede } n_1 + n_2 + IF + m + h = 1,$

$$\nabla \mathbf{I} = Bn_1 + [P_{IF,EC}EC + P_{IF,FC}FC](IF_{ic} - IF)$$

- $v_{dr}(IF - IF_{min})\frac{h}{h+h^*} + D_n\Delta n_2,$
 $P_1(S) = k_1 exp(-k_2S),$
 $P_2(S) = \frac{1}{2}k_3(1 - \tanh[\epsilon_{tr}(S_{tr} - S)]),$
 $d_i(S) = \frac{1}{2}d_i^{max}(1 + \tanh[\epsilon_d(S_d - S)]), i = n, h.$

Физический смысл параметров и их значения, используемые в этой работе, описаны в разделе 2.2.2. Виды функций переходов из одного состояния в другое $P_1(S)$ и $P_2(S)$ подробно описаны в нашей предыдущей работе [13]. Мы рассматриваем воздействие химиотерапевтического агента только на пролиферирующие клетки. Описание динамики ИЖ аналогично используемому в предыдущей статье, выполненной в рамках данного гранта [15]. ИЖ образуется из погибших клеток, также она поступает в ткань из кровеносной сети. Скорость ее притока зависит от типа сосудов: поступление через нормальные капилляры P(IF, EC) в разы ниже, чем через ангиогенные P(IF, FC) [16]. В модели предполагается, что активный отток ИЖ происходит только через лимфатическую систему, при этом всасывание ИЖ на венозном конце капиллярной сети учитывается в интегральном члене ее притока через кровеносную систему. Плотность лимфатической системы мы считаем связанной с долей нормальной ткани. В модели используется диффузионное приближение для описания транспорта ИЖ в ткани. При этом параметр D_m , определяющий скорость транспорта интерстициальной жидкости, и параметр $v_d r$, определяющий ее отток из ткани, мы варьируем в широком диапазоне.

Мы рассматриваем несжимаемую плотную ткань, в которой пространственное распределение компонентов зависит от их локальной кинетики – например, при делении клетки вытесняют окружающие ткани, обеспечивая увеличение размера опухоли. Для учета этих эффектов вводится конвективное поле скоростей **I**(*r*,*t*), вывод которого аналогичен сделанному в [17].

Как уже упоминалось, модель использует две переменные для описания капиллярной сети, а именно ее нормальных и ангиогенных капилляров, причем последние имеют значительно более высокую проницаемость стенок. С ростом опухоли микроциркуляторная сеть локально разрушается под влиянием повышенного локального давления из-за пролиферации и миграции клеток [18], а также различных химических факторов [19], которые учтены в неявном виде тем, что скорость разрушения не равна нулю внутри некроза, но ниже, чем в присутствии опухолевых клеток. При достаточном количестве VEGF происходит образование новых ангиогенных капилляров наряду с "дематурацией" ранее существовавших, которая введена в модель, чтобы отразить увеличение проницаемости стенок капилляров под действием VEGF и описывается переходом из EC в FC. При небольших концентрациях VEGF происходит созревание и обратный переход. Следует отметить, что скорость ангиогенеза снижается в присутствии цисплатина, который также убивает делящиеся эндотелиальные клетки. Для учета возврата микроциркуляторной сети к постоянной физиологически разумной плотности введен отдельный член, который играет роль, когда опухолевый ангиогенез прекращается в результате терапевтического вмешательства. Все капилляры движутся вместе с конвективными потоками, но медленнее, чем клетки, из-за связности микропиркуляторной сети. Способность анигиогенных капилляров прорастать в ткань учтена с помощью диффузионного члена.

Уравнения, описывающие динамику капиллярной сети, выглядят следующим образом:

$$\frac{\partial EC}{\partial t} = \overbrace{-[l(n_1 + n_2) + l_m m]EC}^{\text{paspymenne}} + \overbrace{V = matrix}^{\text{cospeBanne}} FC - \overbrace{V = Matrix}^{\text{gematypaquas}} EC$$

$$\xrightarrow{\text{нормализация плотности}}_{-\mu(EC + FC - 1)EC \cdot \Theta(EC + FC - 1) - \nabla(\gamma \mathbf{I} \cdot EC),}^{\text{конвекция}}$$

$$\frac{\partial FC}{\partial t} = \overbrace{Re^{-k_T^A T} \frac{V}{V + V^*}(EC + FC)[1 - \frac{(EC + FC)}{C_{max}}]}^{\text{соspeBanne}}$$

$$\xrightarrow{\text{gematypaquas}}_{-[l(n_1 + n_2) + l_m m]FC} - \overbrace{V = matrix}^{\text{соspeBanne}} FC + \overbrace{V = V^*}^{\text{gematypaquas}} EC$$

$$\xrightarrow{\text{нормализация плотности}}_{-\mu(EC + FC - 1)EC \cdot \Theta(EC + FC - 1)}^{\text{конвекция}}$$

$$\xrightarrow{\text{соspeBanne}}_{-\mu(EC + FC - 1)EC \cdot \Theta(EC + FC - 1)}^{\text{gematypaquas}}$$

$$\xrightarrow{\text{соspeBanne}}_{-\mu(EC + FC - 1)EC \cdot \Theta(EC + FC - 1)}^{\text{конвекция}}$$

$$\xrightarrow{\text{нормализация плотности}}_{-\mu(EC + FC - 1)EC \cdot \Theta(EC + FC - 1)}^{\text{конвекция}}$$

$$\xrightarrow{\text{конвекция}}_{-\mu(EC + FC - 1)EC \cdot \Theta(EC + FC - 1)}^{\text{конвекция}}$$

Глюкоза поступает в ткань из капиллярной сети, ее приток регулируется процессом диффузии через стенки капилляров [20], при этом в члене притока учтена разница в проницаемости стенок различных капилляров для глюкозы. Уровень глюкозы в крови считается постоянным. Все клетки потребляют глюкозу, при этом уровень потребления пролиферирующих клеток намного выше из-за специфических особенностей опухолевого метаболизма [21]. Глюкоза диффундирует в ткани, ее локальный коэффициент диффузии уменьшается с концентрацией клеток [22], или, что то же самое с точки зрения этой модели, увеличивается с концентрацией некроза. Поскольку известно, что коэффициент диффузии всех веществ увеличивается в некрозе, на чем в частности основан принцип работы диффузионной MPT [23], мы вводим зависимость коэффициента диффузии от доли некроза для всех веществ в модели, используя простейший линейный вид соответствующей функции:

$$D_i(IF) = D_i^0(1 + \alpha \cdot IF), i = S, V, A, T^f, T^b$$

Таким образом, изменение концентрации глюкозы определяется уравнением:

$$\frac{\partial S}{\partial t} = \underbrace{[P_{S,EC}EC + P_{S,FC}FC](S_{bl} - S)}_{\text{потребление}} \qquad (2.3)$$

$$\underbrace{-[q_{n1}n_1 + q_{n2}n_2 + q_hh]}_{S + S^*} \underbrace{S}_{FD_S(IF)\Delta S}.$$

Проангиогенный фактор VEGF производится злокачественными клетками. Так как метаболический стресс значительно усиливает его производство [24], учитывается его секреция только покоящимися клетками. Также мы учитываем интернализацию VEGF эндотелиальными клетками, его диффузию в ткани, деградацию его молекул и отток из ткани, причем последнее включено в модель в явном виде в предположении, что концентрация VEGF в крови эффективно равна нулю.

