Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Московский физико-технический институт
(национальный исследовательский университет)»

На правах рукописи

Симаков Сергей Сергеевич

Многомасштабное моделирование кровотока в сердечно–сосудистой системе

Специальность 1.2.2 –
«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертация на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

Долгопрудный – 2022

Оглавление

Введение 6

Глава 1. Многомасштабный подход к моделированию гемодинамики . . 41

1.1. Трёхмерная модель течения вязкой несжимаемой жидкости . . 41

1.2. Одномерная сетевая динамическая модель кровотока в сосудах 42

1.2.1. Допущения и предположения 42

1.2.2. Одномерная модель кровотока в сосуде с круглым сечением 45

1.2.3. Одномерная модель кровотока в сосуде с эллиптическим сечением 52

1.3. Точечные модели кровотока 54

1.3.1. Точечные динамические модели кровотока 55

1.3.2. Область применения и ограничения точечных моделей . . . 58

1.3.3. Точечная стационарная модель кровотока 59

1.4. Одномерная модель кровотока в сосудистой сети 60

1.4.1. Граничные условия в области соединения сосудов 60

1.4.2. Граничные условия в области соединения сосудов и непрерывность решения 65

1.5. Определяющие соотношения материала стенок сосудов 72

1.5.1. Модель упругих свойств стенки артерии 72

1.5.2. Модель упругих свойств стенки сосуда с эллиптической формой поперечного сечения 80

1.6. Реология крови 82

1.7. Внешние силы и физиологические реакции (ауторегуляция) . . 84

1.8. Модель кровотока в сердце с учётом динамики клапанов 87

1.9. Модель кровотока в микроциркуляторном русле 96
1.9.1. Алгоритм реконструкции физиологически реалистичной структуры микроциркуляторной сети 97
1.9.2. Модель кровотока в микроциркуляторном русле 101

Глава 2. Технологии расчёта и программный комплекс 104
2.1. Численная дискретизация одномерной модели кровотока и граничных условий 105
2.1.1. Сеточно-характеристический метод для модели кровотока в одном сосуде 106
2.1.2. Численная реализация граничных условий для одномерной сетевой модели кровообращения 107
2.2. Численное исследование новых граничных условий 112
2.2.1. Сравнение модели сплошного сосуда с моделью сосуда, разделённого точкой соединения 113
2.2.2. Сравнение модели сплошного сосуда с моделью бифуркации 118
2.3. Численная реализация модели кровотока в сердце 121
2.4. Программный комплекс 124

Глава 3. Приложения в физиологии и персонализированной медицине 127
3.1. Идентификация параметров моделей гемодинамики 127
3.1.1. Сегментация данных МРТ/КТ 128
3.1.2. Кривая сердечного выброса 128
3.1.3. Терминальное сопротивление 130
3.1.4. Упругость материала стенок сосудов 132
3.1.5. Методика идентификации функциональных параметров на основе измеряемых индивидуальных данных 135

3.2. Персонализированное моделирование кровотока в сосудах головы и шеи . . . 136
3.2.1. Оценки разницы давлений в стенозированном сосуде . . . 139
3.2.2. Оценка кровотока в сосудах головы и шеи при устранении стенозов . . . 141
3.2.3. Оценка влияния структуры ВК на кровоток в артериях головы и шеи при их стенозе . . . 148
3.2.4. Оценка церебрального кровотока при ПИ сонных артерий и пониженном давлении . . . 156
3.2.5. Анализ результатов персонализированного моделирования кровотока в сосудах головы и шеи . . . 167
3.3. Вычислительная оценка коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца . . . 169
3.3.1. Особенности математической модели . . . 171
3.3.2. Влияние асинхронной работы желудочков на КК . . . 176
3.3.3. Влияние тахикардии и брадикардии на КК . . . 177
3.3.4. Влияние синдрома удлинённого интервала QT на КК . . . 181
3.3.5. Влияние преждевременного сокращения желудочков на КК 183
3.3.6. Анализ результатов моделирования КК при нарушениях ритма сердца . . . 186
3.4. Вычислительная оценка КСВ при стенозах клапанов сердца . . 188
3.4.1. Сравнение моделей закрытия клапана . . . 188
3.4.2. Стеноз митрального клапана . . . 191
3.4.3. Недостаточность аортального клапана . . . 193
3.4.4. Анализ результатов моделирования КСВ при стенозах клапанов сердца . . . 195

3.5. Математическое моделирование кровотока в микроциркуляторном русле с новообразующимимся сосудами 197
3.5.1. Анализ равномерности распределения площади поверхности капилляров по объёму 198
3.5.2. Анализ равномерности распределения кровотока по объёму 200
3.5.3. Кровоток в ткани с опухолью при антиангиогенной терапии 203

Заключение 208

Список сокращений и условных обозначений 212

Список литературы 214

Приложение А. Параметры одномерных моделей сосудов 252

Введение

Сердечно–сосудистые заболевания по-прежнему являются лидирующим фактором смертности и инвалидизации во всем мире. Поэтому изучение процессов, связанных с течением крови в сердечно–сосудистой системе, остается актуальной темой многих современных научных исследований, в том числе математических.

Детальное моделирование течения крови в крупных сосудах осуществляется с помощью уравнений Навье-Стокса. Такой подход подразумевает решение уравнений в частных производных в областях сложной формы с подвижными границами. При этом необходимо задание трехмерной области, постановка граничных условий, выбор модели реологии крови и определяющих соотношений для материала стенки, учесть давление окружающих тканей и физиологические особенности (регуляторные процессы в стенке, внешние силы и т.п.). В результате использование моделей данного класса является весьма сложным, трудоемким и требующим достаточного большого количества вычислительных ресурсов. Характерной областью применения данных моделей является локальный анализ кровотока в аорте и ее ветвях, в магистральных церебральных сосудах, в аневризмах [1].

Детальное численное трёхмерное моделирование реалистичных условий кровотока в сосудистой сети — сложная задача как с технологической точки зрения, так и с практической. Типичная сосудистая сеть при прикладном моделировании кровотока должна включать от десятков до сотен сосудов. Математическая модель должна учитывать взаимодействие потока с движущейся вязкоупругой стенкой сосуда (fluid-structure interaction models, 3D FSI). Кроме того, необходимо задание достаточно точной трёхмерной геометрии сосудистого русла, упругих свойств материала стенки сосуда, граничных

условий и, наконец, использования передовых численных методов и использования мощных вычислительных ресурсов. Противоположностью данного подхода являются точечные модели (или так называемые 0D модели, или пространственно усреднённые модели, или модели с сосредоточенными параметрами). Данный класс моделей способен описывать динамику фрагментов сердечно–сосудистой системы, но неспособен описывать эффекты, связанные с распространением волн. Такие модели могут быть получены путём пространственной редукции (spatial order reduction, SOR).

Процедуры усреднения или другие методы применяются для устранения одной или нескольких пространственных координат при определенных предположениях о характере потока. Ограничения этих допущений определяют область применения конкретной модели SOR. Такие модели должны быть способны воспроизводить существенные характеристики системы с достаточной детализацией. Таким образом, полученные модели должны быть тщательно проверены. Применение подхода SOR к задаче 3D FSI позволяет получить одномерную сетевую модель гемодинамики, которая является компромиссом между подробным 3D FSI моделированием и полным пространственным усреднением в рамках 0D подхода. Одномерное моделирование является привлекательной альтернативой по сравнению с полной трёхмерной моделью благодаря гораздо более низким требованиям к вычислительной мощности. Особенно эффективным является использование моделей данного класса при изучении регионального, системного и полностью замкнутого (глобального) кровообращения. Область применения данных моделей также включает в себя задачи по анализу транспортировки кровью газов, питательных веществ, продуктов метаболизма, лекарств и других компонентов через весь организм; задачи по анализу изменений кровотока при внешних или внутренних меха-

нических воздействиях, таких как физические упражнения или стимуляция медицинскими приборами; задачи по анализу влияния внутрисосудистой хирургии, такой как установка стентов или шунтирование. При описании гемодинамики в рамках всего организма эти модели могут быть объединены с моделями сердца и микроциркуляторного кровотока.

Один из популярных в настоящее время и хорошо себя зарекомендовавших подходов к моделированию течения крови в артериальной части кровеносной системы человека состоит в использовании одномерных динамических сетевых моделей гемодинамики [2; 3]. При выводе уравнений движения для таких моделей течение крови в сосудах считается аналогичным пульсирующему течению вязкой несжимаемой жидкости по сети упругих трубок [4]. Модель движения жидкости в каждой трубке строится путем усреднения по поперечному сечению уравнений Навье-Стокса [5]. При этом используется ряд предположений, часть из которых являются весьма спорными и не всегда выполняющимися в реальной артериальной сети: круговая форма поперечного сечения, фиксированный (как правило, параболический или плоскопараллельный) профиль скорости пульсирующего течения, малость отношения диаметра к длине сосуда и др. Подробно эти предположения, а также их значимость обсуждаются в [6; 7]. В случае крупных и средних артерий рассматриваемая модель асимптотически переходит в систему нелинейных гиперболических уравнений [7], что существенно расширяет спектр эффективных методов её численного решения [8].

Обобщение одномерной модели для описания течения в сети упругих трубок производится путём постановки начальных и граничных условий на входе в сеть, в точках соединения трубок и в концевых точках терминальных трубок. Такие сети могут включать в себя сотни одномерных сегментов.

Однако, при персонализированном моделировании, модель обычно включает несколько десятков сосудистых участков. Граничные условия на входе в сеть, как правило, связаны с моделью функции сердца или сердечного выброса. Сердечный выброс может быть задан в виде функции от времени, получаемой на основе клинических или физиологических данных. Он может быть рассчитан с помощью модели выброса из желудочков в зависимости от давления наполнения предсердий [2; 9; 10]. Используется также пространственно усреднённая динамическая модель сердца [3], в том числе, с учётом динамики его клапанов [11]. Граничные условия в концевых точках терминальных трубок связываются с давлением в микроциркуляторном русле и в венах с помощью закона Пуазейля [4] или с помощью моделей самоподобных древовидных структур, имитирующих области мелких сосудов и микроциркуляции [12]. Широко распространены пространственно усредненные модели виндкесселя, учитывающие импеданс микрососудистого русла, его упругость и гидродинамическое сопротивление, нелинейно зависящее от давления [13]. Сравнительный анализ использования самоподобных древовидных структур и модели виндекесселя в качестве терминальных граничных условий представлен в [14].

На основе описанного инструментария разработаны методики персонализированного моделирования кровотока на локальных участках артериальной сети (коронарные сосуды, сосуды церебрального отдела, сосуды нижних конечностей и др.) на основе индивидуальных данных конкретного пациента. При этом структурная схема рассматриваемого участка может быть задана с различной точностью на основе данных анатомических атласов, физиологических данных [15; 16], агрегированных данных клинических и лабораторных исследований [17; 18], трёхмерных анатомических моделей с высокой степе-

нью детализации [19]. Максимальное правдоподобие структуры сосудистой сети достигается с использованием алгоритмов сегментации медицинских изображений (МРТ/КТ), производящих в начале трёхмерную геометрию сосудистого русла, затем выделяющих центральные линии и, в итоге, выполняющих их спрямление с сохранением информации о длинах и диаметрах сосудистых участков [20; 21].

Несмотря на многочисленные допущения при выводе уравнений одномерной модели, неточности и высокую вариабельность входных данных, сопоставление результатов расчётов с данными из других источников позволило обосновать применимость данного подхода. Сравнение результатов одномерного и трехмерного моделирования представлено, например, в [22; 23]. Сопоставление расчетов, выполненных с помощью одномерной модели, и результатов лабораторных экспериментов с упругими трубками и вязкой жидкостью может быть найдено в [24—26]. Систематическое сравнение результатов персонализированного моделирования гемодинамики в одномерном приближении с клиническими данными представлено в работах [27—29].

Аналогичный подход используется для описания динамики дыхательного газа в дыхательной системе [3; 30], течения лимфы в лимфатической системе [31—33], движения транспорта по дорожной сети мегаполиса, передачи информации в компьютерных сетях, распространения газовых примесей в вентиляционных сооружениях [34] и др.

Несмотря на широкое распространение одномерных моделей, некоторые аспекты их математических формулировок до сих пор обсуждаются. Например, в [35] показано, что произвол в выборе начальных условий может при определённых условиях нарушить единственность решения. Большинство современных математических формулировок граничных условий в точках со-

единения однотипных сосудов не обеспечивают гладкости решения и его сходимости к решению в одном сосуде при предельном переходе, состоящем в стремлении к нулю диаметра одного из сосудов в бифуркации при условии равенства между собой диаметров и упругих свойств двух других сосудистых сегментов. В данной работе предлагается формулировка граничных условий в области стыковок сосудов, свободная от этого недостатка.

Разработка пространственно усреднённых математических моделей, описывающих физиологические и патологические процессы в сердечно–сосудистой системе, является актуальным направлением современных исследований. Было доказано, что модели с уменьшенным пространственным порядком хорошо подходят для многих клинических задач, так как они позволяют обеспечить персонализированное моделирование при планировании фармакологического или хирургического лечения, которое может выполнено без привлечения высокопроизводительных вычислительных комплексов.

Область интегрирования для одномерных моделей представляет собой одномерный прообраз сосудистой сети человека или её части. Реалистичная одномерная сеть может быть сформирована на основе анализа анатомических атласов и физиологических данных, представленных, например, в [15; 16; 36]. В некоторых работах используется редукция подробных анатомических трёхмерных моделей [19] или используются методы сегментации медицинских изображений, полученных с помощью МРТ/КТ диагностики [21; 37; 38]. Алгоритмы обработки данных МРТ/КТ пациента включают 3D сегментацию, идентификацию осевых линий и построение графа сосудов с прямыми сегментами (Подробнее см. Главу 3). Последний подход является наиболее технологичным с точки зрения моделирования кровотока по данным конкретного пациента. Построение одномерных моделей может быть также основано

на агрегированных лабораторных данных и экспериментах [17; 18; 39].

Работы по анализу кровотока с помощью одномерных моделей гемодинамики в сосудистых сетях, состоящих из сотен сосудистых сегментов, можно найти, например, в [3; 40]. Обширные обзоры различных аспектов моделирования кровотока с помощью одномерного подхода можно найти в [5; 8; 41—43]. Теоретические исследования в данном направлении ранее были проведены в диссертационных работах [44—46] и др.

Кровоток в сосудистой сети отличается от течения вязкой несжимаемой жидкости в сети упругих трубок в силу ряда физиологических особенностей. Сосудистая стенка — это живая ткань со сложной структурой. Активные сокращения гладкой мускулатуры регулируются такими физиологическими факторами, как физическая активность, регуляторные сигналы, зависящие от изменения артериального давления (от барорецепторов), химического состава крови (от хеморецепторов) и др. Такие сигналы генерируются в результате реакции организма на изменение внутренних и внешних параметров (температура, концентрация кислорода и углекислого газа в крови, среднее давление кровотока и др.). Механические свойства стенки могут изменяться в зависимости от локальных изменений среднего касательного напряжения влияющего на состояние внутренней поверхности стенки (эндотелиального гликокаликса) [47]. Такой вид регуляции называется ауторегуляцией. Некоторые сосуды (вены) имеют клапаны, функционирующие аналогично клапанам сердца и препятствующие обратному кровотоку (в случае вен направленному от сердца к микроциркуляторному руслу). Мышцы, окружающие сосуды, или специальные искусственные устройства могут оказывать внешнее воздействие на кровеносные сосуды. Действие силы тяжести, действие инерционных сил приводят к перераспределению кровотока в сосудистой системе в зави-

симости от положения тела в поле действия силы. В качестве примера приведём периодическое сжатие и расслабление миокарда, благодаря которому в систолу концевые коронарные сосуды оказываются полностью пережаты, а максимальный кровоток наблюдается при расслаблении мышц миокарда (в диастолу) [48—50]. Другими характерными примерами являются действие мышц на сосуды нижних конечностей при ходьбе и беге [37; 51] и исследование кровотока после кратковременного пережатия вен голени манжетой (окклюзионная проба) для оценки венозного рефлюкса в большой подкожной вене [52—55].

Регуляторные и ауторегуляторные процессы учтены в одномерных моделях гемодинамики, представленных в работах [18; 39; 42]. В [56] влияние давления на параметры сосудистого русла (барорецепторная регуляция) моделировалось путём изменения угла наклона прямой, которая использовалась для описания упругих свойств сосуда в зависимости от изменений среднего центрального давления. Регуляторные эффекты, обусловленные изменением концентрации кислорода в крови головного (церебрального) отдела, описывались в модели [18] путём изменения гидродинамического сопротивления между артериями и венами. В [39] была предложена модель регуляции, позволяющая поддерживать дозвуковой режим течения крови при гравитационных перегрузках. Авторами работы [57] построена модель регуляции в церебральных сосудах в условиях пониженной гравитации и невесомости. Подробный обзор некоторых подходов к моделированию феномена регуляции сосудистого русла может быть найден в [42].

В зависимости от прикладной биомедицинской задачи требуется различный уровень детализации математической модели сердечно–сосудистой системы. В тех случаях, когда требуется только основная (усредненная) ин-

формация, такая как изменение среднего давления, минутный кровоток и т.п., общий подход заключается в применении методов пространственного усреднения. В точечных моделях область интереса (весь организм или его локальная часть) представляются как набор соединенных между собой компартментов. Каждый компартмент может представлять собой орган, часть ткани или часть тела. Например, 0D модель, представленная в [58], связывает средние значения расхода, скорости и давления в компартментах без разрешения пространственных деталей, в то время как 0D модель [59] всё-таки учитывает некоторые пространственные элементы, такие как клапаны сердца. Математическая формулировка данных моделей, как правило, представляет собой систему алгебраических уравнений и обыкновенных дифференциальных уравнений (см. [60] и др.). Для данной системы рассматривается задача Коши или краевая задача. Часто такие системы являются жёсткими и для их численной дискретизации требуется применение специальных $A-$, $L-$ устойчивых численных методов.

Точечные модели обычно имеют небольшое количество параметров, которые могут быть определены по данным литературы или измерены для конкретного пациента. Несомненным достоинством таких моделей являются низкие требования к вычислительным ресурсам. С помощью обычного компьютера они позволяют за несколько минут выполнить моделирование гемодинамики на протяжении десятков или сотен сердечных циклов. Точечные модели можно сгруппировать по их назначению: модели функции сердца, модели сосудистых участков и модели терминального сопротивления. Примером модели первого типа является четырехкамерная динамическая модель сердца [3] приводящая к жёсткой системе ОДУ. Примером модели второго типа является модель церебральной гемодинамики [61], приводящая к нели-

нейному ОДУ, известному как модель осциллятора Ван дер Поля–Дуффинга. Точечные модели также применяются к описанию устойчивых и квазистационарных состояний организма. Примером такой модели является двумерная стационарная модель фильтрации для большой микроциркуляторной области [62].

Существенные результаты в данном направлении ранее были получены в диссертационных работах [63—65].

Сердце — это жизненно важный орган, который отвечает за перекачивание крови через весь организм. Нормальное функционирование сердца необходимо для доставки кислорода и питательных веществ к тканям, а также для выведения углекислого газа и метаболических отходов из организма. Сердце работает за счет электрической стимуляции сигналами от синоатриального узла, который генерирует потенциал действия. Потенциал действия проходит через сердце и вызывает сокращение сердечной мышцы путем деполяризации / реполяризации её клеток (миоцитов) и взаимодействия определённых белков, формирующего мышечные сокращения (актин–миозиновое взаимодействие) [66]. Сокращение сердечных камер производит давление на кровь. В результате этого давления камеры сердца выбрасывают кровь в артерии и получают новую порцию крови из вен.

Детальная математическая модель функции сердца должна учитывать распространение потенциала действия по миокарду, механику ткани миокарда, гидродинамику крови в предсердиях и желудочках, коронарный кровоток и прохождение крови через ткани миокарда (перфузию миокарда). В настоящее время производится моделирование одного или нескольких из упомянутых выше процессов. Например, в [67] предложена модель, включающая эклектрофизиологические процессы, процессы возбуждения потенциала, сжа-

тия сердечной мышцы, её механику. Однако модель, подробно описывающая все указанные выше процессы совместно, отсутствует.

В многомасштабных интегрированных моделях сердечно–сосудистой системы [3; 68—75], и др. требуется описание функции сердца в терминах взаимосвязи давление — объём, сердечный выброс, фракция выброса в зависимости от условий кровотока во впадающих в сердце венах (преднагрузка) и условий кровотока в исходящих из сердца артериях (постнагрузка), кислородного запроса организма и др. В качестве переменных в данных моделях выступают давление со стороны стенок камер сердца, давление в камерах, кровоток между камерами. Эти переменные связываются между собой законами сохранения и полуэмпирическими соотношениями (например, закон Пуазейля). Другой весьма распространённый подход состоит в использовании так называемой электромеханической аналогии между параметрами электрической цепи (напряжение, электрический ток, электрическое сопротивление, ёмкость, индуктивность) и параметрами усреднённой механической системы (давление, кровоток, гидравлическое сопротивление обусловленное вязкостью крови, упругость стенок компартмента, инерционность). С учётом такого соответствия, системы ОДУ, описывающие электрическую цепь и усреднённый гидравлический компартмент, формально выглядят одинаково. Количество уравнений в системе зависит от степени детализации системы с помощью компартментов, которые могут включать камеры сердца, участки сосудистой сети, области микроциркуляции, аневризмы, стенозы и др. Подробные обзоры основополагающих принципов и разработанных на их основе пространственно усреднённых математических моделей для камер сердца и участков сосудистых сетей представлены в [42; 76—78]. Следует, однако, отметить, что моделирование с помощью электро-механических аналогий на

практике становится весьма затруднительным при высокой степени детализации сосудистой сети, требующей выделения большого количества компартментов, поскольку соответствие между электрическими и гидродинамическими параметрами подсистем становится весьма сложным и трудно интерпретируемым [42].

Одной из основных современных фундаментальных концепций, лежащих в основе моделирования функционирования сердца, является модель переменной упругости, предложенная в [79]. Усреднённая упругость камеры сердца в каждый момент времени определяется по наклону PV диаграммы $E = \dfrac{\Delta P}{\Delta V}$, где ΔV — изменение объёма камеры при изменении в ней давления на величину ΔP. Сердечный цикл рассматривается как периодическое изменение упругости стенок камер сердца E в результате электрической стимуляции потенциалом действия [79—81]. В данном подходе предполагается, что потенциал действия распространяется мгновенно по всей ткани камеры сердца. Во время систолы миокард становится более жёстким, напряжение достигает максимальной величины и производится выброс в аорту или лёгочную артерию. Во время диастолы значение упругости снижается до минимального значения, что способствует быстрому наполнению камеры кровью при относительно низких значениях давления наполнения. Более детально динамика сердечного цикла описана, например, в [82].

Другой подход к усреднённому описанию сердечной функции состоит в использовании соотношений, связывающих длину волокон миокарда и развиваемую ими силу. Такие зависимости строятся на основе трёхэлементной модели Хилла, описывающей механику мышечных сокращений [83], вычисления давления на основе закона Лапласа в предположении сферичности камеры [84; 85] или более реалистичного в случае желудочка предположе-

ния о цилиндрической форме камеры [86], с учётом перекрёстной кинетики и кальциевой регуляции [87]. Детальное обсуждение усреднённых моделей взаимодействия камер сердца, усреднённых моделей различных регуляторных эффектов, моделей взаимодействия с сосудистой и дыхательной системами приведено в обзоре [42].

Важными элементами, существенно влияющими на динамику сердечного выброса, являются клапаны между предсердиями и желудочками и между желудочками и соответствующими магистральными артериями (аорта или лёгочная артерия). Механическая роль клапанов состоит в обеспечении преимущественно одностороннего потока крови от входов из вен до выходов в магистральные артерии. Основное влияние на механику кровотока клапаны оказывают во время диастолы при наполнении желудочков кровью из предсердий. Патологии клапанов, приводящие к их неполному открытию или закрытию, могут привести к нарушению нормального наполнения желудочков, аномального повышения в них давления, их последующей гипертрофии и, возможно, к летальному исходу.

Длительности открытия и закрытия клапанов достаточно малы по сравнению с длительностями основных фаз сердечного цикла (систолы и диастолы). Однако, динамика клапанов в период их открытия и закрытия может оказать существенное влияние на сердечный выброс. Простейшее математическое описание функции клапанов основано на предположении об их мгновенном открытии и закрытии. Такой подход использовался, например, в работах [3; 74]. Состояние клапана (открыт или закрыт) при этом определяется либо заранее заданными интервалами времени в сердечном цикле [3], либо может быть установлено в соответствии со знаком перепада давления между соединяющимися через данный клапан компонентами системы (предсердие

/ желудочек или желудочек / магистральная артерия) [74]. Электрическим аналогом такой механической модели клапана является диод, последовательно соединённый с резистором. Более реалистичное описание динамики клапанов сердца учитывает не только градиент давления на клапане, но и завихренность потока около клапана и сдвиговые напряжения на поверхностях створок клапана [42]. Пространственно усреднённая механическая модель, учитывающая все эти эффекты, предложена [59; 88]. В качестве переменных, позволяющих получить пространственно усреднённое описание, в ней используются углы открытия клапанов.

В диссертации предложена пространственно усреднённая 0D модель функционирования сердца, учитывающая как динамику камер сердца, так и динамику его клапанов.

Процессы непосредственной доставки питательных веществ клеткам организма и выведения продуктов метаболизма протекают в микроциркуляторном русле. Структура микроциркуляторной сети весьма сложна и характеризуется высокой плотностью микрососудов.

Детальное моделирование кровотока в микроциркуляторном русле на макромасштабе требует информацию о структуре капиллярной сети. Структурная организация микроциркуляторного русла довольно сложна. Она включает в себя большое количество малых судов (артериолы, капилляры и венулы), которые окружены тканями. Наблюдения за такими структурами затруднены. Тем не менее топологические параметры (связность сети), морфологические характеристики (длина и диаметр) и характерные гемодинамические величины (скорость потока и объёмная доля эритроцитов (гематокрит)) были изучены в [89] с помощью интравитальной микроскопии в области прикрепления полых органов брюшной полости к задней стенке живота (бры-

жейке) крысы, являющейся почти плоской. Это исследование включает в себя участки микроциркуляторных сетей с несколькими тысячами элементов. Выявлены достоверные корреляции между морфологическими (длины и диаметры сосудов, углы между ними) и гемодинамическими (давление, скорость) показателями. Была предложена классификация элементов микрососудистой сети, в основе которой лежат три параметра упорядочения: диаметр сегмента, генерация и давление.

Трёхмерная структура микроциркуляторного русла изучалась в [90] с помощью методов микрокомпьютерной томографии с высоким разрешением. Авторами проведена реконструкция микроциркуляторной области ткани молочной железы, поражённой опухолью объёмом 280 мм^3. При современном уровне развития технологий такие исследования являются весьма редкими и не проводятся при стандартной клинической диагностике.

Вместо этого могут быть использованы методы моделирования структуры микроциркуляторного русла. Основной целью такого моделирования является воспроизведение физиологической функции миркососудистого русла, а не его точной анатомической структуры. В [91—93] был проведён топологический анализ микрососудистой сети мозга крысы и была предложена методика параметрической реконструкции такой сети.

Один из наиболее распространённых подходов моделирования структуры основан на идее дихотомически ветвящегося дерева. На основе идеи минимизации работы потока крови против сил трения было получено оптимальное соотношение между радиусами сосудов в двух последующих поколениях [94]

$$r^n = r_1^n + r_2^n,$$

где n — целое число, r — радиус родительского сосуда, r_1, r_2 — радиусы дочерних сосудов. При $n = 3$ это уравнение известно как закон Мюррея. В рабо-

тах [95—99] структура микроциркуляторного русла аппроксимировалась как фрактальная ветвящаяся самоподобная структура. Было показано, что размерность подобия такой стуркутуры должна быть больше размерности пространства, в котором она размещена. В работе [95] она принимается равной 3.4. Это значение получено на основе критерия равномерности снабжения кровью выделенного однородного объема ткани. В работе [96] давление и скорость в микроциркуляторном русле моделировались при различных значениях степенного показателя $n = 2.5, 2.7, 3$. Систематические исследования зависимости r^n и её взаимосвязи с размерностью самоподобия были проведены в [99]. В том числе было показано, что значение $n = 2.85$ даёт наилучшее совпадение с экспериментальными данными в случае ретинальной микроциркуляции. Метод конструирования рандомизированной фрактально-древовидной структуры, подобной структуре микроциркуляторной сети почки, был предложен в [97].

Метод моделирования реалистичной структуры микроциркуляторной сети, не основанный на предположении о её самоподобии был предложен в [100]. Этот алгоритм позволяет достичь однородного заполнения объёма путём применения метода центральных сил для раскладки в пространстве сети, структура которой была заранее сгенерирована, а её элементам приписаны значения на основе известных статистических распределений.

Структурная адаптация микроциркуляторной сети под действием физиологических и патологических процессов рассматривалась в [98; 100—105]. Согласно [102], основными факторами морфологической ангиоадаптации (устойчивых изменений диаметров и площади просвета микрососудов) являются сдвиговое напряжение, внутрисосудистое давление, локальные метаболические стимулы и др. Одна из моделей, связывающих изменения сопротивле-

ния, давления и потока при морфологической ангиоадаптации, была предложена в [104]. Топологическая ангиоадаптация (изменение структуры сети из-за схлопывания микрососудов, их деградации или роста) в нормальных и патологических условиях (например, опухолевый онкогенез) рассматривалась в [98; 100; 103; 105].

В макромасштабе для моделирования микроциркуляции в отдельном орагане был предложен подход сплошной среды. В работе [62] микроциркуляция в макрообъёме ткани рассчитывалась с помощью модели, состоящей из трёх двумерных пористых областей. Этим плоскостям ставился в соответствие кровоток в артериолах, капиллярах и венулах. В каждой из областей решалась двумерная задача фильтрации по закону Дарси, при этом считалось, что области связаны между собой в третьем измерении алгебраическими соотношениями на основе закона Пуазейля. Эта модель также была объединена с одномерной сетевой моделью гемодинамики в крупных сосудах [106]. В работе [107] модель перфузии ткани миокарда была сконструирована путём декомпозиции ткани на тридцать один слой. Каждый из слоёв описывался пространственно усреднённой моделью.

Другой многомасштабный подход был предложен в [108] для моделирования микроциркуляции в церебральном отделе. В данной модели рассматривалось четыре уровня пространственного усреднения. Капиллярное русло рассматривалось как однородная среда, заполняющая выделенное пространство. Сети артериол и венул моделировались в рамках сетевого подхода. Аналогичные идеи использовались при моделировании микроциркуляции в миокарде [109] и в ткани, поражённой опухолью [110].

Основным фактором, влияющим на характер кровотока в микроциркуляторной сети является то, что размеры эритроцитов сравнимы с диаметра-

ми микрососудов (артериол, капилляров, венул). Средняя линейная скорость кровотока на три порядка меньше, чем средняя линейная скорость кровотока в аорте и наиболее крупных артериях. Кровоток в микроциркуляторном русле характеризуется малыми значениями числа Рейнольдса, находящимися в диапазоне от 10^{-3} до 1. Таким образом, вклад инерционных сил в данном виде течения является пренебрежимо малым и течение полностью обусловлено характером вязких сил, связанных с реологическими свойствами крови. При описании таких потоков часто используются теория Стокса для несжимаемой жидкости и гидродинамическая теория смазки.

Самые мелкие капилляры эритроциты преодолевают по одному. Эритроциты проскальзывают благодаря смазывающему эффекту, оказываемому тонким слоем плазмы крови. В поперечном сечении капилляров среднего размера может помещаться до 20 эритроцитов. Во всех этих случаях применение традиционных подходов механики сплошных сред теряет свою обоснованность.

В лабораторных исследованиях было отмечено, что эритроциты не касаются внутренних стенок (эндотелиального слоя) кровеносных сосудов [111]. Несколько физиологических явлений приводят к образованию клеточно истощённого или даже бесклеточного слоя вблизи сосудистой стенки. Эритроциты мигрируют к центральной линии сосуда благодаря их деформируемости, неоднородности профиля скорости плазмы в радиальном направлении, который близок к пуазейлевскому, и взаимодействию с гелеподобным деформируемым слоем на внутренней стенке сосуда (эндотелиальный гликокаликс) [1]. Клеточно-клеточные взаимодействия с соседними эритроцитами и другими менее деформируемыми клетками, имеющими сравнимый размер

[1] Далее просто гликокаликс

(лейкоциты, тромбоциты), приводят к обратному результату — миграции к стенке сосуда. Однако, этот эффект выражен незначительно. На сегодняшний день механизмы миграции эритроцитов в кровотоке в микрососудах до конца не изучены. Подробное описание взаимодействий типа клетка-клетка и клетка-гликокаликс можно найти в [112]. Наличие бесклеточного слоя вблизи сосудистой стенки снижает эффективное гидравлическое сопротивление потоку. Это явление известно как эффект Фареуса–Линдквиста. Подробное описание всех наиболее важных физиологических факторов, влияющих на гидродинамику в микроциркуляторном русле, можно найти, например, в работах [Popel2005; 112; 113].

Рассмотрим основные подходы к математическому описанию микроциркуляторного кровотока. В ряде математических моделей капиллярный кровоток рассматривается как поток ньютоновской несжимаемой жидкости (плазмы), содержащий упругие твердые частицы (эритроциты), в трубках разных размеров (капилляры, артериолы, венулы) [8; 114—121].

Компьютерное моделирование кровотока при анализе движения деформируемого эритроцита в потоке плазмы выполняется методом частиц. При этом эритроцит моделируется как область несжимаемой вязкой жидкости, ограниченной упругой мембраной. Плазма крови рассматривается как вязкая жидкость. Упругие свойства мембраны моделируются системой большого количества частиц, распределённых по её поверхности и соединённых между собой пружинами. Движение данной системы рассчитывается на основе принципа минимальной энергии. Данный подход требует больших вычислительных затрат и не применим для моделирования кровотока в микроциркуляторной сети в макроскопическом масштабе.

Низкие числа Рейнольдса позволяют описывать перепад давления на

концах сосуда с помощью хорошо известного в физиологии закона Пуазейля для стационарного ламинарного потока ньютоновской жидкости [Popel2005; 90; 97; 100; 113; 122]

$$\Delta P = RQ, R = \frac{128L\mu}{\pi D^4}$$

где ΔP — перепад давления между концевыми точками сосуда, Q — поток, R — гидравлическое сопротивление сосуда, L — длина сосуда, D — диаметр сосуда, μ — динамическая вязкость жидкости. Длина сосуда в микроциркуляторном русле с высокой степенью точности может считаться постоянной. Поэтому взаимосвязь между перепадом давления на концах сосуда и потоком через него определяется диаметром сосуда и вязкостью крови в нём. Изменения диаметра сосуда могут быть обусловлены ростом, регуляторной модуляцией, метаболическими потребностями, различными заболеваниями [123]. Наиболее сложным для исследования фактором является вязкость крови, которая зависит от ряда таких параметров, как диаметр сосуда, температура крови, её клеточный и химический состав, гематокрит, патологические изменения упругих свойств мембран эритроцитов, связанные с серповидно клеточной анемией, диабетом и др. Все эти факторы могут рассматриваться в рамках данного подхода с помощью введения некоторой эффективной (кажущейся) вязкости, которая нелинейно зависит от важных для конкретного приложения параметров $\mu = \mu_{app}(Q, D, H, \dots)$. В некоторых случаях эта функция может быть выведена из фундаментальных принципов механики, из результатов моделирования с помощью метода частиц или из лабораторных наблюдений. Таким образом, центральной проблемой математического моделирования кровотока в микрососудистом русле является изучение неньютоновских реологических свойств крови в микрососудах.

Лабораторные (in vitro) исследования течения суспензии эритроцитов в

стеклянных трубках позволили получить следующую эмпирическую зависимость [124; 125]

$$\frac{\mu_{app}}{\mu_p} = 1 + \left(\frac{\tilde{\mu}}{\mu_p} - 1\right) \frac{(1-H_D)^C - 1}{\left(1-\tilde{H}_D\right)^C - 1},$$

где μ_p — вязкость плазмы, H_D — отношение потока эритроцитов к потоку всей крови, $\tilde{\mu}$ — кажущаяся вязкость крови при $\tilde{H}_D = 0.45$, $\tilde{\mu}(D), C(D)$ — функции от диаметра сосуда D. Более подробно результаты описаны в [113; 124].

Исследования микроциркуляторного кровотока в живых организмах (in vivo) привели к существенно более высоким значениям, определяемым следующими эмпирическими соотношениями [113; 122; 126]

$$\frac{\mu_{app}}{\mu_p} = \left[1 + \left(\frac{\tilde{\mu}}{\mu_p} - 1\right) \frac{(1-H_D)^C - 1}{\left(1-\tilde{H}_D\right)^C - 1} \left(\frac{D}{D-1.1}\right)^2\right] \left(\frac{D}{D-1.1}\right)^2.$$

Причиной расхождений является присутствие на внутренней поверхности сосудов слоя эндотелиального гликокаликса, который замедляет поток плазмы в пристеночном бесклеточном слое.

В соответствии с классической теорией Старлинга процессы фильтрации и реабсорбции между внутрисосудистым и межклеточным пространствами в норме находятся в динамическом равновесии. Поэтому разумным, но, вообще говоря, неочевидным, является предположение, состоящее в том, что поток как через один микрососуд, так и в макроскопической области микроциркуляторного русла (порядка 1 см^3), подчиняется закону сохранения массы, который записывается для каждой точки соединения сосудов в виде [90; 100; 122; 127]

$$\sum_i Q_i = 0.$$

При таком подходе задача о кровотоке в микроциркуляторной сети представляет собой систему нелинейных алгебраических уравнений. Нелинейность

обусловлена зависимостью вязкости от потока, диаметра и других параметров.

Отказ от предположения о динамическом равновесии фильтрации и реабсорбции в капиллярах приводит к предположению о сохранении только количества эритроцитов [97]

$$\sum_i Q_i H_{D,i} = 0.$$

При переходе от одного микрососуда к участку микроциркуляторной сети следует отметить, что взаимосвязь между потоками при их разделении в области соединения сосудов и количеством эритроцитов и, таким образом, гематокритом в исходящих сосудах, является нелинейной. Эта взаимосвязь обусловлена наличием бесклеточного пристеночного слоя. В результате сосуды с более низким потоком получают больший приток из бесклеточного пристеночного слоя питающего сосуда. Соответственно, сосуды с большим потоком получают большее количество эритроцитов [122].

Далее в данном разделе приведена характеристика диссертационной работы и её краткое описание.

Актуальность

Сердечно–сосудистые и онкологические заболевания в настоящее время сохраняют своё лидерство среди причин смертности и инвалидизации во всём мире. Анализ кровотока при атеросклеротическом поражении сосудов, аритмиях, недостаточности клапанов сердца, патологическом прорастании новых сосудов при росте опухолей (опухолевом ангиогенезе) в клинике крайне затруднён или невозможен. Прямые измерения гемодинамических характеристик требуют инвазивного вмешательства. Проведение полного комплекса

диагностики у одного пациента, как правило, невозможно в силу технических и организационных трудностей. Прогноз и анализ возможных исходов сердечно–сосудистых операций в принципе невозможен без использования математического моделирования.

Проведённый в начале данного раздела обзор современного состояния вопроса показывает, что в настоящее время достигнут существенный успех в разработке моделей кровообращения различной степени сложности (трёхмерные с упругими стенками, с жёсткими стенками, двумерные, одномерные, усреднённые по пространству, статические и имитационные). Некоторые из этих моделей (трёх- и двухмерные) весьма сложны в настройке. Для определения их параметров и граничных условий при практическом применении требуется проведение сложных диагностических процедур и использование сложных алгоритмов по обработке собранных данных. Использование таких моделей требует наличия больших вычислительных мощностей, что затрудняет проведение большого количества вычислительных экспериментов при практическом использовании и ограничивает геометрические размеры областей, доступных для моделирования. Таким образом, широкомасштабное применение данного класса моделей в ближайшие десятилетия не представляется перспективным. Имитационные модели свободны от многих перечисленных выше недостатков. Однако, они, как правило, имеют описательный характер и основаны на статистических данных. Их связь с физическими законами не всегда присутствует или не всегда очевидна.

Таким образом, актуальной является задача разработки разумно сбалансированного комплекса математических моделей кровообращения, которые с одной стороны основаны на законах сохранения и других физических принципах, а с другой стороны, используют данные, доступные в большинстве

профильных медицинских учреждений, не требовательны к вычислительным ресурсам, имеют понятный интерфейс взаимодействия с пользователем, позволяют получить данные, понятные для врачей. Решение такой задачи позволит разработать новые методы лечения и повысить эффективность существующих методов лечения и профилактики сердечно–сосудистых заболеваний. Всё это позволит существенно снизить потери для общества от социально значимых заболеваний, повысить качество жизни и продлить трудоспособность населения.

Цели и задачи

Целью данной работы является разработка комплексного многомасштабного подхода к моделированию кровотока в середечно-сосудистой системе человека с учётом патологий.