Бевацизумаб вводится внутривенно, что отражено в обыкновенном дифференциальном уравнении для его концентрации в крови. Оно состоит из члена, описывающего его введение, из-за которого концентрация бевацизумаба в крови резко увеличивается в момент его инъекции, и члене его выведения из крови. Бевацизумаб поступает из крови в ткань, где он диффундирует и необратимо связывается с VEGF. Различие в проницаемости стенок различных капилляров является значимым для бевацизумаба, так как его размер сопоставим с размерами пор нормальных капилляров тела. Поскольку бевацизумаб является макромолекулой, разработанной специально для ингибирования VEGF, он практически не взаимодействует с элементами ткани.

$$\frac{\partial V}{\partial t} = \stackrel{\text{производство}}{pn_2} \stackrel{\text{интернализация}}{-\omega V(EC + FC)} \stackrel{\text{отток}}{-[P_{V,EC}EC + P_{V,FC}FC]V}$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} \stackrel{\text{связывание с VEGF}}{-(k_A A_n)AV + D_V(IF)\Delta V},$$

$$\frac{\partial A}{\partial t} = \stackrel{\text{приток}}{[P_{A,EC}EC + P_{A,FC}FC](A_{bl} - A)}$$

$$\frac{\partial A_{bl}}{-(k_A V_n)AV} \stackrel{\text{диффузия}}{+D_A(IF)\Delta A},$$

$$\frac{\partial A_{bl}}{\partial t} = \stackrel{\text{введение}}{F_A^{iv}} \stackrel{\text{диффузия}}{-d_A A_{bl}}.$$
(2.4)

Цисплатин поступает в кровеносную систему путем внутривенного введения, что также отражается в модели резким увеличением его концентрации. Цисплатин активно связывается с белками крови и, как результат, существует в крови и в ткани в двух формах – в виде свободных малых молекул активного лекарственного средства (концентрация которых в ткани обозначается как T^f) и крупного неактивного комплекса цисплатина, связанного с белком (концентрация в ткани обозначена как T^b). Обе формы препарата поступают из крови в ткань, где препарат диффундирует и продолжают переходить из одной формы в другую. Скорость связывания с белком должна зависеть от концентрации белков, которая обычно намного выше в крови, чем в нормальной ткани. Однако, поскольку мы рассматриваем опухолевую ткань, ко времени терапии белки крови должны накопиться внутри нее до уровня, сравнимого с уровнем в крови вследствие повышенной проницаемости стенок ангиогенных капилляров и нарушенного оттока межклеточной жидкости через лимфатическую систему, поэтому мы берем коэффициент связывания цисплатина с белками крови внутри ткани равным соответствующему коффициенту для крови. Мы пренебрегаем выводом из крови связанного с белком препарата, а также его связыванием с тканевыми элементами как очень малыми по сравнению с этими параметрами для свободного препарата.

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tf}EC + P_{FC,Tf}FC\right]\left(T_{bl}^{f} - T^{f}\right)}_{Hecneque \phi u veckoe c ba3bibahue} \underbrace{qu \phi \phi y_{3us}}_{HD_{Tf}(IF)\Delta T^{f}},$$

$$\frac{\partial T^{b}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Hecneque c benkamu} \underbrace{qu \phi \phi y_{3us}}_{Heon},$$

$$\frac{\partial T^{b}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{du \phi \phi y_{3us}}{(2.5)},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{du \phi \phi y_{3us}}{(2.5)},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{du \phi \phi y_{3us}}{(2.5)},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{du \phi \phi y_{3us}}{(2.5)},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{du \phi \phi y_{3us}}{(2.5)},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{du \phi \phi y_{3us}}{(2.5)},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{du \phi \phi y_{3us}}{(2.5)},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{du \phi \phi y_{3us}}{(2.5)},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{du \phi \phi y_{3us}}{(2.5)},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]\left(T_{bl}^{b} - T^{b}\right)}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}FC\right]}_{Heoneque c benkamu},$$

$$\frac{\partial T^{f}}{\partial t} = \underbrace{\left[P_{EC,Tb}EC + P_{EC,Tb}$$

$$\frac{\partial T_{bl}^{f}}{\partial t} = \overbrace{F_{T}^{iv}}^{T} \overbrace{-k_{on}T_{bl}^{f} + k_{off}T_{bl}^{b}}^{T} \overbrace{-d_{T,bl}T_{bl}^{f}}^{T}$$

$$\frac{\partial T_{bl}^{b}}{\partial t} = \overbrace{k_{on}T_{bl}^{f} - k_{off}T_{bl}^{b}}^{B3aHMOGEЙCTBHE C 6EJKAMH}$$

2.2.2 Параметры

Модель содержит несколько десятков параметров, которые взяты из различных экспериментов, где это возможно, или оцениваются с целью соответствия известным особенностям роста опухоли. Базовый набор параметров представлен в таблице 2.1, где для получения их модельных значений используются следующие параметры нормализации: $t_n = 1$ ч для времени, $L_n = 10^{-2}$ см для длины, $S_n = 1$ мМ для концентрации глюкозы. Параметры нормализации для VEGF, бевацизумаба и цисплатина используются в соответствующих членах, описывающих действия терапий, и выбираются равными $V_n = 10^{-11}$ моль/мл, $A_n = 1.6 \cdot 10^{-9}$ моль/мл, $T_n = 5 \cdot 10^{-8}$ моль/мл, последние два значения оценены как концентрации соответствующих лекарственных средств в крови у среднего человека сразу после их введения. Максимальная плотность опухолевых клеток равна $3 \cdot 10^8$ клеток/мл и взята из [25]. Нормальная плотность поверхночти капилляров принята равной $EC_n = 100$ см²/см³ на основе усредненного значения для человеческой мышцы [20].

В оценках скорости пролиферации опухолевых клеток и скорости потребления глюкозы пролиферирующими клетками мы полагаемся на соответствующие значения, полученные на начальном этапе роста опухолевых сфероидов в суспензии, но мы предполагаем, что эти значения должны пропорционально