Достижение поставленной цели обеспечено решением следующих задач:

- Разработка комплекса многомасштабных моделей кровообращения, основанных на первых принципах и применимых к описанию кровотока в различных частях организма с учётом особенностей этих частей (крупные артерии, мелкие сосуды, вены).
- Разработка численной реализации разработанных моделей.
- Апробация моделей на прикладных задачах в фундаментальной и персонализированной медицине.
- Разработка методики моделирования функции сердечно–сосудистой системы пациента с учётом патологий.

- Разработка методики вычислительного прогнозирования параметров гемодинамики после хирургических операций.

Научная новизна

В данной работе впервые предложен взаимосвязанный набор математических моделей разных пространственных и временных масштабов для решения практически значимых клинических задач. Параметры моделей, а также начальные и краевые условия задаются на основе данных стандартных медицинских протоколов, используемых в большинстве медицинских учреждений, специализирующихся на лечении и профилактике сердечно–сосудистых и онкологических заболеваний. При этом все модели основаны на первых принципах. При их разработке целевым критерием являлся баланс между доступностью клинических данных, вычислительной сложностью и адекватным воспроизведением физиологических процессов.

Теоретическая и практическая значимость

В данной работе представлено теоретическое обоснование и получены условия представимости одномерной модели гемодинамики в виде системы нелинейных гиперболических уравнений. Теоретическая значимость новых граничных условий состоит в том, что их использование обеспечивает асимптотический переход решения в области соединения сосудов к решению в одном сплошном сосуде. Теоретически обоснована новая модель течения в глубоких венах. Неотражающие граничные условия представляют практический интерес при проведении моделирования кровотока в урезанных фрагментах сосудистых сетей. Оригинальная модель кровотока в сердце с учётом дина-

мики открытия и закрытия клапанов лучше соответствует рассматриваемым физиологическим процессам и устраняет немонотонность численного решения, наблюдающуюся в моделях с мгновенным открытием и закрытием клапанов.

Практическое использование модели микроциркуляторного кровотока при опухолевом ангиогенезе открывает новые возможности для создания моделей прогрессии опухоли и разработке эффективных стратегий антиангиогенной терапии. Методика моделирования сердечно–сосудистой системы пациента с патологиями и методика вычислительного прогнозирования гемодинамических характеристик после сосудистых операций по устранению атеросклероза имеют большую практическую значимость с точки зрения их прикладного применения в центрах середчно-сосудистой хихрургии.

Результаты данной работы использовались в диссертациях на соискание степени кандидата медицинских наук при комплексных исследованиях микроциркуляции глаза при субклиническом атеросклерозе и артериальной гипертензии [128] и при проведении неинвазивной оценки фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели у пациентов с ишемической болезнью сердца [129].

Методология и методы исследования

Теоретические исследования выполнены на основе фундаментальных физических принципов и классических математических моделей. Обоснованность теоретических результатов подтверждается корректностью математических преобразований. Адекватность численной дискретизации и программной реализации подтверждается удовлетворительным совпадением результатов численных расчётов и общепринятых значений. Разработка методологий

моделирования выполнена путём применения вычислительных экспериментов и оценки отклонения рассчитанных значений и значений, измеренных у пациентов или представленных в научной литературе.

Основные результаты работы, выносимые на защиту

Основным результатом работы является комплексный многомасштабный подход к моделированию кровотока в середечно-сосудистой системе человека, включающий математические модели, их численную дискретизацию и реализацию в виде программного комплекса.

На защиту выносятся следующие положения:

1. Условия представимости одномерной модели гемодинамики в одном сосуде в виде системы нелинейных гиперболических уравнений.

2. Граничные условия для области соединения нескольких сосудов, обеспечивающие непрерывность решения и его производных по времени при асимптотическом переходе к одному сплошному сосуду.

3. Одномерная модель кровотока в глубоких венах.

4. Неотражающие граничные условия в концевых точках терминальных сосудов.

5. Нелинейная осреднённая по пространству динамическая модель кровотока в сердце, учитывающая динамику открытия и закрытия клапанов.

6. Модель кровотока в микроциркуляторном русле в норме и при опухолевом ангиогенезе.

7. Методика моделирования работы сердечно–сосудистой системы пациента с патологиями (гемодинамика при атеросклерозе и извитости артерий, коронарный кровоток при вариабельности частоты сердечных сокращений, сердечный выброс при недостаточности клапанов сердца, микроциркуляция при опухолевом ангиогенезе).

8. Методика вычислительного прогнозирования изменений гемодинамики после сосудистых операций по поводу устранения стеноза.

Достоверность полученных результатов

При разработке математических моделей и численных методов автор использовал обоснованные теоретические выводы и строгий математический аппарат. Результаты теоретических исследований подтверждены численными расчётами модельных задач и сравнением численных решений с физиологическими, лабораторными и клиническими данными.

Апробация работы

Результаты работы были представлены на ведущих российских и международных конференциях в 2006–2021гг. Всего более 80 докладов, из которых 3 приглашённых, в том числе

- Серия конференций рабочей группы по математическим моделям и численным методам в биоматематике, ИВМ РАН, Москва, 2010–2021;

- Российско–германская конференция “Биокибернетика”, МГУ, Москва, 2018, 2019;

- Всероссийская конференция “Нелинейные волны: теория и новые приложения”, ФГБУН ИГиЛ СО РАН, НГУ, Новосибирск, 2016, 2021;
- Международная конференция по дифференциальным и функционально–дифференциальным уравнениям (DFDE), РУДН, Москва, 2017;
- Международная конференция “Математические идеи П.Л. Чебышёва и их приложения к современным проблемам естествознания”, Обнинск, Сургут, 2021;
- Серия международных конференций Sechenov International Biomedical Summit (SIBS), Sechenov University, Moscow, 2018–2021;
- Всероссийский симпозиум “Биомеханика”, НИИ Механики МГУ, Институт физиологии им. И.П. Павлова, Москва, Санкт–Петербург 2020–2022;
- Серия международных конференций International Conference on Computational & Mathematical Biomedical Engineering (CMBE), 2015, 2017, 2019;
- 6^{th} European Conference on Computational Mechanics — 7^{th} European Conference on Computational Fluid Dynamics (ECCM–ECFD 2018), Glasgow, UK, 2018.

Результаты работы обсуждались на научных семинарах

- Научный семинар ИВМ РАН, “Вычислительная математика и приложения” 2021;
- Научный семинар ИАП РАН, 2022;
- Научный семинар ИГиЛ СО РАН, 2022;

- Научный семинар под руководством Веденеева В.В., НИИ механики МГУ, 2021.
- Научный семинар под руководством Петрова И.Б., МФТИ, 2020, 2021.
- Построение математических моделей прямых и обратных задач флебологии, НИУ ВШЭ, СурГУ, 2020.
- Научный семинар под руководством Вольперта В.А., РУДН, 2020.
- Математическое моделирование кровеносной системы, Факультет космических исследований МГУ, 2020.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 62 работы, из них 47 в журналах, входящих в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, в том числе включённых в базы данных Сеть науки (Web of Science) и/или SCOPUS, в том числе, за последние 10 лет (с 2011 по 2021 годы) 36 статей опубликованы в журналах первого и второго квартиля.

Теоретические положения, включающие математические модели и методы их численной дискретизации, изложены в [7; 8; 78; 130—137]. Работы [138; 139] посвящены моделированию действия сердечного насоса на кровоток в аорте и системных артериях. В них также предложена модификация модели сердца, учитывающая дилатационную кардиомиопатию левого желудочка. В работах [49; 50; 140] предложены модели коронарного кровотока с учётом сжатия миокарда и вариабельности ритмов сердечных сокращений. В рабо-

те [141] предложено в качестве граничных условий в концевых коронарных сосудах использовать данные пациента (КТ-перфузия), характеризующие состояние микроциркуляторного русла. В работе [142] предложена методика определения параметров коронарных сосудов, снижающая требования к качеству КТ данных. В работах [20; 28; 37; 48; 51; 143—147] разработаны персонализированные модели кровообращения, позволяющие проводить расчёты гемодинамических параметров на основе данных конкретного пациента для повышения качества диагностики и прогноза исхода сосудистых операций. В [23; 29; 148—152] содержатся результаты апробации предложенных теоретических моделей коронарного и церебрального кровотока в Первом Московском государственном медицинском университете имени И.М. Сеченова. В [30; 70; 153; 154] проводится моделирование транспорта веществ кровеносной и дыхательной системами с учётом их взаимодействия и регуляторных механизмов. В [100; 155] представлена модель кровотока в микроциркуляторном русле, в том числе в условиях опухолевого ангиогенеза. Работы [52—55; 156; 157] посвящены анализу венозного кровотока в магистральных венах нижних конечностей при рефлюксе и имплантации кава-фильтров. Многие результаты диссертации отражены в монографии [6].

Результаты работы также представлены в 15 рецензируемых международных сборниках научных трудов и трудах международных конференций, входящих в базы данных WoS и/или SCOPUS [11; 26; 38; 158—169], а также в рецензируемых сборниках научных трудов и трудах всероссийских конференций.

Получены свидетельства о регистрации программ для ЭВМ:

- Василевский Ю.В., Гамилов Т.М., Симаков С.С., Копылов Ф.Ю. Программа для расчета фракционного резерва кровотока с помощью одно-

мерной сетевой модели. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU 2019665779 от 23.08.2019.

- Геллер О.В., Симаков С.С., Холодов А.С., Холодов Я.А. Программный комплекс для численного моделирования системы вентиляции зданий и распространения в них мелкодисперсных аэрозолей с использованием высокопроизводительных вычислительных алгоритмов. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ 2011617670 от 03.10.2011.

Личный вклад

Работы [7; 78; 130; 131] опубликованы лично без соавторов. В статьях с соавторами диссертантом выполнены: разработка методологии и методики в работах [30; 49; 50; 135—139; 141—143; 146; 153; 154], разработка прикладной методологии и сопоставление с данными клинических исследований в работах [23; 29; 52—55; 148—152; 156], постановка проблемы и теоретическое обоснование в работах [140; 144; 145; 147], подбор, анализ и оформление материала для обзора в работах [8; 134], техническая реализация в работах [70; 133; 157], валидация моделей в работах [20; 37; 48; 51; 100], постановка и проведение вычислительных экспериментов в работах [20; 37; 48; 51; 70; 133; 135—137; 157], формулировка проблемы и идеи ее решения предложены в работах [20; 28; 37; 48—51; 132; 146; 155].

Автор данной работы выражает глубокую благодарность всем соавторам за плодотворное сотрудничество.

Краткое содержание работы

Диссертация состоит из введения, трёх глав, заключения, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и приложения. Полный объём диссертации составляет 265 страниц с 54 рисунками и 26 таблицами. Список литературы содержит 302 наименования.

Во введении представлен обзор методов моделирования кровотока в крупных сосудах, функции сердца, микроциркуляторного кровотока. Обсуждается актуальность данной работы, её научная новизна, теоретическая и практическая значимость. Проводится постановка целей и задач исследования, описываются методология и методы, указываются основные результаты, выносимые на защиту. Обсуждается достоверность результатов, описываются способы апробации работы, даётся обзор публикаций по теме диссертации.

Глава 1 посвящена описанию комплекса моделей для многомасштабного моделирования гемодинамики. На основе трёхмерной постановки задачи о течении в трубке с упругими стенками последовательно выводятся одномерная сетевая динамическая модель течения в одном сосуде, а затем полностью усреднённая модель. При этом сохраняется взаимосвязь между параметрами модели, выводятся условия представимости одномерной модели в одном сосуде в виде системы нелинейных гиперболических уравнений.

Далее, путём постановки граничных условий формулируется одномерная модель кровотока в сосудистой сети. Представлены новые граничные условия, обеспечивающие непрерывный асимптотический переход решения от случая соединяющихся сосудов к случаю сплошного сосуда. Обсуждаются неотражающие граничные условия в концевых точках терминальных сосудов. Обсуждаются способы учёта в модели реологических свойств крови, внешних сил и физиологических реакций материала стенки сосуда. Усреднён-

ная модель кровотока используется для получения новой модели кровотока в сердце с учётом динамики открытия и закрытия клапанов. В заключительном разделе главы представлена модель кровотока в микроциркуляторном русле, включающая алгоритм реконструкции реалистичной структуры микроциркуляторной сети и модель течения в микрососудах.

В главе 2 описаны использованные в работе технологии проведения расчётов. В ней представлена численная дискретизация одномерной модели кровотока и различных постановок граничных условий. Далее приводится численный метод, использованный для построения вычислительной модели кровотока в сердце. После этого представлены численные исследования граничных условий нового типа. Проводится сравнение решения, полученного с помощью модели сплошного сосуда и решений, полученных с помощью моделей сосуда, разделённого точкой соединения, и сосуда с ответвлением, диаметр которого стремится к нулю. В конце главы представлено описание программного комплекса.

В главе 3 представлены примеры прикладного использования разработанных моделей в физиологии и персонализированной медицине. В начале главы обсуждаются методы и сформулирован алгоритм пациент–ориентированной настройки одномерной сетевой динамической модели кровотока. Затем рассматриваются задачи персонализированного моделирования кровотока в церебральном отделе системного круга кровообращения. Кратко рассмотрены несколько способов моделирования стенозирующего атеросклероза в одномерных моделях кровотока. Представлены результаты сравнения вычислительной оценки гемодинамических характеристик после устранения стенозов в сонных артериях со значениями, измеренными у пациентов. Проанализировано влияние вариантов анатомической организации Виллизиева

круга на церебральный кровоток при стенозирующем атеросклерозе. Продемонстрирована возможность моделирования церебрального кровотока при патологических извитостях сонных артерий в рамках одномерной модели гемодинамики.

Следующая часть рассматриваемой главы посвящена вычислительной оценке коронарного кровотока при различных вариантах нарушения ритма сердца. В начале раздела сетевая одномерная модель кровотока дополняется уравнениями, позволяющими моделировать изменение сердечного выброса и отношения длительности систолы к длительности диастолы при изменениях частоты сердечных сокращений. Также модель дополнена описанием сжимающего действия миокарда на коронарные сосуды путём изменения терминального сопротивления. Расширенная модель применяется для оценки коронарного кровотока при асинхронном функционировании желудочков под действием кардиостимуляции, при тахикардии и брадикардии, при наличии синдрома удлинённого интервала QT, а также при преждевременном сокращении желудочков.

Далее производится сравнение полностью усреднённых по пространству моделей сердца с мгновенным и динамическим функционированием клапанов. С помощью модели, учитывающей динамику открытия и закрытия клапанов, путём вычислительных экспериментов оценивается влияние недостаточности митрального и аортального клапанов на кривую сердечного выброса.

В заключительном разделе главы с помощью численного моделирования проводится анализ равномерности распределения площади поверхности капилляров и кровотока по объёму, обоснована физиологическая корректность разработанной модели. Представлены результаты вычислительных экспери-

ментов по моделированию кровотока в микроциркуляторном русле в норме и при опухолевом ангиогенезе.

В заключении кратко сформулированы результаты работы, представлен их анализ, а также указаны перспективы развития работы и использования её результатов.

Глава 1

Многомасштабный подход к моделированию гемодинамики

1.1. Трёхмерная модель течения вязкой несжимаемой жидкости

Движение сплошной среды (жидкости или твёрдого деформируемого тела) определяется законами сохранения, связывающими смещения материальных точек среды (деформацию) по отношению к исходной конфигурации и их скорости. В соответствии со вторым законом Ньютона движение среды определяется действием массовых и поверхностных сил. Внутренние силы, возникающие в теле при его деформации и стремящиеся вернуть тело в состояние равновесия, называются напряжением. Определяющие соотношения дополняют законы сохранения и, в зависимости от типа материала, образующего среду, задают связь между деформацией и напряжениями.

Законы сохранения массы и импульса для сплошной среды могут быть записаны в виде [6]

$$\begin{aligned} \frac{\partial \rho}{\partial t} + \operatorname{div}(\rho \mathbf{v}) &= 0, \\ \frac{\partial (\rho \mathbf{v})}{\partial t} + \operatorname{div}(\rho \mathbf{v} \otimes \mathbf{v}) - \operatorname{div} \sigma &= \rho \mathbf{f}, \end{aligned} \tag{1.1}$$

где $(t, \mathbf{x})$ — эйлеровы координаты, $\rho(t, \mathbf{x})$ — плотность, $\mathbf{v}(t, \mathbf{x})$ — скорость материальных точек среды, $\sigma(t, \mathbf{x})$ — тензор напряжений Коши, $\mathbf{f}(t, \mathbf{x})$ — массовые силы.

Для вязкой несжимаемой ньютоновской жидкости $\rho = \text{const}$, а опреде-

ляющие соотношения имеют вид

$$\sigma = -p\mathbf{I} + \mu\left(\nabla\mathbf{v} + (\nabla\mathbf{v})^T\right), \tag{1.2}$$

где p — давление, μ — динамическая вязкость. В результате уравнения Навье–Стокса (1.1) с учётом (1.2) принимают вид

$$\begin{aligned} \operatorname{div}\mathbf{v} &= 0, \\ \frac{\partial\mathbf{v}}{\partial t} + \mathbf{v}\cdot\nabla\mathbf{v} - \frac{\mu}{\rho}\operatorname{div}\left(\nabla\mathbf{v} + (\nabla\mathbf{v})^T\right) + \frac{1}{\rho}\nabla p &= \mathbf{f}. \end{aligned} \tag{1.3}$$

Далее в пп. 1.2–1.4, 1.9 проводится пространственная редукция данной модели к одномерной модели течения крови в одном сосуде и сосудистой сети, а также к динамической и стационарной точечным моделям.

1.2. Одномерная сетевая динамическая модель кровотока в сосудах

1.2.1. Допущения и предположения

Уравнения гемодинамики в одном сосуде в одномерном приближении могут быть получены путём пространственного усреднения уравнений Навье-Стокса в трёхмерном виде. Подробно вывод такого типа уравнений представлен, например, в [5; 170]. При этом используются следующие допущения и предположения (некоторые из которых, тем не менее, могут и не учитываться):

1. отношение диаметра сосуда к его длине значительно меньше единицы (эти величины могут отличаться в несколько раз, на порядок и более);

2. кровь считается ньютоновской вязкой несжимаемой жидкостью (это предположение может нарушаться, если в модели учитывается, напри-

мер, температура, рассматриваются области с течениями, имеющими малые числа Рейнольдса и т.п.);

3. вязкость крови постоянна;

4. средняя скорость в любом поперечном сечении любого сосуда направлена вдоль его центральной линии, а абсолютная величина скорости является радиально-симметричной (это предположение, очевидно, нарушается в крупных сосудах и областях их разветвления, например, в дуге аорты и в разветвлении сонной артерии);

5. предполагается, что форма профиля скорости сохраняется во всех поперечных сечениях вдоль центральной линии сосуда (например, профиль всегда является плоским или параболическим) (это предположение нарушается практически во всех крупных артериях, в которых форма профиля скорости в силу пульсаций потока является нестационарной (так называемый профиль Уомерсли));

6. давление постоянно в каждом поперечном сечении;

7. продольное удлинение сосуда пренебрежимо мало;

8. толщина стенок сосудов мала по сравнению с их диаметром и постоянна;

9. силы, действующие со стороны потока крови на стенку сосуда, направлены по нормали к стенке, а смещение стенок сосудов происходит в радиальном направлении;

10. все сосуды имеют круглую форму в любом поперечном сечении при любых условиях (предположение нарушается в глубоких венах, которые,

благодаря действию окружающих тканей, могут иметь эллиптическую, гантелеобразную или несимметричную форму);

11. градиент деформации стенок сосудов изменяется вдоль центральной линии непрерывно;

12. материал стенки сосуда является несжимаемым и линейным (гуковским).

Несмотря на то, что практически все изложенные выше предположения являются дискуссионными, модели, основанные на некоторых или всех из них, хорошо подходят для моделирования кровотока в крупных и средних артериях и поверхностных (подкожных) венах. Также они вполне успешно могут применяться для моделирования кровотока в глубоких венах при вертикальном положении тела, поскольку действие силы тяжести, обуславливающей гидростатическое давление крови, находящейся выше рассматриваемого поперечного сечения, заставляет глубокие вены расправляться и принимать круглую форму во всех поперечных сечениях. Эллиптическая и другая некруговая форма поперечного сечения сосуда может быть учтена в одномерной модели гемодинамики путём модификации уравнения, описывающего упругость стенки [51; 133; 171] или путём поправок при усреднении уравнений Навье-Стокса в трёхмерном виде.

Заметим, что существование и единственность гладкого решения для одномерной модели гемодинамики на ветвящейся сети в настоящее время не доказаны. Для одномерной модели кровотока в одном сосуде существование гладкого решения доказано при нулевой правой части и при определённых дополнительных предположениях [170]. Также существование гладкого решения в одном сосуде доказано для определённого вида начальных и граничных

условий, заданных в виде комбинации тригонометрических функций [172]. С другой стороны, для степенных жидкостей в упругих трубках показано, что существуют начальные условия, при которых единственность решения нарушается [35]. Также показано, что при гладких периодических граничных условиях на входе в упругую трубку в ней неизбежно возникают ударные волны [170]. Однако, условия, при которых это наблюдается, находятся за пределами физиологического диапазона. Расстояние от входа в трубку до области формирования ударной волны превышает максимальный человеческий рост на 30% и более. Тем не менее, эти условия могут быть воспроизведены при окклюзионных пробах и существенном снижении упругости сосудов.

1.2.2. Одномерная модель кровотока в сосуде с круглым сечением

Основываясь на допущениях и предположениях, описанных в п. 1.2.1 уравнения течения вязкой несжимаемой жидкости в упругой трубке в одномерном приближении могут быть получены несколькими способами: проводя асимптотическое разложение уравнений Навье-Стокса в предположении малости величины r/L, где r — радиус, L — длина сосуда [173; 174]; из законов сохранения в интегральной форме; путём интегрирования уравнений Навье-Стокса по выделенному объёму упругой трубки (сосуда) [5; 6].

Рассмотрим третий способ. Для вывода уравнений одномерной модели гемодинамики выберем тонкий слой сосуда Ω, являющийся окрестностью поперечного сечения Γ^s, имеющего координату пересечения с центральной линией x^*. Боковые поперечные сечения, пересекающие центральную линию в точках с координатами $x^* - \Delta x/2$, $x^* + \Delta x/2$ обозначим как Γ_1 и Γ_2, соответственно, а часть боковой поверхности сосуда между Γ_1 и Γ_2 как Γ_W. Все обозначения приведены на рисунке 1.1. Граница области Ω представляет со-

бой объединение $\partial\Omega = \Gamma_1 \cup \Gamma_2 \cup \Gamma_W$. Пусть внешняя нормаль $\mathbf{n}$ к границе $\partial\Omega$ имеет осевую и радиальную компоненты n_x, n_r (e_x, e_r — соответствующие единичные вектора).

Пусть x — координата вдоль центральной линии сосуда с поперечным сечением Γ_S, которое перпендикулярно центральной линии и имеет круглую форму, r — радиальная координата в рассматриваемом поперечном сечении, t — время, $R(t,x)$ — локальный текущий радиус поперечного сечения, $\eta(t,x) = R(t,x) - R_0(x)$ — смещение стенки сосуда в радиальном направлении, $R_0(x)$ — радиус сосуда с координатой x при ненапряжённом состоянии стенки (при покоящейся жидкости), $S(t,x) = \pi R^2(t,x)$ — площадь в поперечного сечения с координатой x.

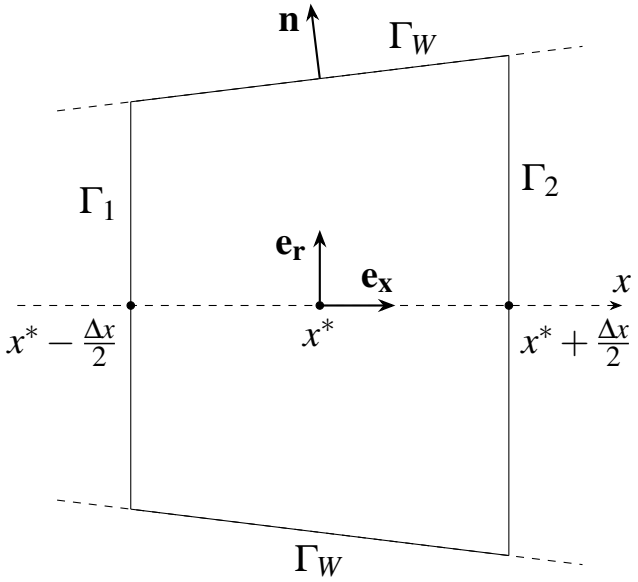


Рис. 1.1. Двумерный аналог трёхмерной области интегрирования.

Проекция уравнений (1.3) на продольную ось сосуда имеет вид

$$\operatorname{div} \mathbf{v} = 0, \tag{1.4}$$

$$\frac{\partial v_x}{\partial t} + \operatorname{div}(v_x \mathbf{v}) + \frac{1}{\rho}\frac{\partial P}{\partial x} - \frac{\mu}{\rho}\Delta v_x = 0, \tag{1.5}$$

где $\mathbf{v} = (v_x, v_y, v_z)$ — трёхмерный вектор скорости в декартовых координатах, $P(t,x)$ — давление, $\rho = 1.04$ г/см^3 — плотность крови, $\mu = 4 \cdot 10^{-3}$ Па$\cdot$с — вязкость крови. Считаем течение радиально симметричным с радиальной компонентой скорости v_r.

Будем считать, что осевая (продольная) и радиальная компоненты скорости v_x и v_r удовлетворяют условиям

$$v_x(t,r,x) = v(t,x)\xi\left(\frac{r(t,x)}{R(t,x)}\right), \quad v_r(t,R,x) = \frac{\partial \eta}{\partial t}(t,x). \tag{1.6}$$

Здесь v — усреднённая по поперечному сечению Γ_S линейная скорость, которая определяется как

$$v = \frac{1}{S}\int\limits_{\Gamma_S} v_x \, d\mathrm{s}.$$

Функция формы профиля в каждом поперечном сечении имеет вид [60; 175; 176]

$$\xi\left(\frac{r}{R}\right) = \frac{\gamma+2}{\gamma}\left(1 - \left(\frac{r}{R}\right)^{\gamma}\right), \quad 0 \leqslant r \leqslant R(t,x). \tag{1.7}$$

Значение $\gamma = 2$ соответствует параболическому (пуазейлевскому профилю), а случай $\gamma = 9$ соответствует почти полностью плоскому профилю. На боковой границе Γ_W: $r = R$ и $\xi(1) = 0$. В других подходах используется степенной закон и пограничный слой Стокса [41] или нестационарный профиль Уомерсли [177]. Из (1.7) следует, что компонента скорости v_x имеет максимальное значение на центральной линии $(r = 0)$ и равна нулю на стенке сосуда $(r = R(t,x))$. Поскольку $v_x(t,R,x) = 0$, то условие, накладываемое на $v_r(t,R,x)$ в (1.6), соответствует полному прилипанию частиц жидкости на стенке.

Определим поток Q через поперечное сечение Γ_S как

$$Q|_{\Gamma_S} = \int\limits_{\Gamma_S} v_x \, d\mathrm{s} = Sv. \tag{1.8}$$

Интегрируя закон сохранения массы (1.4) по области Ω, получаем

$$0 = \int\limits_{\Omega} \operatorname{div} \mathbf{v}\, d\mathbf{x} = \int\limits_{\partial\Omega} \mathbf{v}\cdot\mathbf{n}\, d\mathrm{s} = \int\limits_{\Gamma_2} v_x\, d\mathrm{s} - \int\limits_{\Gamma_1} v_x\, d\mathrm{s} + \int\limits_{\Gamma_W} v_r\, d\mathrm{s}. \tag{1.9}$$

Заметим, что на границе Γ_W

$$\int\limits_{\Gamma_W} v_r\, d\mathrm{s} = \int\limits_{\Gamma_W} \frac{\partial \eta}{\partial t}\, d\mathrm{s} = \left.\frac{\partial S}{\partial t}\right|_{x=x^*} \Delta x + O\left((\Delta x)\right)^2. \tag{1.10}$$

Подставляя (1.10) в (1.9), выполняя деление на Δx и переходя к пределу $\Delta x \to 0$, получаем

$$0 = \lim_{\Delta x\to 0} \frac{\left(\int\limits_{\Gamma_2} v_x\, d\mathrm{s} - \int\limits_{\Gamma_1} v_x\, d\mathrm{s}\right)}{\Delta x} + \frac{\partial S}{\partial t} = \lim_{\Delta x\to 0} \frac{Q\left(x^* + \frac{\Delta x}{2}\right) - Q\left(x^* - \frac{\Delta x}{2}\right)}{\Delta x} + \frac{\partial S}{\partial t}, \tag{1.11}$$

что позволяет записать закон сохранения массы в виде

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial Q}{\partial x} = 0. \tag{1.12}$$

Интегрируя (1.5) по области Ω, получаем

$$\int\limits_{\Omega} \frac{\partial v_x}{\partial t}\, d\mathbf{x} + \int\limits_{\Omega} \operatorname{div}\left(v_x \mathbf{v}\right) d\mathbf{x} + \frac{1}{\rho}\int\limits_{\Omega} \frac{\partial P}{\partial x}\, d\mathbf{x} - \frac{\mu}{\rho}\int\limits_{\Omega} \Delta v_x\, d\mathbf{x} = 0. \tag{1.13}$$

Выполним преобразование каждого из слагаемых в (1.13)

$$\int\limits_{\Omega} \frac{\partial v_x}{\partial t}\, d\mathbf{x} = \frac{\partial Q}{\partial t}\Delta x + O\left((\Delta x)^2\right), \tag{1.14}$$

$$\begin{aligned} \int\limits_{\Omega} \operatorname{div}\left(v_x \mathbf{v}\right) d\mathbf{x} &= \int\limits_{\partial\Omega} v_x \mathbf{v}\cdot\mathbf{n}\, d\mathrm{s} = -\int\limits_{\Gamma_1} v_x^2\, d\mathrm{s} + \int\limits_{\Gamma_2} v_x^2\, d\mathrm{s} + \int\limits_{\Gamma_W} v_x \mathbf{v}\cdot\mathbf{n}\, d\mathrm{s} \\ &= \frac{\left(\alpha S v^2\right)\big|_{\Gamma_2} - \left(\alpha S v^2\right)\big|_{\Gamma_1}}{\Delta x}\Delta x = \frac{\partial}{\partial x}\left(\frac{\alpha Q^2}{S}\right)\Delta x + O\left((\Delta x)^2\right), \end{aligned} \tag{1.15}$$

$$\int\limits_{\Omega} \frac{\partial p}{\partial x} d\mathbf{x} = \left(S \frac{\partial p}{\partial x} \right) \Big|_{x=x^*} \Delta x + O\Big((\Delta x)^2 \Big), \tag{1.16}$$

$$\begin{aligned} \int\limits_{\Omega} \Delta v_x \, d\mathbf{x} &= \int\limits_{\partial\Omega} \nabla v_x \cdot \mathbf{n} \, d\mathrm{s} = -\int\limits_{\Gamma_1} \frac{\partial v_x}{\partial x} d\mathrm{s} + \int\limits_{\Gamma_2} \frac{\partial v_x}{\partial x} d\mathrm{s} + \int\limits_{\Gamma_W} \nabla v_x \cdot \mathbf{n} \, d\mathrm{s} \\ &= \int\limits_{\partial\Omega} n_x \nabla v_x \cdot \mathbf{e}_x \, d\mathrm{s} + \int\limits_{\Gamma_W} n_r \nabla v_x \cdot \mathbf{e}_r \, d\mathrm{s} \\ &= \int\limits_{\Gamma_W} \frac{v}{R} \xi'(1) n_r \, d\mathrm{s} + O\Big((\Delta x)^2 \Big) = 2\pi v \xi'(1) \Delta x + O\Big((\Delta x)^2 \Big). \end{aligned} \tag{1.17}$$

Здесь

$$\alpha = \frac{1}{S v^2} \int\limits_{\Gamma_S} v^2 \, d\mathrm{s} = \frac{1}{\pi R^2 v^2} \int\limits_0^R \left(\frac{\gamma+2}{\gamma} \right)^2 v^2 \left(1 - \frac{r^\gamma}{R^\gamma} \right)^2 2\pi r \, dr = \frac{\gamma+2}{\gamma+1}. \tag{1.18}$$

При выводе (1.15) использовалось условие $v_x|_{\Gamma_W} = 0$. При выводе (1.17) использовалась оценка $\int\limits_{\partial\Omega} n_x \nabla v_x \cdot \mathbf{e}_x \, d\mathrm{s} = O\left((\Delta x)^2 \right)$ поскольку $\int\limits_{\partial\Omega} n_x \, d\mathrm{s} = 0$.

Подставляя (1.14)-(1.17) в (1.13) и переходя к пределу $\Delta x \to 0$, получаем закон сохранения импульса в виде

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x} \left(\alpha \frac{Q^2}{S} \right) + \frac{S}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} = K_r v, \tag{1.19}$$

где

$$K_r = 2\pi \frac{\mu}{\rho} \xi'(1). \tag{1.20}$$

Заметим, что $K_r < 0$, поскольку $\xi'(1) < 0$.

Перейдём в (1.12), (1.19) от переменных (S, Q) к переменным (S, v). Для этого подставим $Q = Sv$ в (1.12), (1.19), что даёт

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial (Sv)}{\partial x} = 0, \tag{1.21}$$

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \left(\alpha - \frac{1}{2} \right) \frac{\partial v^2}{\partial x} + (\alpha - 1) \frac{v^2}{S} \frac{\partial S}{\partial x} + \frac{1}{\rho} \frac{\partial P}{\partial x} = -2\pi (\gamma+2) \frac{\mu}{\rho} \frac{v}{S}. \tag{1.22}$$

Законы сохранения массы и импульса (1.21), (1.22) должны быть дополнены определяющими соотношениями, описывающими упругие свойства материала стенки, которые в данном случае выражают зависимость между P и S. Для артерий эту зависимость в достаточно общем виде можно представить как

$$P = F(S), \tag{1.23}$$

где $F(S)$ — гладкая монотонная функция $\left(\dfrac{\partial F}{\partial S} > 0\right)$. Тогда существует обратная к ней гладкая функция $S = \hat{F}(P)$, причём $\dfrac{\partial \hat{F}}{\partial P} > 0$ и (1.22) преобразуется к виду

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \left(\alpha - \frac{1}{2}\right)\frac{\partial v^2}{\partial x} + \left(1 + (\alpha - 1)\frac{\rho v^2}{S}\frac{\partial \hat{F}}{\partial P}\right)\frac{1}{\rho}\frac{\partial P}{\partial x} = \psi, \tag{1.24}$$

где

$$\psi = -2\pi(\gamma + 2)\frac{\mu}{\rho}\frac{v}{S}. \tag{1.25}$$

Подставляя конкретный вид этой функции

$$F(S) = P_{ext} + \rho_w c_0^2\left(e^{S/S_0 - 1} - 1\right), \tag{1.26}$$

где S_0 — значение поперечного сечения в ненапряжённом (нерастянутом) сосуде (при $P = 0$) [70; 78; 133], ρ_w — плотность материала стенки, c_0 — скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) (величина, характеризующая упругость). При отсутствии внешних воздействий на сосуд ($P_{ext} = 0$) из (1.26) получаем

$$S = \hat{F}(P) = \left(1 + \ln\left(1 + \rho_w^{-1} c_0^{-2} P\right)\right) S_0,$$

и (1.24) преобразуется к

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \left(\alpha - \frac{1}{2}\right)\frac{\partial v^2}{\partial x} + (1 + \varepsilon)\frac{1}{\rho}\frac{\partial P}{\partial x} = \psi, \tag{1.27}$$

где

$$\varepsilon = (\alpha - 1)\frac{\rho}{\rho_w}\frac{S_0}{S}\left(\frac{v}{c_0}\right)^2 \frac{1}{1+\rho_w^{-1}c_0^{-2}P}. \tag{1.28}$$

Заметим, что для профиля, определяемого (1.7), допустимые значения $\gamma \geqslant 2$, и, соответственно, из (1.18) имеем оценку $\alpha \leqslant \frac{4}{3}$. Физиологически корректный диапазон значений параметров ([15; 178]) позволяет также получить оценки

$$\rho < \rho_w, \quad S > S_0, \quad v < 0.5 \text{ м/с}, \quad c_0 > 4 \text{ м/с}. \tag{1.29}$$

В итоге получаем оценку $\varepsilon < 5 \cdot 10^{-3}$. Далее, считая α не зависящей от x величиной, пренебрегаем величиной ε в (1.27) и получаем

$$\frac{\partial v}{\partial t} + \frac{\partial}{\partial x}\left(\left(\alpha - \frac{1}{2}\right)v^2 + \frac{P}{\rho}\right) = \psi. \tag{1.30}$$

Для плоскопараллельного профиля ($\gamma = 9$, $\alpha = 1.1$) величина параметра ε в (1.27) составляет менее, чем 0.16% $\left(\varepsilon < 1.6 \cdot 10^{-3}\right)$. При $\alpha \to 1$ имеем $\varepsilon \to 0$.

Таким образом, в переменных (S, v) при предположениях, указанных в п. 1.2.1, а также при физиологичных условиях (1.26) и (1.29) система одномерных нелинейных уравнений, описывающая течение вязкой несжимаемой жидкости (крови) в упругой трубке (сосуде), имеет гиперболический вид

$$\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + \frac{\partial \mathbf{F}(\mathbf{V})}{\partial x} = \mathbf{G}(\mathbf{V}), \tag{1.31}$$

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} S \\ v \end{pmatrix}, \quad \mathbf{F}(\mathbf{V}) = \begin{pmatrix} Sv \\ v^2/2 + p(S)/\rho \end{pmatrix}, \quad \mathbf{G}(\mathbf{V}) = \begin{pmatrix} \varphi \\ \psi \end{pmatrix},$$

где $\varphi(t,x)$ — член, описывающий приток или сток жидкости (крови) в трубке (сосуде) через её стенку (например, при повреждении стенки, переливании крови), $\psi(t,x)$ — член, описывающий силы, действующие на поток (например, сила трения, сила, обусловленная сокращением мышц, сила тяжести, инерционные силы при движении тела с ускорением). Граничные условия для (1.31) обсуждаются в п. 1.4.

1.2.3. Одномерная модель кровотока в сосуде с эллиптическим сечением

При моделировании замкнутого кровотока во всём организме человека необходимо учитывать сеть системных и лёгочных вен. Характерные числа Рейнольдса для потоков в этой части сосудистой сети составляют от 1 до 10^2 [15]. Это с одной стороны не должно приводить к большим сложностям в расчётах, однако, с другой стороны, моделирование венозного кровотока имеет ряд особенностей.

Наиболее часто венозные отделы рассматриваются с помощью точечных моделей (см. п. 1.3). Одномерные сетевые модели использовались, например, в работах [10; 37; 171]. Как правило, одномерные сетевые модели кровотока в венах основаны на тех же принципах и уравнениях, что и модели для артериальных отделов (см. п. 1.2.2). Модификации подвергаются только определяющие соотношения для стенки сосуда.

Такой подход представляется адекватным для моделирования течения крови в подкожных венах, поскольку структура материала их стенок схожа с материалом стенок артерий. Также этот подход в некоторых случаях справедлив и для глубоких вен. Например, при рассмотрении кровотока в глубоких венах при вертикальной позиции тела, поскольку в этом положении вены расправлены и имеют круглое поперечное сечение.

В общем случае форма поперечного сечения вен необязательно является круглой. Она может иметь вид эллипса или гантелеобразный вид, что влияет на процедуру усреднения, изложенную в п. 1.2.2. Также, следует учитывать наличие в некоторых венах клапанов, способствующих одностороннему направлению течения крови.

В отличие от п. 1.2.2 будем считать, что форма поперечного сечения упругой трубки имеет вид эллипса с большой и малой полуосями $a(t,x)$ и

$b(t,x)$. Введём декартову систему координат (x,y,z), ось x которой совпадает с осью трубки (см. рисунок 1.1), а оси y и z находятся в плоскости сечения и направлены вдоль большой и малой осей эллипса. Осевая компонента скорости теперь имеет вид

$$v(t,x,y,z) = v(t)\xi_{ab}(x,y,z), \tag{1.32}$$

где по аналогии с (1.7) зададим

$$\xi_{ab}(y,z) = \frac{\gamma+2}{\gamma}\left(1 - \left(\frac{y^2}{a^2}+\frac{z^2}{b^2}\right)^{\gamma/2}\right), \quad \frac{y^2}{a^2}+\frac{z^2}{b^2} \leqslant 1. \tag{1.33}$$

Уравнение (1.7) задаёт параболическую форму профиля, аналогичную пуазейлевскому при $\gamma = 2$, и плоскопараллельную форму профиля при $\gamma = 9$.

Процедура интегрирования уравнений (1.4), (1.5) по поперечному сечению и их усреднения с учётом изменения формы поперечного сечения даёт уравнения того же вида, что и (1.12), (1.19). Переход к полярным координатам $y = ra\cos\varphi$, $z = rb\sin\varphi$ $(0 \leqslant r \leqslant 1,\ 0 \leqslant \varphi < 2\pi)$ и интегрирование (1.18) даёт тот же результат для α.

Интегрирование вязкого члена в (1.19) даёт вместо (1.17)

$$-\frac{\mu}{\rho}\int\limits_{\Omega}\Delta v_x\,d\mathbf{x} = \frac{\mu}{\rho}\int\limits_{\partial\Omega}\nabla v_x\cdot\mathbf{n}\,ds = \frac{\mu}{\rho}v\int\limits_{\Gamma_W}\left(\frac{\partial\xi_{ab}}{\partial y}n_y + \frac{\partial\xi_{ab}}{\partial z}n_z\right)ds. \tag{1.34}$$

Из (1.33) получаем

$$\left.\frac{\partial\xi_{ab}}{\partial y}\right|_{\frac{y^2}{a^2}+\frac{z^2}{b^2}=1} = -(\gamma+2)\frac{y}{a^2}, \quad \left.\frac{\partial\xi_{ab}}{\partial z}\right|_{\frac{y^2}{a^2}+\frac{z^2}{b^2}=1} = -(\gamma+2)\frac{z}{b^2}. \tag{1.35}$$

Вектор внешней нормали к боковой стенке эллиптической формы имеет вид

$$\mathbf{n} = (n_y, n_z) = \left(\frac{y}{a^2\sqrt{\frac{y^2}{a^4}+\frac{z^2}{b^4}}}, \frac{z}{b^2\sqrt{\frac{y^2}{a^4}+\frac{z^2}{b^4}}}\right). \tag{1.36}$$

Окончательно получаем

$$K_r = -\pi\frac{\mu}{\rho}(\gamma+2)\frac{a^2+b^2}{ab} = -\pi\frac{\mu}{\rho}(\gamma+2)\frac{2-k^2}{\sqrt{1-k^2}}, \tag{1.37}$$

где $k = \left(1-b^2a^{-2}\right)^{1/2}$ — эксцентриситет. При этом a или k являются новыми независимыми переменными.

Для поперечного сечения круглой формы $a = b$ и (1.37) переходит в (1.20). Определяющие соотношения для одномерной модели течения в трубке эллиптического сечения рассматриваются в п. 1.5.2.

1.3. Точечные модели кровотока

Некоторые процессы в сердечно–сосудистой системе не зависят от пространственных эффектов нелинейного распространения пульсовой волны, либо эти эффекты не существенны для их анализа. В качестве примера приведём кровоток в микроциркуляторном русле и функционирование камер сердца (сердечный выброс). Эти процессы часто рассматриваются в рамках точечных моделей, не содержащих переменных, которые зависят от пространственных координат. Точечные модели связывают между собой усреднённые гемодинамические параметры (давление, поток и объем крови). Динамические точечные модели учитывают временную изменчивость параметров, в то время как стационарные модели связывают усредненные по времени значения с помощью нелинейных алгебраических уравнений.

Выводы или обоснования точечных моделей базируются на различных принципах. В данном разделе выводятся динамическая (см. п. 1.3.1) и стационарная (см. п. 1.3.3) модели из уравнений одномерной модели гемодинамики в артериях (1.12), (1.19).

1.3.1. Точечные динамические модели кровотока

Рассмотрим участок упругой трубки с круглым поперечным сечением длины l равной по порядку величины её диаметру. Объём этого участка $V = Sl$.

Проинтегрируем закон сохранения массы, записанный в одномерном виде (1.12), по l и усредним по этой же величине

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\Delta Q}{l} = 0 \tag{1.38}$$

или

$$\frac{dV}{dt} = \Delta Q, \tag{1.39}$$

где ΔQ — разность объёмных потоков на входе и выходе.

Проинтегрируем закон сохранения импульса, записанный в одномерном виде (1.19), по l и усредним по этой же величине

$$\frac{\partial Q}{\partial t} + \frac{\Delta\left(\alpha S^{-1} Q^2\right)}{l} + \frac{S}{\rho}\frac{\Delta P}{l} = K_r u. \tag{1.40}$$

Умножим (1.40) на $\rho S^{-1} l$ и будем считать изменение кинетической энергии $\Delta\left(\alpha S^{-1} Q^2\right)$ на длине l незначительным, тогда (1.40) записывается в виде

$$\frac{\rho l}{S}\frac{\partial Q}{\partial t} - \frac{\rho l}{S^2} K_r Q + \Delta P = 0. \tag{1.41}$$

Считая, что $V = lS$ — объём рассматриваемой области, перепишем (1.41) в виде

$$\frac{\rho l^2}{V}\frac{dQ}{dt} - \frac{\rho l^3 K_r}{V^2} Q + \Delta P = 0. \tag{1.42}$$

Поскольку $Q = \dfrac{dV}{dt}$, то окончательно получаем

$$I\frac{d^2V}{dt^2} + R_h\frac{dV}{dt} + \Delta P = 0, \tag{1.43}$$

где коэффициент инерционности I и коэффициент гидродинамического сопротивления R_h определяются как

$$I = \frac{\rho l^2}{V}, \qquad R_h = 2\pi\mu\,(\gamma+2)\,\frac{l^3}{V^2}. \tag{1.44}$$

Следует отметить, что коэффициенты I и R_h в отличие от многих предыдущих работ [3; 70; 78], в которых они считаются постоянными, зависят от объёма V. В некоторых моделях предполагается $I = 0$ [59].

Заметим также, что решение, получаемое с помощью точечной динамической модели сходится к решению получаемому с помощью одномерной модели с первым порядком по пространству по построению, что аналогично [179].

Закон сохранения момента импульса (1.43) можно применить и к выпуклым областям достаточно произвольной формы (сферической, конической), размеры которых по всем измерениям имеют одинаковый порядок величины. В этом случае

$$\Delta P = P(V) - P_{ext} - P_{ch},$$

где P_{ch} — давление в камере сердца, функция $P(V)$ описывает упругие свойства стенок камеры по аналогии с определяющими соотношениями для стенок трубки, $P_{ext}(t) < 0$ — внешнее давление, производимое стенками камеры в результате их сокращений [3; 70].

Линейная модель упругости подразумевает

$$P(V) = eV, \quad e = \text{const}.$$

Модель переменной упругости камер сердца подразумевает

$$P(V) = P_0 + E(t)\,(V - V_0)\,, \quad P_0 = \text{const}, \quad V_0 = \text{const},$$

где $E(t)$ — эффективный (усреднённый по пространству) переменный коэффициент упругости, величина и временной профиль которого определяется распространением потенциала действия по миокарду, $P_{ext} = 0$ [59; 80; 131; 180].

Точечные модели могут описывать нелинейные эффекты с помощью функций I, R_h и $P(V)$. Неньютоновские свойства крови могут быть учтены путём введения зависимости $\mu = \mu(Q)$ в R_h (1.44). Вязкоупругость камер сердца вводится как $R_h = R_h(P)$ [9; 181; 182]. Вариабельность сердечного ритма может быть описана модификацией функции $E(t)$ [50].

Закон сохранения импульса (1.43) может быть применён для агрегированного описания регионального участка сосудистой сети. В этом случае I и R_h являются эффективными коэффициентами инерционности и гидродинамического сопротивления, $E(t)$ — эффективной упругостью. Эти коэффициенты могут быть определены путём сопоставления результатов моделирования с экспериментальными, лабораторными или клиническими данными. Также они могут быть оценены на основе информации о внутренней структуре участка сосудистой сети (топологической связности образующих его сосудов). Данный подход широко известен как метод электромеханических аналогий. В нём каждая точечная динамическая упруго-гидродинамическая модель сопоставляется с элементом электрической цепи (объём соответствует электрическому заряду, поток соответствует электрическому току, коэффициент инерционности соответствует электромагнитной индукции, гидравлическое сопротивление соответствует электрическому сопротивлению, коэффициент жесткости e^{-1} соответствует ёмкости конденсатора, давление соответствует электрическому напряжению) [78]. Соединение точечных упруго–гидродинамических элементов в сеть производится по аналогии с электрическими цепями в соответствии с законами Кирхгофа. Следует однако отметить, что несмотря

на кажущуюся похожесть, физические принципы в каждом из двух видов моделей совершенно различны и применимость такой аналогии ограничена.

1.3.2. Область применения и ограничения точечных моделей

Результатом использования точечных моделей являются временные зависимости средних величин (объёмный кровоток, давление и объём), характеризующих рассматриваемый элемент и не дающих представления об их пространственном распределении. Поэтому такие модели также называются нульмерными и обозначаются как 0D. Такие модели могут быть использованы для описания кровотока в сегменте крупного сосуда [179], для моделирования гемодинамики в части сосудистой сети [59], для описания макрообласти микроциркуляторного русла [62], для анализа сердечного выброса [3], для постановки граничных условий на концах терминальных сосудов, описываемых моделями более высоких размерностей [70; 183], для замыкания моделей кровотока, содержащих артериальную и венозную области [69; 70; 183] (что необходимо, например, для моделирования переноса веществ), а также для соединения моделей кровотока различных размерностей [132]. Обсуждение различных аспектов использования точечных моделей может быть найдено в работах [42; 60; 76; 77]. В работе [9] модель сердечного выброса является функцией, зависящей от времени, которая согласована с давлением наполнения предсердий. Использование такой модели позволяет сконструировать консервативную замкнутую модель сердечно–сосудистой системы. С помощью точечных моделей описываются такие физиологические эффекты, как нервная регуляция сосудистого русла [69; 76] и вязкоупругость стенки сосуда [77].

1.3.3. Точечная стационарная модель кровотока

В трубке малой длины $l \leqslant 1$ мм и диаметра $d \sim l$ поток вязкой несжимаемой жидкости является стационарным (число Рейнольдса лежит в диапазоне от 10^{-3} до 1). Для такого потока считаем, что

$$\frac{\partial Q}{\partial t} \approx 0, \quad \frac{\partial}{\partial x}\left(\alpha \frac{Q^2}{S}\right) \approx 0,$$

и из (1.40) получаем

$$\frac{S}{\rho}\frac{\Delta P}{l} = K_r u, \tag{1.45}$$

или

$$\Delta P = R_h Q, \qquad R_h = 2\mu\,(\gamma+2)\,\frac{l}{\pi d^4}, \tag{1.46}$$

где R_h — гидродинамическое сопротивление. Для параболического профиля ($\gamma = 2$ в (1.7)) получаем закон Пуазейля. В рамках модели (1.46) элементы микроциркуляторного русла (артериолы, капилляры и венулы) описываются стационарными точечными моделями. Они могут быть объединены в сеть с использованием закона сохранения массы (1.12), который при $Q'_t \approx 0$ и малой длине сосуда l даёт

$$\frac{\partial Q}{\partial x} \approx \frac{\Delta Q}{l} = 0, \tag{1.47}$$

где ΔQ — разница между входящим и выходящим потоком, или

$$\sum Q_j^N = 0, \tag{1.48}$$

где Q_j^N — поток через сосуд j в точке соединения N, j — индексы сосудов.

При течении крови в микроциркуляторном русле существенными становятся неньютоновские эффекты. Реологические свойства крови в основном определяются вязкостью плазмы, объемной долей эритроцитов (гематокрит), реологией эритроцитов, упругостью мембран эритроцитов и взаимодействием эритроцитов, что отображено, например, в работах [8; 43; 113; 184]. Одним

из возможных способов его учета является определение гидравлического сопротивления как [6; 78]

$$R_h = \frac{\pi \kappa_1 d^4}{8\mu \Delta x} \left(1 + \kappa_2 Q^2\right), \tag{1.49}$$

с эмпирическими коэффициентами κ_1 и κ_2. Более подробно модели реологии крови обсуждаются в п. 1.6.

Структура микроциркуляторного русла может быть реконструирована по микрокомпьютерным томографическим изображениям высокого разрешения [90]. Физиологически корректную трехмерную структуру можно также смоделировать при помощи алгоритма центральных сил [100]. Более подробно см. п. 1.9.1.

1.4. Одномерная модель кровотока в сосудистой сети

1.4.1. Граничные условия в области соединения сосудов

Одномерная модель кровотока в одном сосуде (1.21), (1.30), полученная в п. 1.2.2, обобщается на модель кровотока в сосудистой сети путём постановки граничных условий. В динамических одномерных моделях кровотока в сосудистой сети требуется задание граничных условий на входе в аорту, в лёгочную артерию или другую артерию, питающую рассматриваемый регион (при моделировании региональной сосудистой сети), в концевых точках крупных вен или концевых артерий, в точках соединения сосудов между собой, в области стыковки терминальных артерий и вен через области микроциркуляции.

Условия на входе в артериальную сеть могут быть заданы в виде заранее определённой функции времени, описывающей сердечный выброс или

давление. Другой способ состоит в объединении одномерной модели кровотока и модели, описывающей динамику сердечного выброса (например, с точечной динамической моделью). В последнем случае может быть построена полностью замкнутая одномерная сетевая динамическая модель кровотока, использующая в качестве замыкания точечную динамическую модель сердца, связывающую поток в нижней и верхней полой венах с потоком в лёгочной артерии и поток в лёгочных венах с потоком в аорте [42; 70; 171; 185—187].

В рамках одномерной модели гемодинамики области микроциркуляции рассматриваются как области соединения терминальных артерий и вен, в которых ставятся специальные граничные условия. В некоторых случаях на концах терминальных артерий могут быть поставлены условия свободного стока или неотражающие условия. В [12; 188] предложены менее тривиальные граничные условия для терминальных артерий, которые описывают эффективное интегральное действие мелких сосудистых сетей, исключенных из рассмотрения в основной сетевой модели крупных сосудов. В частности, в [12] для этой цели используется понятие структурированных деревьев, чей суммарный импеданс оценивается с помощью линеаризации определяющих уравнений. Альтернативными вариантами являются сшивка с точечными динамическими моделями [171; 189] и постановка условий на артериовенозный градиент давления [3; 41; 70; 185]. В работе [13] вводится понятие характеристических импедансов, связывающих терминальные артерии и вены с помощью точечной модели, включающей упругость и зависящее от давления гидродинамическое сопротивление соответствующего микроциркуляторного участка. Детально данные вопросы освещены, например, в обзорах [8; 41; 42].

Области соединения сосудов имеют несколько типов. В том числе это бифуркации (деление одного сосуда на два дочерних или, как вариант, от-

хождение бокового сосуда от магистрального), трифуркации (деление одного на три), анастомозы (соединение различных магистралей между собой), слияния двух или трёх в один (в венозном русле), модельные соединения один к одному (например, в случае выделения области сосуда с атеросклерозом, стентом, кава-фильтром или другой неоднородностью). Преимущественное направление кровотока в большинстве случаев соединений очевидно. Однако в некоторых случаях направление течения при перераспределении потоков в области соединения не очевидно. Направление потока в таких соединениях может изменяться во времени (например, сосуды Виллизиева круга, анастомозы). Поэтому формулировка системы уравнений, задающих граничные условия в области соединения сосудов такого вида, не должна использовать информацию о вероятном направлении потока (все сосуды в соединении равноправны).

Поскольку система уравнений одномерной модели (1.31) во внутренних точках каждого из сосудов является гиперболической, то в систему уравнений, задающих граничные условия во всех концевых точках сосудов [1], должны быть включены условия совместности вдоль характеристик (1.31), покидающих области интегрирования

$$\omega_{ki} \cdot \left(\frac{\partial \mathbf{V}_k}{\partial t} + \lambda_{ki} \frac{\partial \mathbf{V}_k}{\partial x} \right) = \mathbf{G}_k, k = k_1, k_2, \ldots, k_{M_l}, i = 1, 2, \tag{1.50}$$

где l — индекс точки соединения сосудов, $\{k_1, \ldots, k_{M_l}\}$ — индексы сосудов в точке соединения, M_l — количество сосудов в точке соединения, $\lambda_{ki}, \omega_{ki}$ — собственное значение и соответствующий левый собственный вектор матрицы $\partial \mathbf{F} / \partial \mathbf{V}$.

Как показано во многих работах [41; 70; 171; 190], при дозвуковых ре-

[1] далее область соединения сосудов упоминается как узел, а соединяющиеся сосуды как стыкующиеся.

жимах течения в концевой точке каждого из сосудов, стыкующихся в узле, существует одна характеристика, входящая в область интегрирования, и одна характеристика, исходящая из этой области. Данное условие выполняется при большинстве физиологически допустимых условий. Конкретное значение i в (1.50) устанавливается в соответствии с наклоном характеристики и типом концевой точки сосуда (начало или конец). В начале сосуда $\lambda_{ki} < 0$, в конце сосуда $\lambda_{ki} > 0$. Конкретный вид λ_{ki} и ω_{ki} найден, например, в [3; 6; 9; 34; 177].

$$\frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{V}} = \begin{pmatrix} u_k & S_k \\ \dfrac{1}{\rho}\dfrac{\partial P_k}{\partial S_k} & u_k \end{pmatrix},$$

$$\lambda_{ki} = u_k + (-1)^i \sqrt{\frac{S_k}{\rho}\frac{\partial P_k}{\partial S_k}}, \quad \omega_{ki} = \left\{ \sqrt{\frac{1}{\rho S_k}\frac{\partial P_k}{\partial S_k}}, (-1)^i \right\}, \quad i = 1,2. \tag{1.51}$$

Поскольку модель во внутренних точках содержит две переменные, то для каждой концевой точки помимо условия совместности вдоль исходящей из области интегрирования характеристики требуется задать ещё одно граничное условие. Существует несколько распространённых способов задания таких граничных условий. Одним из них является закон сохранения массы в виде

$$\sum_{k=k_1,k_2,\ldots,k_{M_l}} \varepsilon_k S_k(t,\tilde{x}_k)\, v_k(t,\tilde{x}_k) = 0. \tag{1.52}$$

Формулировка оставшихся граничных условий зависит от предположений о характере течения крови в рассматриваемом узле. Существует по крайней мере три варианта. Один из вариантов состоит в использовании широко известного в физиологии закона Пуазейля (см., например, [3; 70])

$$p_k(S_k(t,\tilde{x}_k)) - p^l_{node} = \varepsilon_k R^l_k S_k(t,\tilde{x}_k)\, u_k(t,\tilde{x}_k), k = k_1,k_2,\ldots,k_{M_l}. \tag{1.53}$$

При этом предполагается, что узел оказывает некоторое эффективное гидравлическое сопротивление потоку в силу сложности своей геометрии и/или

больших чисел Рейнольдса (например, бифуркации крупных сосудов, дуга аорты).

Для случаев, в которых можно пренебречь изменением ускорения потока в узле (крупные и средние артерии), делается предположение о непрерывности полного давления [2; 12; 18; 19; 171; 177; 191]

$$\frac{v_k^2(t,\tilde{x}_k)}{2}+\frac{P_k(S_k(t,\tilde{x}_k))}{\rho}=I^l, k=k_1,k_2,\ldots,k_{M_l}. \tag{1.54}$$

Если дополнительно к предыдущему считать, что изменение кинетической энергии потока пренебрежимо мало (например области венозного русла, в которых скорость течения мала), то может быть задано условие равенства давлений [41]

$$P_k(S_k(t,\tilde{x}_k))=P^l_{node}, k=k_1,k_2,\ldots,k_{M_l}, \tag{1.55}$$

где l — индекс узла, $k_1,k_2,\ldots,k_{M_l}$ — индексы сосудов, стыкующихся в узле, M_l — число сосудов, стыкующихся в узле l, $P^l_{node}(t)$ — давление в узле l, R^l_k — коэффициент гидравлического сопротивления конца сосуда k в узле l.

Для сосудов, входящих в область соединения, $\varepsilon_k=1,\tilde{x}_k=L_k$, для сосудов, исходящих из этой области, $\varepsilon_k=-1,\tilde{x}_k=0$.

Тестирование сетевых моделей производится на упрощённых конфигурациях трубок с параметрами, характерными для сосудов. При этом известные на сегодняшний день граничные условия на выходах из сети могут существенно искажать исследуемое внутри сети решение в силу наличия отражённых волн, происхождение которых не относится к рассматриваемым физиологическим процессам и отражает особенности математической постановки задачи. Эта проблема устраняется путём введения неотражающих граничных условий в концевых точках терминальных трубок (сосудов).

$$\omega_{q1}\cdot\left(\frac{\partial \mathbf{V}_q}{\partial t}+\lambda_{q1}\frac{\partial \mathbf{V}_q}{\partial x}\right)=\omega_{q2}\cdot\left(\frac{\partial \mathbf{V}_q}{\partial t}+\lambda_{q2}\frac{\partial \mathbf{V}_q}{\partial x}\right) \tag{1.56}$$

где q — индекс концевого сосуда, λ_{q1}, ω_{qi} — собственные числа и левые собственные векторы матрицы $(\partial \mathbf{F}/\partial \mathbf{V})_q$ при $x = L_q$ (см. (1.51)). Для конца терминального сосуда значение $i = 1$ соответствует характеристике, покидающей область интегрирования ($\lambda_{q1} > 0$), а значение $i = 2$ соответствует характеристике, идущей внутрь области ($\lambda_{q2} < 0$). Поэтому неотражающие условия на конце терминального сосуда представляют собой (1.56) совместно с (1.50) при $i = 1$.

Вопросы численной реализации граничных условий и условий совместности более подробно обсуждаются в п. 2.1.2.

1.4.2. Граничные условия в области соединения сосудов и непрерывность решения

Условия, (1.52) объединённые с (1.54), (1.55) или (1.53), широко используются в одномерных сетевых моделях гемодинамики. Условие (1.52) является следствием (1.12) при $S'_t \approx 0$. Условие (1.54) следует из (1.30) при $u'_t \approx 0$ и пренебрежении вязким трением в области соединения силу малости размера этой области. Условие (1.55) может быть получено из (1.19) при $Q'_t \approx 0$ и $(\alpha Su2)'_x \approx 0$.

Ни один из вариантов граничных условий (1.50), (1.52), объединённых с (1.54), (1.55) или (1.53), не обеспечивает непрерывность производных решения по времени в области соединения сосудов в следующих двух предельных случаях: соединение двух одинаковых сосудов и соединение двух одинаковых сосудов с третьим боковым сосудом, имеющим бесконечно малый диаметр. В этих случаях решение в области соединения должно совпадать с решением для одного более длинного сосуда без выделения области соединения внутри него (сплошной сосуд).

Следует также отметить, что для граничных условий типа (1.50), (1.52), (1.54) и использования схем второго порядка аппроксимации для дискретизации как уравнений внутри одномерных областей (1.31), так и для условий совместности (1.50), эффективный порядок сходимости не превышает 1.7 [160], что говорит о существенном вкладе погрешности математической модели в области соединения.

Для решения этой проблемы используем подход, аналогичный [132], в котором для постановки граничных условий между одномерной и трёхмерной областью использовалась точечная динамическая модель упругого резервуара. Пусть область соединения N образована M сосудами (см. рисунок 1.2).

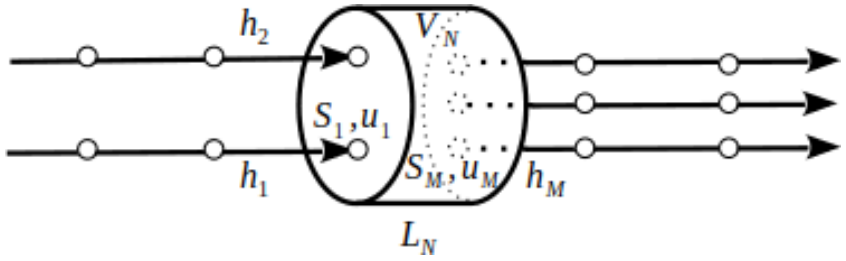


Рис. 1.2. Схема области соединения сосудов.

Граничные условия в области соединения включают закон сохранения массы и импульса, которые, используя (1.43), запишем в виде

$$\frac{dV_N}{dt} = \sum_{j=1}^{M} \varepsilon_j S_j u_j, j = 1, \dots M, \tag{1.57}$$

$$I_N \frac{d^2 V_N}{dt^2} + R_N \frac{dV_N}{dt} + P_{int} - P_{ext} = 0, \tag{1.58}$$

где P_{ext} — среднее давление на границе области соединения сосудов, являющееся усреднением давлений в концевых точках сосудов $\tilde{x}_j$ (более подробно см.

(1.60)), P_{int} — давление в области соединения, которое определятся упругостью стенок области. Здесь и далее в этом разделе для компактности записи считаем $S_j = S_j\left(t, \tilde{x}_j\right)$, $u_j = u_j\left(t, \tilde{x}_j\right)$.

Для окончательной постановки задачи в области соединения сосудов необходимо задание начальных условий для (1.58) и определения такой методики вычисления P_{ext}, P_{int} с учётом свойств всех соединяющихся сосудов, которая бы обеспечивала корректную асимптотику при предельном переходе к сплошному сосуду, включая непрерывность упругих свойств материала стенки.

Материал стенки артерий имеет трёхслойную структуру. Два из них (медиа и адвентиция) могут быть представлены как композитный материал, состоящий из однородного изотропного матрикса, усиленного двумя семействами спиральных волокон [133; 192]. В здоровых сосудах эти слои полностью определяют упругий отклик при нагрузке внутренним давлением. Материал области соединения имеет ту же структуру и упругие свойства. Однако, следует учесть, что область соединения сформирована из тканей, упругие свойства которых должны быть близки к упругим свойствам тканей всех формирующих её сосудов (как входящих, так и исходящих). При этом свойства этих сосудов могут отличаться между собой. Примем во внимание ещё тот факт, что при отхождении мелкого сосуда от крупного магистрального, материал области соединения фактически имеет те же свойства, что и магистральный сосуд. Основываясь на приведённых рассуждениях запишем определяющее соотношение для области соединения сосудов в виде

$$P_{int}\left(V_N\right) = \frac{\sum\limits_{j=1}^{M} P_j\left(\dfrac{V_N}{L_N}\right)\left(S_0\right)_j^l}{M\sum\limits_{j=1}^{M}\left(S_0\right)_j^l}, \tag{1.59}$$

где P_j — давление с определяющим соотношением (1.23), (1.26) для сосуда j. В соответствии с (1.59), упругие свойства сосудов более крупного калибра (с большим S_0) дают больший вклад в упругие свойства области соединения. Эмпирический показатель степени l позволяет параметрически управлять влиянием свойств более крупных сосудов на упругие свойства области соединения. Численные эксперименты показывают, что при $l < 5$ вклад крупных сосудов заметно возрастает, а при $l \geq 5$ заметных изменений не наблюдается. Поэтому в данной работе принято $l = 5$. При этом значении l в случае ответвления с малым относительно магистрального сосуда диаметром давление в магистрали наиболее близко к давлению в сплошном сосуде (см. п. 2.2.2). Величина $V_N L_N^{-1}$ в (1.59) имеет смысл характерного поперечного сечения области соединения.

Вклад давлений на концах сосудов в эффективное давление на границе области можно оценить с помощью закона Пуазейля

$$P_j\left(S_j\right) - P_{ext} = \varepsilon_j R_j S_j u_j \sim S_j^4,$$

поскольку гидродинамическое сопротивление $R_j \sim S_j^2$, а с учётом (2.15) $u_j \sim S_j$. Таким образом, вклад давления в концевой точке сосуда в эффективное давление пропорционален S_j^4, и получаем

$$P_{ext}\left(S_1, S_2, ..., S_M\right) = \frac{\sum\limits_{j=1}^{M} P_j\left(S_j\right) S_j^4}{\sum\limits_{j=1}^{M} S_j^4}. \tag{1.60}$$

При соединении двух одинаковых сосудов (1.59), (1.60) дают

$$P_{int}\left(V_N\right) = P_1\left(\frac{V_N}{L_N}\right) = P_2\left(\frac{V_N}{L_N}\right),$$

$$P_{ext}\left(S_1, S_2\right) \approx \frac{1}{2}\left(P_1\left(S_1\right) + P_2\left(S_2\right)\right),$$

поскольку $S_1 \approx S_2$. То есть область соединения имеет те же упругие свойства, что и образующие её сосуды, а среднее давление на границе определяется средним давлением на концах сосудов (в силу одинаковости сосудов $P_1(S) = P_2(S)$).

В случае отхождения мелкого сосуда от крупного магистрального сосуда $S_1 \approx S_2 \approx S \gg S_3$, $P_1(S) = P_2(S) = P(S)$ из (1.59), (1.60) получаем

$$P_{int}\left(\frac{V_N}{L_N}\right) = P\left(\frac{V_N}{L_N}\right) + \frac{1}{2}\left(\frac{S_3}{S}\right)^5 \cdot P_3\left(\frac{V_N}{L_N}\right) \approx P\left(\frac{V_N}{L_N}\right),$$

$$P_{ext}(S_1, S_2, S_3) \approx \frac{1}{2}(P_1(S_1) + P_2(S_2)) + \frac{1}{2}\left(\frac{S_3}{S}\right)^5 \cdot P_3(S_3) \approx \frac{1}{2}(P_1(S_1) + P_2(S_2)),$$

то есть упругость области соединения практически полностью определяется упругостью магистральных сосудов, а среднее давление на границе определяется средним давлением на концах магистральных сосудов, поскольку даже большое давление в мелком сосуде не оказывает существенного влияния в силу большего гидродинамического сопротивления этого сосуда.

Будем считать, что характерный линейный размер области соединения определяется усреднением характерных линейных размеров терминальных участков сосудов, полученных при дискретизации внутренней области сосудов по пространству с шагом h_j с учётом пропорциональности диаметрам сосудов d_j

$$L_N = \frac{\sum\limits_{j=1}^{M} h_j d_j}{\sum\limits_{j=1}^{M} d_j}. \tag{1.61}$$

По предположению одномерной модели $d_j \ll L_j$, и можно выбрать $h_j \approx d_j$.

Как при соединении двух одинаковых сосудов, так и при отхождении мелкого сосуда от крупного магистрального сосуда ($S_{01} = S_{02} \gg S_{03}$), (1.61)

даёт

$$L_N \approx h_1 \approx h_2.$$

Характерный начальный объём $V_N(0)$ области соединения определяется усреднением объёмов терминальных участков сосудов $V_{0j} = S_{0j} h_j$, полученных при дискретизации сосудов с шагом h_j, с учётом пропорциональности $(S_{0j})^l$,

$$V_N(0) = \frac{\sum_{j=1}^{M} V_{0j} (S_{0j})^l}{\sum_{j=1}^{M} (S_{0j})^l}. \tag{1.62}$$

Выбор конкретного значения l в (1.62) не оказывает существенного влияния на дальнейшие расчёты, поскольку перед началом основных расчётов проводятся предварительные расчёты до достижения всеми переменными, заданными в расчётных узлах сосудистой сети, периодического режима. Следует, однако, отметить, что при $l = 0$ для областей соединения сосудов с существенно разными S_{0j} значение $V_N(0)$ вычисленное по (1.62) может оказаться далёким от значений при периодическом режиме течения и для достижения этого режима может потребоваться большее время предварительных расчётов либо вычислительный процесс может оказаться неустойчивым. Например, при отхождении мелкого сосуда от крупного магистрального сосуда ($S_{01} = S_{02} \gg S_{03}$) получаем $V_N(0) \approx \frac{2}{3} V_{01,2}$, хотя, очевидно, в этом случае хорошим начальным условием близким к периодическому режиму является $V_N(0) \approx V_{01,2}$. Поэтому в (1.62) следует выбирать по крайней мере $l \geqslant 1$. Общим для (1.59) и (1.62) является $l = 5$.

Область соединения сосудов имеет сложную трёхмерную геометрию и структуру материала стенки. Течения в таких областях существенно трёхмерные и должны изучаться с помощью совместных упруго-гидродинамических

(FSI) моделей (см., например, [6]). Предложенный в данном разделе подход позволяет оценить параметры кровотока при протекании через область соединения сосудов с точностью, приемлемой для проведения расчётов с использованием одномерной модели (1.31). Адекватность подхода подтверждается вычислительными экспериментами (см. пп. 2.2.1, 2.2.2).

Условия (1.57), (1.58), как и ранее, дополняются соответствующими условиями совместности (1.50) вдоль характеристики, покидающей область интегрирования.

В результате алгоритм вычисления граничных условий на концах сосудов, формирующих область соединения N при переходе между слоями по времени t_n и t_{n+1} состоит в решении задачи Коши для уравнения (1.58) с начальными условиями $V_N(t_n)$ (известно с предыдущего шага) и $\dfrac{dV_N(t_n)}{dt}$ (определяется из (1.57) при $t = t_n$). При использовании явного метода (1.60) содержит значения S_j при $t = t_n$ и интегрирование (1.58) не представляет труда. После этого S_j при $t = t_{n+1}$ находятся как корни уравнений $P_j(S_j) = P_{int}(V_N(t_{n+1}))$, и, далее, u_j из дискретизации условий совместности (1.50) вдоль характеристики, покидающей область интегрирования. При использовании неявного метода (1.60) содержит значения S_j при $t = t_{n+1}$. Это приводит к возникновению вложенного итерационного процесса, поскольку неизвестными теперь являются не только V_N и $\dfrac{dV_n}{dt}$, но и S_j.

В заключении данного раздела отметим следующее. Пусть один из входящих в область соединения сосудов j_1 и один из исходящих из области соединения сосудов j_2 имеют одинаковые свойства ($(c_0)_{j_1} = (c_0)_{j_2}$, $(S_0)_{j_1} = (S_0)_{j_2}$). Пусть диаметры остальных сосудов стремятся к нулю. При $h_{j_1} = h_{j_2} = h$ и в силу сделанных предположений имеем решение, которое асимптотически совпадает с решением (1.31) для одного сосуда длины $2L$ с точностью $O(h)$.

1.5. Определяющие соотношения материала стенок сосудов

1.5.1. Модель упругих свойств стенки артерии

Стенки большинства крупных и средних сосудов, как правило, состоят из трёх слоёв: интима (внутренний слой), медиа (средний слой) и адвентиция (внешний слой) (см. рисунок 1.3). Основными структурными элементами материалов, образующих стенку сосуда, являются эндотелиальные клетки, коллагеновые волокна, эластиновые волокна и гладкие мышечные волокна. Эластиновые волокна являются достаточно мягкими (их модуль Юнга равен примерно 10^5 Па). Коллагеновые волокна являются более жёсткими (их модуль Юнга составляет 10^8 Па).

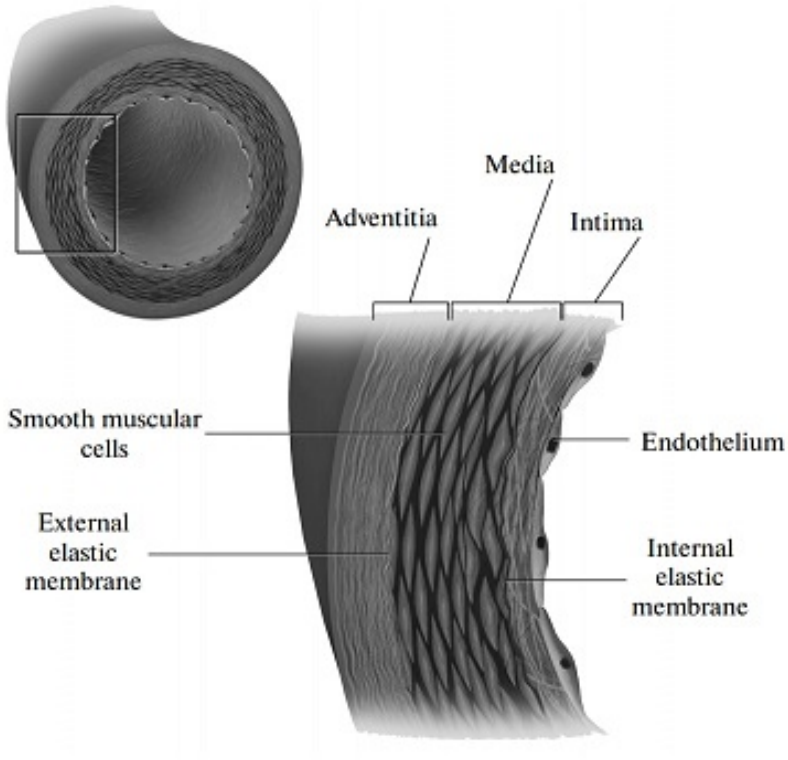


Рис. 1.3. Строение стенки артерии.

Артерии делятся по типам на мышечные и эластические [193]. Упругие

свойства артерий изменяются в зависимости от их удалённости от сердца в сосудистой сети. Артерии эластического типа имеют больший диаметр и находятся ближе к сердцу (например, аорта и сонные артерии). Стенки таких артерий имеют много упругих мембран. Количество мембран уменьшается с уменьшением размера сосуда и увеличением его удалённости от сердца. Периферические артерии имеют мышечный тип — их стенки практически не содержат упругих мембран (например, феморальная, абдоминальная, церебральные артерии). Они в основном состоят их клеток гладкомышечного типа. Материал стенок промежуточных артерий имеет смешанный состав, что влияет на их деформационно-прочностные характеристики, см. рисунок 1.4.

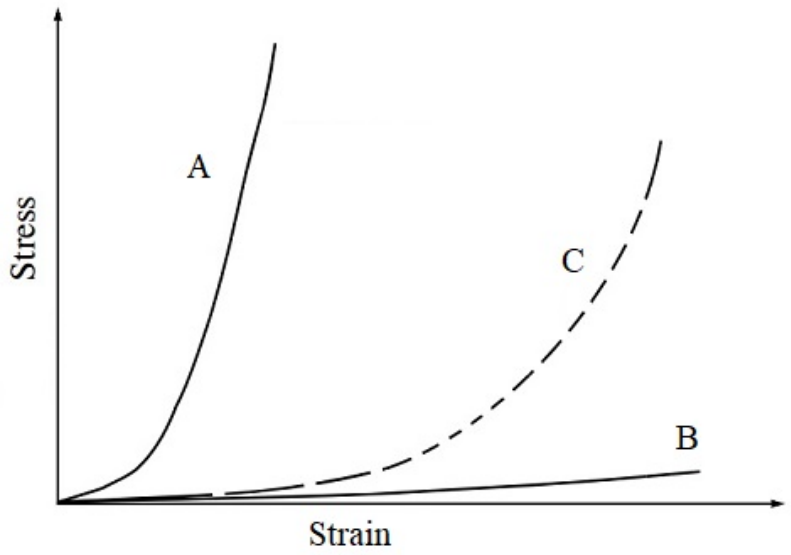


Рис. 1.4. Типичные зависимости напряжения от деформации для эластина (A), коллагена (B) и материала смешанного типа (C).

Вены классифицируются по их внутреннему диаметру. Средний слой стенки у вен гораздо тоньше, чем у артерий. Подкожные вены имеют более толстую стенку, морфология (структура) которой сходна с морфологией артериальных стенок. Подробное описание структуры кровеносных сосудов

может быть найдено, например, в [193]. Упругие свойства сосудов подразделяются на пассивные (при этом гладкомышечные клетки не участвуют в формировании сокращений или растяжений, обусловленных приложенным на стенку сосуда давлением) и пассивно-активные.

В лабораторных исследованиях с изолированными образцами рассматриваются только пассивные упругие свойства, поскольку в них проводится изучение извлечённых из тела мёртвых образцов. Активные сокращения гладкомышечных клеток обусловлены внутренней и внешней электрической стимуляцией и физиологическими факторами, включающими физическую активность, регуляторные сигналы от барорецепторов и хеморецепторов, как ответ на изменение внутренних параметров организма и параметров внешней среды (температуры, концентрации кислорода и углекислого газа в крови [153; 154], среднего давления крови [20; 51] и др.).

С точки зрения механики сплошных сред стенки сосудов могут рассматриваться как сложный композитный материал, который может быть представлен в виде изотропного матрикса армированного группами ориентированных волокон различного типа [194; 195]. Материал стенки сосудов может рассматриваться как нелинейная анизотропная слабо сжимаемая среда [196; 197].

Нормальное смещение стенки сосуда зависит от градиента давления на ней (трансмурального давления) и доли эластиновых и коллагеновых волокон в нём. В случае малой величины трансмурального давления большая часть упругого отклика обусловлена эластиновыми волокнами (см. рисунок 1.4A). В случае высоких значений трансмурального давления упругий отклик обусловлен в основном коллагеновыми волокнами (см. рисунок 1.4B), которые в силу своей высокой жёсткости фактически препятствуют разрыву материала

и определяют верхнее физиологически допустимое значение давления. На рисунке 1.4C показана типичная зависимость деформации от напряжения для материала стенки сосуда (артерии или подкожной вены). В качестве примера лабораторных исследований вклада коллагеновых и эластиновых волокон в упругий отклик подвздошной артерии приведём работу [198].

В общем виде определяющие соотношения связывают энергию деформации с главными относительными удлинениями, инвариантами тензора деформации Коши-Грина и другими материальными параметрами. Разработка реалистичных определяющих соотношений для живых тканей всё ещё является открытым предметом современных исследований.