Параметр	Описание	Значение	В модели	Оценено из
	Клетки опухоли:			
B	скорость деления	$0.02 \ {\rm y}^{-1}$	0.02	[25]
k_1	максимальная скорость перехода	$0.4 \mathrm{y}^{-1}$	0.4	[26]
	в состояние покоя			
k_2	чувствительность к переходу	$19.8 \left(\frac{M\Gamma}{M\pi}\right)^{-1}$	3.6	[26]
	в состояние покоя к глюкозе			
k_3	максимальная скорость перехода	$0.16 \ \mathrm{y}^{-1}$	0.4	[13]
	в пролиферативное состояние			
ϵ_{tr}	чувствительность к переходу	1.8	1.8	[13]
	в пролиферативное состояние к глюкозе			
S_{tr}	пороговая концентрация глюкозы	1.7 мМ	1.7	[13]
	для перехода в пролиферативное состояние			
k_T	чувствительность к цисплатину	$3 \cdot 10^9$	$3 \cdot 10^9$	см. текст
d_n^{max}	максимальная скорость гибели	$0.0001 \mathrm{y}^{-1}$	0.0001	[27]
ϵ_d	чувствительность скорости гибели к глюкозе	5	5	см. текст
$\overline{S_d}$	пороговая концентрация глюкозы для гибели		0.55	см. текст
D	коэффициент миграции	10^{-12} cm ²	$3.6.10^{-5}$	CM TOKCT
D_n	Коэффицистт миграции	c c	5.0 * 10	CM. ICKCI
d^{max}		0.005 m^{-1}	0.005	[97]
u_h		0.005 4	0.005	
Q	интерстициальная жидкость:	0.8	0.9	
p D	доля в погиоших клетках	0.8	0.0	см. текст
$P_{IF,EC}$	коэффициент притока	1.1 · 10	$1.1 \cdot 10$	CM. 2.2.3
D	через нормальные капилляры	F F 10-4	F F 10-4	
$P_{IF,FC}$	коэффициент притока через ангиогенные капилляры	$5.5 \cdot 10$	$5.5 \cdot 10$	CM. 2.2.3
	через ангиогенные капилляры	0.5	0 5	
IF_{ic}	параметр притока	0.5	0.5	см. текст
IF_{min}	минимальная доля в ткани	0.15	0.15	см. текст
v_{dr}	скорость оттока	10 5	10 5	см. 2.3
h^*	константа Михаэлиса для оттока	0.4	0.4	см. текст
D_{IF}	коэффициент диффузии	10^{-2}	10^{-2}	см. 2.3
	Капилляры:			
l	скорость разрушения в живой области	$1.7 \cdot 10^{-10} \left(\frac{\kappa \pi e \tau o \kappa}{M m}\right)^{-1} c^{-1}$	0.05	см. текст
l_m	скорость разрушения в некрозе	$5.1 \cdot 10^{-10} \left(\frac{\kappa \pi e \tau o \kappa}{M m}\right)^{-1} c^{-1}$	0.15	см. текст
v_{mat}	скорость созревания	$0.05 \mathrm{y}^{-1}$	0.05	см. текст
V^*	константа Михаэлиса для ангиогенеза	10 ⁻¹⁴ моль	0.001	см. текст
v_{dem}	скорость дематурации	$0.05 \mathrm{y}^{-1}$	0.05	см. текст
μ	скорость нормализации плотности	$10^{-5} (\frac{cM^2}{3})^{-1} c^{-1}$	0.001	см. текст
γ	эластичность сети	0.75	0.75	см. текст
$\stackrel{'}{R}$	максимальная скорость ангиогенеза	$0.005 \ \mathrm{y}^{-1}$	0.005	см. текст
C		$500 \frac{\mathrm{cm}^2}{\mathrm{cm}^2}$	5	CM TOKOT
b_{max}^{A}		0.25 ± 10^{-8} NoT /NT	J 10	CM. TEKCI
h_T	чувствительность ангиогенеза к цисплатину	$0.55 \times 10^{-11} \text{ моль/мл}$	10	CM. TEKCT
D_{FC}	коэффициент миграции	$10^{-11} \frac{\mathrm{cm}}{\mathrm{c}}$	0.00036	см. текст
	<u>VEGF:</u>	1		
p	скорость производства	0.4 фг	0.2	[28]
ω	скорость интернализации	$2.8 \cdot 10^{-4} c^{-1}$	1	[29]
$P_{EC,V}$	проницаемость непрерывных капилляров	$6.4 \cdot 10^{-8} \frac{\text{cm}}{\text{c}}$	0.023	[20]
$P_{FC,V}$	проницаемость ангиогенных капилляров	$7.8 \cdot 10^{-7} \frac{\text{cm}}{\text{c}}$	0.28	[20]
d_V	скорость разрушения	$0.01 \ \mathrm{y}^{-1}$	0.01	[30]
k_A	константа связывания с бевацизумабом	$5.3 \cdot 10^5 \mathrm{M}^{-1} \mathrm{c}^{-1}$	$1.9 \cdot 10^{12}$	[31]
D_V^0	коэффициент диффузии	$5.9 \cdot 10^{-7} \mathrm{cm^2}$	21.2	[30]
v	Бевацизумаб:	c		[]
PECA	<u>—,,</u> проницаемость непрерывных капилляров	$1.6 \cdot 10^{-9}$ cm	$6 \cdot 10^{-4}$	[20]
P_{DGA}	проницаемость ангиогенных капилляров	$1.0 \cdot 10^{-7} \stackrel{c}{\underline{c}M}$	0 044	[20]
D^0		1.2 10 c	14.2	[20]
D_A	коэффициент диффузии	$4 \cdot 10$ — -1	14.0	см. текст [4]
a_A	скорость выведения из крови	0.035 день	0.0014	[4]
D	цисплатин:	0 10-6 CM	0	
$P_{EC,Tf}$	проницаемость непрерывных капилляров	$8 \cdot 10^{-6} \frac{c_{\text{M}}}{c^{\text{c}}}$	3	[20]
$P_{FC,Tf}$	проницаемость ангиогенных капилляров	$2.2 \cdot 10^{-5}$	7.9	[20]
k_{on}	скорость связывания с белками	0.46	0.46	[32]
k_{off}	скорость распада комплекса с белками	0.04	0.04	[32]
d_T	скорость неспецифичного связывания	3	3	см. текст
	с тканевыми элементами			
D_T^0	коэффициент диффузии	$2.1 \cdot 10^{-6} \frac{cM^2}{2}$	77.2	см. текст
$d_{T,bl}$	скорость выведения из крови	$0.13 \ { m y}^{-1}$ °	0.13	[33]
± ,00	Связанная форма писплатина:		-	LJ
P_{ECTb}	проницаемость непрерывных капилляров	$2.8 \cdot 10^{-8}$ ^{CM}	0.01	[20]
$P_{EC,Tb}$	проницаемость ангиогенных капилляров	$4.5 \cdot 10^{-7} \frac{c}{CM}$	0.16	[20]
$-r_{C,10}$		$10 - 7 \text{ cm}^2$	20.0	
ν_{Tb}	коэффициент диффузии	$0.8 \cdot 10^{-1}$	20.9	см. текст

Таблица 2.1: Параметры модели.

уменьшаться при росте соответствующей опухоли в ткани из-за таких факторов, как механическое давление, повышенная кислотность и производство лактата опухолевыми клетками [34]. Оценка скорости потребления глюкозы покоящимися опухолевыми клетками основывается на наблюдении, сделанном в [26], что она должна быть как минимум в 40 раз ниже, чем скорость потребления глюкозы пролиферирующими клетками соответствующей опухолевой клеточной линии. Значения скоростей гибели нормальных и опухолевых клеток оценены на основе экспериментальных данных о поведении клеток при экстремальной нехватке питательных веществ, при этом параметры чувствительности к концентрации глюкозы выбраны так, что скорость гибели клеток становится значимой только при ее значительном снижении, при этом нормальные клетки более чувствительны к нехватке питательных веществ. Коэффициент миграции опухолевых клеток соответствует неинвазивной опухоли. Значения чувствительности опухолевых клеток к цисплатину и скорости неспецифического связывания цисплатина варьировались в широких пределах в нашей предыдущей работе [35] для исследования относительной эффективности различных схем введения препаратов в различных условиях, здесь мы берем лля этих параметров конкретные значения из физиологически обоснованного лиапазона. Мы полагаем что объем клетки на 80% состоит из жидкости, которая растворяется в ИЖ при ее гибели. Минимальный и начальный уровень ИЖ в ткани находятся в физиологически обусловленных пределах. Мы предполагаем, что скорость оттока ИЖ из ткани зависит от доли нормальных клеток согласно кинетике Михаэлиса-Ментен, при этом скорость оттока падает в два раза при уменьшении доли нормальных клеток вдвое. Параметры микроциркуляторной сети оценены так, чтобы ее модельное поведение адекватно аппроксимировало общие особенности структуры и динамики функциональной опухолевой капиллярной сети [36–38]. Проницаемости капилляров для различных веществ были оценены по уравнению Ренкина, аналогично тому, как это было сделано в [13]. Коффициенты диффузии для бевацизумаба и двух форм цисплатина оценены на основе уже определенных значений для глюкозы и VEGF и радиусов молекул всех используемых веществ. Радиус альбумина используется для оценки параметров связанного с белками цисплатина. Поскольку скорость неспецифичного связывания цисплатина сильно зависит от специфических характеристик пациента, локализации опухоли и ряда других факторов, которые вносят большую часть неопределенности в ее клиническую оценку, мы выбираем этот параметр для вариаций, представленных здесь, наряду с чувствительностью опухолевых клеток к цисплатину.

2.2.3 Численное решение

Система уравнений (2.1)-(2.5) решалась в одномерной области с размером $L = 2 \ cm$. Начальные условия соответствуют нормальной ткани с небольшой колонией опухолевых клеток, расположенной на левой границе, где $n_1(x,0) = max(0,0.25[1-(x/10)^2]), h(x,0) = 1 - n_1(x,0), EC(x,0) = 1$. Первоначальное распределение глюкозы S(x,0) рассчитывается как ее установившаяся концентрация в нормальной ткани. Первоначальное распределение ИЖ однородно, ее плотность равна 0.2, при этом приток ИЖ

в ткань через нормальные капилляры отнормирован таким образом, чтобы это распределение являлось стационарным. Приток ИЖ через ангиогенные капилляры оценен как больший в 5 раз. Другие переменные в начальный момент времени равны нулю. Граничные условия и численные методы, используемые для численного решения задачи, аналогичны описанным в Разделе 1 (по направлению «Оценка эффективности различных видов комбинированной противоопухолевой терапии с учетом динамики интерстициальной жидкости»).