В одномерных моделях гемодинамики редуцированные определяющие соотношения связывают трансмуральное давление P и площадь поперечного сечения S в виде заданной зависимости $P(S)$. Подробные обзоры различных вариантов определяющих соотношений для материала стенки сосудов представлены в работах [133; 199; 200]. Некоторые современные исследования основаны на изучении внутренней микроструктуры сосудистой стенки [201—203]. Различные виды энергии упругой деформации стенки представлены в [192; 204; 205]. В частности, в [192] рассматривается модель толстостенного цилиндра под действием сил растяжения и скручивания материала.

В большинстве работ по моделированию кровообращения рассматриваются только артерии, для самых крупных из которых существуют лабораторные и клинические данные. Однако, из-за существенной вариативности в структурном составе стенки сосуда в зависимости от его расположения в сосудистой сети, такие подходы не являются универсальными. Важным ограничением является предположение об изотропности материала, которое хорошо выполняется лишь в ограниченном диапазоне давлений. Более подробный

анализ представлен в [133].

Редуцированное определяющее соотношение $P(S)$ может быть получено для материала каждого сосуда из его энергии деформации стенки и данных о структурном составе стенки. зависимости давления P от площади поперечного сечения S в лабораториях. Такой подход продемонстрирован в работах [206—208]. Использование такой методологии не представляется возможным в регулярной клинической практике из-за ограничений современного диагностического оборудования, сложности проведения исследований, большого количества сосудов, зависимости $P(S)$ от других факторов (например, от регуляторных и ауторегуляторных механизмов).

В большинстве одномерных моделей гемодинамики функция $P(S)$ вводится эмпирически или на основе упрощений моделей упругости стенки сосуда. Обобщая ряд работ различных авторов, эту зависимость можно представить в виде

$$P(\eta(S)) = P_0 + F(\alpha, a, b, c, \eta(S)), \tag{1.63}$$

где $p_0 = \text{const}$, $\alpha = \text{const}$, $\eta(S) = S/S_0$ — безразмерная площадь поперечного сечение. В таблице 1.1 представлены наиболее распространённые выражения для фукнции $F(\alpha, a, b, c, \eta)$ и скорости пульсовой волны $c(\eta) = \sqrt{\dfrac{\eta}{\rho}\dfrac{\partial P}{\partial \eta}}$.

Значения параметров P_0, α, S_0, a, b, c могут быть заданы как на основе экспериментальных данных (например, в [207; 208] исследована общая сонная артерия собаки), так и путём сопоставления результатов тестовых расчётов с клиническими данными (например, в [206; 211] исследованы общая сонная артерия и бедренная артерия человека), или на основе других математических моделей (например, в [135—137] на основе упруго-волоконного представления материала стенки выполнялось моделирование зависимости $P(\eta)$ для здорового сосуда и сосуда с атеросклеротическими изменениями стенки). В

Таблица 1.1. Модели $P(\eta)$ для артерий: 1 — [2; 185; 209], 2 — [12], 3 — [5; 187; 189; 190], 4 — [3; 70; 162]; Модели $P(\eta)$ для вен: 1 — [209], 2 — [210], 3 — [171], 4 — [3; 70; 162].

	Артерии		Вены	
	$P(\eta)$	$c^2(\eta)$	$P(\eta)$	$c^2(\eta)$
1	$\alpha(\eta-1)$	$\alpha\eta$	$\alpha\left(1-\frac{1}{\eta^{\frac{3}{2}}}\right)$	$\frac{3\alpha}{2\eta^{\frac{3}{2}}}$
2	$\alpha\left(1-\frac{1}{\sqrt{\eta}}\right)$	$\frac{\alpha}{2\sqrt{\eta}}$	$a\eta^3+b\eta^2+c\eta$	$3a\eta^3+2b\eta^2+c\eta$
3	$\alpha(\sqrt{\eta}-1)$	$\frac{\alpha\sqrt{\eta}}{2}$	$\alpha\left(\eta^{10}-\frac{1}{\eta^{\frac{3}{2}}}\right)$	$\alpha\left(10\eta^{10}+\frac{3}{2\eta^{\frac{3}{2}}}\right)$
4	$\alpha\left(e^{(\eta-1)}-1\right)$	$\alpha\eta e^{(\eta-1)}$	$\alpha\ln\eta$	α

таблице 1.2 представлены результаты идентификации параметров α, S_0, a, b, c путём сопоставления с данными исследований [206] для общей сонной артерии и общей бедренной артерии человека и сопоставления с данными [207; 208] для бедренной вены собаки.

Таблица 1.2. Параметры α, S_0, a, b, c (кПа) для моделей стенок артерий из 1.1: 1 — [185; 209], 2 — [12], 3 — [5; 187; 189; 190], 4 — [3; 70; 162]; Модели для стенок вен: 1 — [209], 2 — [210], 3 — [171], 4 — [3; 70; 162]

	Общая сонная артерия	Общая бедренная артерия	Бедренная вена
1	25.8080	33.3330	7.210
2	70.3217	64.5750	-22.091, 53.022, -31.170
3	57.4200	72.7695	1.501
4	19.8916	25.1076	11.717

На рисунках 1.5, 1.6, 1.7 представлены графики зависимостей $P(\eta)$, $c(\eta)$ из таблицы 1.1 с параметрами из таблицы 1.2. На них можно заметить, что

наиболее распространённые формы записи $P(\eta)$ при соответствующем выборе констант моделей на основе сопоставления с одними и теми же измеренными физиологическими данными $(\tilde{P}, \tilde{\eta})$ и при асимптотическом разложении $\eta \approx 1$ дают близкий результат. Существенные отличия наблюдаются при $\eta \gg 1$ при очень больших или малых значениях трансмурального давления. Однако, отличия в скорости пульсовой волны $c(\eta)$ становятся существенными даже при $\eta = 1$ для различных видов $P(\eta)$, приведённых в таблице 1.1, и сказываются на результатах моделирования. Детали данного сравнительного анализа представлены в [133].

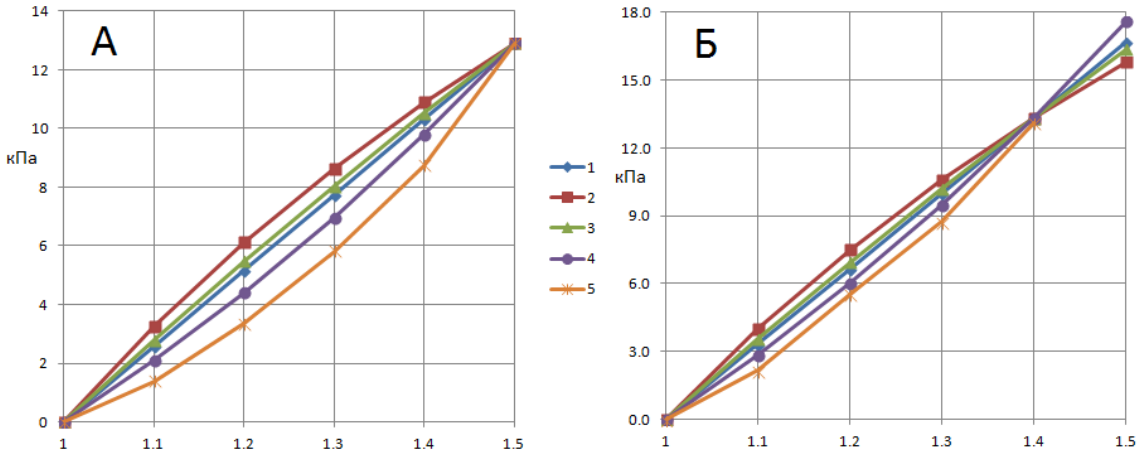


Рис. 1.5. Давление в общей сонной артерии (А) и общей бедренной артерии (Б). Кривые 1 — 4 соответствуют строкам таблицы 1.1 для артерий, 5 — данные [212].

Качественный анализ физических экспериментов по исследованию пульсирующих потоков в упругих схлопывающихся трубках с пассивной упругой реакцией на нагрузку [209; 213; 214] подтверждает, что функция $P(S)$ должна быть монотонной и иметь точку перегиба (т.е. график $P(S)$ имеет S-образный вид). Такая зависимость применима к моделированию упругих трубок как с круглым, так и с эллиптическим поперечным сечением [36; 171; 176; 209]. Наиболее полно этим критериям соответствует зависимость 4 из таблицы 1.1.

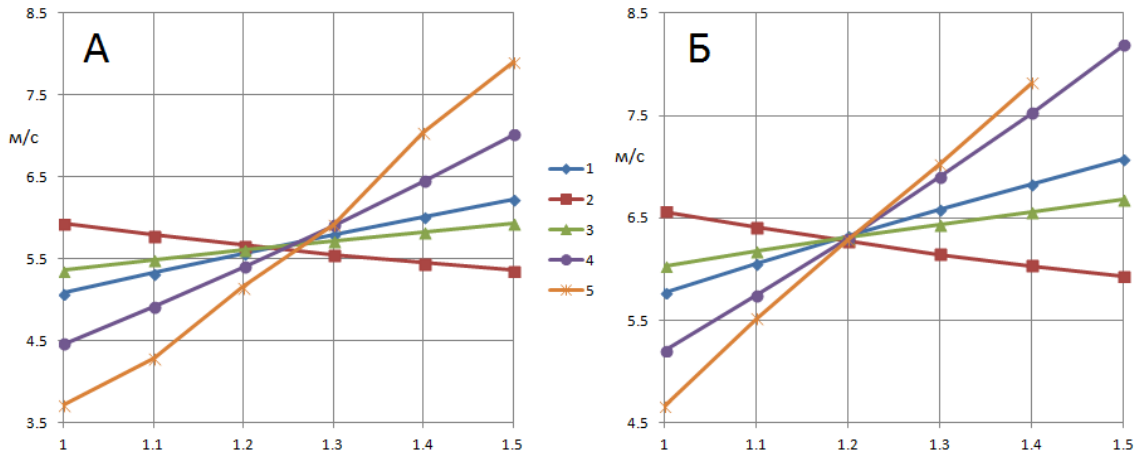


Рис. 1.6. Скорость распространения пульсовой волны для общей сонной артерии (А) и общей бедренной артерии (Б). Кривые 1 — 4 соответствуют строкам таблицы 1.1 для артерий, 5 — вычислено приближённо со вторым порядком точности на основе данных [212].

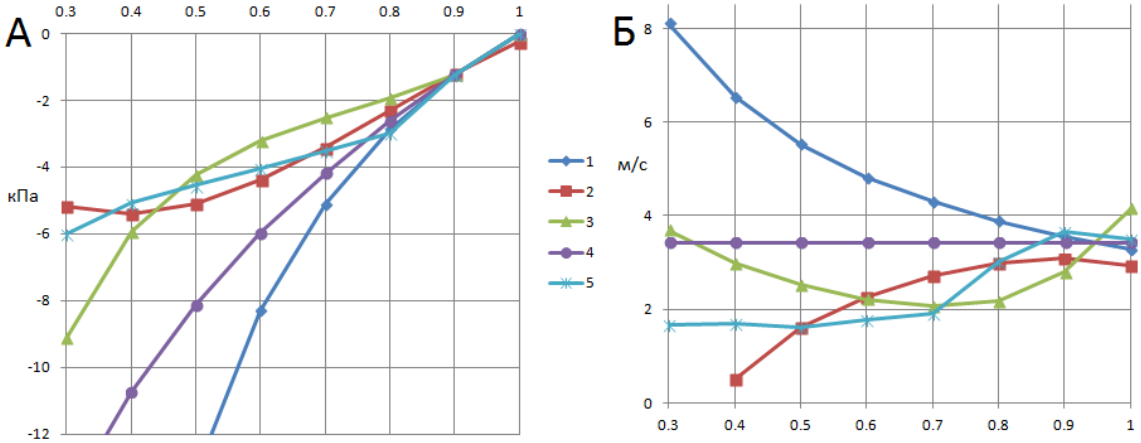


Рис. 1.7. А — давление $P(\eta)$ и Б — скорость распространения пульсовой волны в бедренной вене собаки. Кривые 1 — 4 соответствуют строкам таблицы 1.1 для вен, 5 — данные [207; 208] (кривая 5Б построена приближённо со вторым порядком точности на основе данных [207; 208]).

Модель упругости стенки сосуда может быть расширена с учётом её вязкоупругих свойств [24; 215; 216], что подразумевает зависимость $P(S) =$

$F\left(S, \dfrac{\partial S}{\partial t}\right)$, например,

$$P(S) = p_0 + \beta\left(\sqrt{\frac{S}{S_0}} - 1\right) + \frac{\Gamma}{S_0\sqrt{S}}\frac{\partial S}{\partial t}, \tag{1.64}$$

где $\beta = \dfrac{4}{3}\sqrt{\pi}Eh$, $\Gamma = \dfrac{2}{3}\sqrt{\pi}\varphi h$, E — модуль Юнга, h — толщина стенки сосуда, φ — вязкость материала стенки (см. [24]).

1.5.2. Модель упругих свойств стенки сосуда с эллиптической формой поперечного сечения

Упругие свойства стенок сосудов с эллиптической формой поперечного сечения существенно отличаются от свойств сосудов с круглым поперечным сечением. Рассмотрим упругую трубку с эллиптическим сечением и толщиной стенки h. Пренебрегая продольными смещениями вдоль оси трубки, будем рассматривать двумерную задачу в одном из поперечных сечений, то есть эллиптическое кольцо из упругого материала. Пусть его большая и малая полуоси в отсутствие напряжений соответственно равны a и b $(a > b)$. Обозначим эксцентриситет как $k = \left(1 - \left(\dfrac{b}{a}\right)^2\right)^{1/2}$. В предположении о линейности деформаций, смещения вдоль большой и малой осей λ_a и λ_b, обусловленные давлением P, действующим внутри рассматриваемой области, будут иметь вид [217]

$$\lambda_a = \frac{C_a a^4}{D}P, \quad \lambda_b = \frac{C_b a^4}{D}P, \tag{1.65}$$

где D — изгибная жёсткость, коэффициенты C_a и C_b имеют вид

$$C_a = K(k)\left(\frac{b^2}{2a^2} + \frac{b}{2ka}\arcsin k\right) - \frac{1 - 3k^2 + 2k^4}{16} + \frac{b}{16ka}\arcsin k, \tag{1.66}$$

$$C_b = \frac{K(k)}{2} + \frac{3k^2-1}{16} + \frac{b^2\left(8K(k)+1+3k^3\right)}{32ka^2}\ln\frac{1+k}{1-k}, \tag{1.67}$$

$$K(k) = \frac{1}{6}\left(-1+2k^2+\left(1-k^2\right)\frac{F(k)}{E(k)}\right), \tag{1.68}$$

$F(k)$ и $E(k)$ — полные эллиптические интегралы первого и второго рода

$$F(k) = \int_0^1 \frac{dx}{\sqrt{(1-x^2)(1-k^2x^2)}}, \quad E(k) = \int_0^1 \frac{\sqrt{1-k^2x^2}}{\sqrt{1-x^2}dx}.$$

Будем предполагать, что форма поперечного сечения под действием давления P не изменяется, то есть остаётся эллиптической, а новая величина площади поперечного сечения равна S. Определяющее соотношение может быть найдено в виде зависимости $S(P)$ в виде

$$S = \pi(a+\delta_a)(b+\delta_b) = \pi a\left(b+(a+b)\frac{C_a a^3}{D}P + \frac{C_a C_b a^7}{D^2}P^2\right) = \hat{F}(P,a,b). \tag{1.69}$$

Уравнение (1.69) может быть разрешено относительно P, что позволяет, как и ранее, записать определяющее соотношение в виде (1.63)

$$P = F(S,a,b) = \frac{-B+\sqrt{B^2-4AC}}{2A}, \tag{1.70}$$

где $A = \pi\dfrac{C_a C_b a^8}{D^2}$, $B = \pi(a+b)\dfrac{C_a a^4}{D}$, $C = \pi ab - S$. При решении уравнения (1.69) должен быть выбран наибольший корень, поскольку давление P можеть быть как положительным, так и отрицательным (сжатие), а величины A и B всегда положительны. Таким образом, при $S > \pi ab$ имеем $P > 0$, а при $\pi ab - (a+b)^2\dfrac{C_a}{4C_b} < S < \pi ab$ имеем $P < 0$.

Заметим, что величина

$$\frac{\partial \hat{F}}{\partial P} = \pi\frac{C_a a^4}{D}\left(a+b+2\frac{C_b a^4}{D}P\right) \tag{1.71}$$

представляет собой линейную зависимость от P.

Для упругих трубок с эллиптическим поперечным сечением разность $S - S_0$ может быть как положительной, так и отрицательной. Таким образом, погрешность при переходе от (1.24) к (1.30) в данном случае может оказаться весьма существенной, что ограничивает использование (1.30).

1.6. Реология крови

Реологические свойства крови определяют взаимосвязь между касательным напряжением и сдвигом. Изменение реологических свойств крови, например, при некоторых заоблеваниях, оказывает существенное влияние на системную гемодинамику. Отклонения от ньютоновской модели становятся особенно заметными при малых числах Рейнольдса и течениях в сосудах малого диаметра (например, аретриолы, капилляры, венулы), поскольку размеры образующих кровь элементов (эритроцитов) становятся сравнимыми с диаметром просвета сосуда.

Кровь состоит из плазмы и растворённых в ней клеточных элементов (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты и др.). С точки зрения реологии кровь может рассматриваться с одной стороны как твёрдо-жидкая суспензия, твёрдыми частицами которой являются клеточные элементы, а с другой — как эмульсия. В первом случае эритроциты рассматриваются как жёсткие сферы, а во втором — как капли жидкости. В обоих случаях их присутствие в потоке вызывает возмущение линий тока. Вязкость крови зависит от реологических свойств плазмы, клеточных компонентов (эритроцитов) и объёмной доли эритроцитов в плазме (гематокрита).

Плазма крови обычно считается ньютоновской жидкостью с постоянной вязкостью, нормальная величина которой находится в диапазоне от 1.10 до

1.35 сП при 37°C. В общем случае кровь следует рассматривать как неньютоновскую жидкость. Её кажущаяся вязкость повышается при уменьшении сдвиговых напряжений и уменьшается при их увеличении.

Неньютоновские свойства крови в основном обусловлены реологией эритроцитов и их поведением в потоке. Другие клеточные элементы не оказывают существенного эффекта на макроскопическом уровне. Экспериментально установлена экспоненциальная зависимость между гематокритом и вязкостью крови. При высоких значениях сдвиговых напряжений деформация эритроцитов и их ориентация в потоке являются главными факторами, влияющими на вязкость крови. В мелких сосудах эритроциты могут образовывать монетные столбики, двигающиеся как отдельные частицы большего размера. Такое поведение увеличивает возмущение линий тока и, соответственно, увеличивает вязкость крови. Подробное описание факторов, влияющих на реологию крови, может быть найдено в работах [8; 15; 43; 218; 219].

Кажущаяся динамическая вязкость крови (μ_{app}) определяется как

$$\mu_{app} = \mu_{rel}\mu, \tag{1.72}$$

где μ — динамическая вязкость плазмы крови, μ_{rel} — относительная вязкость, зависящая от гематокрита.

В работах [220; 221] кровь рассматривается в рамках модели ньютоновской жидкости с линейной реологией (1.2). Это предположение с высокой точностью выполняется при моделировании кровотока в крупных сосудах при высоких и средних значениях сдвиговых напряжений и при отсутствии патологий. Неньютоновские эффекты становятся существенными при напряжениях сдвига менее 100 $с^{-1}$ [221]. Эти нелинейные эффекты наблюдаются в венах, малых артериях и капиллярах.

Следующее выражение определяет общий вид силы вязкого трения в

одномерных моделях (1.31)

$$\psi_{fr} = -\frac{2\tau}{\rho R}, \tag{1.73}$$

где τ — сдвиговое напряжение на стенке, R — радиус сосуда. Сила вязкого трения может быть выражена через осевую компоненту скорости $v(x,r,t)$ в виде [222; 223]

$$\psi_{fr} = -2\pi\gamma\frac{\mu v}{\rho S}, \qquad \gamma = \frac{R}{v}\left|\frac{\partial v}{\partial r}\right|_{r=R}.$$

Для параболического профиля $\psi_{fr} = -8\pi\dfrac{\mu v}{\rho S}$. Хорошее совпадение с экспериментальными данными наблюдалось также при $\psi_{fr} = -22\pi\dfrac{\mu v}{\rho S}$ [189].

Выберем ψ_{fr} в виде [3; 70]

$$\psi_{fr} = -\frac{4\pi\mu v}{\rho S} f_\eta(\eta), \quad \eta = S/S_0, \tag{1.74}$$

$$f_\eta(\eta) = \begin{cases} 2, \eta \geqslant 1 \\ \left(\eta + \eta^{-1}\right), \eta < 1. \end{cases}$$

Для сосудов с круглым поперечным сечением (1.74) имеет тот же вид, что и (1.24) при $\gamma = 2$. Аналогичный подход использовался в [224; 225].

1.7. Внешние силы и физиологические реакции (ауторегуляция)

Внешние воздействия со стороны окружающей среды и физиологические реакции организма оказывают существенное влияние на функционирование сердечно–сосудистой системы. Учёт этих явлений не позволяет рассматривать кровоток как чисто механическую систему, представляющую собой пульсирующий поток вязкой несжимаемой жидкости в сети упругих трубок.

Более сложным является моделирование адаптации стенки сосуда к изменяющимся средним условиям кровотока (ауторегуляция). Ауторегуляция

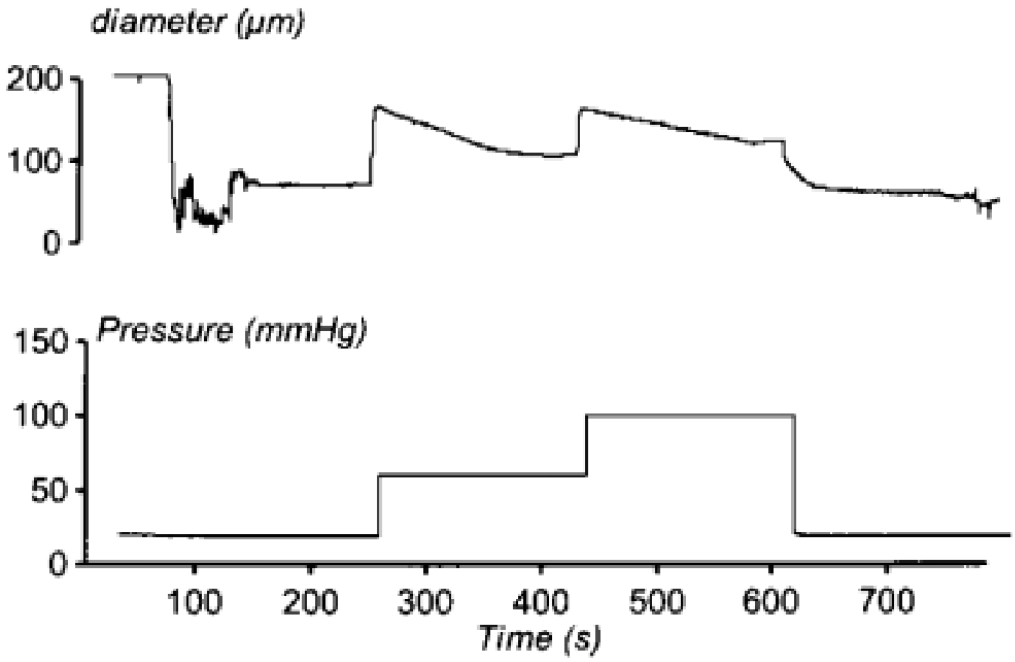


Рис. 1.8. Диаметр изолированной артерии крысы в зависимости от давления в ней [226].

— способность сосуда ограничивать изменения параметров кровотока при локальных вариациях среднего кровотока за счёт изменения предварительно напряжённого состояния материала стенки (тонуса) и, соответственно, её упругости. Это явление наблюдается даже в изолированных извлечённых сосудах.

В лабораторных исследованиях [226] была изучена зависимость ауторегулятроного ответа от величины среднего давления в сосуде. В этих исследованиях при ступенчатом повышении давления в начале наблюдалось увеличение площади просвета сосуда (пассивная фаза), а затем его постепенное уменьшение (активная фаза).

В соответствии с миогенной гипотезой ауторегуляторных изменений гладкомышечные волокна в стенке сосуда сокращаются или расслабляются при изменении среднего давления в нём. Увеличение среднего давления в сосуде

приводит к сокращению гладкомышечных волокон и увеличению жёсткости сосуда (снижению упругости). Гладкомышечные клетки находятся в среднем слое стенки сосудов, который явно выражен у артерий и практически отсутствует в венах. Поэтому данный механизм ауторегуляции в венах не наблюдается.

В данной работе предложена модель миогенной ауторегуляции, основанная на механо–биохимическом механизме, и его математической модели, описанной в [227]. Этот механизм состоит в следующем: изменения среднего потока вызывают изменения среднего касательного напряжения на стенке сосуда. Это приводит к изменению эффективной проницаемости стенки сосуда для оксида азота (NO), поступающего из крови в ткани стенки. Изменение концентрации NO в ткани стенки приводит к изменениям концентрации ионов кальция (Ca^{2+}) и фосфорилированного миозина, что в свою очередь приводит к повышению или снижению напряжённого состояния стенки (тонуса) и, соответственно, к увеличению или уменьшению упругости стенки сосуда. Данный процесс является обратимым. При восстановлении первоначальной величины среднего потока, значение касательного напряжения на стенке также возвращается к первоначальному значению и, как следствие, величина упругости стенки принимает первоначальное значение.

Поскольку изменение сосудистого тонуса связано с изменением упругости стенки сосуда, то процесс ауторегуляции сосудов может быть включен в одномерную модель гемодинамики путём модификации коэффициента c_0 в (1.26) в последующих сердечных циклах. Для нескольких идущих подряд сердечных циклов

$$\frac{\overline{P}-\overline{P}_0}{\rho c_0^2} = \overline{f}(S) = const, \tag{1.75}$$

где черта сверху обозначает усреднение соответствующей величины по задан-

ному периоду времени $\Delta t = \sum_{k=1}^{N} T_k$ (здесь N — количество сердечных циклов, по которым выполняется усреднение, T_k — длительность сердечного цикла k) и по длине сосуда

$$\frac{\overline{P} - \overline{P}_0}{\overline{f}(S)} = \frac{\int_t^{t+\Delta t} \int_0^L (P - P_0)\, dxdt}{\int_t^{t+\Delta t} \int_0^L f(S)\, dxdt}. \tag{1.76}$$

При изменениях средних величин получаем

$$\frac{dc_0^2}{dt} = \frac{1}{\rho} \frac{d}{dt} \left(\frac{\overline{P} - \overline{P}_0}{\overline{f}(S)} \right). \tag{1.77}$$

При квазистационарном (периодическом пульсирующем режиме)

$$\frac{dc_0^2}{dt} = 0,$$

т.е. упругость стенок постоянна. Как и в [51], физиологически корректные результаты достигаются при $N = 4$. По сравнению с дискретной кусочно-непрерывной моделью из [51] данный подход позволяет рассматривать непрерывное во времени изменение упругости стенки.

1.8. Модель кровотока в сердце с учётом динамики клапанов

Сердце человека является четырёхкамерным. Камеры соединяются, образуя пары: левое предсердие, левый желудочек и правое предсердие, правый желудочек. Эти пары имеют сходное строение и в здоровом случае не имеют непосредственной связи между собой. Поэтому модель сердца состоит из двух одинаковых систем уравнений для левой и правой его части, отличающихся только значениями параметров. Будем рассматривать систему уравнений для левого сердца.

Схема камер левой части сердца и расположения клапанов показана на рисунке 1.9. В левое предсердие впадают лёгочные вены, а левый желудочек изгоняет кровь в аорту. Клапан между предсердием и желудочком называется митральным. Клапан между желудочком и аортой — аортальным.

Будем считать, что камеры сердца представляют собой упругие резервуары с переменным объёмом, упругость которых зависит от величины потенциала действия, распространяющегося по миокарду. Потоки между предсердием и желудочком, а также между желудочком и аортой, зависят от угла открытия соответствующих клапанов.

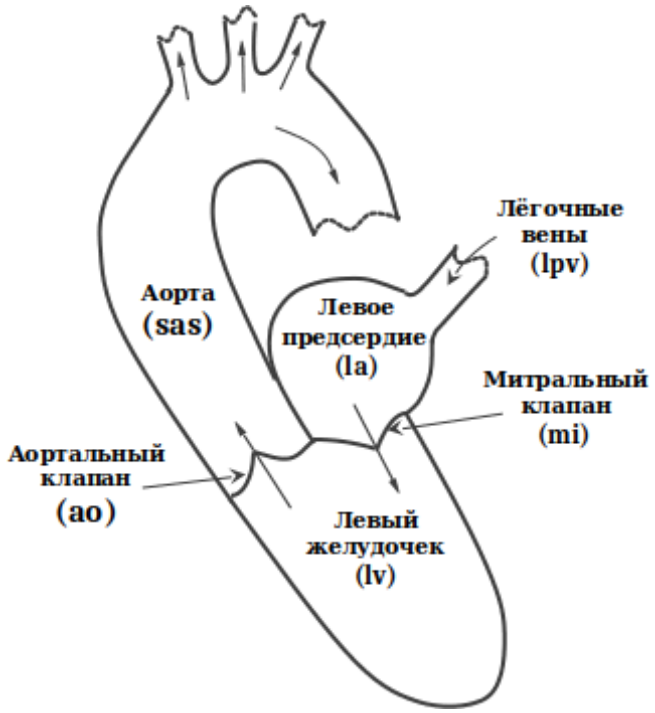


Рис. 1.9. Схема точечной модели левого сердца.

Используемые в данном разделе обозначения для индексов описаны в таблице 1.3.

Таблица 1.3. Описание индексов в модели кровотока в сердце.

Индекс	Описание
d	диастола
fr	сила трения
max	максимальное значение
min	минимальное значение
p	сила давления
pb	начало P-волны
pw	длительность P-волны
r	сила сопротивления
s	систола
$s1$	пик систолы
$s2$	конец систолы
mi	митральный клапан
ao	аортальный клапан
lpv	выход из левой лёгочной артерии (вход в левое предсердие)
sas	вход в аорту (выход из левого желудочка, аортальный синус)

Будем описывать динамику кровотока в каждой камере при помощи точечной динамической модели (1.43).

$$I_k \frac{d^2 V_k}{dt^2} + R_k \frac{dV_k}{dt} + E_k(t)\left(V_k - V_k^0\right) + P_k^0 = P_k, k = lv, la, \tag{1.78}$$

где k — индекс камеры сердца ($k \in \{la, lv\}$), V^0 — объём камеры сердца в

ненапряжённом состоянии, P^0 — значение давления, принимаемого за точку отсчёта, I — коэффициент инерционности стенок камеры, R — коэффициент гидравлического сопротивления камеры. Уравнение (1.78) можно считать модификацией модели из [3]. В представленном виде считается, что коэффициент упругости стенок камеры зависит от времени $E(t)$. Тогда аналогом внешнего давления в [3] является величина $E(t)V^0 - P^0$. Используя концепцию переменной упругости миокарда [79], зависимость $E(t)$ может быть задана в виде

$$E(t) = E^d + \frac{E^s - E^d}{2} e(t), \quad 0 \leqslant e(t) \leqslant 1, \tag{1.79}$$

как это сделано, например, в [59; 71]. Функция активации $e(t)$ является непрерывной периодической функцией времени с периодом, равным длительности сердечного цикла. Для левого желудочка зададим эту зависимость в виде

$$e_{lv}(t) = \begin{cases} 1 - \cos\dfrac{t}{T_{s1}}\pi, 0 \leqslant t \leqslant T_{s1}, \\ 1 - \cos\dfrac{t - T_{s2}}{T_{s1}}\pi, T_{s1} < t < T_{s2}, \\ 0, T_{s2} \leqslant t \leqslant T. \end{cases} \tag{1.80}$$

Для левого предсердия зададим эту зависимость в виде

$$e_{la}(t) = \begin{cases} 0, 0 \leqslant t \leqslant T_{pb}, \\ 1 - \cos\dfrac{t - T_{pb}}{T_{pw}}2\pi, T_{pb} < t < T_{pb} + T_{pw}, \\ 0, T_{pb} + T_{pw} \leqslant t \leqslant T. \end{cases} \tag{1.81}$$

Более точно $e(t)$ должна определяться при помощи моделей распространения потенциала действия по миокарду. На основе одной из реализаций [228] модели О'Хара-Руди [229] длительности потенциала действия в п. 3.3 предложена методика расчёта изменений длительности систолы, диастолы и сердечного

выброса в зависимости от частоты сердечных сокращений (ЧСС). Этот результат может быть использован для параметризации (1.80), (1.81) путём изменения величин T_{s1}, T_{s2}, T_{pb}, T_{pw}.

Закон сохранения массы для каждой камеры записывается на основе (1.39) в виде

$$\begin{aligned} \frac{dV_{la}}{dt} &= Q_{lpv} - Q_{mi}, \\ \frac{dV_{lv}}{dt} &= Q_{mi} - Q_{ao}, \end{aligned} \tag{1.82}$$

где Q_{lpv} — поток их лёгочных вен в предсердие, Q_{mi} — поток из предсердия в желудочек через митральный клапан, Q_{ao} — поток из желудочка в аорту (см. рисунок 1.9). Отрицательное значение потока означает его направленность в противоположную сторону.

Потери импульса при протекании крови между камерами или между камерой и соединённым с ним сосудом в зависимости от угла открытия клапана θ_k будем описывать законом Пуазейля (1.46) в виде

$$\begin{aligned} Q_{ao} &= g_{ao}(\theta_{ao})\frac{P_{lv} - P_{sas}}{R_{ao}}, \\ Q_{mi} &= g_{mi}(\theta_{mi})\frac{P_{la} - P_{lv}}{R_{mi}}, \\ Q_{lpv} &= \frac{P_{lpv} - P_{la}}{R_{lpv}}, \end{aligned} \tag{1.83}$$

где $g(\theta) = \left\{\theta^{min} \leqslant \theta \leqslant \theta^{max}, 0 \leqslant g(\theta) \leqslant 1\right\}$ — гладкая монотонная функция от угла открытия клапана. Будем называть её функцией клапана. Для полностью закрытого клапана выполняется $g(\theta^{min}) = 0$, для полностью открытого клапана имеем $g(\theta^{max}) = 1$.

Ранее предполагалось [3; 70], что времена открытия и закрытия клапанов пренебрежимо малы и смена состояния (открытие/закрытие) клапана

происходит мгновенно. В этом случае функция клапана $g(\theta)$ для заранее заданных моментов времени, в которых происходит смена состояния клапана [3], имеет вид

$$g(\theta) = \begin{cases} 0, 0 \leqslant t < T_{open}, \\ 1, T_{open} \leqslant t \leqslant T_{close}, \\ 0, T_{close} < t \leqslant T, \end{cases} \tag{1.84}$$

где $T^{ao}_{open} = 0.15$с, $T^{ao}_{close} = 0.33$с, $T^{mi}_{open} = 0.44$с, $T^{mi}_{close} = 1$с. В данной постановке невозможно учесть некоторые физиологические эффекты, например, обратный поток крови в желудочек из аорты (регургитация) в конце систолы. Также эту модель сложнее адаптировать к условиям различных значений ЧСС.

Будем предполагать, что временной интервал, за который происходит смена состояния клапана, не является малым, то есть открытие и закрытие клапанов не является мгновенным. Считая, что клапан подчиняется некоторым уравнениям движения, функцию клапана зададим в виде кусочно-гладкой монотонной функции, например

$$g(\theta_k) = \begin{cases} 0, \theta_k < \theta_k^{min}, \\ \dfrac{(1-\cos\theta_k)^2}{\left(1-\cos\theta_k^{max}\right)^2}, \theta_k^{min} \leqslant \theta_k \leqslant \theta_k^{max}, \qquad k \in \{ao, mi\} \\ 1, \theta_k > \theta_k^{max}. \end{cases} \tag{1.85}$$

Уравнения движения аортального и митрального клапанов зададим на основе второго закона Ньютона по аналогии с [59; 88]

$$\begin{aligned}
\frac{d^2\theta_{ao}}{dt^2} &= -K^f_{ao}\frac{d\theta_{ao}}{dt} + (P_{lv} - P_{sas})\,K^p_{ao}\cos\theta_{ao} + K^b_{ao}Q_{ao}\cos\theta_{ao} - K^v_{ao}Q_{ao}\sin 2\theta_{ao}\tilde{f}_{ao},\\
\frac{d^2\theta_{mi}}{dt^2} &= -K^f_{mi}\frac{d\theta_{mi}}{dt} + (P_{la} - P_{lv})\,K^p_{mi}\cos\theta_{mi} + K^b_{mi}Q_{mi}\cos\theta_{mi} - K^v_{mi}Q_{mi}\sin 2\theta_{mi}\tilde{f}_{mi},
\end{aligned} \tag{1.86}$$

где K^f_k, K^p_k, K^b_k, K^v_k — константы (см. таблицу 1.4). В правой части (1.86) первое слагаемое описывает действие силы трения, возникающей в результате сопротивления в тканях в основании клапана, второе — силу, приводящую клапан в движение за счёт градиента давления, спроецированного на нормаль к клапану, третье — ускорение, сообщаемое потоком крови, четвёртое — описывает потери, связанные с образованием вихрей за клапаном. В (1.86) по сравнению с [59; 88] введены функции

$$\begin{aligned}
\tilde{f}_{ao} &= \frac{1}{2}\left(1 + \tanh\tilde{A}_{ao}\,(P_{lv} - P_{sas})\right), \quad \tilde{A}_{ao} = 10,\\
\tilde{f}_{mi} &= \frac{1}{2}\left(1 + \tanh\tilde{A}_{mi}\,(P_{la} - P_{lv})\right), \quad \tilde{A}_{mi} = 10,
\end{aligned} \tag{1.87}$$

которые позволяют осуществить гладкое переключение в соответствующих членах в уравнении (1.87) в соответствии со знаком разницы давлений через соответствующий клапан. Таким образом, четвёртое слагаемое в правой части (1.86) равно нулю почти всегда при $P_{lv} < P_{sas}$, $P_{la} < P_{lv}$, то есть при обратном потоке крови (см. (1.83)). Существенным отличием данной модели от [59; 88] является связь модели движения клапанов (1.87) с точечной моделью динамики объёмов камер сердца (1.78). При этом с учётом (1.82), (1.83) параметры этой модели в отличие от [3; 70] явно зависят от состояний клапанов, описываемых их углом открытия. Данная постановка впервые представлена в [131].

Окончательная математическая постановка задачи динамики сердца в предположении о мгновенной смене состояния клапанов представляет собой систему из обыкновенных дифференциальных уравнений и алгебраических уравнений (1.78)–(1.84). Отказ от предположения о мгновенности смены состояния приводит к новой расширенной системе уравнений (1.78)–(1.83) и (1.85)–(1.87).

Начало сердечного цикла обычно ассоциируется с началом сокращения желудочков (начало систолы), что является весьма условным, поскольку речь идёт о периодическом процессе. В итоге в качестве начальных условий могут быть выбраны величины

$$\begin{cases} V_k(0) & = V_k^0, \\ \dfrac{dV_k}{dt}(0) & = 0, \\ \theta_l(0) & = 0, \\ \dfrac{d\theta_l}{dt}(0) & = 0, \end{cases} \qquad k \in \{la, lv\}, \quad l \in \{ao, mi\}$$

где V_k^0 — значения объёмов камер сердца в начале систолы, камеры и клапаны в этот момент закрыты и покоятся. Конкретные значения начальных условий не играют большой роли, поскольку отыскивается периодическое решение, однако их согласованность способствует при проведении численных расчётов ускоренному выходу решения на квазипериодический режим. Значения коэффициентов приведены в таблице 1.4. Параметры, определяющие модель динамики клапанов (1.86), выбраны в соответствии с [59].

Таблица 1.4. Коэффициенты модели.

Параметр	Значение	Параметр	Значение
$E_{lv,s}$	2.0 мм.рт.ст./мл	θ_{ao}^{min}	0°
$E_{lv,d}$	0.05 мм.рт.ст./мл	θ_{ao}^{max}	75°
I_{lv}	10^{-5} мм.рт.ст./мл	θ_{mi}^{min}	0°
R_{lv}	$4 \cdot 10^{-5}$мм.рт.ст.·с/мл	θ_{mi}^{max}	75°
$E_{la,s}$	0.25 мм.рт.ст./мл	P_{sas}	100 мм.рт.ст.
$E_{la,d}$	0.15 мм.рт.ст./мл	P_{lpv}	37 мм.рт.ст.
I_{la}	10^{-5} мм.рт.ст./мл	T_{s1}	0.3 с
R_{la}	$4 \cdot 10^{-4}$ мм.рт.ст.· с/мл	T_{s2}	0.44 с
T_{pw}	0.08с	T_{pb}	0.92 с
K_{oa}^{f}	50с$^{-1}$	K_{mi}^{f}	50с$^{-1}$
K_{oa}^{p}	$5.5 \cdot 10^{3}$ рад/с^2/мм.рт.ст.	K_{mi}^{p}	$5.5 \cdot 10^{3}$ рад/с^2/мм.рт.ст.
K_{oa}^{b}	2 рад/(с·м)	K_{mi}^{b}	2 рад/(с·м)
K_{oa}^{v}	7 рад/(с·м)	K_{mi}^{v}	3.5 рад/(с·м)

Предложенная точечная модель динамики кровотока в сердце основана на физических принципах и позволяет выполнять физиологически корректные расчёты в нормальных условиях и при некоторых сердечных патологиях. Преимуществами данного подхода являются незначительность требований к вычислительным ресурсам и небольшое число параметров, которые могут быть определены в большинстве кардиоцентров.