2.3 Результаты

На Рис. 2.2 продемонстрировано распределение модельных переменных во время комбинированной химиотерапии цисплатином с использованием антиангиогенного препарата бевацизумаба. Лекарственные препараты вводятся одновременно – по одной дозе раз в три недели, в общей сложности шесть инъекций, что соответствует применяемому в клинике стандартному протоколу. Рис. 1.2а относится к дню прямо перед началом терапии и, таким образом, показывает структуру свободно растущей опухоли и ее микроокружения, которая адекватно соответствует экспериментальным наблюдениям. Внутри опухоли расположено немного функционирующих капилляров, основная масса опухоли состоит из покоящихся клеток n_2 и некроза, образованного из клеточных остатков m и интерстициальной жидкости IF, при этом рядом с опухолью расположена ангиогенная часть капиллярной сети FC и перитуморальный отек, являющийся следствием увеличения притока ИЖ при ангиогенезе из-за повышенной плотности капилляров, а также повышенной проницаемости стенок ангиогенных капилляров по сравнению с нормальными. По этим же причинам эта область обеспечивает повышенный приток глюкозы S к опухолевым клеткам, при этом пролиферирующие клетки n_1 сосредоточены вблизи границы опухоли. Однако такое близкое расположение делящихся клеток к капиллярам делает их весьма уязвимыми для действия цисплатина, приток которого в ткань также зависит от количества и состояния капилляров. Причем эта зависимость для цисплатина более существенна, чем для глюкозы, так как значительное количество лекарственного средства поступает в ткань в связанном с высокомолекулярными белками виде, для которого соотношение проницаемостей капилляров двух типов намного больше, чем для малых молекул, таких как глюкоза или свободный цисплатин (а именно 16 против примерно 2.5 для обоих).

При первой инъекции цисплатина T (Рис. 2.2b) глубина проникновения глюкозы в опухоль увеличивается в результате гибели пролиферирующих клеток, которые являются ее основными потребителями. Это приводит к активному переходу покоящихся клеток n_2 в пролиферативное состояние, в котором они также погибают под действием химиотерапевтического препарата. Одновременно с этим вследствие инъекции бевацизумаба уже на первый день после начала терапии свободный VEGF практически исчезает из ткани, что приводит к остановке ангиогенеза и последующему созреванию капилляров, отраженному в модели как переход из FC в EC, а также к нормализации плотности капилляров,



РИС. 2.2: Распределение пролиферирующих клеток опухоли n_1 , всех клеток опухоли $n_1 + n_2$, доли опухоли без ИЖ $n_1 + n_2 + m$, доли опухоли с некрозом $n_1 + n_2 + m + IF$ плотности поверхности нормальных капилляров PC, плотности поверхности ангиогенных капилляров PC + AC, концентраций глюкозы G, VEGF V, бевацизумаба A и цислатина T при стандартном наборе параметров в дни: a) 75, b) 76, c) 118, d) 190.

описываемой в модели тенденцией микроциркуляторной сети к возвращению к физиологически обусловленной плотности EC = 1.

Однако не все опухолевые клетки погибают с первой инъекцией цисплатина. Некоторое их количество остается в глубине опухоли, куда не проникает достаточное количество препарата. Часть из этих клеток переходит в пролиферирующее состояние, но так как ангиогенез теперь заблокирован бевацизумабом, то плотность капиллярной сети в целом и структура капилляров постепенно нормализуются, что приводит к ограничению скорости роста опухоли. Делящиеся клетки из-за последующих инъекций цисплатина гибнут во все более глубоких (центральных) областях опухоли. На Рис. 2.2с, который соответствует дню 3-ей инъекции препаратов, видно, что вместе с уменьшением плотности капиллярной сети происходит существенное уменьшение доли интерстициальной жидкости в перитуморальной области. Таким образом, модель воспроизводит экспериментально наблюдаемое уменьшение отека при антиангиогенной терапии бевацизумабом. Кроме того, включение терапии бевацизумабом также приводит и к уменьшению размера самой опухоли. После каждой инъекции цисплатина большинство опухолевых клеток погибают, а оставшиеся осаждаются все глубже внутри опухоли. Однако, даже если внутри некротической массы все еще остается некоторая часть живых клеток, пусть даже незначительная настолько, что она остается незаметной на графиках, как в данном модельном случае (см. Рис. 2.2d), эти клетки обеспечивают медленную ремиссию опухоли, которая, однако, может быть несколько сдержана продолжением введения бевацизумаба по окончанию химиотерапии, что является стандартной клинической практикой [4].

На Рис. 2.3 показаны зависимости количества клеток опухоли и ее радиуса при различных значениях параметров транспорта ИЖ, D_m и v_{dr} . Стоит отметить, что так как приток ИЖ связан с ее оттоком таким образом, чтобы обеспечивать одно и то же стационарное распределение доли интерстициальной жидкости в начальный момент времени, вариации v_{dr} приводят также к вариации коэффициентов притока ИЖ *P*_{IF,EC} и *P*_{IF,FC}. Жирные линии на всех четырех графиках соответствуют модельному расчету при базовом наборе параметров, рассмотренному выше. Из графиков видно, что скорость роста опухоли при ремиссии (если она происходит) значительно ниже, чем при начальном росте опухоли. Это связано с тем, что при ремиссии клетки находятся в глубине опухоли на значительном расстоянии от капилляров, и не имеют возможности стимулировать ангиогенез, а значит доля активно пролиферирующих клеток опухоли значительно меньше, чем на начальной фазе ее роста. Повышение параметров внутритканевого транспорта и оттока ИЖ несколько уменьшает скорость роста ангиогенной опухоли до начала терапии и значительно ускоряет поджимание опухоли при комбинированной терапии, определяемое оттоком ИЖ из нее. Кроме того, повышение параметров внутритканевого транспорта способствует химиотерапии, так как при уменьшении размера опухоли цисплатин способен проникнуть во все более глубокие области опухоли. Особенно примечательным выглядит сценарий с $v_{dr} = 0.1$, при котором практически достигается убийство всех клеток опухоли. При этом наименьший достигнутый радиус опухоли соответствует ситуации, когда в опухоли осталось только минимально допустимое количество ИЖ, и некроз поджался до минимально допустимого объема. Именно существенное сокращение объема первичной опухоли и является целью предоперационной терапии, и в этом смысле разработанная модель выполняет поставленную задачу – позволяет теоретически исследовать эффективность комбинированной химиотерапии, использующей цитотоксический и антиангиогенный препараты.

2.4 Заключение

В рамках данного исследования была разработана и изучена математическая модель роста и предоперационной терапии опухоли, учитывающая динамику интерстициальной жидкости (ИЖ). Особенностью данной модели является то, что она учитывает в некрозе опухоли как ИЖ, так и нерастворимый остаток клеток, который на данном этапе рассматривался инертным. В дальнейшем планируется учесть возможность его утилизации в качестве питательного субстрата клетками опухоли, находящимися в состоянии метаболического стресса (гетерофагия). Учет ИЖ в модели позволил учесть при



Рис. 2.3: Количество клеток опухоли и ее радиус в зависимости от значений параметров, определяющих скорости транспорта интерстициальной жидкости D_m и ее оттока из ткани в кровеносную сеть v_{dr} при комбинированной химиотерапии цисплатином с использованием бевацизумаба, которая начинается, когда опухоль достигает радиуса 1 мм. Значения различных параметров приведены на соответствующих графиках, где верхние/нижние значения соответствуют верхним/нижним графикам, а средние значения, а также значения неизменяемых параметров взяты из основного набора параметров. Все графики, соответствующие расчету с базовым набором параметров, отмечены жирными линиями.

описании транспорта веществ в ткани (диффузии) его изменение, связанное с ограничением свободного пространства клетками. Еще одним важным моментом является то, что в рассматриваемой модели учтен тот факт, что значительная часть цитотоксического препарата поступает в ткань в комплексе с крупными белками крови, такими как альбумин. Молекулярная масса полученного комплекса более чем на два порядка больше молекулярной массы самого цисплатина, а для таких тяжелых молекул проницаемость стенок ангиогенных и нормальных капилляров на практике различается в десятки раз. Это значительно отличает рассматриваемую модель от нашей предыдущей работы [39], где это связывание не учитывалось.

Было проведено исследования эффективности стандартного протокола комбинированной предоперационной терапии в зависимости от двух ключевых параметров: скорости оттока ИЖ через лимфатическую сеть v_{dr} и параметра D_m , определяющего перенос ИЖ в ткани. Характерно, что эффективность терапии растет вместе с ростом обоих этих параметров, причем это касается и размера опухоли и количества живых клеток в ней. Это достаточно логично, так как при уменьшении размера опухоли цитотоксический препарат достигает все более глубоких ее областей и убивает "прячущиеся" там раковые клетки. Результаты получены в ограничении небольшых молекул химиотерапевтического препарата. Для таких лекарств, размер молекул которых меньше, чем размер пор в стенках капилляров, перенос через стенки капилляров происходит посредством процесса диффузии. Для моделирования динамики широко используемых полимер-конъюгированных макромолекулярных препаратов необходимо также учитывать их транскапиллярную конвекцию, что теперь также можно будет сделать, так как динамика интерстициальной жидкости включена в модель. В дальнейшем мы планируем провести поиск и исследование эффективностей новых протоколов введения препаратов при комбинированной терапии, использующей различные цитотоксические и антиангиогенный препараты, аналогично тому, как это было сделано в наших предыдущих работах [35, 39]

Литература

- [1] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // New england journal of medicine. 1971.
 Vol. 285, no. 21. Pp. 1182–1186.
- [2] Bergers G., Benjamin L.E. Tumorigenesis and the angiogenic switch // Nature reviews cancer. 2003.
 Vol. 3, no. 6. Pp. 401-410.
- [3] Ebos J., Kerbel R. Antiangiogenic therapy: impact on invasion, disease progression, and metastasis // Nature reviews Clinical oncology. - 2011. - Vol. 8, no. 4. - Pp. 210-221.
- [4] Genentech Inc. Highlights of Prescribing Information. 2017. URL: https://www.gene.com/ download/pdf/avastin_prescribing.pdf (online; accessed: 2017-07-06).
- [5] Ma J., Pulfer S., Li S. et al. Pharmacodynamic-mediated reduction of temozolomide tumor concentrations by the angiogenesis inhibitor TNP-470 // Cancer research. — 2001. — Vol. 61, no. 14. — Pp. 5491–5498.
- [6] Claes A., Wesseling P., Jeuken J. et al. Antiangiogenic compounds interfere with chemotherapy of brain tumors due to vessel normalization // Molecular cancer therapeutics. - 2008. - Vol. 7, no. 1. -Pp. 71-78.
- [7] Benzekry S., Chapuisat G., Ciccolini J. et al. A new mathematical model for optimizing the combination between antiangiogenic and cytotoxic drugs in oncology // Comptes Rendus Mathematique. - 2012. -Vol. 350, no. 1-2. - Pp. 23-28.
- [8] Grossman R., Brastianos H., Blakeley J. et al. Combination of anti-VEGF therapy and temozolomide in two experimental human glioma models // Journal of neuro-oncology. - 2014. - Vol. 116, no. 1. -Pp. 59-65.
- [9] El-Kareh A. W., Secomb T. W. A theoretical model for intraperitoneal delivery of cisplatin and the effect of hyperthermia on drug penetration distance // Neoplasia. - 2004. - Vol. 6, no. 2. - Pp. 117-127.
- [10] Miyagi Y., Fujiwara K., Kigawa J. et al. 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. — 2005. — Vol. 99, no. 3. — Pp. 591–596.

- [11] Corrie P.G. Cytotoxic chemotherapy: clinical aspects // Medicine. 2008. Vol. 36, no. 1. Pp. 24–28.
- [12] Chen J., Liu B., Yuan J. et al. Atorvastatin reduces vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human non-small cell lung carcinomas (NSCLCs) via inhibition of reactive oxygen species (ROS) production // Molecular oncology. 2012. Vol. 6, no. 1. Pp. 62-72.
- [13] Kolobov A.V., Gubernov V.V., Kuznetsov M.B. The study of antitumor efficacy of bevacizumab antiangiogenic therapy using a mathematical model // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. - 2015. - Vol. 30, no. 5. - Pp. 289-298.
- [14] Giese A., Bjerkvig R., Berens M.E. et al. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment // Journal of clinical oncology. - 2003. - Vol. 21, no. 8. - Pp. 1624-1636.
- [15] Kuznetsov M.B., Gubernov V.V., Kolobov A.V. Influence of interstitial fluid dynamics on growth and therapy of angiogenic tumor. Analysis by mathematical model // Biophysics. - 2017. - Vol. 62, no. 1.
 - Pp. 129-137.
- [16] Pocock T.M., Foster R.R., Bates D.O. Evidence of a role for TRPC channels in VEGF-mediated increased vascular permeability in vivo // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. - 2004. - Vol. 286, no. 3. - Pp. H1015-H1026.
- [17] Kolobov A. V., Polezhaev A.A., Solyanik G.I. The role of cell motility in metastatic cell dominance phenomenon: analysis by a mathematical model // Computational and Mathematical Methods in Medicine.
 2000. Vol. 3, no. 1. Pp. 63–77.
- [18] Brat D.J., Castellano-Sanchez A.A., Hunter S.B. et al. Pseudopalisades in glioblastoma are hypoxic, express extracellular matrix proteases, and are formed by an actively migrating cell population // Cancer research. - 2004. - Vol. 64, no. 3. - Pp. 920-927.
- [19] Holash J.M., Maisonpierre P.C., Compton D. et al. Vessel cooption, regression, and growth in tumors mediated by angiopoietins and VEGF // Science. - 1999. - Vol. 284, no. 5422. - Pp. 1994-1998.
- [20] Levick J. An introduction to cardiovascular physiology. Butterworth-Heinemann, 2013.
- [21] Vander Heiden M., Cantley L., Thompson C.B. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation // science. - 2009. - Vol. 324, no. 5930. - Pp. 1029-1033.
- [22] Suhaimi H., Das D. Glucose diffusivity in cell-seeded tissue engineering scaffolds // Biotechnology letters.
 2016. Vol. 38, no. 1. Pp. 183–190.
- [23] Rock J.P., Scarpace L., Hearshen D. et al. Associations among magnetic resonance spectroscopy, apparent diffusion coefficients, and image-guided histopathology with special attention to radiation necrosis // Neurosurgery. - 2004. - Vol. 54, no. 5. - Pp. 1111-1119.