Функция клапана $g(\theta)$ оказывает значительное влияние на сердечную динамику. Модель с мгновенным открытием и закрытием клапанов (1.84) упрощает математическую постановку. В принципе, параметры такой модели (моменты открытия и закрытия клапанов) могут быть определены с по-

мощью широко распространённых методов эхокардиографии. Тем не менее предположение о мгновенном изменении состояния клапанов расходится с физиологическими наблюдениями. Это предположение приводит к появлению немонотонности в численном решении, проявляющейся в виде нефизиологичных артефактов. Модель с немгновенной сменой состояния клапанов позволяет достичь лучшего совпадения с физиологическими данными.

Измерение некоторых параметров модели (коэффициента инерции, гидравлического сопротивления, переменной функции упругости) может быть выполнено только в рамках уникального клинического исследования по заранее разработанной методике. В медицинских приложениях эти параметры должны определяться путем подбора известных измеренных и вычисленных переменных (например, динамика объема камеры, сердечный выброс и т.д.).

1.9. Модель кровотока в микроциркуляторном русле

В данном разделе представлен новый подход, позволяющий генерировать модели микроциркуляторных сетей для однородного изотропного макроучастка ткани, обладающих физиологически допустимыми структурными и функциональными характеристиками. Расчеты кровотока в генерируемых микроциркуляторных сетях основаны на законе Пуазейля с нелинейным коэффициентом проводимости и законе сохранения массы. Длины и диаметры микрососудов задаются в соответствии со статистическими распределениями, полученными при лабораторных наблюдениях [90]. Сгенерированные структуры удовлетворяют ряду физиологических критериев: равномерности распределения площади поверхности сосудов в объёме ткани и равномерности распределения объёмного кровотока в объёме ткани. Поскольку при транспорте веществ доставка глюкозы к клеткам организма пропорциональна пло-

щади поверхности сосудов, а доставка кислорода пропорциональна объёмному кровотоку, то, фактически, генерируемые модели воспроизводят условия, соответствующие равномерному снабжению всего рассматриваемого макроскопического объёма ткани этими ключевыми метаболитами.

1.9.1. Алгоритм реконструкции физиологически реалистичной структуры микроциркуляторной сети

Реальная структура микроциркуляторного русла представляет собой разветвлённую сеть, соединяющую артериолы и венулы. В этой сети выделяют основные каналы и отходящие от них истинные капилляры, в которых протекает основная часть обменных процессов между кровью и межклеточной жидкостью. Два основных физиологических свойства микроциркуляторного русла состоят в том, что контакт крови в капиллярах должен происходить 1) с достаточно большой площадью поверхности, 2) в течении достаточно длительного времени [15]. Критерием достаточности является завершённость всех обменных процессов (полная отдача кислорода и полное поглощение углекислого газа и продуктов метаболизма) за счёт диффузии и фильтрации/реабсорбции при протекании крови между артериальным и венозным отделами. Также, заметим, что обменные процессы в однородном изотропном участке ткани должны происходить равномерно во всём объеме. Указанные физиологические свойства приводят к требованиям равномерности распределения площади поверхности сосудов в объёме ткани и равномерности распределения объёмного кровотока в объёме ткани.

Выполнимость первого критерия обеспечивается большой плотностью сосудов в единице объёма ткани в связи с их малой длинной и диаметром. Выполнимость второго критерия обеспечивается малой величиной скорости

кровотока, обусловленной реологическими свойствами крови в сосудах малого диаметра, и градиентом давления на концах артериовенозного участка.

Предлагаемый алгоритм не основан на предположении о самоподобной древовидной фрактальной структуре капиллярной сети. Рассмотрим процесс реконструкции структуры микроциркуляторного русла в кубе объёмом 1 см^3. Введём систему координат $OXYZ$, начало которой совпадает с одной из вершин куба, а оси параллельны рёбрам исходящим из этой вершины. Работа алгоритма разделяется на два этапа.

На первом этапе создаются древоподобные структуры аретриол и венул. Для этого производится равномерное разбиение рассматриваемой области на 2^{3N} равные кубические ячейки (каждая сторона делится на $h = 2^{-N}$) с координатами вершин (x_m, y_p, z_q), (x_{m+1}, y_p, z_q), (x_{m+1}, y_{p+1}, z_q), (x_m, y_{p+1}, z_q), (x_m, y_p, z_{q+1}), (x_{m+1}, y_p, z_{q+1}), $(x_{m+1}, y_{p+1}, z_{q+1})$, (x_m, y_{p+1}, z_{q+1}), $x_m = mh, y_p = ph, z_q = qh$, $m, p, q = 0, \ldots, 2^N - 1$. Обозначим такую ячейку как $C_0^{m,p,q}$. В каждую ячейку с помощью случайного равномерного распределения по трём координатам помещаются две вершины нулевого уровня и одна вершина первого уровня. Вершины первого уровня соединяются с вершинами нулевого уровня рёбрами, представляющими прекапиллярные артериолы и посткапиллярные венулы. Затем множество ячеек группируется попарно в области $C_1^{m,p,q}$ таким образом, что ячейки $C_0^{2m,p,q}$ имеют общую грань с ячейками $C_0^{2m+1,p,q}$, т.е. $C_1^{m,p,q} = C_0^{2m,p,q} \cup C_0^{2m+1,p,q}$, $m = 0, \ldots, 2^{N-1} - 1, p, q = 0, \ldots, 2^N - 1$. В каждом из множеств $C_1^{m,p,q}$ содержится ровно две вершины первого уровня. Эти вершины соединяются рёбрами с соответствующей вершиной второго уровня. При этом вершина второго уровня делит отрезок, соединяющий пару вершин первого уровня, на равные части и, очевидно, принадлежит $C_1^{m,p,q}$.

Далее, множества $C_1^{m,p,q}$ группируются в множества $C_2^{m,p,q}$:

$$C_2^{m,p,q} = C_1^{m,2p,q} \cup C_1^{m,2p+1,q}, m,p = 0,\ldots,2^{N-1}-1, q = 0,\ldots,2^N-1. \quad (1.88)$$

В каждом из множеств $C_2^{m,p,q}$ содержится ровно две вершины второго уровня. Вершины второго уровня из каждой пары аналогичным образом соединяются с вершиной третьего уровня. При этом вершина третьего уровня делит отрезок, соединяющий пару вершин второго уровня, на равные части.

Множества $C_2^{m,p,q}$ группируются в множества $C_3^{m,p,q}$:

$$C_3^{m,p,q} = C_1^{m,p,2q} \cup C_1^{m,p,2q+1}, m,p,q = 0,\ldots,2^{N-1}-1. \quad (1.89)$$

В каждом из множеств $C_3^{m,p,q}$ содержится ровно две вершины третьего уровня. Вершины третьего уровня из каждой пары $C_1^{m,p,2q}, C_1^{m,p,2q+1}$ аналогичным образом соединяются с вершиной четвёртого уровня. При этом вершина четвёртого уровня делит отрезок, соединяющий пару вершин третьего уровня, на равные части.

Множества $C_3^{m,p,q}$ содержат в себе восемь кубических ячеек $C_0^{m,p,q}$ и представляют собой кубические ячейки со стороной $2h$. Далее процедура агрегации множеств $C_j^{m,p,q}$ повторяется вместе с сопутствующим вычислением координат вершин уровня $j+1$ и их соединением с соответствующими вершинами уровня j. На последнем шаге будем иметь единственную вершину и связный граф в виде бинарного дерева. Точность пространственного расположения вершин уровня выше первого не играет существенной роли, поскольку обменные процессы через стенки сосудов, соответствующих соединяющим их рёбрам, не происходят. Длины этих сосудов используются как параметры, обеспечивающие реалистичное гидродинамическое сопротивление при расчёте стационарного распределения потоков и давлений во всей микрососудистой сети.

Данный алгоритм используется для заполнения рассматриваемого кубического участка двумя бинарными деревьями, одно из которых соответствует артериолам, а другое — венулам. Соединение этих сетей капиллярным руслом производится на втором этапе.

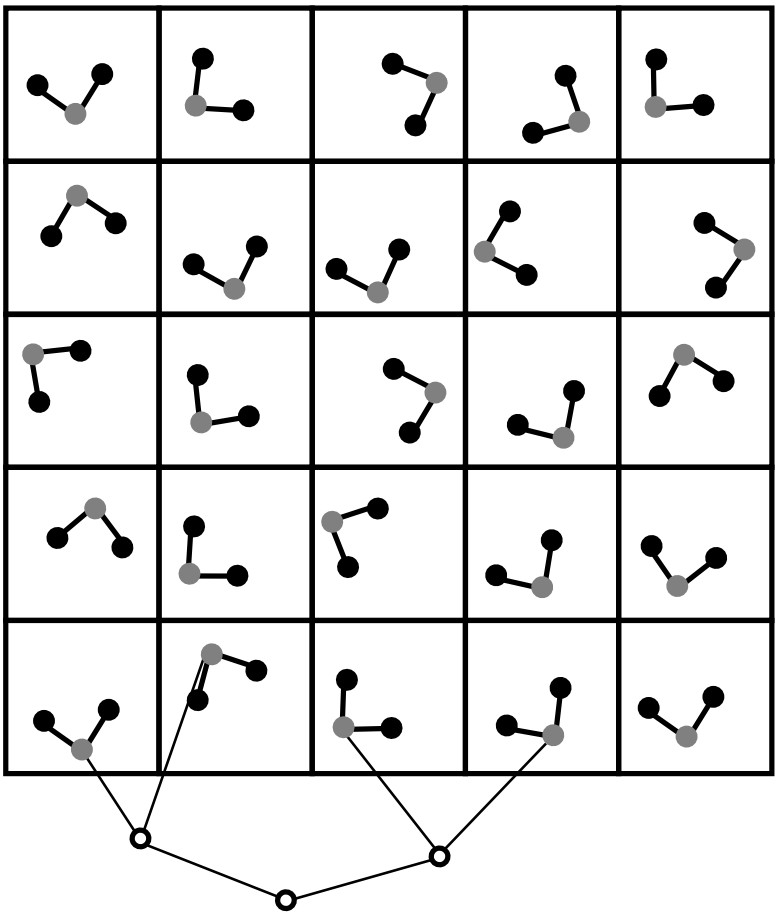


Рис. 1.10. Пример выполнения первого этапа алгоритма генерации структуры микроциркуляторной сети. Черными точками обозначены узлы нулевого уровня, серыми точками обозначены узлы первого уровня, белыми точками обозначены узлы более высоких уровней.

На втором этапе происходит подсоединение заранее сгенерированных древовидных капиллярных структур к двум сетям, созданным на первом этапе. Капиллярные структуры соединяются с рёбрами нулевого уровня (т.е. с рёбрами, соединяющими вершины нулевого и первого уровня сетей, созданных на первом этапе). Расположение капиллярных структур производится в

соответствии со следующими критериями:

1. минимизация расстояний между ближайшими узлами капиллярных веток, которые должны находиться в диапазоне 50-200 мкм;

2. минимизация расстояний между центрами ближайших капилляров;

3. выполнение условий соответствия распределений длин и диаметров капилляров данным, полученным в экспериментальных работах (см. например [90]);

4. сопоставление и объединение концевых точек капиллярных деревьев, исходящих из артериольной части с концевыми точками капиллярных деревьев, исходящих из венульной части.

Сравнение общего распределения длин микрососудов при одном запуске алгоритма с экспериментальными данными показано на рисунке 1.11. Различия между разными сериями незначительны.

Суммарное количество капилляров является входным параметром алгоритма генерирования сети. Оно определяет глубину капиллярных сетей.

1.9.2. Модель кровотока в микроциркуляторном русле

На сегодняшний день существует ряд весьма сложных подходов к математическому моделированию кровотока в микроциркуляторном русле. Численные расчёты на основе таких, как правило, нелинейных моделей требуют значительных вычислительных затрат. Поэтому большинство из них применимы лишь к расчётам кровотока в одном или нескольких капиллярах. Ограниченность вычислительных ресурсов, необходимых для расчётов кровотока

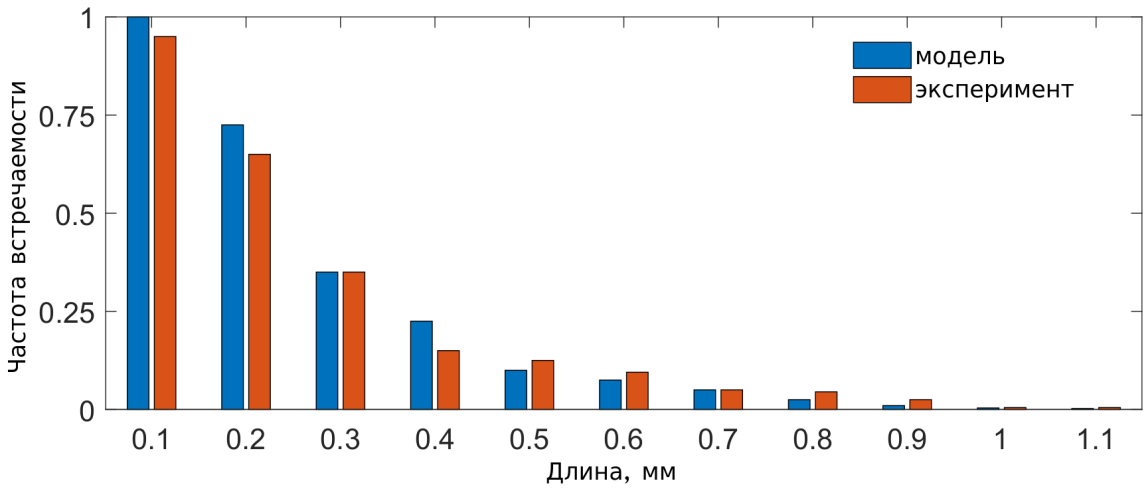


Рис. 1.11. Распределение длин микрососудов: сравнение модели с экспериментальными данными [90].

в макроскопических участках кровеносной сети с помощью таких вычислительных моделей, в свою очередь существенно ограничивает получение статистически обоснованных физиологически корректных результатов. Таким образом, моделирование макроучастков микрососудистой сети должно выполняться с помощью феноменологических моделей, дающих физиологически корректную и статистически обоснованную аппрокисмацию параметров кровотока. Характерное количество элементов микроциркуляторной сети, кровоснабжающей однородный участок ткани объёмом 1 см^3, по порядку величины равно 10^5. Рассмотрим такую сеть со структурой, сгенерированной алгоритмом, описанным в п. 1.9.1.

Пусть V — множество узлов сети, а E — множество рёбер, которые соответствуют микрососудам. Каждое ребро задаётся парой концевых узлов (u,v): $u,v \in V$. Каждая конкретная сеть может быть задана парой множеств (V,E). Пусть кровоток в микроциркуляторном русле рассчитывается на основе закона Пуазейля и закона сохранения массы в узлах, представляющих

соединения микрососудов.

$$Q_{uv} = \frac{P_v - P_u}{R_{uv}}, \forall uv, \sum_{uv \in \mathscr{P}_u} Q_{uv} = 0, \forall u, \tag{1.90}$$

где Q_{uv} — поток между узлами u и v, если они соединены ребром (u,v), P_u — давление в узле u, R_{uv} — коэффициент гидродинамического сопротивления ребра (u,v), $\mathscr{P}_u$ — множество рёбер, имеющих общий узел u. Для ламинарных течений ньютоновской жидкости при малых числах Рейнольдса величина R_{uv} является постоянной

$$R_{uv} = \frac{8\mu l_{uv}}{\pi k_{uv} r_{uv}^4}, \tag{1.91}$$

где l_{uv} — длина ребра, μ — вязкость крови, r_{uv} — радиус ребра, k_{uv} — параметр, равный единице для нормальных сосудов и больший единицы в патологических случаях (см. п. 3.5.3.) Нелинейные эффекты, связанные с неньютоновским поведением крови, предлагается учитывать эмпирической зависимостью, дающей физиологически корректное поведение системы

$$R_{uv} = \frac{8\mu l_{uv}}{\pi k_{uv} r_{uv}^4}(1 + \alpha Q_{uv}^2)^{-1}. \tag{1.92}$$

Для малых потоков (малые значения Q_{uv}) зависимость (1.92) даёт практически постоянные значения для R_{uv}. Для больших потоков (относительно большие значения Q_{uv}) гидродинамическое сопротивление R_{uv} уменьшается. В данной работе $\alpha = 0.4$.

Во входящих и исходящих узлах сети задаются физиологически корректные давления, соответствующие известным значениям давления в концевых капиллярах и венулах. В частности $P_{in} = 35$ мм.рт.ст., $P_{out} = 15$ мм.рт.ст. Полученная система нелинейных алгебраических уравнений (1.90), (1.92) решается методом Ньютона. Для сходимости в качестве начального приближения выбирается решение линейной задачи с постоянным гидродинамческим сопротивлением (1.90), (1.91).

Глава 2

Технологии расчёта и программный комплекс

Область интегрирования для сетевых одномерных динамических моделей гемодинамики представляет собой набор одномерных ориентированных отрезков (сосудов), точек соединения сосудов между собой, точек соединения сосудов с сердцем и с микроциркуляторным руслом.

Во внутренних точках сосудов решается нелинейная гиперболическая система уравнений (1.31). Уравнения типа (1.31) хорошо изучены, и для их решения предложено большое количество различных численных методов. Применительно к одномерным задачам гемодинамики использовались разрывные методы Галёркина и Тэйлора-Галёркина [190], локально консервативный метод Галёркина второго порядка [177; 230], методы конечных объёмов высокого порядка [171], конечно-разностные методы с искусственной вязкостью [185], сеточно-характеристический метод [3; 70; 135; 190], метод, основанный на быстром преобразовании Фурье [223; 231].

Граничные условия в точках соединения сосудов между собой, в точках соединения с сердцем и с микроциркуляторным руслом представляют собой системы дифференциально-алгебраических уравнений. Эти условия играют роль граничных условий для систем (1.31) во внутренних точках сосудов. Они формируются из законов сохранения массы и импульса, получаемых в результате предельного перехода из (1.31) для каждого из сосудов в области соединения. Корректная постановка граничных условий для таких задач должна учитывать поведение характеристик на границе области, определяемой соответствующими условиями совместности (1.50). Дискретизация граничных условий представляет собой систему нелинейных алгебраических уравнений,

решаемую, например, методом Ньютона, или дискретизацию задачи Коши одним из известных методов, например, методами Рунге-Кутты.

2.1. Численная дискретизация одномерной модели кровотока и граничных условий

Общий алгоритм вычислений гемодинамических параметров в сосудистой сети представляет собой вариант явно-неявной схемы с расщеплением по времени. Он состоит из двух этапов. На первом явном этапе для нахождения решения системы (1.31) во всех внутренних узлах расчётных сеток применяется явный метод первого порядка аппроксимации по пространству и первого порядка по времени (см. п. 2.1.1). На втором неявном этапе в концевых точках сосудов методом Ньютона решаются нелинейные алгебраические уравнения, либо одним из методов Рунге-Кутты решаются обыкновенные дифференциальные уравнения, определяющие граничные условия в точках соединения сосудов, а также на входе и выходах сосудистой сети.

Нелинейные системы алгебраических уравнений в граничных точках выводятся при конечно-разностной дискретизации условий совместности для (1.31), включающей значения, вычисленные на верхнем слое по времени во внутренних узлах сетки на первом явном этапе алгоритма (см. п. 2.1.2). Вектор начального приближения для итераций Ньютона на втором неявном этапе устанавливается равным значению, полученному на предыдущем временном шаге. Итерации метода Ньютона сходятся, если шаг по времени достаточно мал и решение не успевает существенно измениться. Это ограничение выполняется благодаря ограничению на шаг по времени, налагаемому условием устойчивости схемы, используемой на первом этапе во внутренних точках.

На практике при проведении всех расчётов для снижения погрешности в 10^5 раз требовалось не более пяти итераций.

2.1.1. Сеточно-характеристический метод для модели кровотока в одном сосуде

На каждом сосуде введём одномерную сетку с постоянным шагом по пространству и переменным шагом по времени

$$\left\{ \left(x_j, t_n\right) : x_j = jh, hJ = L, j = 0, \ldots, J; t_n = \sum_{k=1}^{n} \tau_k \right\}, \tag{2.1}$$

где h — шаг по пространству, τ_k — шаг по времени k, t_n — значение времени после n шагов $\left(t_n = \sum\limits_{k=1}^{n} \tau_k\right)$, L — длина сосуда, $J+1$ — количество узлов сетки.

Собственные числа λ_i и левые собственные вектора $\mathbf{w}_i$ матрицы Якоби

$$\mathbf{A} = \left\{ \frac{\partial \mathbf{F}_i}{\partial \mathbf{V}_j} \right\}_{i,j=1,2} = \begin{pmatrix} v & S \\ \dfrac{1}{\rho}\dfrac{\partial P}{\partial S} & v \end{pmatrix} \tag{2.2}$$

для вектора правой части $\mathbf{F}$ из (1.31) имеют вид

$$\lambda_i = v + (-1)^i c(S), \qquad \mathbf{w}_i = \left\{ S^{-1} c(S), (-1)^i \right\}, \quad i = 1,2, \tag{2.3}$$

где

$$c(S) = \sqrt{\frac{S}{\rho}\frac{\partial P}{\partial S}}. \tag{2.4}$$

Значения сеточной фукнции $\mathbf{V}_j^{n+1}$ во внутренних узлах $\left(x_j, t_{n+1}\right)$ сетки (2.1) при $j = 1, \ldots, J-1$ вычисляются с помощью двухшаговой гибридной явной консервативной схемы, предложенной в [232]

$$\widehat{\mathbf{V}}_j = \mathbf{V}_j^n - \tau_{n+1}\left(\mathbf{F}_{j+1}^n - \mathbf{F}_{j-1}^n\right)/2h, \tag{2.5}$$

$$\begin{aligned}\mathbf{V}_j^{n+1} =& \widehat{\mathbf{V}}_j + \left(\Omega^{-1}\mathbf{B}\Omega\right)_{j+1/2}\left(\mathbf{V}_{j+1}^n - \mathbf{V}_j^n\right) - \left(\Omega^{-1}\mathbf{B}\Omega\right)_{j-1/2}\left(\mathbf{V}_j^n - \mathbf{V}_{j-1}^n\right) + \\ &+ \left(\Omega^{-1}\mathbf{D}\Omega\right)_{j+1/2}\left(\widehat{\mathbf{V}}_{j+1} + \widehat{\mathbf{V}}_j - \mathbf{V}_{j+1}^n - \mathbf{V}_j^n\right) - \\ &- \left(\Omega^{-1}\mathbf{D}\Omega\right)_{j-1/2}\left(\widehat{\mathbf{V}}_j + \widehat{\mathbf{V}}_{j-1} - \mathbf{V}_j^n - \mathbf{V}_{j-1}^n\right) + \tau_{n+1}\mathbf{G}_j^n,\end{aligned} \tag{2.6}$$

где строки матрицы Ω состоят из левых собственных векторов $\mathbf{w}_i$, $\mathbf{B}_{ij} = \{\delta_{ij}b_i\}$, $\mathbf{D}_{ij} = \{\delta_{ij}d_i\}$, $i = 1,2$,

$$b_i = |\sigma_i|\left[1 + 5\left(1-\gamma\right)\left(1 - |\sigma_i|\right)/19\right]/2, \quad d_i = 6(1-\gamma)\sigma_i(1/|\sigma_i| - 1)/19,$$

$$\sigma_i = \frac{\tau_{n+1}}{h}\left(\lambda_i\right)_j^n, \quad 0 \leqslant \gamma \leqslant 1.$$

Вышеприведённая схема является устойчивой при $|\sigma_i| < 1$. В данной работе во всех случаях $\sigma_i = 0.9$. При $\gamma = 1$ схема является монотонной и имеет первый порядок аппроксимации. При $\gamma = 0$ схема имеет второй порядок аппроксимации и является наименее осциллирующей среди всех схем второго порядка на рассматриваемом шаблоне [232]. В данной работе во всех случаях считалось, что $\gamma = 0$.

2.1.2. Численная реализация граничных условий для одномерной сетевой модели кровообращения

Система уравнений во внутренних точках сосудов (1.31) имеет гиперболический тип. Поэтому краевые условия во всех концевых точках должны включать условия совместности вдоль характеристик, покидающих область интегрирования. Для всех режимов кровотока, рассматриваемых в данной работе характерно $v < c(S)$, что достигается при $\lambda_1 < 0$, $\lambda_2 > 0$, т.е. одна из двух характеристик, определяемых как $dx/dt = \lambda_i$, имеет положительный наклон, а вторая — отрицательный наклон. На входе в сосуд ($x_0 = 0$) исходящая

из области характеристика имеет отрицательный наклон, что соответствует $i=1$. На выходе из сосуда ($x_J = L$) исходящая характеристика имеет положительный наклон, что соответствует $i=2$. В общем виде условия совместности имеют вид

$$\mathbf{w}_i \cdot \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + \lambda_i \mathbf{w}_i \cdot \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} = \mathbf{w}_i \cdot \mathbf{G}, i = 1,2. \tag{2.7}$$

Рассмотрим дискретизацию условия совместности (2.7) в первом сеточном узле $x_0 = 0, i = 1$. После завершения работы всех этапов вычислительного алгоритма на временном слое t_n сеточная функция $\left\{\mathbf{V}_j^n\right\}_{j=0}^{J}$ известна во всех точках. Далее на первом этапе алгоритма на временном слое t_{n+1} становятся известны значения сеточной функции $\left\{\mathbf{V}_j^{n+1}\right\}_{j=1}^{J-1}$ во всех внутренних точках. Используя дискретизации

$$\left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x}\right)_0^{n+1} \approx \frac{-3\mathbf{V}_0^{n+1} + 4\mathbf{V}_1^{n+1} - \mathbf{V}_2^{n+1}}{2h}, \quad \left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t}\right)_0^{n+1} \approx \frac{\mathbf{V}_0^{n+1} - \mathbf{V}_0^n}{\tau^{n+1}}$$

и полагая

$$(\mathbf{w}_i)_j^{n+1} \approx (\mathbf{w}_i)_j^n, \quad (\lambda_i)_j^{n+1} \approx (\lambda_i)_j^n, j = 0, \ldots, J, n = 0, \ldots, N-1, \tag{2.8}$$

получаем дискретизацию (2.7), имеющую второй порядок по пространству и первый порядок по времени [160]

$$(\mathbf{w}_1)_0^n \cdot \left(\frac{\mathbf{V}_0^{n+1} - \mathbf{V}_0^n}{\tau} + (\lambda_1)_0^n \frac{-3\mathbf{V}_0^{n+1} + 4\mathbf{V}_1^{n+1} - \mathbf{V}_2^{n+1}}{2h} \right) = (\mathbf{w}_1)_0^n \cdot \mathbf{G}_0^{n+1}. \tag{2.9}$$

Записывая скалярное произведение в (2.9) в координатном виде, получаем условие

$$w_0^n \left[S_0^{n+1} - S_0^n + \sigma_0^n \left(-\frac{3}{2} S_0^{n+1} + 2S_1^{n+1} - \frac{1}{2} S_2^{n+1} \right) \right] -$$
$$- \left[v_0^{n+1} - v_0^n + \sigma_0^n \left(-\frac{3}{2} v_0^{n+1} + 2v_1^{n+1} - \frac{1}{2} v_2^{n+1} \right) \right] = \tau^{n+1} \left(w_0^n \phi_0^{n+1} - \psi_0^{n+1} \right),$$

которое для краткости и компактности дальнейшего изложения перепишем в виде

$$v_0^{n+1} = \alpha_0^{n+1} S_0^{n+1} + \beta_0^{n+1}, \tag{2.10}$$

$$\begin{aligned}
&\alpha_0^{n+1} = w_0^n, \\
&\beta_0^{n+1} = \left[w_0^n \left(\sigma_0^n \left(2S_1^{n+1} - \frac{1}{2} S_2^{n+1} \right) - S_0^n \right) - \right. \\
&\quad \left. - \left(\sigma_0^n \left(2v_1^{n+1} - \frac{1}{2} v_2^{n+1} \right) - v_0^n \right) - \tau^{n+1} \left(w_0^n \phi_0^{n+1} - \psi_0^{n+1} \right) \right] \left(1 - \frac{3}{2} \sigma_0^n \right)^{-1}.
\end{aligned} \tag{2.11}$$

Дискретизация условия совместности (2.7) в последнем узле при $x_J = L$, $i = 2$ выводится аналогично. Используя приближённые соотношения

$$\left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right)_J^{n+1} \approx \frac{3\mathbf{V}_J^{n+1} - 4\mathbf{V}_{J-1}^{n+1} + \mathbf{V}_{J-2}^{n+1}}{2h}, \quad \left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right)_J^{n+1} \approx \frac{\mathbf{V}_J^{n+1} - \mathbf{V}_J^n}{\tau^{n+1}},$$

получаем дискретизацию (2.7) в виде

$$(\mathbf{w}_2)_J^n \cdot \left(\frac{\mathbf{V}_J^{n+1} - \mathbf{V}_J^n}{\tau^{n+1}} + (\lambda_2)_J^n \frac{3\mathbf{V}_J^{n+1} - 4\mathbf{V}_{J_1}^{n+1} + \mathbf{V}_{J-2}^{n+1}}{2h} \right) = (\mathbf{w}_2)_J^n \cdot \mathbf{G}_J^{n+1}. \tag{2.12}$$

Условие (2.12) аппроксимирует (2.7) при $i = 2$ со вторым порядком точности по пространству и первым порядком точности по времени [160]. Записывая скалярное произведение в (2.12) в координатном виде, получаем условие

$$\begin{aligned}
&w_J^n \left[S_J^{n+1} - S_J^n + \sigma_J^n \left(\frac{3}{2} S_J^{n+1} - 2S_{J-1}^{n+1} + \frac{1}{2} S_{J-2}^{n+1} \right) \right] + \\
&\quad + \left[v_J^{n+1} - v_J^n + \sigma_J^n \left(\frac{3}{2} v_J^{n+1} - 2v_{J-1}^{n+1} + \frac{1}{2} v_{J-2}^{n+1} \right) \right] = \tau^{n+1} \left(w_J^n \phi_J^{n+1} + \psi_J^{n+1} \right),
\end{aligned}$$

которое для краткости и компактности дальнейшего изложения перепишем в виде

$$u_J^{n+1} = \alpha_J^{n+1} S_J^{n+1} + \beta_J^{n+1}, \tag{2.13}$$

$$\begin{aligned}
\alpha_J^{n+1} &= -w_J^n, \\
\beta_J^{n+1} &= \left[-w_J^n \left(\sigma_J^n \left(\frac{1}{2} S_{J-2}^{n+1} - 2S_{J-1}^{n+1} \right) - S_J^n \right) - \right. \\
&\quad - \left(\sigma_J^n \left(\frac{1}{2} v_{J-2}^{n+1} - 2v_{J-1}^{n+1} \right) - v_J^n \right) + \\
&\quad \left. + \tau^{n+1} \left(w_J^n \phi_J^{n+1} + \psi_J^{n+1} \right) \right] \left(1 + \frac{3}{2} \sigma_J^n \right)^{-1}.
\end{aligned} \tag{2.14}$$

Для дальнейшего изложения запишем условия (2.10), (2.13) для обеих концевых точек x_0, x_J в обобщённом виде

$$v_k = \alpha_k S_k + \beta_k, \tag{2.15}$$

где k — номер сосуда, для точки, соответствующей началу сосуда у всех величин в (2.15) подразумевается наличие пары индексов $(0, n+1)$, для точки, соответствующей концу сосуда у всех величин в (2.15) подразумевается наличие пары индексов $(J, n+1)$.

Полная система краевых условий в точке соединения M_l сосудов с индексом l включает условия (2.7), (1.52), и один из наборов (1.54), (1.53) или (1.55). В результате получаем систему нелинейных алгебраических уравнений с $2M_l + 1$ неизвестными. Размерность этой системы может быть снижена до M_l, при этом вектор неизвестных имеет вид $\mathbf{S} = \{S_{k_m}\}_{m=1}^{M_l}$, где k_m — номера сосудов в области соединения l

$$\mathbf{Q}(\mathbf{S}) = \mathbf{A}\mathbf{S}^{\mathrm{II}} + \mathbf{B}\mathbf{S} + \mathbf{R}\mathbf{P}(\mathbf{S}) + \mathbf{D} = \mathbf{0}, \tag{2.16}$$

$$\mathbf{S}^{\mathrm{II}} = \left\{ S_{k_m}^2 \right\}_{m=1}^{M_l}, \mathbf{P} = \{ P_{k_m}(S_{k_m}) \}_{m=1}^{M_l},$$

$$\mathbf{A} = \{ A_{mm} \}_{m=1}^{M_l}, \mathbf{B} = \{ B_{mm} \}_{m=1}^{M_l}, \mathbf{R} = \{ R_{mm} \}_{m=1}^{M_l}, \mathbf{D} = \{ D_m \}_{m=1}^{M_l}.$$

При использовании (1.53) получаем

$$
\begin{aligned}
&A_{mm} = \Delta\varepsilon_{k_m}\alpha_{k_m}, A_{mn} = 0, m \neq n,\\
&B_{mm} = \Delta\varepsilon_{k_m}\beta_{k_m}, B_{mn} = 0, m \neq n,\\
&R_{mm} = -\sum_{\substack{n=1\\ j\neq m}}^{M_l}\prod_{\substack{p=1\\ p\neq m\\ p\neq n}}^{M_l} R^l_{k_p}, R_{mn} = \prod_{\substack{p=1\\ p\neq m\\ p\neq n}}^{M_l} R^l_{k_p},\\
&D_{mn} = 0, \Delta = \sum_{i=1}^{M_l}\prod_{\substack{j=1\\ j\neq i}}^{M_l} R^l_{k_j}, m, n = 1, \ldots, M_l.
\end{aligned}
\tag{2.17}
$$

При использовании условий (1.54) получаем

$$
\begin{aligned}
&A_{mm} = \delta\alpha_{k_m}, A_{mn} = 0, m \neq n,\\
&B_{mm} = \frac{\beta_{k_m}}{2\alpha_{k_m}}\left(\delta - \frac{\varepsilon_{k_m}}{2\alpha_{k_m}}\right), B_{mn} = -\varepsilon_{k_n}\beta_{k_n}, m \neq n,\\
&R_{mm} = 2\left(\delta - \frac{1}{\alpha_{k_m}}\right), R_{mn} = -\frac{2}{\alpha_{k_n}}, m \neq n,\\
&D_m = \beta^2_{k_m}\left(\delta - \frac{\varepsilon_{k_m}}{\alpha_{k_m}}\right), \delta = \sum_{m=1}^{M_l}\frac{\varepsilon_{k_m}}{\alpha_{k_m}}, m, n = 1, \ldots, M_l.
\end{aligned}
\tag{2.18}
$$

При использовании (1.55) система (2.16) сводится к одному уравнению. Поскольку $P(S)$ — монотонная функция, то (1.55) однозначно разрешимо относительно S_{k_m}

$$
S_{k_m} = \tilde{P}_{k_m}\left(P^l_{node}\right), \tag{2.19}
$$

где $\tilde{P}(P)$ — обратная функция к $P(S)$. Подставляя (2.19) и (2.15) в (1.52), получаем уравнение

$$
\sum_{k=k_1,k_2,\ldots,k_{M_l}} \varepsilon_k\left(\alpha_k\tilde{P}^2_k\left(p^l_{node}\right) + \beta_k\tilde{P}_k\left(P^l_{node}\right)\right) = 0 \tag{2.20}
$$

для переменной P^l_{node}.

Система уравнений (2.16) и уравнение (2.20) решаются методом Ньютона. Итерационная процедура имеет вид

$$\mathbf{S}^{r+1} = \mathbf{S}^{r} - \mathbf{J}\left(\mathbf{S}^{\mathbf{r}}\right)^{-1}\mathbf{Q}\left(\mathbf{S}^{r}\right), \quad \mathbf{J} = \left\{\frac{\partial \mathbf{Q}_i}{\partial S_j}\right\}. \tag{2.21}$$

Сходимость к физиологически корректному корню обеспечивается выбором начального приближения с предыдущего временного слоя.

2.2. Численное исследование новых граничных условий

Рассмотрим две группы численных экспериментов. В первой группе численных экспериментов (см. п. 2.2.1) рассмотрим случай соединения двух одинаковых сосудов и одного сосуда с теми же параметрами, но вдвое большей длины (модель сплошного сосуда). Будем сравнивать численное решение в соединённых сосудах с численным решением в сплошном сосуде в зависимости от модели граничных условий в узле. Численное решение в сплошном сосуде будем считать эталонным, поскольку получение аналитического решения данной задачи не представляется возможным.

Во второй группе численных экспериментов (см. п. 2.2.2) рассмотрим модификацию случая, рассматриваемого в первой группе, состоящую в добавлении бокового ответвления. Будем сравнивать численное решение в двух магистральных сосудах с численным решением в сплошном сосуде в зависимости от радиуса (поперечного сечения) ответвления.

Для всех случаев СРПВ 900 см/с, шаг по пространству $h = 1$ см, шаг по времени $\tau = 5 \cdot 10^{-5}$ с. Для всех случаев за исключением модели сплошного сосуда $L = 10$ см. Для модели сплошного сосуда $L = 21$ см. В первой группе численных экспериментов для всех случаев $d = 2$ см. Во второй группе $d_1 = d_2 = d_{single} = 2$ см, 0.4 см $\leqslant d_3 \leqslant 2$ см $\left((S_0)_j = \dfrac{\pi d_j^2}{4}\right)$.

Расчёты во внутренних точках сосудов проводились с помощью монотонной сеточно-характеристической схемы первого порядка [232]. Расчёты области соединения сосудов проводились с помощью явного метода Эйлера первого порядка. Расчёт внутренних и граничных точек производился поочерёдно, что в целом представляет собой вариант схемы с расщеплением. Используемый шаг по времени обеспечивает устойчивость обоих методов.

2.2.1. Сравнение модели сплошного сосуда с моделью сосуда, разделённого точкой соединения

Рассмотрим модель, состоящую из двух последовательно соединённых сосудов, параметры которых близки к типичным параметрам аорты человека. Рассмотрим влияние модели граничных условий в области соединения на численное решение. Будем рассматривать три типа граничных условий в области соединения, которые включают в себя (1.54), (1.55) или (1.58) и один сплошной сосуд вдвое большей длины.

На рисунках 2.1, 2.2 представлены результаты расчётов давления $\boldsymbol{P}$ и скорости $\boldsymbol{u}$ с граничными условиями, включающими (1.58) в течении 10 сердечных циклов (10 с) на расстоянии 11 см от входа в первый сосуд. Это соответствует началу второго сосуда вблизи точки соединения. Временной период, равный десяти сердечным циклам, выбран исходя из необходимости контроля за установлением периодического режима, поскольку начальные условия этому режиму не соответствуют. Как видно из рисунков 2.1, 2.2, установление периодического режима происходит за один сердечный цикл. Отсчёт давления производится от минимального (диастолического) давления в аорте. Результаты расчётов находятся в физиологическом диапазоне [15; 16].

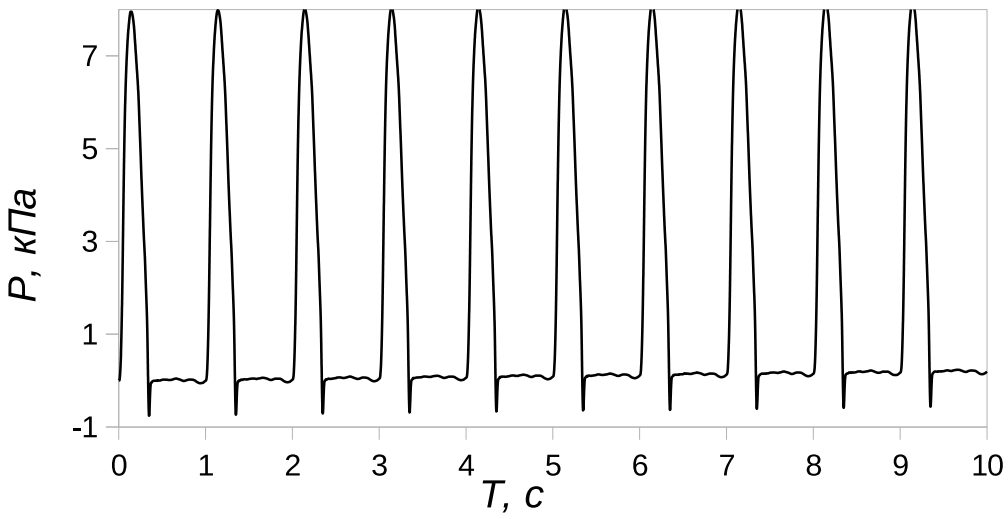


Рис. 2.1. Давление на расстоянии 11 см от входа (расчёт по модели с использованием (1.58)).