- [24] Shweiki D., Neeman M., Itin A. et al. Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: implications for tumor angiogenesis // Proceedings of the National Academy of Sciences. 1995. Vol. 92, no. 3. Pp. 768-772.
- [25] Freyer J.P., Sutherland R.M. A reduction in the in situ rates of oxygen and glucose consumption of cells in EMT6/Ro spheroids during growth // Journal of cellular physiology. 1985. Vol. 124, no. 3. Pp. 516-524.
- [26] Pyaskovskaya O.N., Kolesnik D.L., Kolobov A.V. et al. Analysis of growth kinetics and proliferative heterogeneity of lewis lung carcinoma cells growing as unfed culture // Exp. Oncol. — 2008. — Vol. 30, no. 4. — Pp. 269–275.
- [27] Izuishi K., Kato K., Ogura T. et al. Remarkable tolerance of tumor cells to nutrient deprivation: possible new biochemical target for cancer therapy // Cancer Research. - 2000. - Vol. 60, no. 21. - Pp. 6201-6207.
- [28] Kelm J., Sanchez-Bustamante C., Ehler E. et al. VEGF profiling and angiogenesis in human microtissues // Journal of biotechnology. - 2005. - Vol. 118, no. 2. - Pp. 213-229.
- [29] Mac Gabhann F., Popel A. Interactions of VEGF isoforms with VEGFR-1, VEGFR-2, and neuropilin in vivo: a computational model of human skeletal muscle // American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. - 2007. - Vol. 292, no. 1. - Pp. H459-H474.
- [30] Köhn-Luque A., De Back W., Yamaguchi Y. et al. Dynamics of VEGF matrix-retention in vascular network patterning // Physical biology. - 2013. - Vol. 10, no. 6. - P. 066007.
- [31] Papadopoulos N., Martin J., Ruan Q. et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab // Angiogenesis. — 2012. — Vol. 15, no. 2. — Pp. 171–185.
- [32] Zemlickis D., Klein J., Moselhy G. et al. Cisplatin protein binding in pregnancy and the neonatal period // Pediatric Blood & Cancer. - 1994. - Vol. 23, no. 6. - Pp. 476-479.
- [33] Van de Vaart P.J.M., Van der Vange N., Zoetmulder F. et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines // European journal of cancer. — 1998. — Vol. 34, no. 1. — Pp. 148–154.
- [34] Marx E., Mueller-Klieser W., Vaupel P. Lactate-induced inhibition of tumor cell proliferation // International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. - 1988. - Vol. 14, no. 5. - Pp. 947-955.
- [35] Kuznetsov M.B., Kolobov A.V. Optimization of combined antitumor chemotherapy with bevacizumab by means of mathematical modeling (accepted) // BIOMAT 2017. — World Scientific.

- [36] Stamatelos S., Kim E., Pathak A. et al. A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions // Microvascular research. — 2014. — Vol. 91. — Pp. 8–21.
- [37] Dings R., Loren M., Heun H. et al. Scheduling of radiation with angiogenesis inhibitors anginex and Avastin improves therapeutic outcome via vessel normalization // Clinical Cancer Research. - 2007. -Vol. 13, no. 11. - Pp. 3395-3402.
- [38] Dickson P.V., Hamner J.B., Sims T.L. et al. Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy // Clinical cancer research. - 2007. - Vol. 13, no. 13. - Pp. 3942-3950.
- [39] Kuznetsov M.B, Kolobov A.V. Mathematical investigation of antiangiogenic monotherapy effect on heterogeneous tumor progression // Computer Research and Modeling. - 2017. - Vol. 9, no. 3. - Pp. 487-501.

3. Сопряжение микроциркуляторной модели гемодинамики с моделью роста ангиогенной опухоли с учетом динамики интерстициальной жидкости

Разработка и реализация алгоритма сопряжения микроциркуляторной модели гемодинамики с моделью роста ангиогенной опухоли и ее терапии с учетом динамики интерстициальной жидкости.

3.1 Алгоритм генерации структуры капиллярной сети

По данному направлению были продолжены работы по разработке методов генерации сетевой структуры нормальной микроциркуляторной сети и ее изменений при опухолевом ангиогенезе. Восстановление реальной структуры по данным микроКТ [1] является сложной и нереализуемой в практических приложениях задачей. Вместо этого предлагается алгоритм генерации физиологически корректного виртуального прототипа. На свойства искусственно сгенерированной сети накладывается ряд ограничений: связность линейных сегментов, соответствующих капиллярам, соответствие геометрических размеров (используются статистические распределения длин и диаметров капилляров с учетом корреляции между ними) и функциональные свойства (равномерность распределения объемного кровотока в пространстве, заполненном сетью, соответствующей случаю без ангиогенеза). Алгоритм позволяет генерировать виртуальные физиологически корректные сетевые структуры, соответствующие микроциркуляторному руслу однородной ткани объемом до 1 кубического сантиметра. Распределение кровотока рассчитывалось по модели, разработанной на предыдущих этапах. Проведены статистические исследования алгоритма.

Алгоритм генерации здоровой микроциркуляторной сети состоит из двух этапов. На первом этапе генерируются две древовидные структуры. На втором этапе достраиваются капилляры, соединяющие эти деревья между собой. Используется следующий алгоритм:

- 1. Куб делится на ячейки путем равномерного разбиения.
- 2. В каждой ячейке случайно размещаются два узла нулевого уровня и один узел первого уровня, связанные между собой (см. Рис. 3.1).

- 3. Множество ячеек разбивается на пары соседних ячеек. С двумя узлами первого уровня каждой пары соединяется новый узел второго уровня, расположенный вне ячеек. Если количество ячеек нечетное, то один из новых узлов второго уровня соединяется только с одним узлом первого уровня. Процесс повторяется итеративно, пока на новом уровне не остается только один узел.
- 4. Построенные таким образом артериольное и венульное деревья расширяются путем присоединения капиллярных деревьев заданной глубины к каждому узлу нулевого уровня. Свободные узлы каждого артериольного капиллярного дерева соединяются со свободными узлами венульных капиллярных деревьев с помощью дополнительных капилляров.



Рис. 3.1: Алгоритм построения базовой сети сосудов.

Диаметры капилляров устанавливаются в соответствии с экспериментальным распределением в диапазоне от 6 до 10 микрон. Длины капилляров вычисляются по их фактическому расположению в пространстве. Это расстояние изменяется в диапазоне от 0.4 мм до 1 мм. Расстояние между капиллярами 0.1 – 0.2 мм. Ангиогенные капилляры добавляются по аналогичному алгоритму. При этом случайным образом соединяются любые два уже существующих сосудистых элемента (артериолы, венулы, здоровые и уже добавляеные ангиогенные капилляры), отстоящие друг от друга не более, чем на 4 мм. Количество добавляемых ангиогенных капилляров пропорционально значению концентрации VEGF в рассматриваемом объеме, которая вычислялась с помощью модели роста опухоли, аналогичной описанной в Разделе 1 (по направлению «Оценка эффективности различных видов комбинированной противоопухолевой терапии с учетом динамики интерстициальной жидкости»).

3.1.1 Исследование статистических свойств алгоритма генерации структуры капиллярной сети

Алгоритм генерации структуры капиллярной сети основан на использовании случайных величин. В данном разделе проводится анализ влияния этих величин на структурные свойства получаемой сети. Рассматривается область с характерным пространственным размером 1 см³. Данная область заполняется сетью, содержащей 5 · 10⁴, 10⁵, 2 · 10⁵ сосудов. Для каждого количества сосудов рассматривается 50 сетевых структур, сгенерированных с помощью описанного выше алгоритма. Характерное количество сосудов в реальной сети такого размера составляет 2 · 10⁵ – 2.5 · 10⁵.

Пространственная область разбивается на N шаровых слоев. Объемная плотность поверхности сосудов считается как $S_j = \frac{\sum_{i=1}^N S_n}{V_j}$, где S_n – площадь поверхности n-го сосуда, попавшего в i-ый шаровой слой. Среднеквадратичное отклонение Δ_1 по всем N слоям:

$$\Delta_1 S = \sum_{j=1}^L \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\overline{S^j} - S_i^j)^2}{N}} \frac{1}{L}$$
(3.1)

Также считается среднеквадратичное отклонение по генерациям Δ_2 :

$$\Delta_2 S = \sqrt{\frac{\sum_{j=1}^L (\overline{S^j} - \overline{s})^2}{L}},\tag{3.2}$$

где $\overline{S^{j}}$ – среднее значение во всех слоях для j-ой генерации, S_{i} – значение в i-том слое, $\overline{s} = \frac{\sum_{j=1}^{L} \overline{S^{j}}}{L}$ – среднее значение по всем генерациям, N – количество слоев, L – количество генераций. Ниже приведена таблица с результатами расчетов (табл. 3.1). Суммарное допустимое отклонение не превосходит 10%.

ТАБЛИЦА 3.1: Отклонения от равномерного распределения в сферических слоях.