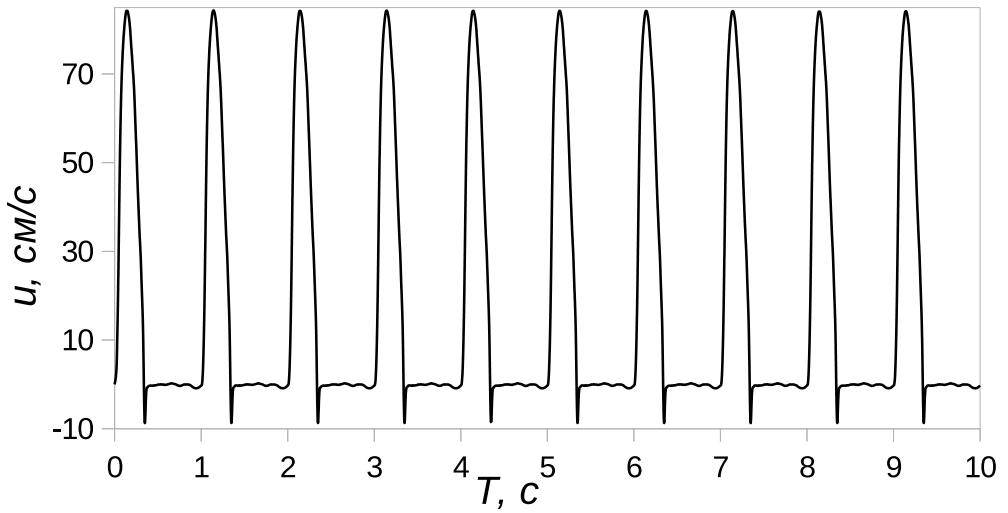


Рис. 2.2. Скорость на расстоянии 11 см от входа (расчёт по модели с использованием (1.58)).

Сравним разность численного решения в соединённых сосудах и численного решения в сплошном сосуде в зависимости от модели граничных условий в узле. Будем трактовать эту разность как погрешность. На рисунках 2.3, 2.4 представлены абсолютные отклонения давления dP и скорости

du в центре сплошного сосуда (на расстоянии 11 см от входа) численного решения в сплошном сосуде от численных решений, полученных в моделях с использованием (1.54) и (1.58). Максимальные абсолютные отклонения наблюдаются в начале и в конце систолы. Модель с использованием (1.54) демонстрирует существенно более высокую погрешность в начале систолы.

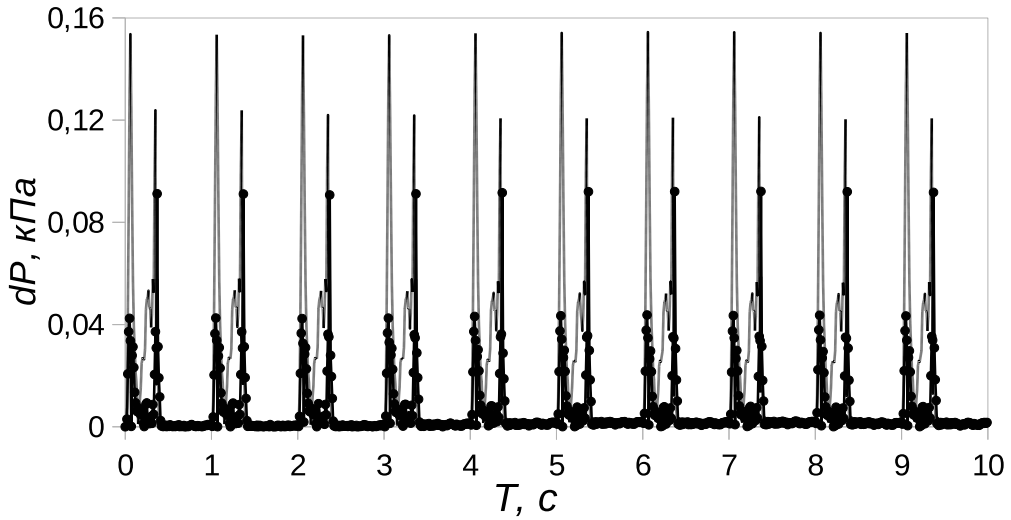


Рис. 2.3. Абсолютная погрешность давления на расстоянии 11 см от входа для модели с использованием (1.58) (линия с маркерами) и модели с использованием (1.54) (линия без маркеров).

На рисунках 2.5, 2.6 представлены распределения максимальных по времени абсолютных отклонений давления dP и скорости du между численным решением в сплошном сосуде и численными решениями в моделях с использованием (1.54) и (1.58) по длине сосуда. Как видно из рисунков 2.3, 2.4, максимумы для модели с использованием (1.54) достигаются периодически в начале каждой систолы, а максимумы для модели с использованием (1.58) достигаются периодически в конце каждой систолы.

Следует отметить, что на рисунках 2.5, 2.6 для модели с использованием (1.54) в области соединения сосудов наблюдается скачок абсолютного откло-

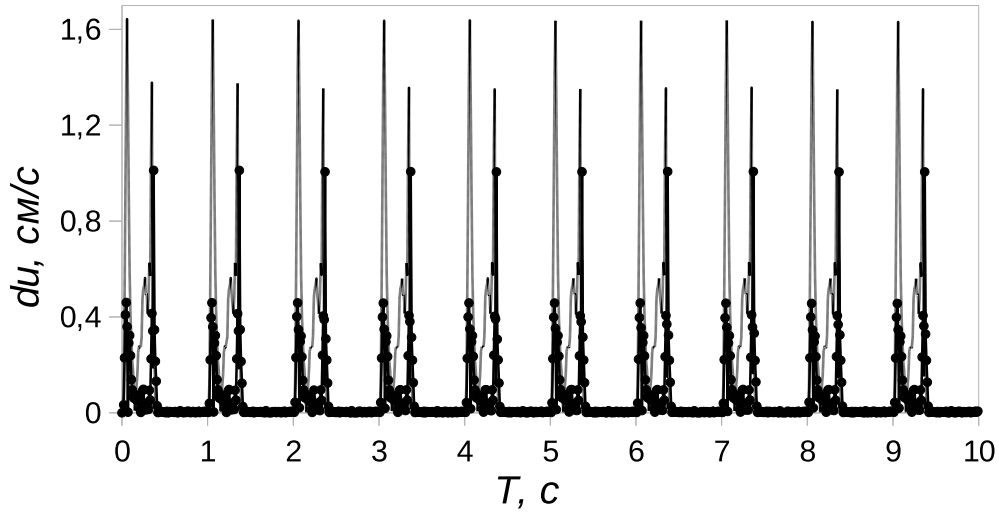


Рис. 2.4. Динамика абсолютной погрешности скорости на расстоянии 11 см от входа для модели с использованием (1.58) (линия с маркерами) и модели с использованием (1.54) (линия без маркеров).

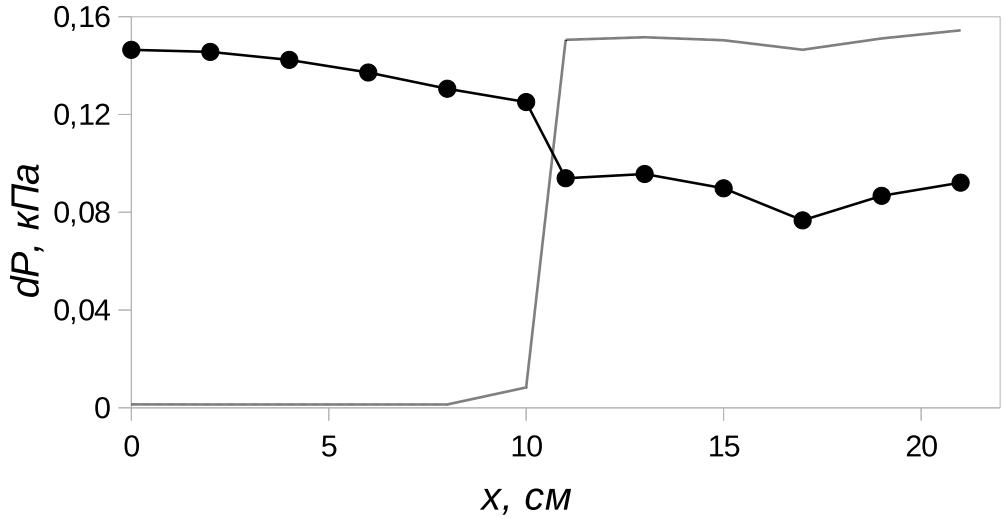


Рис. 2.5. Максимум абсолютной погрешности давления по длине сосуда для модели с использованием (1.58) (линия с маркерами) и модели с использованием (1.54) (линия без маркеров).

нения численного решения как для давления, так и для скорости. Для модели с использованием (1.58) происходит незначительное падение абсолютно-

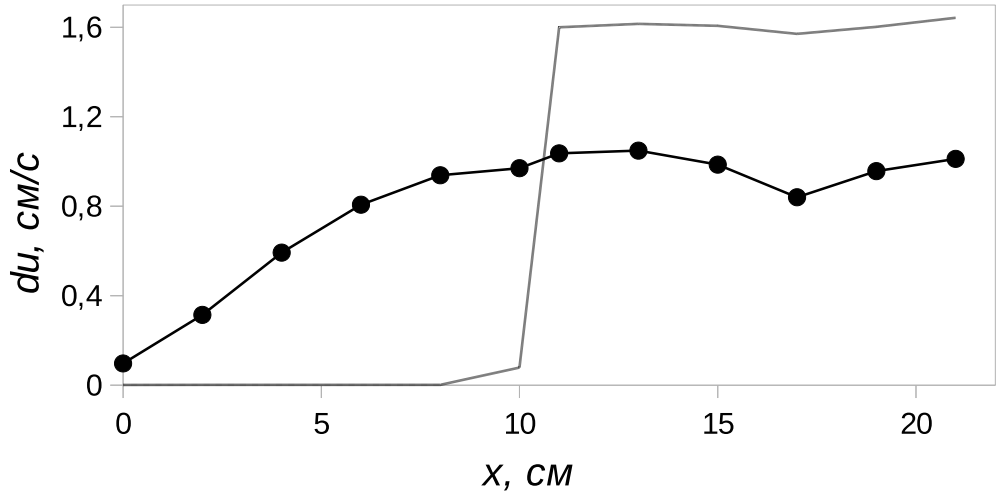


Рис. 2.6. Максимум абсолютной погрешности скорости по длине сосуда для модели с использованием (1.58) (линия с маркерами) и модели с использованием (1.54) (линия без маркеров).

го отклонения давления. При этом абсолютная погрешность скорости непрерывна. Таким образом, наличие точки соединения сосудов с использованием (1.54) приводит к значительному повышению абсолютной погрешности решения при переходе через точку соединения. При переходе от модельной задачи к реалистичной сети, содержащей сотни точек, это может существенно исказить результаты.

Максимальная относительная разница численных решений между моделью с использованием (1.54) и моделью с использованием (1.55) составила не более 0.5% для давления и не более 0.1% для скорости. Для сохранения наглядности результаты расчётов по модели с использованием (1.55) на рисунках 2.1–2.6 не представлены. Всё сказанное по поводу модели с использованием (1.54) остаётся справедливым и для модели с использованием (1.55).

2.2.2. Сравнение модели сплошного сосуда с моделью бифуркации

Рассмотрим модель, состоящую из двух последовательно соединённых магистральных сосудов, к которым присоединён ещё один сосуд (ответвление). Магистральные сосуды имеют те же параметры, что и в п. 2.2.1, а диаметр ответвления изменяется от 2 см до 0.4 см, т.е. от 100% до 4% от значения в магистральных сосудах.

На рисунках 2.7, 2.8 представлены максимальные (систолические) значения давления и скорости в зависимости от длины для двух сегментного магистрального сосуда при различных диаметрах ответвления, поскольку именно эти величины наиболее сильно отличаются по отношению к соответствующим величинам в одном сплошном сосуде (представлены на рисунках 2.7, 2.8 сплошной линией без маркеров). Из рисунка 2.7 видно, что уменьшение диаметра приводит к повышению систолического давления в магистральном сосуде до величины, которая наблюдается в сплошном сосуде. Аналогично ведёт себя и скорость на рисунке 2.8.

Представление о количественной оценке сходимости к решению в сплошном сосуде даёт рисунок 2.9, на котором представлена зависимость максимальной относительной разницы давления и скорости в зависимости от отношения параметра $(S_0)_3$ в ответвлении к $(S_0)_{1,2}$ магистрального сосуда. При снижении $(S_0)_3 / (S_0)_{1,2}$ от 1 до 0.4 относительное отклонение как давления, так и скорости падает от 50% до 3%, что соответствует теоретическим ожиданиям в предельном случае при $d_3 \longrightarrow 0$.

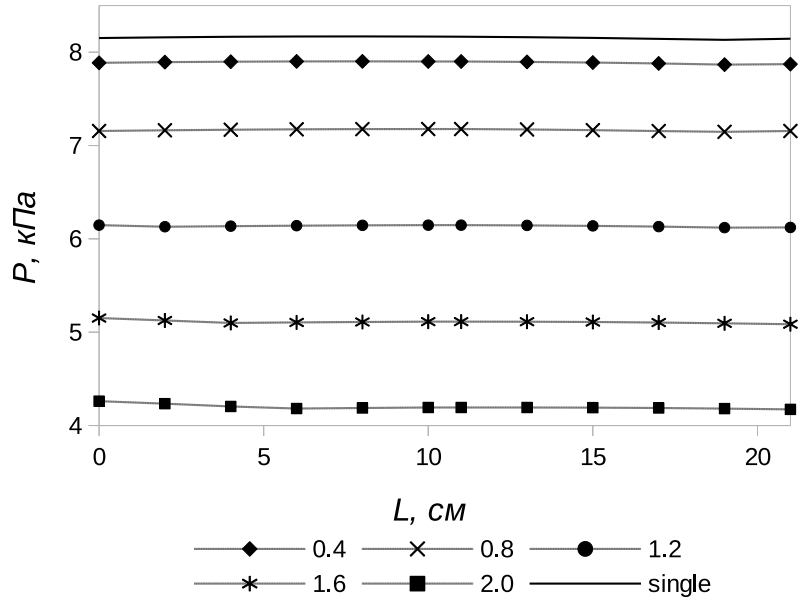


Рис. 2.7. Максимальное (систолическое) давление по длине магистрального сосуда при разных диаметрах ответвления.

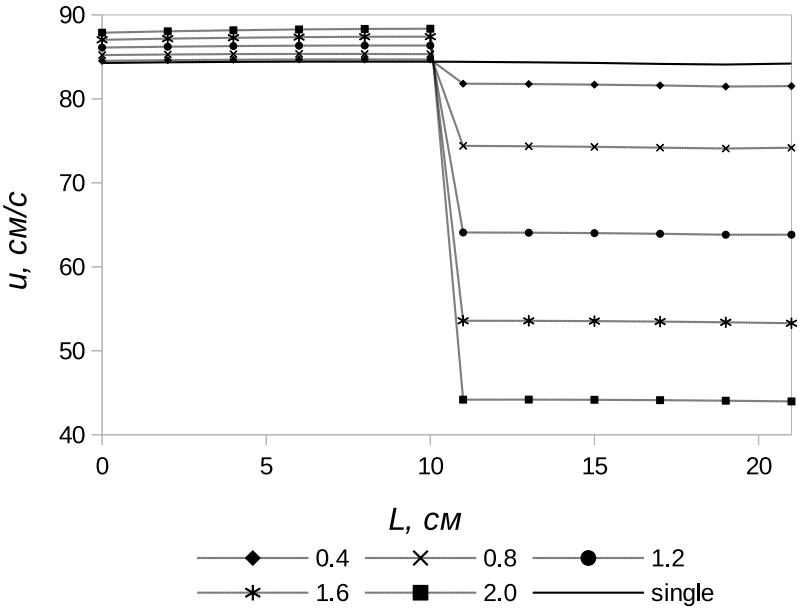


Рис. 2.8. Максимальная (систолическая) скорость по длине магистрального сосуда при разных диаметрах ответвления.

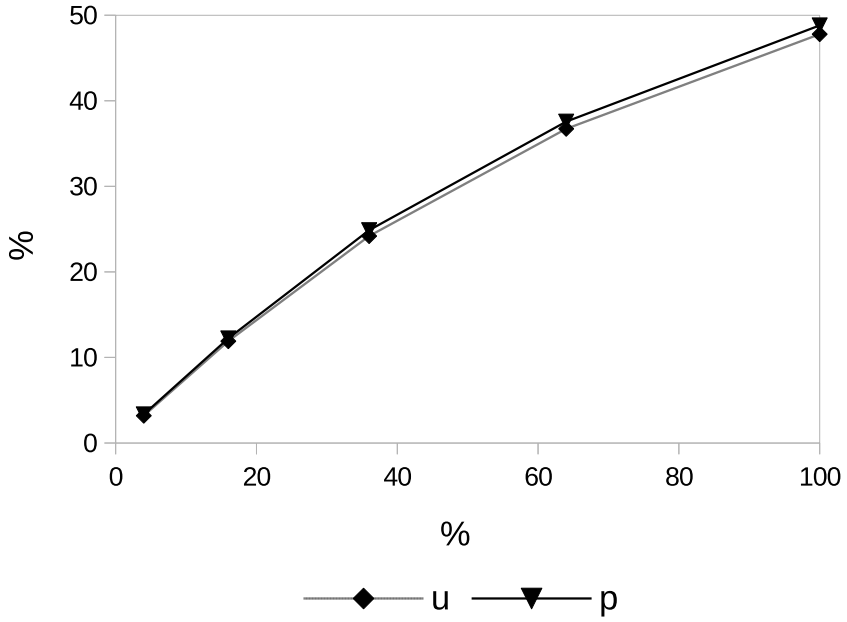


Рис. 2.9. Максимальное относительное отклонение скорости и давления от значений в сплошном сосуде в зависимости от доли площади ответвления.

2.3. Численная реализация модели кровотока в сердце

При значениях параметров, лежащих в физиологическом диапазоне, система обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающая модель кровотока в сердце с мгновенным открытием и закрытием клапанов (1.78) – (1.84) и с учётом динамики открытия и закрытия клапанов (1.78) — (1.83), (1.85) — (1.87), является жёсткой с коэффициентом жёсткости $\sim 10^5$. Для их численной дискретизации в данной работе используется неявный одношаговый $A-$ и $L-$устойчивый метод Рунге–Кутты третьего порядка аппроксимации типа предиктор–корректор. Идея построения данного метода основана на рассмотрении расширенной системы (метод пар Обрешкова [233]).

Используя обозначения

$$\mathbf{y} = \left(V_{lv} \quad \frac{dV_{lv}}{dt} \quad V_{la} \quad \frac{dV_{la}}{dt} \quad \theta_{ao} \quad \frac{d\theta_{ao}}{dt} \quad \theta_{mi} \quad \frac{d\theta_{mi}}{dt} \right)^T, \tag{2.22}$$

$$g_5(y_5) = g_{ao}(\theta_{ao}), g_7(y_7) = g_{mi}(\theta_{mi}), \tilde{R}_{lpv} = \frac{1}{R_{lpv}}, \tag{2.23}$$

и исключая из (1.78), (1.82), (1.83), (1.85) величины P_{lv}, P_{la}, Q_{ao}, Q_{mi}, Q_{lpv} , получаем систему обыкновенных дифференциальных уравнений первого порядка в виде

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}), \tag{2.24}$$

где

$$
\begin{aligned}
f_1 &= y_1, \\
f_2 &= \frac{1}{I_{lv}}\left(\left(\frac{\tilde{R}_{lpv}+g_7}{G} - R_{lv} \right) y_2 + \frac{g_7}{G} y_4 - e_{lv}(t)\left(y_1 - V_{lv}^0 \right) + P_{lv}^0 + \right. \\
&\qquad \left. + \frac{g_5\left(\tilde{R}_{lpv}+g7\right)}{G} P_{sas} - \frac{g_7}{G} P_{lpv} \right), \\
f_3 &= y_4, \\
f_4 &= \frac{1}{I_{la}}\left(\frac{g_7}{G} y_2 + \left(\frac{g_5+g_7}{G} - R_{la} \right) y_4 - e_{la}(t)\left(y_3 - V_{la}^0 \right) + P_{la}^0 + \frac{g_5 g_7}{G} P_{sas} - \right. \\
&\qquad \left. - \frac{g_5+g_7}{G} \tilde{R}_{lpv} P_{lpv} \right), \\
f_5 &= y_6, \\
f_6 &= \frac{1}{G}\left(\left(\tilde{R}_{lpv}+g_7\right) y_2 + g_7 y_4 + \left(g_5\left(\tilde{R}_{lpv}+g_7\right) - G \right) P_{sas} - g_7 \tilde{R}_{lpv} P_{lpv} \right) \times \\
&\qquad \times \left(K_{ao}^p \cos y_5 + g_5 \left(K_{ao}^b \cos y_5 - K_{ao}^v \sin 2y_5 \tilde{f}_{ao} \right) \right), \\
f_7 &= y_8, \\
f_8 &= \frac{1}{G}\left(\tilde{R}_{lpv} y_2 + g_5 y_4 + g_5 \tilde{R}_{lpv} P_{sas} - g_5 \tilde{R}_{lpv} P_{lpv} \right) \left(K_{mi}^p \cos y_7 + \right. \\
&\qquad \left. + g_7 \left(K_{mi}^b \cos y_7 - K_{mi}^v \sin 2y_7 \tilde{f}_{mi} \right) \right),
\end{aligned}
\tag{2.25}
$$

$$
G = -\tilde{R}_{lpv}(g_5+g_7) - g_5 g_7, \tag{2.26}
$$

$$\tilde{f}_{ao} = \frac{1}{2}\left(1+\tanh\frac{\tilde{A}_{ao}}{G}\left[\left(\tilde{R}_{lpv}+g_7\right)y_2+g_7y_4+\left(g_5\left(\tilde{R}_{lpv}+g_7\right)-G\right)P_{sas}-g_7\tilde{R}_{lpv}P_{lpv}\right]\right),$$
$$\tilde{f}_{mi} = \frac{1}{2}\left(1+\tanh\frac{\tilde{A}_{mi}}{G}\left[-\tilde{R}_{lpv}y_2+g_5y_4-g_5\tilde{R}_{lpv}\left(P_{sas}+P_{lpv}\right)\right]\right). \tag{2.27}$$

Для численного решения (2.24) используем метод пар Обрешкова [233; 234]. В соответствии с ним рассмотрим расширенную систему для (2.24)

$$\frac{d\mathbf{y}}{dt} = \mathbf{f}(t,\mathbf{y}), \frac{d\mathbf{w}}{dt} = \frac{\partial\mathbf{f}}{\partial t}+\frac{\partial\mathbf{f}}{\partial\mathbf{y}}\mathbf{f}, \quad \mathbf{w} = \frac{d\mathbf{y}}{dt}. \tag{2.28}$$

Обобщённая запись одношаговых методов Рунге-Кутты для численной дискретизации этой системы имеет вид

$$\mathbf{R}\left(\mathbf{y}^{n+1}\right) = \sum_{k=0}^{1}\left[a_k\mathbf{y}-\tau b_k\mathbf{f}-\tau^2c_k\left(\frac{\partial\mathbf{f}}{\partial t}+\frac{\partial\mathbf{f}}{\partial\mathbf{y}}\cdot\mathbf{f}\right)\right]_{t=t_{n+k},\mathbf{y}=\mathbf{y}^{n+k}}. \tag{2.29}$$

Данное уравнение решается методом Ньютона

$$\mathbf{y}_{s+1}^{n+1} = \mathbf{y}_s^{n+1}-\mathbf{B}^{-1}\left(t^{n+1},\mathbf{y}^{n+1}\right)\mathbf{R}\left(\mathbf{y}_s^{n+1}\right), \quad s=1,2,\ldots, \quad \mathbf{y}_0^{n+1}=\mathbf{y}^n, \tag{2.30}$$

$$\mathbf{B} = \frac{\partial\mathbf{R}}{\partial\mathbf{y}^{n+1}} = \mathbf{E}-\tau b\frac{\partial\mathbf{f}}{\partial\mathbf{y}}-\tau^2c\left(\frac{\partial}{\partial\mathbf{y}}\left(\frac{\partial\mathbf{f}}{\partial t}\right)+\left(\frac{\partial\mathbf{f}}{\partial\mathbf{y}}\right)^2+\mathbf{C}\right), \mathbf{C} = \left\{\left(\frac{\partial}{\partial y_j}\left(\frac{\partial\mathbf{f}}{\partial\mathbf{y}}\right)\right)\cdot\mathbf{f}\right\}_j. \tag{2.31}$$

В соответствии с [234] набор параметров

$$a_1 = 1, a_0 = -1, b_0 = \frac{1}{2}+c_0+c_1, b_1 = \frac{1}{2}-c_0-c_1, c_1 = c_0-\frac{1}{6}, c_1 = 0 \tag{2.32}$$

определяет $A-$, $L-$устойчивую схему третьего порядка аппроксимации.

2.4. Программный комплекс

Программная реализация всех моделей была выполнена на языке Fortran. Код структурирован и позволяет независимо изменять различные модули, задающие правую часть системы гиперболических уравнений, численный метод для расчёта внутренних точек, численный метод для расчёта точек соединения сосудов, численный метод для системы обыкновенных дифференциальных уравнений, описывающих динамику кровотока в камерах сердца. На входе в вычислительный модуль подаются файлы, содержащие одномерную структуру сосудистой сети, функциональные параметры элементов (сосудов, камер сердца и т.п.), начальные условия. Возможен запуск в режиме продолжения расчётов на основе предварительно сохранённых данных.

Для расчёта кровотока в области микроциркуляции задаются количество сосудов, размер области, частота встречаемости сосуда в зависимости от длины и корреляция между длиной и диаметром сосуда, давление на входе и выходе из сети, вязкость крови.

Сборка вычислительного модуля, адаптированного для расчёта кровотока в коронарных сосудах и, в том числе, показателя ФРК на основе индивидуальных данных пациентов, была встроена в пакет MultiVox [235]. Данный пакет позволяет подготовить данные для расчётов с помощью интуитивно понятного пользовательского интерфейса. Использование интерфейса MultiVox не требует специальных навыков в области обработки данных, математического моделирования и численных методов. Интерфейс позволяет обрабатывать DICOM изображения, полученные при КТ исследовании и получать трёхмерную и одномерную структуры аорты и коронарных сосудов пациента (см. рисунок 2.10). Пользователь может управлять процессом сегментации путём изменения порогового значения фильтра Франжи, выделяю-

щего трубчатые структуры (сосуды). Стандартное значение (по умолчанию) для этого параметра оценивается автоматически. Большие значения параметра повышают уровень детализации, однако при этом повышается и уровень шума. Меньшие значения параметра снижают влияние шума, однако и количество распознаваемых мелких сосудов снижается. Таким образом, изменяя данный параметр, пользователь может получить более чёткую структуру коронарных сосудов.

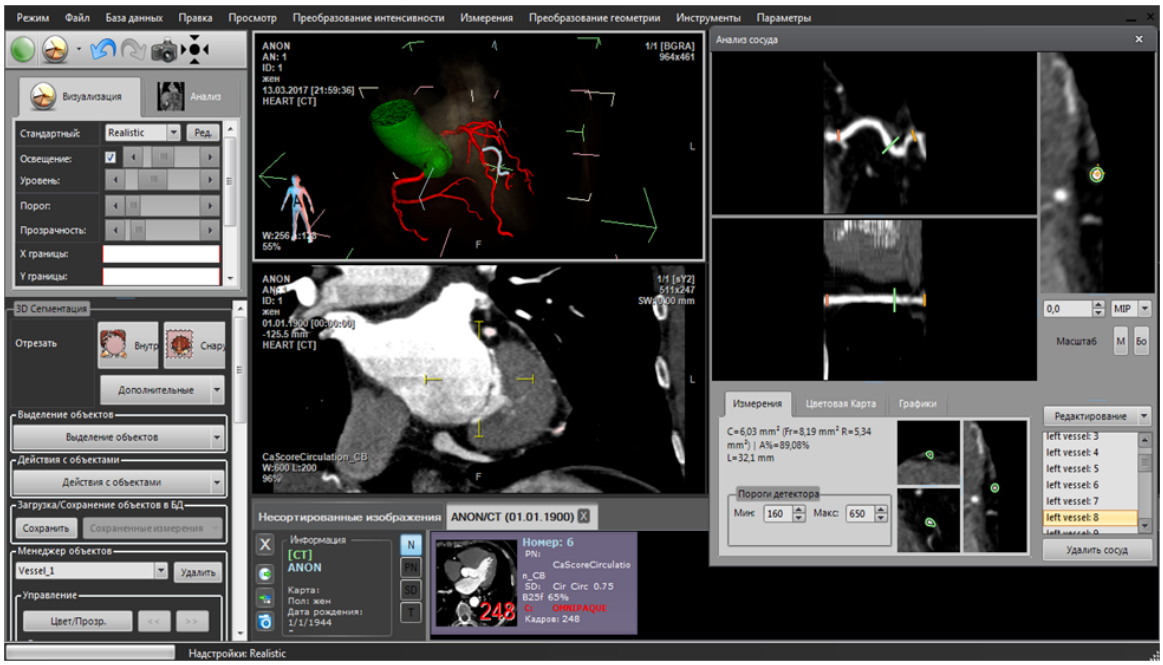


Рис. 2.10. Сегментация коронарных сосудов и задание параметров моделирования в MultiVox.

Модуль обработки и подготовки данных также позволяет автоматически определять области сужения артерий и их параметры (длина суженной области и степень сужения). Впоследствии пользователь может изменить эти параметры или добавить в модель дополнительные области сужений или стенты. Это позволяет, например, проводить виртуальный анализ последствий возможных сосудистых операций при различных вариантах стентирования

при многососудистом поражении.

После настройки модели выполняются расчёты с помощью одномерной модели коронарной гемодинамики. В результате получаются значения ФРК для всех заданных стенозов. Длительность выполнения всех этапов подготовки данных и вычислений составляет не более получаса при запуске на персональном компьютере. Фактическое время зависит от сложности структуры сосудистой сети и количества стенозов в ней.

Глава 3

Приложения в физиологии и персонализированной медицине

3.1. Идентификация параметров моделей гемодинамики

Клиническое применение вычислительных гемодинамических моделей требует задания геометрии кровеносного русла (структуры и пространственных свойств сосудистой сети) и его функциональных параметров в соответствии с особенностями конкретного пациента на основе рутинного обследования с помощью распространённых на практике методов диагностики.

Геометрия локального участка сосудистого русла может быть восстановлена методами сегментации МРТ/КТ изображений или реконструирована на основе анатомических атласов, включающих типовые случаи, экспертных оценок и статистического анализа. Функциональные параметры включают ударный объём (УО), периферическое сопротивление, упругость стенок сосудов. Их первичные значения могут быть оценены на основе общеизвестных физиологических закономерностей с использованием таких параметров, как пол, возраст, рост, вес, стиль жизни (интенсивность курения и употребления алкоголя, интенсивность занятий спортом), данных о системных и хронических заболеваниях. Дальнейшая валидация функциональных параметров может быть выполнена косвенным образом путём сопоставления результатов моделирования и измеренных величин (скорость кровотока, давление) у конкретного пациента.

3.1.1. Сегментация данных МРТ/КТ

Современные методы диагностики (МРТ и КТ исследования) позволяют получать данные о структуре локальных участков сосудистого русла конкретного пациента. Математический анализ таких данных с целью построения геометрической структуры стенок сосудов называется сегментацией. Наиболее распространённые современные алгоритмы сегментации данных МРТ/КТ, представляющих набор последовательно идущих с небольшим пространственным шагом срезов, состоят из нескольких этапов. На первом этапе сроится трёхмерная структура рассматриваемой области. На втором этапе выделяются центральные линии сосудов, производится их декомпозиция на последовательные сегменты. На третьем этапе производится генерация одномерной структуры сосудистого русла, на которой в качестве параметров задаются распределения редуцированных параметров (длины и диаметры сосудистых сегментов).

Набор алгоритмов сегментации, использованный в данной работе, разработан членами рабочей группы по моделированию кровотока и сосудистых патологий (Институт вычислительной математики им. Г.И. Марчука РАН), сотрудниками лаборатории физиологии человека (МФТИ) и лаборатории математического моделирования в биомедицине (Сеченовский университет). Подробное описание этих алгоритмов может быть найдено в [6; 20; 21; 38; 236].

3.1.2. Кривая сердечного выброса

В качестве граничных условий для одномерной динамической модели на входе в сосудистую сеть требуется задание зависимости кровотока от времени (кривая сердечного выброса, КСВ) (см. п. 1.4). Как правило, такая информация недоступна в клинике из-за трудоёмкости измерения и недоступности

средств диагностики. Эту зависимость можно оценить путём масштабирования типичной КСВ на основе других известных из измерений данных.

Ударный объём (УО) — это объём крови, выбрасываемый левым желудочком в аорту за одно сокращение. Он может быть оценён, например, по данным эхокардиографии. УО равен интегралу по периоду сердечного цикла от КСВ и может быть использован для её определения. Период сердечного цикла определяется на основе данных о ЧСС и совпадает с периодом КСВ. Данные о длительности систолы и диастолы позволяют повысить степень индивидуализации. Зависимость УО, длительности систолы и диастолы от ЧСС анализируются далее в п. 3.3. Пример масштабирования КСВ при различной ЧСС показан на рисунке 3.1.

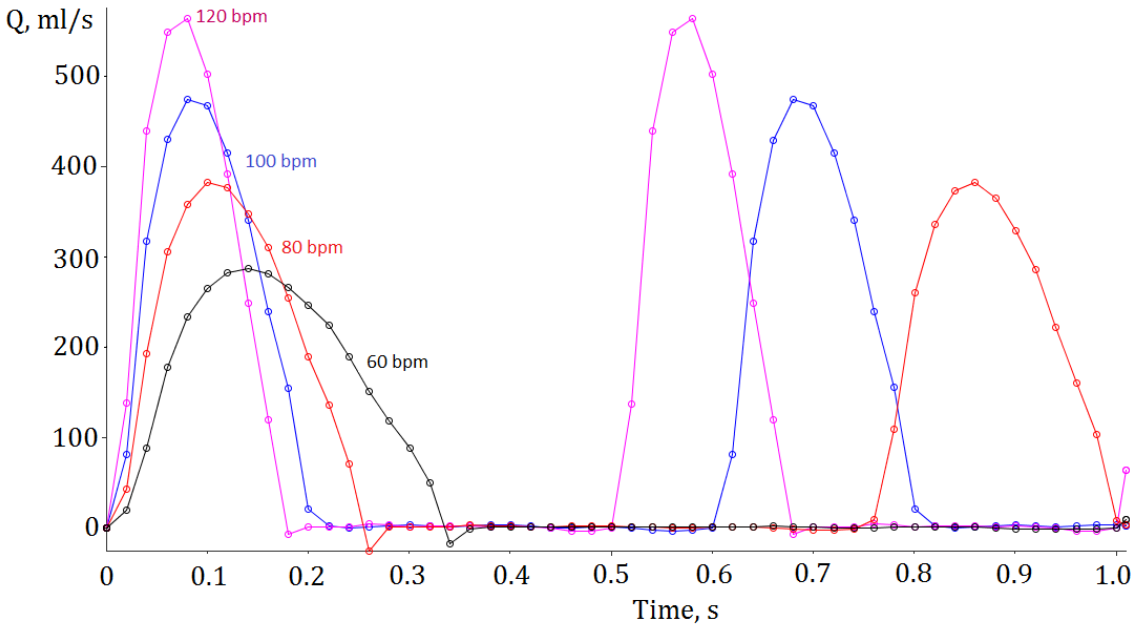


Рис. 3.1. Масштабирование КСВ в зависимости от ЧСС.

КСВ может быть рассчитана, например, с помощью точечной динамической модели сердца (см. п. 1.8). В этом случае требуется определение индивидуальных значений параметров модели. Часть из них (объёмы камер, моменты открытия и закрытия клапанов, начало систолы и диастолы) мо-

гут быть определены широко распространёнными методами ультразвуковой диагностики. Определение ряда других параметров (константы кривой переменной упругости в (1.79), максимальные углы открытия клапанов) не столь очевидно и может быть выполнено на основе общеизвестных физиологических данных и путём решения задач оптимизации.

3.1.3. Терминальное сопротивление

При использовании закона Пуазейля (1.53) в качестве граничного условия в областях соединения терминальных артерий и вен требуется задание коэффициентов гидродинамического сопротивления R, характеризующих изменение давления при преодолении кровотоком соответствующих областей микроциркуляции. Первичные оценочные значения R выбираются таким образом, чтобы рассчитываемые в вычислительных экспериментах скорости и давления соответствовали общеизвестным физиологическим значениям [15; 16]. Например, для артерий шеи и головы (брахиоцефальных артерий, БЦА) (см. рисунок 3.2) следующие значения терминального гидродинамического сопротивления позволяют получить физиологически приемлемую скорость кровотока: для дуги аорты, переходящей в грудную аорту $R = 250$ дин·с/см^5, для подключичных артерий (лПКА и пПКА) $R = 4$ кдин·с/см^5, для наружных сонных артерий (лНСА и пНСА) $R = 40$ кдин·с/см^5, для остальных концевых артерий $R = 400$ кдин·с/см^5.

При моделировании кровотока у конкретного пациента значения коэффициентов гидродинамического сопротивления подбираются путём минимизации отклонения между измеренными и вычисленными значениями скорости кровотока в контрольных точках. В качестве примера приведём контрольные точки измерения линейной скорости кровотока в БЦА с помощью ультра-

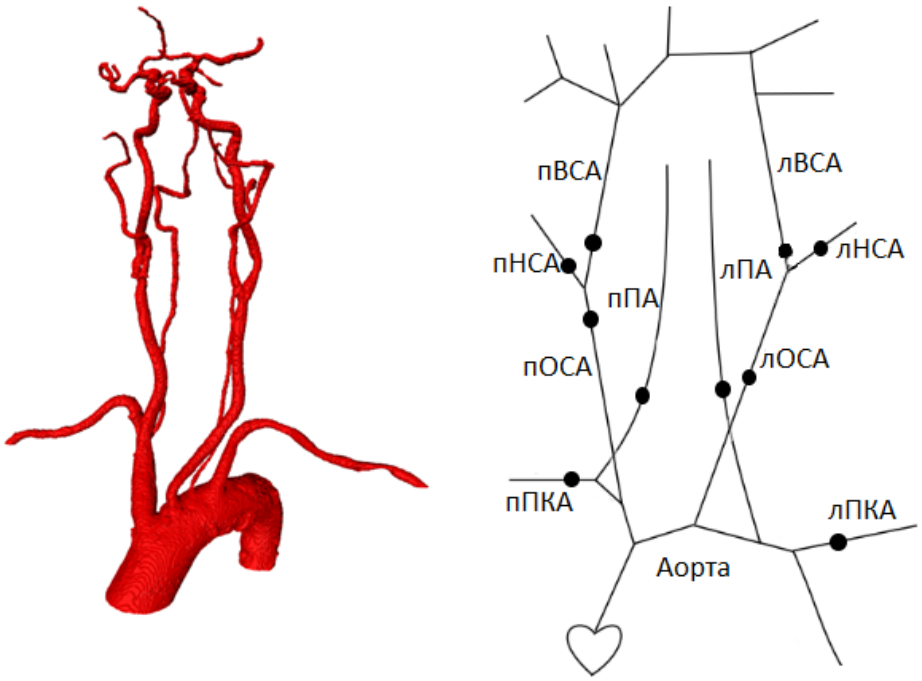


Рис. 3.2. Пример индивидуальной трёхмерной и одномерной структуры артерий головы и шеи. Точками обозначены области измерения линейной скорости кровотока с помощью ультразвуковой допплерографии. Обозначения: правая (п), левая (л), общая сонная артерия (ОСА), внутренняя сонная артерия (НСА), внешняя сонная артерия (ВСА), позвоночная артерия (ПА), подключичная артерия (ПКА).

звуковой допплерографии (см. правую часть рисунка 3.2). При значительном отклонении рассчитанной скорости кровотока от измеренной (более 20%) сопротивления концевых сосудов, лежащих ниже по течению, корректируются: при превышении вычисленной скорости значения R уменьшаются и наоборот. Шаг изменения составляет 1% от исходного значения, максимальное отклонение не превышает 10% от исходного значения, что позволяет сохранить значения параметров в рамках физиологически допустимого диапазона. В первую очередь изменяются сопротивления в сосудах, расположенных ближе к дуге аорты. В результате выбирается комбинация концевых сопротивлений, обеспечивающая наименьшее среднее отклонение измеренных и вычисленных значений в контрольных точках.