	$\Delta_1 S, \mathrm{cm}^{-1}$	$\Delta_2 S, \mathrm{cm}^{-1}$	$\overline{s}, \operatorname{cm}^{-1}$	$\Delta S, \mathrm{cm}^{-1}$	$\Delta S,\%$
$5 \cdot 10^4$	1.148	0.129	14	1.155	8.25
10^{5}	2.336	0.395	26	2.370	9.11
$2 \cdot 10^5$	3.654	0.666	45	3.714	8.25

Расчеты показали, что для плотности сосудов, близкой к "физиологической", максимальное отклонение, посчитанное по формуле является наименьшим и среднеквадратичное отклонение меньше. Альтернативный способ оценки равномерности распределения сосудов в пространстве — проведение осреднения при помощи равномерной кубической дискретизации области (см. Рис. 3.2).

Пусть i, j, k — номера ячеек по координатам x, y, z. Область разбивалась на 125 кубических ячеек. Ниже приведена таблица для 10 генераций сетей по 50, 100 и 200 тысяч сосудов. В таблице не учитываются пограничные ячейки, в которых из-за особенностей алгоритма заведомо не соблюдается равномерное распределение сосудов. Суммарное допустимое отклонение падает от 10% до 2.5%.

Критерием отбора сетей для дальнейших расчетов служит следующее соотношение:

$$\frac{\max_{i \in [1,N]} (\overline{S^j} - S_i^j)^2 - \min_{i \in [1,N]} (\overline{S^j} - S_i^j)^2}{\overline{S}} \le 0.25.$$
(3.3)


Рис. 3.2: Кубическое разбиение области (двумерный аналог).

ТАБЛИЦА 3.2: Отклонения от равномерного распределения в кубических ячейках.

	$\Delta_1 S, \mathrm{cm}^{-1}$	$\Delta_2 S, \mathrm{cm}^{-1}$	$\overline{s}, \mathrm{cm}^{-1}$	$\Delta S, \mathrm{cm}^{-1}$	$\Delta S, \%$
$5 \cdot 10^4$	0.892	0.521	14	1.413	10
$10 \cdot 10^{4}$	0.902	0.380	26	1.282	4.9
$20 \cdot 10^4$	0.813	0.305	45	1.118	2.5

3.1.2 Численное исследование статистических свойств модели капиллярного кровотока

Для оценки работы математической модели течения крови были проведены статистические исследования. Поскольку значимой характеристикой является равномерная перфузия крови (кровоснабжение органов в естественных условиях) через окружающие ткани, мы оценивали данный параметр. Он считался как $Q_i = \frac{\sum_{i=1}^{N} Q_n}{V_j}$. Здесь Q_i – перфузия соответствующего i-го сферического слоя, V_J – объем соответствующего сферического слоя, Q_n – поток крови через n-ый сосуд, попавший в сферический слой. Аналогично нахождению среднеквадратичного отклонения для плотности сосудов находится среднеквадратичное отклонение для перфузии δ_1 по всем N слоям и среднеквадратичное отклонение по разным генерациям δ_2 :

$$\Delta_1 Q = \sum_{j=1}^L \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\overline{Q^j} - Q_i^j)^2}{N}} \frac{1}{L},$$
(3.4)

$$\Delta_2 Q = \sqrt{\frac{\sum (\overline{Q^j} - \overline{q})^2}{L}},\tag{3.5}$$

где $\overline{Q^j}$ – среднее значение во всех слоях для j-ой генерации, Q_i – значение в i-том слое, $\overline{q} = \frac{\sum_{j=1}^L \overline{Q^j}}{L}$ – среднее значение по всем генерациям, N – количество слоев, L – количество генераций. Результаты

представлены в табл. 3.3. Высокая погрешность при большом количестве сосудов (20%) связана с ограничениями производительности численного метода, используемого для решения нелинейной системы уравнений на микрососудистой сети. Этот вопрос требует дальнейшей проработки.

	$\Delta_1 Q, \mathrm{c}^{-1}$	$\Delta_2 Q, \mathrm{c}^{-1}$	\overline{q}, c^{-1}	$\Delta Q, c^{-1}$	$\Delta Q,\%$
$5 \cdot 10^4$	0.6132	0.0798	4.7	0.6183	13
10^{5}	0.6228	0.1298	4.9	0.6362	13
$2 \cdot 10^5$	0.5769	0.2120	5.1	0.6164	20

ТАБЛИЦА 3.3: Результаты расчетов.

3.2 Интеграция моделей с учетом динамики интерстициальной жидкости

Развивая уже разработанный механизм сопряжения моделей микроциркуляции и роста опухоли, мы включили в него взаимодейтсвие с интерстициальной жидкостью (ИЖ). Это чрезвычайно важно как для правильного описания роста и терапии ангиогенной опухоли, так и для моделирования кровотока в микроциркуляторной сети. Как уже было показано в предыдущем разделе, в процессе роста опухоли вокруг нее образуется отек, что свидетельствует о повышении уровня ИЖ в перитуморальной области, и, что самое главное, именно учет динамики ИЖ позволяет описывать уменьшение размеров (объема, а не числа клеток) опухоли в процессе ее терапии. Алгоритм сопряжения моделей с учетом динамики ИЖ является развитием уже разработанного в 2016 году алгоритма, обладающего следующими основными свойствами:

- каждый капилляр имеет фиксированные координаты в трехмерном пространстве;
- точка отсчета системы координат совпадает с центром опухоли;
- рост опухоли является сферически симметричным.

Обмен данными происходит через постоянный интервал времени, определяемый скоростью трансформации микроциркуляторной сети. Этот интервал выбирается так, что в каждом расчетном слое модели микроциркуляторной сети количество появившихся и уничтоженных за интервал капилляров не больше десяти. Это условие обеспечивает относительно равномерное изменение структуры капиллярной сети, удельного кровотока притока веществ.

Субмодель опухолевой прогрессии предоставляет информацию о количестве и расположении в пространстве новых ангиогенных капилляров NA^+ , которые должны возникнуть в субмодели микроциркуляторной сети, а также о деградировавших предсуществующих и ангиогенных капиллярах NP^- , NA^- , которые должны быть удалены. В отличие от предыдущего алгоритма сопряжения, в данной версии учитывается возникновение новых предсуществующих (нормальных) капилляров в результате процесса созревания ангиогенных, а также обратный процесс дематурации капилляров, когда при высокой концентрации VEGF у нормальных капилляров происходит ослабление связей между клетками и исчезает обкладка из перицитов.Рассмотрение в опухолевой модели динамики ИЖ в ткани позволяет учитывать изменение реологических свойств всех существующих сосудов микроциркуляторной сети в зависимости от доли ИЖ, коррелирующей с внутритканевым давлением. Более подробно вид этой зависимости будет обсужден позднее.

Таким образом, из данных об изменении плотности площади поверхности предсуществующих и ангиогенных капилляров, *PC* и *AC* соответственно, в опухолевой модели получаются данные об изменении числа предсуществующих и ангиогенных капилляров, $NP^{+/-}$, $NA^{+/-}$, в модели микроциркуляции. Каждое переданное значение относится к определенному i-му шаровому слою и j-му временному интервалу модели микроциркуляторной сети. Уравнения выглядят следующим образом:

$$\begin{split} NA_{i,j}^{+/-} &= 4\pi \int_{t_{j-1}}^{t_j} \int_{r_{i-1}}^{r_i} [\frac{RV}{V+V^*} [PC+AC] [1 - \frac{PC+AC}{C_{max}}] - ln_t AC - \frac{v_{mat}V^*}{V+V^*} AC + \frac{v_{dem}V}{V+V^*} PC] r^2 dr dt, \\ NE_{i,j}^{+/-} &= 4\pi \int_{t_{j-1}}^{t_j} \int_{r_{i-1}}^{r_i} [\frac{v_{mat}V^*}{V+V^*} AC - ln_t PC - \frac{v_{dem}V}{V+V^*} PC] r^2 dr dt, \end{split}$$

(3.6)

где *l* определяет скорость разрушения капилляров злокачественными клетками, *R* — максимальная скорость опухолевого ангиогенеза, которая достигается при достаточных уровнях концентрации VEGF и глюкозы, *C_{max}* — максимальная допустимая плотность поверхности микроциркуляторной сети в ткани, *v_{mat}* и *v_{dem}* — скорости созревания и дематурации (процесса, обратного созреванию) капилляров, соответственно.

В каждый момент обмена данных t_j на основе этих данных структура микрососудистой сети будет модифицироваться по алгоритму, описанному выше, и будет производиться перерасчет объемного кровотока. При этом будет учитываться изменение реологических свойств сосудов, в зависимости от доли интерстициальной жидкости в ткани (за счет связи трансмурального и внутретканевого давлений, последнее в свою очередь коррелирует с долей ИЖ в ткани). Затем модель микроциркуляторной сети будет предоставлять новые данные о плотности поверхности предсуществующих и ангиогенных капилляров *PC* и *AC* и о плотности потока крови *Q*:

$$PC_{i,j} = (\sum_{\substack{k_{pre}, \\ r_{i-1} < r_k < r_i}} \pi d_k l_{k,i}) / (\frac{4}{3} \pi [r_i^3 - r_{i-3}^3]),$$

$$AC_{i,j} = (\sum_{\substack{k_{angio}, \\ r_{i-1} < r_k < r_i}} \pi d_k l_{k,i}) / (\frac{4}{3} \pi [r_i^3 - r_{i-3}^3]),$$

$$Q_{i,j} = (\sum_{\substack{k_{arterio}, \\ r_{i-1} < r_k < r_i}} q_k \frac{l_{k,i}}{l_k}) / (\frac{4}{3} \pi [r_i^3 - r_{i-3}^3]),$$
(3.7)

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 интерполируются кубическими сплайнами $PC_j(r)$, $AC_j(r)$, $Q_j(r)$ [2], которые затем используются в модели опухолевого роста.

Используя полученную информацию, притоки глюкозы Q_S , кислорода Q_{O_2} и интерстициальной жидкости *IF* рассчитываются в модели опухолевого роста и терапии для временного интервала $[t_j, t_{j+1}]$ следующим образом:

$$Q_{O_2}(r,t) = Q_{O_{2,norm}}Q_j(r)(HS_{O_{2,arterio}} - HS_{O_2}(r,t)), HS_{O_2}(r,t) = (O_2/\widetilde{O_2})^{hill}/[1 + (O_2/\widetilde{O_2})^{hill}], Q_S(r,t) = [P_{EC}EC_j(r) + P_{AC}AC_j(r)](S_{bl} - S(r,t)), Q_{IF}(r,t) = [P_{IF,PC}EC_j(r) + P_{IF,AC}AC_j(r)](IF_{bl} - IF(r,t)),$$
(3.8)

где P_{PC} , P_{AC} , $P_{IF,PC}$, $P_{IF,AC}$ — проницаемости предсуществующих и ангиогенных капилляров для глюкозы и интерстициальной жидкости соответственно, S_{bl} , IF_{bl} — уровень глюкозы и ИЖ в крови, считающиеся постоянными, $Q_{O_2,norm}$ — 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, глюкозы и ИЖ зависят от их концентрации/доли 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. Коэффициенты, фитирующие кривую насыщения гемоглобина кислородом $HS_{O_2}(r,t)$, представлены параметрами $\widetilde{O_2}$ и *hill*. Полученные притоки метаболитов и ИЖ будут подставляться в уравнения субмодели опухолевой роста и терапии, описывающие их баланс, после чего она будет рассчитываться до следующего момента сопряжения, и описанный выше алгоритм повторяется (см. Рис. 3.3).

Критически важно для сопряженной модели правильно учесть влияние интерстициальной жидкости на реологию сосудов в ткани. Как уже отмечалось, повышение доли ИЖ в ткани коррелирует с повышением внутритканевого давления, а значит, и с изменением трансмурального давления (разность



Рис. 3.3: Блок-схема совместной работы двух моделей с учетом динамики интерстициальной жидкости.

давлений по обе стороны стенки сосуда). В свою очередь изменение трансмурального давления приводит к изменению формы и площади сечения сосуда, что может существенно влиять на реологические свойства крови внутри него, а также на гидродинамическое сопротивление [3], и на гематокрит крови в сосуде. Это важно для описания новообразованных ангиогенных капилляров, так как из-за уменьшения контактов между эндотелиальными клетками в них и отсутствию обкладки перицитами повышение трансмурального давления может приводить к критическому уменьшению площади просвета и схлопыванию (см. Рис. 3.4). При этом сама возможность схлопывания неочевидна. Рассмотрим простую цепочку рассуждений: увеличение трансмурального давления приводит к уменьшению просвета, что может приводить к увеличению кровотока, то есть к увеличению гидродинамического давления внутри сосуда, а значит к уменьшению трансмурального давления. То есть существует компенсаторный механизм, препятствующий полному схлопыванию, даже без учета упругости самого капилляра. Очевидно, существуют режимы, в которых наблюдаются осциляции площади сечения сосуда, но их временной масштаб существенно меньше интересующего нас [3].



Рис. 3.4: Зависимость площади просвета сосуда от трансмурального давления. Эскиз формы поперечного сечения сосуда приведен для трех областей кривой.

Детально связь внутритканевого давления (доли интерстициальной жидкости) с реологическими свойствами капилляров различных типов будет установлена на следующем этапе. Параллельно с этим будет использовано упрощенное феноменологическое описание зависимости коэффициента проводимости капилляра G от площади его просвета A и "сплющенности" b/a, в предположении, что при повышении трансмурального давления сосуд меняет свою круглую форму на эллиптическую, с полуосями a и b.

Литература

- Stamatelos S.K., Kim E., Pathak A. et al. A bioimage informatics based reconstruction of breast tumor microvasculature with computational blood flow predictions // Microvascular research. - 2014. - Vol. 91.
 - Pp. 8-21.
- [2] Hazewinkel M. Spline interpolation // Encyclopedia of Mathematics. 2001. Vol. 1.
- [3] Pedley T.J., Luo X.Y. Modelling flow and oscillations in collapsible tubes // Theoretical and Computational Fluid Dynamics. - 1998. - Vol. 10, no. 1. - Pp. 277-294.

Приложение А

Параметры сети одномерных сосудов шеи и головы

ТАБЛИЦА А.1: Параметры сети сосудов, использованной для оценки влияния вариаций структуры Виллизиева круга на кровоток в мозговых артериях при стенозе брахиоцефальных артерий (Рис. 4.4). k – номер сосуда, l – длина, d – диаметр, c – скорость распространения малых возмущений, R – сопротивление (только для терминальных сосудов). Диаметры сосудов 5, 10, 14, 22 указаны для случая отсутствия стенозов.

k	<i>l</i> , см	d, см	c, cm/c	R , кдин \cdot с/см ⁵	k	<i>l</i> , см	<i>d</i> , см	<i>с</i> , см/с	R, кдин·с/см ⁵
1	2.75	3.12	800		18	15.0	2.41	800	1.2
2	4.03	1.38	800		19	3.96	1.05	800	
3	8.60	0.66	240		20	9.5	0.5	640	5.72
4	14.9	0.26	960	200	21	10.0	0.3	800	
5	2.0	0.35	800		22	1.65	0.3	800	
6	14.0	0.35	1000		23	10.0	0.3	800	
7	2.32	0.79	800	400	24	2.0	0.3	800	
8	9.4	0.5	640	5.2	25	5.2	0.26	800	40
9	10.0	0.3	800	100	26	4.3	0.25	800	40
10	1.5	0.3	800		27	3.3	0.22	800	
11	9.5	0.3	800		28	4.0	0.2	800	108
12	1.4	2.8	800		29	4.0	0.12	800	108
13	12.3	0.7	800		30	1.0	0.19	800	
14	2.1	0.31	800		31	1.0	0.19	800	
15	14.0	0.32	1000		32	3.9	0.13	800	
16	13.1	0.25	960	100	33	3.9	0.2	800	
17	1.37	2.54	800						