3.1.4. Упругость материала стенок сосудов

Упругость стенки сосуда характеризуется в (1.26) СРПВ (c_0) в ненапряжённом состоянии. Большие значения c_0 соответствуют более жёсткому материалу, а меньшие значения c_0 соответствуют более упругому материалу. СРПВ связана с упругостью сосуда [237] и модулем упругости его материала [238]. Значения c_0 могут быть измерены напрямую в артериях [239; 240]. Однако необходимое для этого оборудование является достаточно редким, а методика измерений позволяет получить лишь характерные значения для организма в целом.

Первичные оценки СРПВ могут быть сделаны на основе литературных данных [241; 242]. Затем эти значения могут быть отмасштабированы с учётом физиологического статуса, образа жизни пациента, наличия системных и хронических заболеваний и т.п. Такой подход даёт хорошее начальное приближение для значений СРПВ с учётом основных характеристик пациента и его клинической истории. Дальнейшее уточнение параметра для каждого отдельного сосуда возможно при наличии измеренных с помощью ультразвуковой допплерографии значений скоростей в контрольных точках. При отклонении рассчитанной скорости кровотока от измеренной более чем на 5% требуется изменение c_0.

Изменения материала стенки сосудов, вызванные старением, приводят к повышению жёсткости сосудов. Линейная интерполяция даёт

$$c_0(y) = \begin{cases} c_a, & y < y_a \\ c_a + (y - y_a)\dfrac{c_b - c_a}{y_b - y_a}, & y_a \leqslant y \leqslant y_b \\ c_b, & y > y_b \end{cases} \tag{3.1}$$

где y — возраст пациента, c_a и c_b — скорость пульсовой волны для молодо-

го человека ($y_a = 20$ лет) и человека в преклонном возрасте ($y_b = 80$ лет), соответственно. В соответствии с [243; 244] заданы значения: $c_a = 500$ см/с, $c_b = 650$ см/с. У женщин процесс повышения жёсткости стенок с возрастом имеет большую длительность [238], что можно учесть в (3.1) путём увеличения y_b на 10 лет.

Ряд факторов, влияющих на СРПВ, может быть учтён с помощью введения поправочных коэффициентов

$$\tilde{c}_0 = c_0 \alpha_{hyper} \alpha_{smoke} \alpha_{sport}. \tag{3.2}$$

Коэффициент α_{hyper} в (3.2) определяет зависимость СРПВ от систолического артериального давления. Для нормального систолического артериального давления ($P_{norm} = 120$ мм. рт. ст.) $\alpha_{hyper} = 1$. При развитии артериальной гипертонии наблюдается рост СРПВ ($\alpha_{hyper} = 1.5$ при $p_{hyper} = 220$ мм. рт. ст. [245]), что может быть выражено как

$$\alpha_{hyper}(P_{syst}) = 1 + \frac{P_{syst} - P_{norm}}{2\left(P_{hyper} - P_{norm}\right)}, \tag{3.3}$$

где P_{syst} — систолическое артериальное давление у пациента.

Множитель α_{smoke} в (3.2) определяет зависимость СРПВ от интенсивности употребления табака. В таблице 3.1 представлена зависимость α_{smoke} от продолжительности курения и количества выкуриваемых в день сигарет.

Таблица 3.1. Зависимость СРПВ от интенсивности курения [246]. Среднее потребление — менее 10 лет, менее половины пачки в день; высокое потребление — более 10 лет, более одной пачки в день.

	Некурящий	Среднее потребление	Высокое потребление
α_{smoke}	1.0	1.2	1.5

Множитель α_{sport} в (3.2) определяет зависимость СРПВ от уровня спортивной подготовки. В зависимости от вида спорта может наблюдаться как повышение, так и понижение СРПВ (см. таблицу 3.2).

Таблица 3.2. Зависимость СРПВ от вида спорта [241; 244].

	Нетренированный	Бег на длинные дистанции	Тяжёлая атлетика	Плавание
α_{sport}	1.0	0.6	1.5	0.9

Различные системные и хронические заболевания могут оказывать значительное влияние на упругость материала стенки артерий. Например, прямая связь между ожирением и СРПВ не установлена. Однако, по данным некоторых исследований, существует связь между объёмом жира в области миокарда и снижением упругости коронарных сосудов. Избыточная масса тела может быть косвенно учтена в (3.2) путём введения коэффициента, зависящего от легко доступного для измерений индекса массы тела на основе роста и веса и его связи с ожирением [247; 248].

Исследования механических свойств сонной артерии, брюшной аорты [249] и коронарных артерий [248] у пациентов с сахарным диабетом показывают отсутствие заметных изменений у мужчин и повышение жёсткости артерий у женщин. При этом пациенты с гипергликемией имеют более жёсткие коронарные сосуды. Для пациентов от 40 до 50 лет это повышение составляет приблизительно 35%.

Проводя рассуждения, аналогичные вышеприведённым, в (3.2) можно добавить и другие коэффициенты. Изучение таких зависимостей выходит за рамки данной работы и является предметом биологических и медицинских исследований.

3.1.5. Методика идентификации функциональных параметров на основе измеряемых индивидуальных данных

Суммируем соображения, изложенные в пп. 3.1.2–3.1.4, в виде следующего алгоритма.

Этап 1. Задаются КСВ и первичные значения терминального артерио-венозного гидродинамического сопротивления и СРПВ по (3.1), (3.2).

Этап 2. Корректировка концевых гидродинамических сопротивлений путём минимизации отклонений рассчитываемых и измеренных скоростей в контрольных точках.

Этап 3. Кооректировка СРПВ путём минимизации отклонений рассчитываемых и измеренных скоростей в контрольных точках.

Описанная трёхэтапная процедура позволила во всех рассматриваемых далее случаях добиться расхождения между измеренными и вычисленными величинами в среднем на 5%.

3.2. Персонализированное моделирование кровотока в сосудах головы и шеи

Доставка кислорода и питательных веществ в мозг осуществляется по четырём сосудам: левой и правой общим сонным (лОСА, пОСА) и позвоночным артериям (пПА, лПА), отходящим от аорты и от подключичных артерий (см. рисунок 3.3). На расстоянии 10-15 см от начала каждая ОСА делится на наружную (НСА) и внутреннюю (ВСА) сонные артерии. НСА снабжают кровью лицевые мышцы и переходят в височные артерии. ВСА идут к Виллизиеву кругу (ВК). Их ветви снабжают кровью глаза, барабанную полость и другие области головы. ПА питают заднюю часть шеи и соединяются в базилярную артерию, переходящую в ВК. ВК является областью соединения всех артерий, питающих головной мозг. Такая анатомическая организация сосудистого русла приводит к перераспределению кровотока при его нарушении в одном или нескольких подводящих путях (лОСА, пОСА, пПА, лПА).

Доля крови, протекающей по сосудам головы и шеи (церебральный отдел ССС), составляет до 20% от общего объема крови, выбрасываемого в системный круг. При высокой активности нейронов церебральный кровоток может возрастать на 50% относительно состояния покоя. Сосудистые заболевания головного мозга и связанные с ними гемодинамические отклонения представляют существенную социально-экономическую проблему, т.к. являются одной из главных причин инвалидизации и смертности [250]. Недостаток кислорода (гипоксия) и избыток углекислого газа (гиперкапния) в мозге в течение небольшого (несколько минут) промежутка времени приводят к необратимым изменениям в тканях мозга и могут оказаться причиной летального исхода.

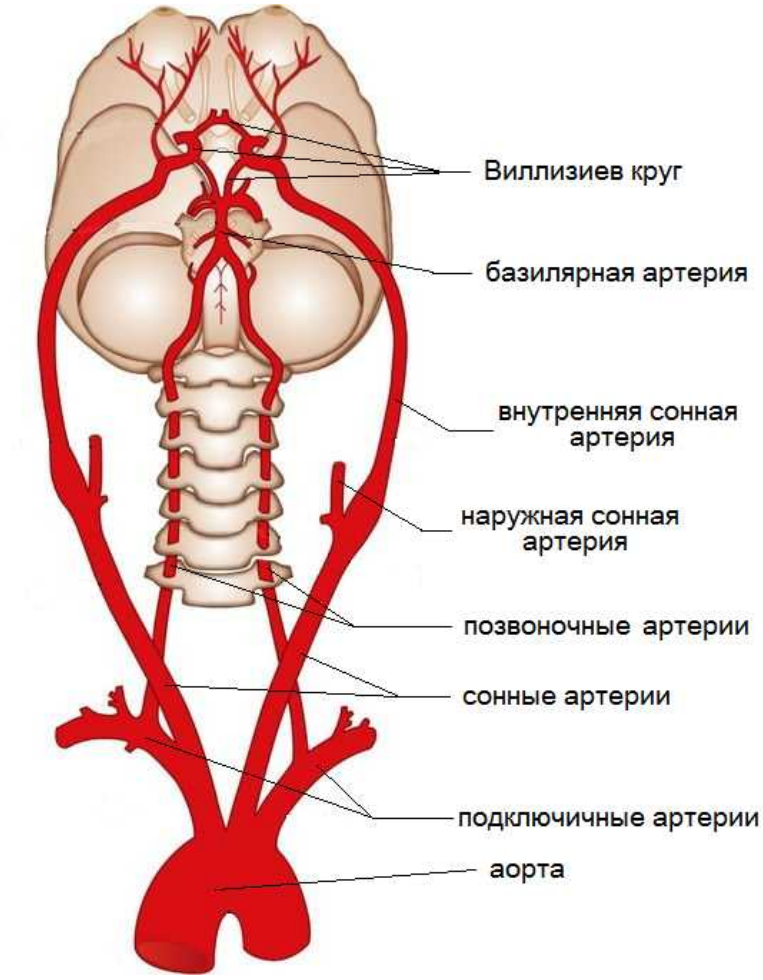


Рис. 3.3. Типичная схема строения основных артерий головы и шеи.

Стенозирующий атеросклероз является одной из наиболее частых причин нарушения церебрального кровотока и развития ишемических инсультов. В силу высоких рисков летального исхода или острого нарушения церебрального кровотока (от 1.5% до 10% случаев) устранение стенозов хирургическими методами, включающими вырезание бляшки (эндартерэктомию) или стентирование, показано только пациентам с тяжёлым атеросклеротическим поражением (степень стеноза более 70% при ультразвуковом исследовании или более 50% при ангиографии) [251; 252]. В п. 3.2.1 кратко представлены наиболее распространённые в настоящее время модели для разницы давлений на стенозированном участке сосуда. Описана методика моделирования стеноза,

используемая в данной работе.

Персонализированное моделирование позволяет более детально проанализировать влияние хирургического вмешательства на кровоток в сосудах головы и шеи и оценить его необходимость и эффективность. В п. 3.2.2 рассмотрена методика персонализированного анализа с помощью одномерной сетевой вычислительной модели гемодинамики. Для настройки модели используются данные о структуре сосудистого русла и клинические данные в стенозированной сети. Точность оценивается путём сравнения результатов расчётов в сосудистой сети без стенозов и клинических данных после проведения операции.

Полным ВК обладают менее 50% населения. Влияние наиболее распространённых видов ВК на кровоток артериях головы и шеи при стенозах проанализировано в п. 3.2.3. Данное исследование актуально, поскольку сосуды, формирующие ВК, имеют небольшой размер. Они могут оказаться нераспознанными в силу ограничений чувствительности КТ исследований и алгоритмов сегментации. Это следует учитывать при проведении вычислительных оценок гемодинамических параметров с использованием индивидуальных данных.

Патологическая извитость (ПИ) сонных и позвоночных артерий находится на втором месте после атеросклеротического поражения сосудов церебрального отдела [253] среди причин, вызывающих острые нарушения мозгового кровообращения. ПИ встречается у 25% пациентов с клиническими симптомами сердечно-сосудистых заболеваний и у 30% от всех умерших от инсульта.

Подход к моделированию кровотока в мозговых артериях при ПИ сонных артерий предложен в п. 3.2.4. Также приведён пример анализа кровотока

в сосудах головы и шеи с ПИ сонной артерии при патологическом снижении артериального давления (гипотонии). До настоящего времени работы по моделированию кровотока в сосудах с ПИ с помощью одномерных моделей встречаются достаточно редко [254—256].

3.2.1. Оценки разницы давлений в стенозированном сосуде

Атеросклероз — это хронический воспалительный процесс в стенках артерий, приводящий к их утолщению и образованию бляшек. Это заболевание связано с изменениями протекающих в организме клеточных процессов, которые в свою очередь вызывают биомеханические изменения стенок сосудов, что, в результате, приводит к отклонениям гемодинамических параметров от нормальных значений [134; 151; 152] (см. рисунок 3.4). Атеросклеротическая бляшка состоит из липидного ядра и фиброзной покрышки, встроенных в сосудистую стенку. Уменьшение просвета сосудов в результате образования атеросклеротических бляшек является одной из причин их локального сужения (стеноза). Развитие стеноза приводит к снижению кровотока в нижележащей по течению (дистальной) части сосудистой сети и, соответственно, к сниженному поступлению к тканям кислорода и других питательных веществ.

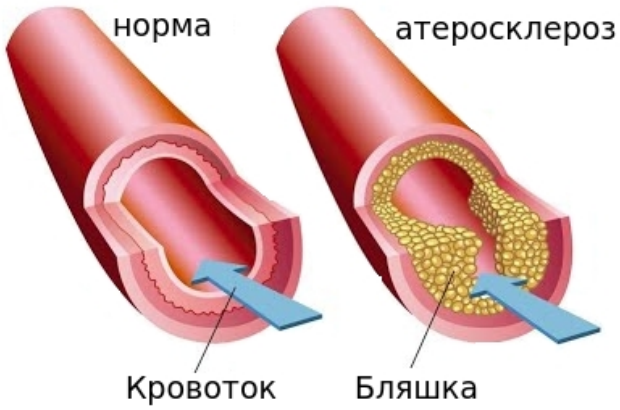


Рис. 3.4. Атеросклероз.

При трёхмерном моделировании кровотока в сосуде со стенозом требуется задание геометрии стенки сосуда и определение её упругих свойств. При использовании моделей с пониженной пространственной размерностью стенозированный участок часто рассматривается как отдельная локальная модель, которая позволяет рассчитывать разницу давлений при соединении двух нестенозированных участков сосуда. Обзоры таких моделей могут быть найдены в [134; 257].

В [189] стенозированная область описывается с помощью точечной динамической модели (п. 1.3) с использованием электромеханических аналогий [78]

$$C_e \frac{d\hat{p}}{dt} = q_{in} - q_{out}, \tag{3.4}$$

$$L_e \frac{d\hat{q}}{dt} + R_e \hat{q} = p_{in} - p_{out}, \tag{3.5}$$

где C_e, L_e, R_e — ёмкость, индуктивность и сопротивление эквивалентной электрической цепи, q_{in}, q_{out}, p_{in}, p_{out} — кровоток и давление на входе и выходе из точечных элементов, $\hat{p}$, $\hat{q}$ — среднее давление и средний кровоток в точечном элементе. Пусть S_0, S_s, l_0, l_s — площади поперечного сечения и длины здорового и стенозированного участка сосуда соответственно. Тогда из соображений размерности эквивалентные параметры стенозированной и нормальной областей связаны соотношениями

$$R_s = R_e \alpha^{-2}, \quad C_s = C_e \alpha^{3/2}, \quad L_s = L_e \alpha^{-1}, \tag{3.6}$$

где $\alpha = S_s/S_0$ — степень стеноза.

При использовании сетевой одномерной динамической модели гемодинамики стенозированный участок может рассматриваться как область соединения двух здоровых сосудов с одним из граничных условий типа закона

Пуазейля (1.53) на разницу давлений ΔP

$$\begin{aligned}
&\Delta P = \frac{288\rho}{2ReA_s^2}Q^2, [258]\\
&\Delta P = (R_1+R_2)Q+(K_1+K_2)Q^2, [259]\\
&\Delta P = \frac{K_v\mu}{2\pi R^3}Q+\frac{K_t\rho}{2A_0^2}\left(\frac{A_0}{A_s}-1\right)^2 Q|Q|+\frac{K_u\rho l_s}{A_0}\frac{dQ}{dt}, [71;\ 260]\\
&\frac{dP}{dx} = \left(\frac{8\rho Q^2 B_1 B_2}{\pi^2 R^5}\right)\frac{dR}{dx}-\frac{60\mu Q B_3}{\pi R^4}, [261]
\end{aligned} \tag{3.7}$$

где Re — число Рейнольдса, R_1, R_2, K_1, K_2, B_1, B_2, B_3, K_v, K_t, K_u — константы, значения которых приведены в соответствующих работах, R — радиус сосуда.

Расчёт изменения давления на стенозированной области с неправильной геометрической структурой требует использования более детальных двухмасштабных одномерно-трёхмерных (1D-3D) моделей [177; 262]. В [263; 264] отмечено, что учёт асимметричности просвета не приводит к заметной разнице в оценке изменения давления.

В данной работе стеноз со степенью α включается в сетевую одномерную динамическую модель как отдельный элемент длины L_s с параметром $(S_0)_s = \alpha S_0$ и сниженной упругостью стенки. На входе и выходе этого участка граничные условия содержат условие на изменение давления (1.53) в виде $\Delta P = R_s Q$, где $R_s \sim \alpha^{-2}$ [37; 150; 265].

3.2.2. Оценка кровотока в сосудах головы и шеи при устранении стенозов

В гемодинамической модели сосудистой сети головы и шеи на выходе из концевой артерии с индексом k задаётся граничное условие

$$R_k Q_k = P_k - P_v, \tag{3.8}$$

где $P_v = 8$ мм.рт.ст. — центральное венозное давление, которое считается общим для всех вен, $P_k = P_k(S_k)$ — давление на выходе из концевой артерии, Q_k

— поток на выходе из концевой артерии, R_k — гидродинамическое сопротивление области микроциркуляции и венозного русла, которую питает сосуд с индексом k.

Детализация венозной сети не производится по двум причинам. Во-первых, достоверность визуализации вен при КТ исследованиях невысока. Во-вторых, венозная система головы и шеи содержит большое количество длинных сосудов, и сокращение модели (3.8) позволяет вдвое сократить время моделирования и избежать необходимости задания параметров виртуальных артериовенозных сосудов.

Для полного представления мозгового кровотока пациента необходимо учитывать структуру венозной сети [171]. Однако создание специфичной для пациента венозной структуры увеличит стоимость диагностики и снизит потенциальную применимость предлагаемого подхода в медицинских центрах. Именно поэтому в данном случае в основном рассматриваются только крупные артерии головы и шеи.

Граничное условие (3.8) реализуется в вычислительном алгоритме с помощью следующей итерационной процедуры

1. Установить давление P_k равным значению на предыдущем временном шаге.

2. Вычислить поток Q_k по (3.8).

3. Вычислить S_k по $Q_k = S_k v_k$ и условиям совместности (2.15).

4. Вычислить новое приближение $P_k^{new} = P(S_k)$ по определяющему соотношению (1.63).

5. Если $\left|P_k - P_k^{new}\right| > 0.01 P_k$, установить $P_k = P_k^{new}$ и вернуться к шагу 2.

Внутрисосудистые вмешательства (каротидная эндартерэктомия или стентирование) в сонных артериях существенно изменяют кровоток. Персонализированная оценка церебральной гемодинамики является наиболее перспективным методом прогнозирования возможного развития осложнений. В данном разделе для численного исследования использовались анонимизированные данные пяти пациентов со стенозом сонных артерий (двух мужчин и трех женщин в возрасте от 61 до 82 лет). Каждому пациенту было проведено ультразвуковое доплеровское измерение скорости кровотока в нескольких контрольных точках до и после операции. Стурктуры артериальных сетей (рисунки A.1–A.5) были восстановлены по данным КТ с контрастным усилением. Параметры пациентов указаны в таблицах A.1–A.5.

Предоперационная скорость кровотока, измеренная у каждого пациента в разных местах, представлена в таблицах 3.4. Обозначения артерий представленных на рисунках A.1–A.5): право (п), лево (л), сонные артерии (СА), общая сонная артерия (ОСА), внутреннея сонная артерия (ВСА), наружные сонные артерии (НСА), позвоночная артерия (ПА), подключичная артерия (СА), расположение стенозов показано пунктиром. Характеристики стенозов представлены в таблице 3.5. Стеноз моделируется как отдельный сосуд с заданной длиной и уменьшенным диаметром.

В таблице 3.6 представлены скорости кровотока, измеренные после проведения операции. Эти значения используются для сравнения с прогнозом математической модели. На рисунке 3.5 представлено сравнение рассчитанных скоростей крови с измеренными до лечения. Параметры модели подбирались таким образом, чтобы различия между измеренными до операции и рассчитанными скоростями кровотока не превышали 6%. Среднеквадратичное относительное отклонение составило 2.2%, максимальное отклонение —

Таблица 3.3. Функциональные параметры пациента 1: k — номер сосуда, l — длина сосуда, d — диаметр сосуда, c_0 — скорость распространения малых возмущений в материале стенки сосуда, R — гидродинамическое сопротивление сосуда в (3.8).

k	l, см	d, см	c_0, см/с	R, кдин·с/см^5	k	l, см	d, см	c_0, см/с	R, кдин·с/см^5
1	0.83	3.29	600		15	3.72	0.20	600	400
2	1.99	3.15	600		16	1.72	0.26	600	
3	1.31	2.84	600		17	16.3	0.46	600	
4	26.4	0.28	600	400	18	12.3	0.27	600	40
5	0.16	2.82	600		19	10.8	0.69	300	
6	15.6	0.60	600	4	20	1.25	0.92	600	
7	7.03	2.45	600	0.24	21	27.0	0.28	600	400
8	14.7	0.74	600		22	11.0	0.54	600	4.4
9	16.2	0.50	600		23	5.28	1.68	600	
10	0.41	0.32	600		24	0.46	0.17	600	400
11	4.82	0.27	600	400	25	5.34	0.21	600	400
12	1.96	0.20	600		26	3.86	0.19	600	400
13	2.79	0.17	600	400	27	12.2	0.27	600	40
14	1.79	0.19	600						

6%. На графике не показана точка, соответствующая скорости в области стеноза пациента 5: измерено 302 см/с, вычислено 295 см/с.

Таблица 3.4. Линейная скорость кровотока, измеренная перед операцией по устранению стеноза. N — количество пациентов у которых были выполнены измерения в данной артерии.

Артерия	Скорость, см/с	N
пОСА	51 ± 6	5
лОСА	31 ± 5	5
пВСА	60 ± 5	4
лВСА	60 ± 2	2
пВнСА	47 ± 5	3
лВнСА	54 ± 14	4
пПА	36 ± 1	3
лПА	32 ± 9	3
пПКА	74 ± 15	3
лПКА	68 ± 19	3

Таблица 3.5. Характеристики стенозов

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

Таблица 3.6. Линейная скорость кровотока измеренная после операции по устранению стеноза. N — количество пациентов у которых были выполнены измерения в данной артерии.

Артерия	Скорость, см/с	N
пОСА	50 ± 4	5
лОСА	53 ± 2	5
пВСА	59 ± 6	5
лВСА	59 ± 3	5
пВнСА	47 ± 1	4
лВнСА	53 ± 10	5
пПА	32 ± 2	4
лПА	33 ± 10	4
пПКА	75 ± 8	5
лПКА	71 ± 19	5

Для вычисления послеоперационных скоростей кровотока была проведена замена стенотической части артерии здоровым сосудом, просвет которого равен среднему просвету соседних сосудов. Сравнение измеренных и рассчитанных скоростей показано на рисунке 3.6. Среднее относительное отклонение составило 3%, максимальное — 9%. Таким образом, этот результат демонстрирует хорошую предсказуемость послеоперационных скоростей крови после удаления стеноза в сонных артериях с помощью вычислительной модели, разработанной исключительно на основе данных, полученных до операции.

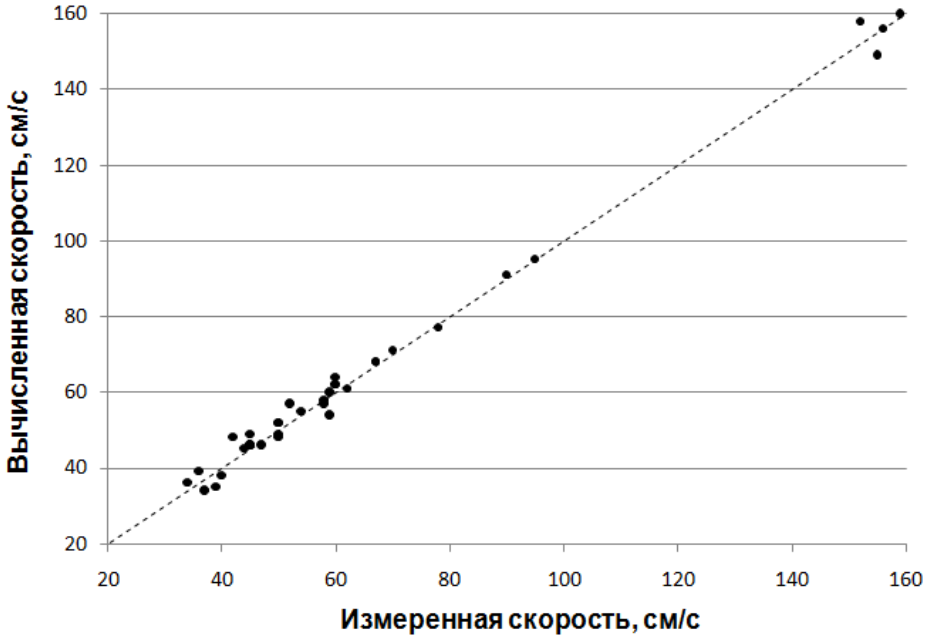


Рис. 3.5. Сравнение измеренных и вычисленных значений скоростей кровотока до операции и после процедуры валидации функциональных параметров.

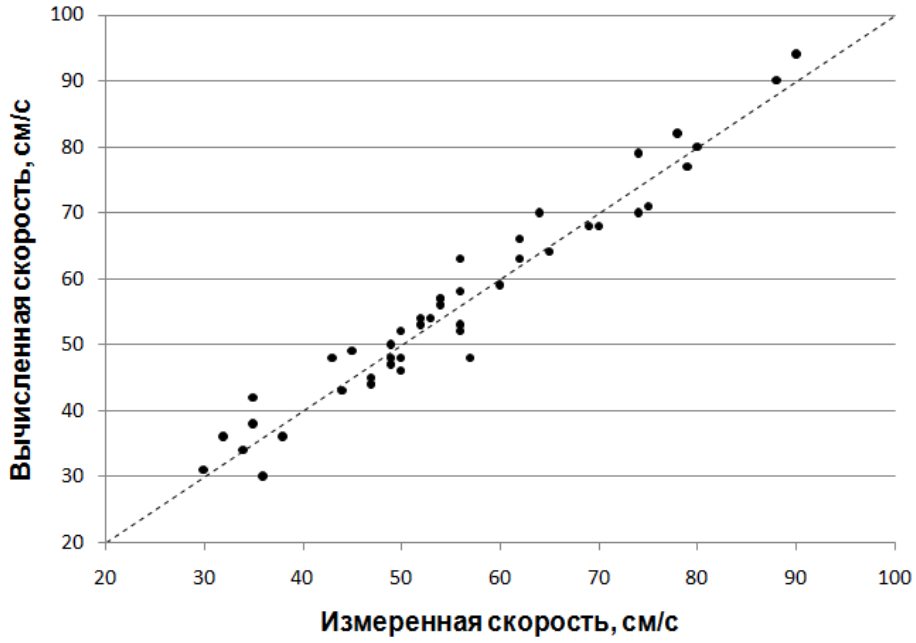


Рис. 3.6. Сравнение измеренных и вычисленных значений скоростей кровотока после операции.

3.2.3. Оценка влияния структуры ВК на кровоток в артериях головы и шеи при их стенозе

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 кровоток в средних мозговых артериях (лСМА и пСМА) и задних мозговых артериях (лЗМА и пЗМА). Использована сосудистая сеть, полученная путем обработки анонимизированных данных КТ (см. п. 3.1.1). Результаты представлены на рисунке 3.7. Передние мозговые артерии отсутствуют в рассмотрении, т.к. они не были обнаружены на КТ снимках пациентов. Поток через средние мозговые артерии считается равным суммарному потоку через средние и передние мозговые артерии. Параметры сети настроены в соответствии с алгоритмом, описанным в п. 3.1. На рисунке 3.8 отдельно представлены локальные участки сети церебральных сосудов, соответствующих наиболее распространённым анатомическим вариантам ВК. Далее представлены результаты расчётов, в которых различные варианты ВК подсоединялись к основной сети церебрального отдела в точках, указанных на рисунке 3.7.

Было рассмотрено шесть вариантов ВК: полный ВК, отсутствие передней соединительной артерии (ПСА, сосуд 27 рисунке 3.8), отсутствие правой задней соединительной артерии (пЗСА, сосуд 33 рисунке 3.8), отсутствие правой и левой задних соединительных артерий (пЗСА и лЗСА, сосуды 33 и 32 рисунке 3.8), а также два последних случая в комбинации с отсутствием ПСА. Отсутствие передних или задних соединительных артерий является распространенным вариантом конфигурации ВК. Например, недоразвитость или отсутствие ПСА по разным данным встречается у 20–40% населения [266]. Результаты моделирования представлены в таблицах 3.7–3.12. В них указан

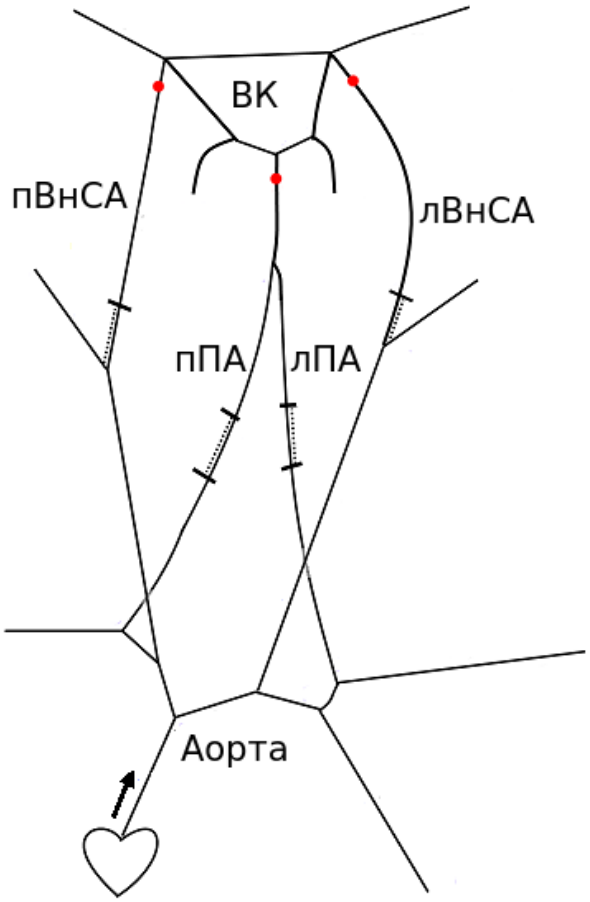


Рис. 3.7. Индивидуальная анонимизированная сосудистая сеть церебрального отдела.

средний за сердечный цикл кровоток в лСМА, пСМА, лЗМА, пЗМА при наличии стенозов в артериях, указанных в первом столбце. Каждый стеноз рассматривался как локальное сужение сосуда с диаметром, составляющим 10% от первоначального значения, полученного при сегментации КТ данных пациента. Расположение стенозов показано на рисунке 3.7 пунктиром.

Полный Виллизиев круг

Из таблицы 3.7 видно, что в случае полного ВК значительное снижение потока крови через мозговые артерии наблюдается только в случае стенозов во всех четырёх артериях, идущих к головному мозгу (лВСА, пВСА,

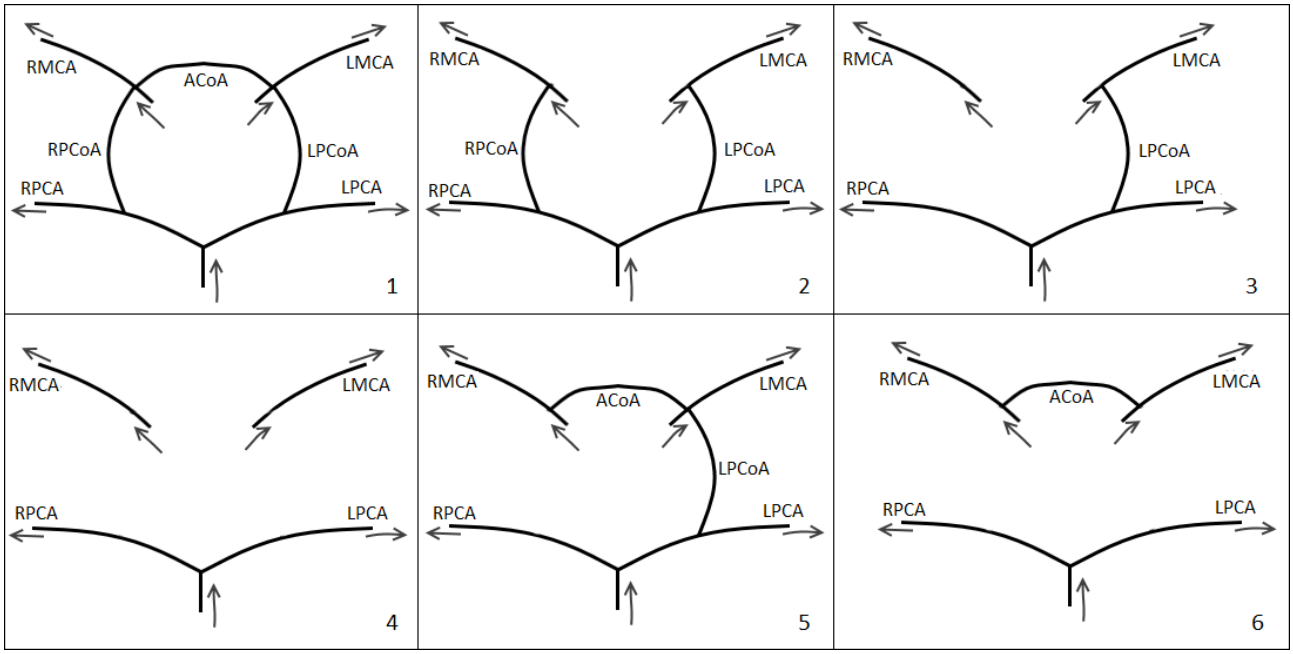


Рис. 3.8. Структура ВК: 1 — полный ВК, 2 — отсутствует передняя соединительная артерия, 3 — отсутствуют передняя соединительная и правая задняя соединительная артерии, 4 — отсутствуют передняя соединительная и обе задние соединительные артерии, 5 — отсутствует правая задняя соединительная артерия, 6 — отсутствуют обе задние соединительные артерии.

лПА, пПА). В случае трёх стенозов наблюдается небольшое снижение потока крови. Таким образом, полный ВК обеспечивает высокую стабильность кровотока в сосудах головы в широком диапазоне случаев.

Отсутствие ПСА

При отсутствии ПСА значительное снижение кровотока происходит только при стенозе во всех четырёх магистральных артериях: лВСА, пВСА, лПА, пПА (см. таблицу 3.8). 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

Таблица 3.7. Средний поток крови через левую и правую средние мозговые артерии (лСМА, пСМА) и левую и правую задние мозговые артерии (лЗМА, пЗМА) для различных расположений стенозов в случае полного ВК (см. рисунок 3.8, 1)

Стенозы	Поток крови, мл/с			
	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	1.19	1.20	0.44	0.43
лВСА, пВСА, лПА	1.17	1.18	0.44	0.43
лВСА, пВСА	1.20	1.20	0.44	0.43
лПА, пПА	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

представлять угрозу жизни. Эффект может стать более выраженным при физической нагрузке, повышенном давлении (гипертонии) и т.п.

Отсутствие ПСА и пЗСА

По сравнению с предыдущими случаями пСМА изолирована от остального ВК. Поэтому при стенозе пВСА всегда наблюдается значительное падение потока в пСМА. В случае двух стенозов лВСА и пВСА поток крови через лСМА составляет 1.17 мл/с (см. таблицу 3.9). При устранении стеноза в пВСА (строчка лВСА в таблице 3.9) поток пСМА нормализуется, но поток через лСМА снижается 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

Таблица 3.8. Средний поток крови через лСМА, пСМА, лЗМА, пЗМА для различных расположений стенозов при отсутствии ПСА (см. рисунок 3.8, 2).

Стенозы	Поток крови, мл/с			
	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
лВСА, пВСА, лПА	1.15	1.18	0.44	0.43
лВСА, пВСА	1.15	1.19	0.44	0.43
лПА, пПА	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

может быть ещё более ярко выражен.

Отсутствие ПСА, пЗСА и лЗСА

В данном случае наблюдается наибольшая среди рассматриваемых вариантов изоляция мозговых артерий. Стеноз в любой из сонных артерий (лВСА или пВСА) или в обеих позвоночных артериях (лПА и пПА) вызывает значительное падение кровотока по крайней мере в одной из церебральных артерий (см. таблицу 3.10). В результате такая анатомическая структура ВК является очень уязвимой к стенотическим поражениям артерий шеи.

Отсутствие пЗСА

Отсутствие пЗСА приводит к недостаточному перераспределению кровотока между мозговыми артериями. В результате, при стенозе обеих сонных

Таблица 3.9. Средний поток крови через лСМА, пСМА, лЗМА, пЗМА для различных расположений стенозов при отсутствии ПСА и пЗСА (см. рисунок 3.8, 3).

Стенозы	Поток крови, мл/с			
	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
пВСА, лПА, пПА	1.22	0.20	0.44	0.43
лВСА, пВСА, лПА	1.17	0.20	0.45	0.44
лВСА, пВСА	1.17	0.20	0.45	0.44
лПА, пПА	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

артерий, поток крови в средних мозговых артериях (лСМА и пСМА) падает с 1.2 мл/с до 1.1 мл/с, хотя при полном ВК (см. таблицу 3.7) кровоток остаётся неизменным. Такое снижение кровотока является существенным. Среднее давление при этом уменьшается на 7%.

Отсутствие пЗСА и лЗСА

В данной конфигурации ВК (см. рисунок 3.8, 6) при стенозе обеих позвоночных артерий происходит значительное снижение кровотока через ЗСА. Стеноз одной сонной артерии не приводит к значительному падению кровотока в средних мозговых артериях. Данная конфигурация лучше всего соответствует оригинальной сети сосудов, извлеченной из КТ снимков пациента.

Таблица 3.10. Средний поток крови через лСМА, пСМА, лЗМА, пЗМА для различных расположений стенозов в случае отсутствия ПСА, пЗСА, и лЗСА (см. рисунок 3.8, 4).

Стенозы	Поток крови, мл/с			
	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
пВСА, лПА, пПА	1.23	0.20	0.13	0.13
лВСА, пВСА, лПА	0.15	0.20	0.46	0.45
лВСА, пВСА	0.15	0.20	0.46	0.45
лПА, пПА	1.21	1.22	0.13	0.13
лВСА	0.14	1.23	0.45	0.44
лПА	1.20	1.21	0.45	0.43

Анализ результатов моделирования влияния структуры ВК на кровоток в артериях головы и шеи при их стенозе

Анализ различных вариантов стенотического поражения БЦА при шести наиболее распространённых анатомических конфигурациях ВК позволяет сделать следующие выводы. Полный ВК обеспечивает возможность кровоснабжения мозговых артерий даже при значительных стенозах сонных или позвоночных артерий. Полный ВК встречается менее чем у 50% населения. В остальных случаях даже единичный стеноз может привести к значительному снижению кровотока в одной из мозговых артерий. Поэтому при оценке степени гемодинамической значимости стеноза важно получить как можно более точную и детальную информацию о структуре ВК пациента, либо для повышения надежности оценки использовать наихудший сценарий. С помощью

Таблица 3.11. Средний поток крови через лСМА, пСМА, лЗМА, пЗМА для различных расположений стенозов в случае отсутствия пЗСА (см. рисунок 3.8, 5).

Стенозы	Поток крови, мл/с			
	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
пВСА, лПА, пПА	1.20	1.19	0.43	0.42
лВСА, пВСА, лПА	1.10	1.10	0.44	0.43
лВСА, пВСА	1.10	1.10	0.44	0.43
лПА, пПА	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

численного моделирования показано, что в некоторых случаях устранение стеноза может улучшить кровоток в одной области, но ухудшить в другой.

На основе проведённого численного моделирования можно сформулировать рекомендации при выборе стратегии лечения стенотического поражения БЦА:

- при наличии полного ВК, 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;
- при устранении стеноза в одной области следует принимать во внимание

Таблица 3.12. Средний поток крови через лСМА, пСМА, лЗМА, пЗМА для различных расположений стенозов в случае отсутствия пЗСА и лЗСА (см. рисунок 3.8, 6).

Стенозы	Поток крови, мл/с			
	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
пВСА, лПА, пПА	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

возможность ухудшения кровотока в другой области.

3.2.4. Оценка церебрального кровотока при ПИ сонных артерий и пониженном давлении

Анализ медицинских данных и результатов трехмерного моделирования

Задача по персонализированной оценке влияния ПИ на кровоток в сети сосудов головы и шеи, является весьма актуальной. Разработанный программный комплекс позволяет проводить комплексный анализ анатомических и гемодинамических параметров, оценивать изменение давления при ПИ в СА и ПА, а также общее состояние церебральной гемодинамики при наличии ПИ и после того или иного вида хирургического вмешательства.

В настоящее время принято рассматривать четыре основных типа ПИ:

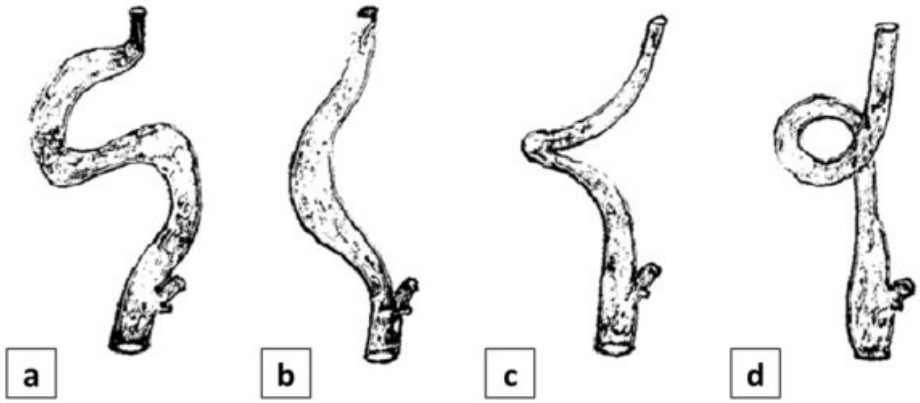


Рис. 3.9. Типы патологической извитости внутренней сонной артерии по [267]: a — S-образная извитость, b — C-образная извитость, c — кинкинг, d — койлинг.

C-образные, S-образные, кинкинг (перегиб) и койлинг (образование петель) (см. рисунок 3.9).

Течение вязкой несжимаемой жидкости в упругой трубке с изгибами произвольной формы имеет сложную трехмерную структуру. Для такого течения характерны зоны турбулентности, возвратные течения, значительные потери импульса и энергии из-за трения о стенки и внутреннего трения слоев жидкости друг о друга. В области максимального изгиба наблюдается хаотичный характер кровотока, что обуславливает снижение давления после перегиба и, соответственно, снижение кровотока в мозговых артериях. Таким образом, недостаточность кровоснабжения (гипоперфузия) головного мозга у пациентов с ПИ в СА связана с наличием областей с турбулентным течением ($Re > 10^3$), возникновением пристеночных вихрей, что в итоге приводит к увеличению гидродинамического сопротивления рассматриваемого патологически извитого участка сосудистой сети. Вихревые зоны образуются непосредственно на участке изменения геометрии сосуда в зоне ПИ. Потеря напора на плавных поворотах (например, извитость C-образного типа) определяет потерю давления на трение по длине, которая зависит от длины

извитого участка [268].

Результаты моделирования ПИ в СА с использованием трехмерной динамической модели на базе уравнений Навье-Стокса показывает значительную асимметрию распределения давления и скорости в поперечном сечении извитого сосуда. Максимум давления смещается к выпуклой поверхности извитости, а максимум скорости смещается в противоположную сторону. Это приводит к образованию локальных зон с возвратными течениями, уменьшающими средний объемный кровоток через извитый участок. Также наблюдается заметное уменьшение касательных напряжений на выпуклой стороне стенки, что может благоприятствовать развитию атеросклеротических бляшек [269].

При прохождении крови по сосуду с ПИ из-за возрастающего сопротивления падение давления происходит на каждом изгибе. Однако суммарное сопротивление нельзя определить как сумму сопротивлений при прохождении каждого изгиба, т.к. потери на трение зависят от скорости потока. При прохождении крови по ПИ происходит ускорение кровотока, а на участке сосуда за изгибом происходит падение скорости, следовательно, уменьшается и сопротивление при прохождении кровью последующего участка артерии с ПИ. Таким образом, оценка эффективного гидродинамического сопротивления патологически извитого участка с произвольной геометрией является весьма сложной задачей, требующей использования методов математического моделирования.

Существенное увеличение кривизны дуги извитости (например, при кинкинге) может привести к полному схлопыванию (полной окклюзии) сосуда и, соответственно, остановке кровотока. Условия, при которых может происходить данное явление, требуют анализа. Одним из факторов, приводящих к явлениям такого рода, является устойчивое патологическое снижение артери-

ального давления (гипотония), вызванное, например, снижением сердечного выброса.

Для некоторых вариантов ПИ численное моделирование выполнялось с использованием трёхмерной нестационарной модели на основе уравнений Навье — Стокса [253; 269]. Такой подход является весьма сложным для регулярного использования в клинике и требует значительных вычислительных ресурсов, что делает его мало пригодным для рутинной процедуры. Другой подход к решению рассматриваемой проблемы состоит в разработке комплексных аналитических и статистических зависимостей, описывающих обобщенные закономерности локальных гемодинамических нарушений, что позволяет оптимизировать хирургическое вмешательство при различных формах ПИ [270]. Однако такой подход не позволяет проводить индивидуальный анализ данных конкретного пациента.

В данной работе предлагается компромиссное решение, состоящее в использовании одномерной модели гемодинамики (1.31) с модификацией правой части, позволяющей учитывать потери на трение при прохождении извитых областей. Исходная структура сосудов церебрального отдела, включающая, в том числе, пространственные данные о локальной кривизне, а также значения функциональных параметров, получены методами, описанными в п. 3.1. Такой подход позволяет оценить потери давления, обусловленные трением о стенки сосуда на патологически извитом участке артерии и проанализировать сопутствующие изменения кровотока в других артериях, питающих мозг.

До настоящего времени моделирование кровотока в сосудах с ПИ с помощью одномерных моделей гемодинамики является весьма редким. В связи с этим следует отметить ряд работ [254—256], каждая из которых имеет ряд

ограничений и предположений.

Математическая модель кровотока с учётом извитости сосуда

Модифицируем одномерную модель гемодинамики (1.31) для сосуда, имеющего $S-$образную или $C-$образную ПИ, предполагая, что сила трения (1.25) пропорциональна локальной кривизне $\kappa(x_k)$, $0 \leqslant x_k \leqslant L_k$

$$\psi = -2\pi(\gamma+2)\nu\frac{v}{S}\left(1+\alpha_{fr}\kappa_k(x_k)\right). \tag{3.9}$$

Коэффициент α_{fr} подбирается путём сопоставления результатов моделирования перепада давления с соответствующими клиническими и экспериментальными данными [271].

При сегментации КТ данных пациентов и их последующей обработке [6; 20; 21; 38] сосуд с ПИ может быть представлен в виде кусочно-гладкой кривой $\gamma(s) = (x(s), y(s), z(s))$, $0 \leqslant s \leqslant 1$. Здесь $s = 0$ соответствует точке начала отсчёта на сосуде ($x_k = 0$), $s = 1$ соответствует концевой точке сосуда. Тогда локальная кривизна сосуда вычисляется как

$$\kappa(s) = \frac{\left((x''y' - y''x')^2 + (x''z' - z''x')^2 + (z''y' - y''z')^2\right)^{1/2}}{\left((x')^2 + (y')^2 + (z')^2\right)^{3/2}}. \tag{3.10}$$

Для описания C-образных и S-образных патологических извитостей (см. рисунок 3.9a,b) рассмотрим уравнение плоской кривой, задаваемой в виде $\gamma(s) = (x(s), y(s), 0)$, $0 \leqslant s \leqslant 1$, где

$$x(s) = sL, \quad y(s) = A(1 - \cos(2\pi rs)), \tag{3.11}$$

L — расстояние между концами сосудистого участка с ПИ, A — определяет степень выраженности ПИ, r — положительное действительное число. При

$r = 1$ кривая $\gamma(s)$ представляет собой вариант C-образной извитости, при $r = 2$ кривая $\gamma(s)$ представляет собой вариант S-образной извитости. При других значениях r могут быть получены другие профили извитости, имеющие синусоидальную форму. Данное параметрическое представление позволяет прогнозировать возможные изменения кровотока при развитии ПИ, которые в рамках предложенной модели описываются увеличением коэффициентов A и r. Подставляя значения $x(s)$, $y(s)$ из (3.11) и $z(s) = 0$ в (3.10) получаем

$$\kappa(s) = \frac{A\xi^2 \left|\cos(2\pi rs)\right|}{\left(1 + A^2\xi^2 \sin^2(2\pi rs)\right)^{3/2}}, \quad \xi = \frac{2\pi r}{L}. \tag{3.12}$$

В случае кинкинга и койлинга (см. рисунок 3.9c,d) область с ПИ рассматривается в виде точки соединения двух сосудов, в которой вместо соотношений типа (1.53), (1.54) или (1.55) ставится условие с потерями давления на изгибе

$$p_{k_1}(S_{k_1}(t, L_{k_1})) - p_{k_2}(S_{k_2}(t, 0)) = k_b \frac{U^2}{2}, \tag{3.13}$$

где p_{k_1} — давление на конце сосуда, находящегося выше по течению (ближе к сердцу); p_{k_2} — давление на конце сосуда, находящегося ниже по течению (дальше от сердца); U — скорость на конце сосуда, находящегося выше по течению; k_b — коэффициент потерь. Коэффициент потерь k_b в случае кинкинга (см. рисунок 3.9c) можно, например, оценить, используя результаты экспериментальных исследований по потерям давления при течении жидкости в жестких изогнутых трубах [272]. Коэффициент потерь k_b зависит от угла перегиба, а также от соотношения радиуса сечения сосуда и радиуса кривизны [272].

В случае койлинга коэффициент потерь k_b можно, например, оценить, используя результаты моделирования трехмерного течения жидкости. Этот случай далее не рассматривается.

Для валидации модели с кинкингом проводились тестовые расчеты на структуре, состоящей из двух сосудов с параметрами, характерными для сонной артерии человека (длина 5 см, диаметр 0.5 см, $c_k = 600$ см/с). На входе задавалось постоянное давление равное 100 мм.рт.ст., на выходе ставились неотражающие граничные условия. В результате потери давления в области с ПИ составили 12 мм.рт.ст., что соответствует известным клиническим данным [271]. При этом, скорость кровотока достигала 140 см/с.

Моделирование кровотока в сосудах головы и шеи с учётом ПИ

Для проведения вычислительных экспериментов использовалась одномерная сетевая структура, построенная по анонимным данным КТ конкретного пациента и представленная на рисунке 3.10. Параметры одномерной модели были подобраны так, что отклонения рассчитанных значений скорости кровотока во всех контрольных точках (сосуды ВСА, НСА, ПА, ПКА левой и правой стороны) от измеренных значений не превышали 10%.

Настроенная модель использовалась для сравнения различных моделей извитости на кровоток в условиях нормального и пониженного (гипотония) артериального давления. Извитость располагалась в пВСА между точками A и B (см. рисунок 3.10). Условия пониженного артериального давления моделировались путём снижения ударного объема сердца с 55 мл до 45 мл и соответствующим изменением КСВ, определяющим граничные условия на входе в аорту.

Расчеты для сравнения гемодинамических показателей проводились в норме (прямой участок AB) и для трёх моделей патологической извитости (S-образная, C-образная, сплайн-аппроксимация данных КТ). Сравнение с моделями кинкинга и койлинга методологически затруднительно. Длина со-

суда ***AB*** во всех случаях была одинаковой и равной значению, полученному на основе данных КТ (8.3 см).

Результаты расчетов гемодинамических показателей при нормальном и пониженном артериальном давлении представлены в таблице 3.13. Указаны максимальные по времени значения (в момент систолы). Для удобства сравнения в таблице 3.14 представлены изменения потока и давления в точках A, B, C (см. рисунок 3.10) относительно соответствующих значений в точках A, B, C при прямолинейной форме пВСА при тех же условиях (нормальное или пониженное давление).

Из таблиц 3.13, 3.14 следует, что как при нормальных условиях, так и в условиях пониженного давления (при гипотонии), относительное снижение давления на участках с ПИ в два раза превышает снижение давления на прямолинейном участке (норма). При нормальном давлении относительное изменение скорости между точками A и B при ПИ остаётся примерно таким же, как и в прямолинейном сосуде. При пониженном давлении в случае с ПИ снижение скорости более выражено (на 3–9%) по сравнению с прямолинейным участком.

Снижение объемного кровотока через пВСА при ПИ относительно нормального случая (прямолинейный сосуд) более выражено для ***S***-образной формы как в норме, так и при пониженном давлении (23% и 26% соответственно). Для рассматриваемой ***C***-образной и индивидуальной формы снижение в норме и при гипотонии составило 16% и 18% соответственно. В целом потери для ***S***-образной формы выражены сильнее, чем для ***C***-образной и индивидуальной формы.

Снижение кровотока в пВСА при пониженном давлении для каждого вида ПИ относительно прямолинейной формы пВСА выражено сильнее: сни-

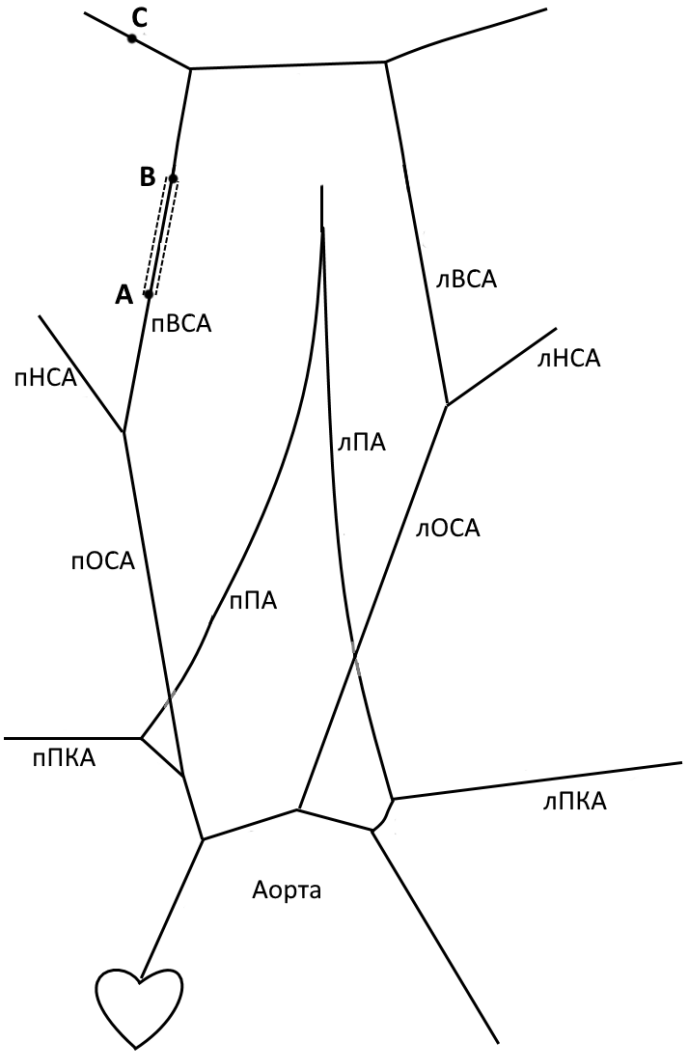


Рис. 3.10. Структура сосудов, используемая для анализа ПИ. А, В — границы области с ПИ. С — правая мозговая артерия.

жение происходит на $2-3\%$ больше. Это снижение во всех случаях компенсируется соответствующим увеличением кровотока в лВСА. При нормальном давлении кровоток в лВСА увеличивается на 3-4%, при гипотонии его увеличение составило 2-3%.

Относительное снижение кровотока в правой мозговой артерии (точка С на рисунке 3.10) при ПИ в пВСА в случае нормального давления и гипото-

	Прямая		*S*		*C*		Пациент	
	I	II	I	II	I	II	I	II
Давление (A), мм. рт. ст.	124	101	124	101	124	101	124	101
Давление (B), мм. рт. ст.	111	90	97	79	100	81	100	81
Относительная разность, %	10	11	22	22	19	20	19	20
Скорость (A), см/с	50	40	42	34	42	34	44	36
Скорость (B), см/с	42	34	34	26	39	28	36	28
Относительная разность, %	16	15	19	24	7	18	18	22
Поток через пВСА, мл/с	1.15	0.94	0.88	0.7	0.97	0.77	0.97	0.77
Поток через лВСА, мл/с	1.08	0.86	1.12	0.89	1.11	0.88	1.12	0.88
Поток (C), мл/с	1.08	0.86	0.92	0.73	0.96	0.76	0.96	0.76
Давление (C), мм. рт. ст.	86	75	76	63	78	62	78	63

Таблица 3.13. Сравнение гемодинамических показателей в церебральных артериях при прямолинейной и патологически извитой пВСА. Значения ударного объёма: I — 55 мл., II — 45 мл. Точки A, B, C обозначены на рисунке 3.10.

нии приблизительно одинаково (различия не более 1%), что объясняется компенсацией через лВСА. Однако при гипотонии наблюдается почти двукратное относительное снижение давления (16-17% вместо 9%). Таким образом, при мало изменившимся кровотоке в магистральных церебральных артериях имеем существенное снижение давления в мозговых артериях, являющееся потенциально критическим.

Анализ результатов моделирования кровотка при ПИ

Моделирование извитости путём учёта влияния кривизны сосуда на силу трения позволяет оценить изменение давления на поражённом участке.

	Точка	*S*		*C*		Пациент	
		I	II	I	II	I	II
Поток, %	A	-23	-26	-16	-18	-16	-18
	B	4	3	3	2	2	4
	C	-15	-15	-11	-12	-11	-12
Давление, %	A	-22	-22	-19	-20	-19	-20
	B	-19	-24	-7	-18	-18	-22
	C	-12	-16	-9	-17	-9	-16

Таблица 3.14. Сравнение относительных гемодинамических показателей в церебральных артериях при прямолинейной и патологически извитой пВСА. Указаны изменения относительно прямолинейной формы пВСА. Значения ударного объёма: I — 55 мл., II — 45 мл. Точки A, B, C обозначены на рисунке 3.10.

Все три типа ПИ (S-извитость, C-извитость, индивидуальная форма) дают схожие результаты при оценке гемодинамических параметров. Модель на основе индивидуальной формы наиболее точно воспроизводит геометрию сосуда пациента, однако технически её использование более сложно. Полученные сравнительные результаты говорят, что замена извитости сложной формы комбинациями S и C извитостей позволяет проводить удовлетворительную качественную оценку. С другой стороны, такая замена существенно упрощает обработку данных и проведение расчётов.

С помощью численного моделирования показано, что наличие извитости существенно снижает кровоток в мозговой артерии и понижает давление в ВК даже при наличии нормального коллатерального пути через лВСА. Эффект более ярко выражен при пониженном артериальном давлении. В рассмотренных случаях снижение мозгового кровотока по сравнению со слу-

чаем без извитости доходит до 15%. Проведенные численные эксперименты подтверждают, что при гипотонии риски цереброваскулярных осложнений при наличии извитостей повышаются [273].

Также можно заключить, что несмотря на достаточно сильные упрощения, связанные с использованием одномерной модели, предложенный подход позволяет описывать влияние ПИ на кровоток в сосудах головы и шеи с удовлетворительной точностью. Его преимуществами являются невысокая требовательность к вычислительным ресурсам, относительная простота настройки модели по сравнению с трёхмерным моделированием, возможность автоматизации обработки входных данных (КТ данные пациентов) и результатов расчётов. Следует отметить, что на практике (в сосудистой хирургии), обычно требуется оценка относительных показателей и относительное сравнение эффективности различных стратегий лечения. Данные прикладные задачи могут быть решены и без достижения высокой точности в воспроизведении всех гемодинамических характеристик. Всё это делает разработанный вычислительный программный комплекс весьма привлекательным для применения в сосудистой хирургии.

3.2.5. Анализ результатов персонализированного моделирования кровотока в сосудах головы и шеи

Одномерная модель кровотока, использованная выше при проведении расчетов, имеет недостатки. В частности, форма профиля скорости не является постоянной как в пространстве (в следствии сложной геометрии сосудов (изгибы, бифуркации)), так и во времени (в силу пульсаций потока). При этом, например, коэффициенты кориолиса и трения в (1.20) не являются постоянными [223]. Модель тонкостенного упругого цилиндра является грубой

аппроксимацией реального материала стенок сосудов. Использованию одномерных моделей кровотока на практике (например, в медицинских приложениях) должна предшествовать их тщательная проверка и настройка. Валидация модели может быть выполнена путём сопоставления результатов моделирования с решениями, полученными с использованием трёхмерных моделей течения крови, учитывающих упругость и подвижность стенки сосуда, и зависимостями, наблюдаемыми в эксперименте и в клинических наблюдениях. Например, исследования, представленные в работах [13; 22; 24; 25; 274], демонстрируют хорошее соответствие между результатами численного моделирования, физиологическими данными, данными трёхмерного моделирования течений в упругих трубках и данными физических экспериментов по исследованию пульсирующих потоков в силиконовых трубках. Обширное сравнение с клиническими данными представлено, например, в [27]. Сравнение нескольких одномерных моделей гемодинамики на эталонных задачах представлено в [25],[28]. Исследование различных постановок граничных условий для одномерных моделей, включающих модель виндкесселя, метод структурированных деревьев, обрезание сети на различном уровне, представлено в [14]. Несмотря на существенные различия в математических постановках задач и используемых численных методах, в большинстве работ удаётся достигнуть удовлетворительного соответствия между результатами моделирования с помощью одномерных моделей и эталонными данными.

3.3. Вычислительная оценка коронарного кровотока при нарушениях ритма сердца

Коронарный кровоток (КК) обеспечивает ткани миокарда кислородом и другими необходимыми питательными веществами. Концевые коронарные сосуды погружены в миокард, сокращения которого оказывают на них внешнее давление и существенно повышают периферическое гидравлическое сопротивление. Таким образом, зависимость кровотока в коронарных артериях (КА) от параметров сердечного цикла является существенной особенностью КК. Патологическое изменение сокращений миокарда из-за асинхронной кардиостимуляции или аритмий может приводить к нарушениям КК, что, в свою очередь, может являться причиной снижения снабжения миокарда питательными веществами. В данном разделе выполняется вычислительный анализ изменений КК, вызванных несколькими типами патологических сердечных ритмов, включая межжелудочковую асинхронность из-за неправильной кардиостимуляции, нескольких типов аритмий, включая брадикардию (устойчивое снижение ЧСС), тахикардию (устойчивое повышение ЧСС), синдром удлиненного интервала QT (СУИ QT) и преждевременное сокращение желудочков (ПСЖ) (бигеминию, тригеминию, квадригеминию).

Межжелудочковая асинхронность относится к нарушению координации между сокращением ПЖ и ЛЖ из-за сбоя в электропроводящей системе сердца или асинхронного сердечного ритма. Асинхронная электрическая активация желудочков во время кардиостимуляции желудочков также вызывает нерегулярные паттерны механического напряжения [275—277], что, в свою очередь, приводит к аномальным сокращениям желудочков и нарушению КК. В результате это вызывает дефицит питательных веществ даже при

отсутствии заболеваний коронарных сосудов [278; 279].

В данном разделе выполняется численное моделирование для изучения влияния асинхронной работы желудочков на КК. Асинхронность учитывается в модели путём изменения периферического гидравлического сопротивления в коронарных сосудах в соответствии с их пространственным положением относительно кардиостимулятора. С этой целью в функциях периферического гидравлического сопротивления вводится временное запаздывание в соответствии с генерацией асинхронных импульсов.

Тахикардия — это стабильное, постоянное увеличение сокращений предсердий и/или желудочков в покое свыше 85–100 ударов в минуту. Это приводит к уменьшению наполнения предсердий и желудочков и, таким образом, снижает сердечный выброс. К причинам тахикардии относятся кардиостимуляция, нарушения электрической проводящей системы сердца [280; 281]. Брадикардия — это стабильное, постоянное уменьшение сокращений предсердий и/или желудочков в покое ниже 55 ударов в минуту. Это снижает сердечную активность. Анализ КК как при тахикардии, так и при брадикардии редко рассматривается в литературе.

СУИ QT — это угрожающий жизни синдром сердечной аритмии, который может привести к внезапной смерти [282]. Нарушения электрофизиологических процессов в миокарде после его сокращения приводят к увеличению интервала QT на электрокардиограмме (ЭКГ) более, чем на 480 мс. Это состояние называется СУИ QT. Синдром удлиненного интервала QT связан с увеличенной длительностью систолы и уменьшением длительности диастолы. В результате сокращается время для развития нормального КК с сопутствующим снижением доставки питательных веществ и последующей ишемией.

ПСЖ происходит, когда волокна Пуркинье в желудочках инициируют

сердцебиение до того, как водитель ритма (синоатриальный узел) возбудит следующий регулярный потенциал действия [283]. Далее рассматривается ПСЖ с полной компенсаторной паузой, т.е. следующий импульс, генерируемый синоатриальным узлом, возникает после досрочно сгенерированного импульса. Сердечные ритмы с одним, двумя и тремя нормальными регулярными ударами сердца между каждым ПСЖ называются бигеминией, тригеминией и квадригеминией соответственно [284]. Как и в других случаях нарушения сердечного ритма, ПСЖ влияет на сокращения миокарда и, таким образом, на среднюю частоту сердечных сокращений и КК.

КК при аномальных сердечных ритмах редко изучается как в клинических исследованиях, так и с помощью математических моделей. В данном разделе представлена модификация ранее разработанной одномерной математической модели КК. Ранее УО и соотношение между систолической и диастолической фазами сердечного цикла рассматривались, как предопределенные константы, определяемые по данным литературы. В работе предложена зависимость, которая позволяет рассчитывать продолжительность систолы в зависимости от ЧСС.

Взаимосвязь УО и ЧСС представляет регрессию на основе клинических данных. Показано, что данный подход более детально учитывает физиологические особенности сердечного ритма и позволяет получить результаты, которые существенно отличаются от ранее выполненного моделирования КК при тахикардии и брадикардии.

3.3.1. Особенности математической модели

Ключевая физиологическая особенность, существенно влияющая на КК и отсутствующая во всех других регионах ССС, состоит в том, что конце-

вые сосуды коронарной сети погружены в миокард. Периодические сжатия миокарда вызывают регулярное полное пережатие (окклюзию) концевых коронарных сосудов во время систолы. Изменения сердечного ритма изменяют работу миокарда и, соответственно, сердечный выброс и длительность полного пережатия концевых коронарных сосудов. Можно выделить два ключевых фактора сердечной функции, которые оказывают существенное влияние на КК: зависимость продолжительности систолы от ЧСС (или, что, то же самое, зависимость от ЧСС отношения длительности систолы к длительности диастолы) и зависимость УО от ЧСС. В данном разделе предлагается метод включения этих зависимостей в граничные условия для одномерной сетевой модели кровотока (см. пп. 1.2, 1.4).

Область интегрирования для вычислительных экспериментов, рассматриваемых в данном разделе, представляет собой одномерный образ сети сосудов, включающий аорту, левую и правую коронарные артерии и их ветви. Исходная трехмерная модель анатомической структуры коронарных артерий, построенная по физиологически правдоподобным данным [285], приведена на рисунке A.6. Одномерная реконструкция схематично представлена на рисунке A.7. Используемые значения параметров аорты и коронарных артерий принадлежат диапазону физиологических значений для взрослого человека и приведены в таблице A.6.

Пусть КСВ задана фукнцией от времени $Q_H(t)$

$$Q_H(t) = \begin{cases} SV\dfrac{\pi}{2\tau}\sin\left(\dfrac{\pi t}{\tau}\right), 0 \leqslant t \leqslant \tau, \\ 0, \tau < t \leqslant T, \end{cases} \tag{3.14}$$

где SV — УО ЛЖ, τ — длительность систолы, T — период середчных сокращений. Далее учитывается, что как УО, так и длительность систолы зависят от ЧСС.

Опубликованные исследования сердец собак [286] и сердец человеческого плода [287] демонстрируют линейную взаимосвязь между УО и ЧСС. Далее для построения модели используются данные клинических исследований восемнадцати пациентов [288], которые дают линейную регрессию

$$SV = 112[\text{мл}] - \frac{HR[\text{уд/мин}]}{2[\text{уд/мин/мл}]}, \tag{3.15}$$

где HR — частота сердечных сокращений (ЧСС).

Определение значения продолжительности систолы для заданного значения ЧСС требует глубокого анализа, включающего изучения электрофизиологических процессов возбуждения и распространения потенциала действия по миокарду и вызываемых им механических сокращений, что далеко выходит за рамки данной работы. Для оценки длительности систолы предлагается использовать продолжительность потенциала действия при 80% реполяризации (APD80) в отдельной сердечной клетке. APD80 сердечных клеток человека (в том числе персонализированное) может быть расчитана с помощью модели О'Хара–Руди [229]. В данной работе использован результат, полученный сотрудниками лаборатории физиологии человека МФТИ по просьбе соискателя [228]. Результат численного расчёта зависимости APD80 от ЧСС, полученный в [50], представлен на рисунке 3.11. Математическое выражение данной зависимости имеет вид

$$\tau = 287.09[\text{мс}] - \frac{30685.24[\text{мс}^2]}{T[\text{мс}]}, \tag{3.16}$$

где τ — длительность систолы, T — длительность сердечного цикла.

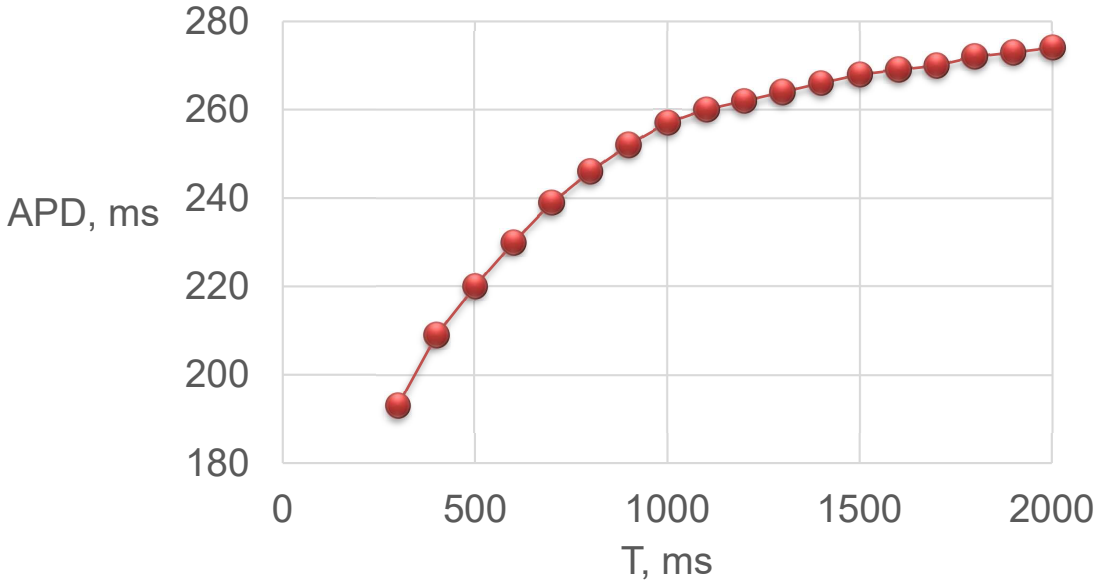


Рис. 3.11. Зависимость продолжительности потенциала действия при 80% реполяризации (APD80) от длительности сердечного цикла.

Функция (3.14) используется далее в одномерной сетевой модели гемодинамики в качестве граничных условий на входе в аорту

$$u(t,0)\,S(t,0) = Q_H\left(t,\tau(T),SV(T)\right). \tag{3.17}$$

Граничные условия в концевых коронарных артериях задаются с помощью закона Пуазейля так же, как и для церебральных артерий (см. (3.8))

$$P_k\left(S_k\left(t,L_k\right)\right) - P_{veins} = R_k S_k\left(t,L_k\right) u_k\left(t,L_k\right), \quad p_{veins} = 8 \text{ мм.рт.ст.} \tag{3.18}$$

Учёт пережатия сосудов миокрадом предлагается описывать временной зависимостью $R_k = R_k(t)$ имеющей после нормировки на максимальное значе-

ние тот же вид, что и нормированная временная зависимость (3.14)

$$R_k(t) = \begin{cases} R_k + (R_k^{max} - R_k)\sin\left(\dfrac{\pi t}{\tau}\right), 0 \leqslant t \leqslant \tau, \\ R_k, \tau < t \leqslant T, \end{cases} \tag{3.19}$$

Максимальное значение периферического сопротивления во время систолы предлагается считать равным $R_k^{max} = 3R_k$, где R_k — конечное сопротивление во время диастолы [28]. Такое повышение приводит к полной остановке кровотока в терминальных КА во время систолы. Значение R_k для концевого узла аорты устанавливается согласно данным об артериовенозном давлении [16].

Значения R_k определяются по следующему алгоритму. Предположим, что общее артерио-венозное сопротивление большого круга кровообращения R_{total} обеспечивает физиологическое изменение давления $\Delta P = 100$ мм.рт.ст. [16], тогда

$$R_{total} = \frac{\Delta P}{Q_{CO}}, \quad Q_{CO} = SV \cdot HR, \tag{3.20}$$

где Q_{CO} — средний поток (сердечный выброс) из желудочка в аорту.

Будем считать, что

$$R_a = R_{total}/0.95, \quad R_{cor} = R_{total}/0.05,$$

где R_a — терминальное сопротивление аорты, R_{cor} — суммарное терминальное сопротивление КА. Данная пропорция позволяет получить физиологически корректное отношение среднего КК к среднему сердечному выбросу (3–6%). Далее используем значение R_{cor} для оценки суммарного сопротивления основных КА и их ветвей: правой коронарной артерии ПКАр и ветвей ЛКА (огибающая артерия и левая передняя нисходящая артерия). Предполагаем, что R_{cor} распределяется в зависимости от диаметров расходящихся

артерий согласно закону Мюррея со степенью 2.27 [289]. Эта процедура повторяется для всех дочерних ветвлений. Таким образом, в каждом ветвлении гидродинамические сопротивления дочерних сегментов сосудов $R_{out,1}$, $R_{out,2}$ последовательно вычисляются на основе гидродинамического сопротивления входящего сосуда R_{in} как

$$R_{out,1} = R_{in}\left(1+\frac{d_2^p}{d_1^p}\right), \quad R_{out,2} = R_{in}\left(1+\frac{d_1^p}{d_2^p}\right), \quad p = 2.27,$$

где d_1, d_2 — диаметры соответствующих дочерних сегментов сосудов.

Следует отметить, что погрешность измерения диаметров конечных КА довольно велика из-за качества исходных данных КТ. Крупные артерии визуализируются на КТ более четко и погрешность измерения их диаметров существенно меньше. Предлагаемый подход расчёта терминальных гидродинамических сопротивлений позволяет повысить точность определения концевых сопротивлений.

3.3.2. Влияние асинхронной работы желудочков на КК

Сбои в электропроводящей системе сердца или асинхронный сердечный ритм приводят к нарушению синхронизации (одновременности) сокращений правого желудочка (ПЖ) и левого желудочка (ЛЖ). Влияние асинхронной работы желудочков на КК выражено в запаздывании или опережении повышения периферического сопротивления на концах ветвей ПКАр относительно концов ветвей ЛКА. В модели динамика периферических сопротивлений описывается уравнением (3.19). В качестве характерных примеров рассмотрены запаздывания и опережения на 30 мс и 60 мс, поскольку расхождения, превышающие 50 мс считаются значительными [290]. Физиологически раннее сокращение ПЖ может быть связано с расположением кардиостимулятора

в ПЖ, а позднее сокращение ПЖ соответствует, например, расположению кардиостимулятора в ЛЖ.

Перераспределение кровотока между ЛКА и ПКАр можно проанализировать с помощью соотношения среднего кровотока в ЛКА и ПКАр в асинхронных и нормальных (синхронных) условиях при различной ЧСС. Относительное изменение среднего кровотока в ЛКА составляет менее 0.5% при всех значениях ЧСС. Это объясняется тем, что функции периферического сопротивления (3.19) для ЛЖ всегда синхронизированы с диастолой. И, следовательно, кровоток в ЛКА синхронизирован с сокращениями ЛЖ, которые определяют выброс крови в аорту и во всю коронарную сеть.

Из рисунка 3.12 видно, что межжелудочковая асинхронность вызывает значительные изменения среднего кровотока в ПКАр при нормальных значениях ЧСС (около 60 ударов в минуту). Раннее сокращение ПЖ на 60 мс приводит к его увеличению примерно на 12%, в то время, как запаздывающее сокращение ПЖ на 60 мс приводит примерно к такому же снижению среднего кровотока в ПКАр. Интересно заметить, что повышение ЧСС приводит к уменьшению относительных изменений кровотока в ПКАр, которое стремится к значению, соответствующему условиям синхронной кардиостимуляции.

3.3.3. Влияние тахикардии и брадикардии на КК

В данном разделе представлены результаты моделирования КК при постоянной ЧСС в диапазоне от 40 до 160 ударов в минуту. Рисунок 3.13 показывает зависимости отношения среднего[1] КК к среднему сердечному выбросу, которые были рассчитаны с учётом (3.16) и (3.15) (см. рисунок 3.13А) и с помощью модели, в которой отношение длительности систолы к периоду сердеч-

[1] Здесь и далее в данном разделе усреднение производится за один сердечный цикл после установления квазипериодического режима.

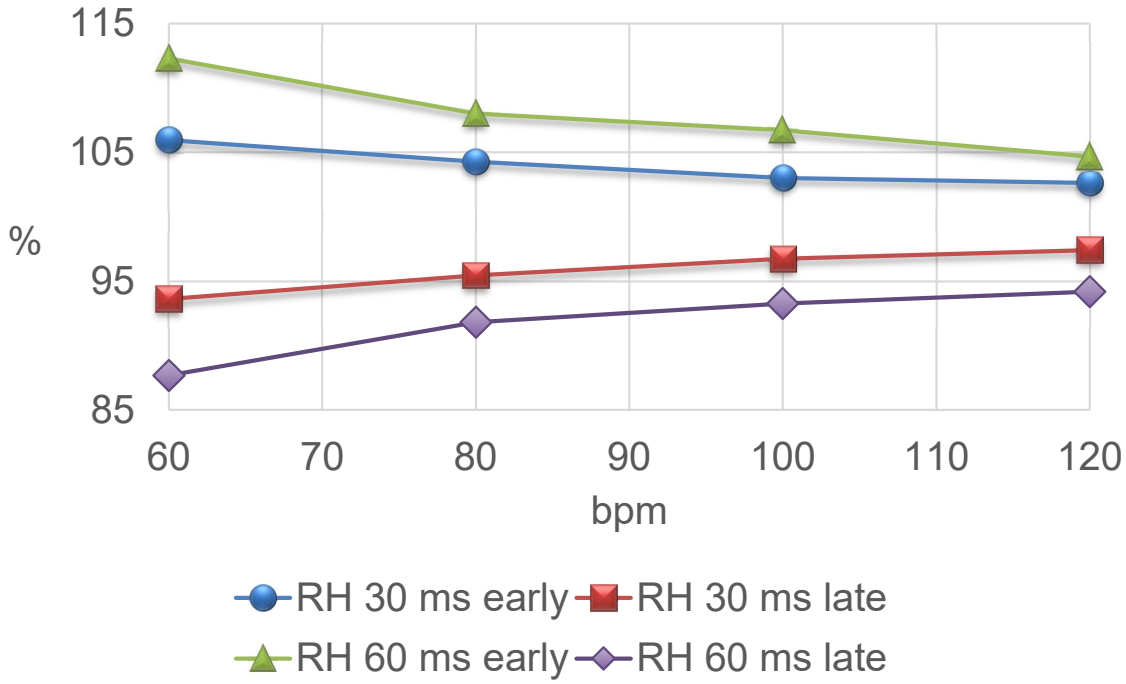


Рис. 3.12. Зависимость относительного изменения среднего кровотока в ПКАр при раннем (кардиостимуляция ПЖ) и позднем (кардиостимуляция ЛЖ) сокращении ПЖ при разной ЧСС.

ных сокращений считалось постоянным и равным 0.35 (см. рисунок 3.13B).

На рисунке 3.13 можно наблюдать существенную разницу доли КК в суммарном сердечном выбросе в зависимости от предположений модели. Постоянная доля продолжительности систолы приводит к увеличению доли КК с увеличением ЧСС. Это противоречит клиническим данным, например [291]. Модель с переменной долей систолы приводит к снижению доли КК с увеличением ЧСС. Это объясняется тем, что согласно (3.16) длительность систолы увеличивается с уменьшением периода сердечного цикла (и, соответственно, с увеличением ЧСС). Это приводит к увеличению относительной длительности

систолы и уменьшению относительной длительности диастолы в сердечном цикле. Таким образом, относительный период времени с увеличенным периферическим сопротивлением во время систолы (3.19) увеличивается.

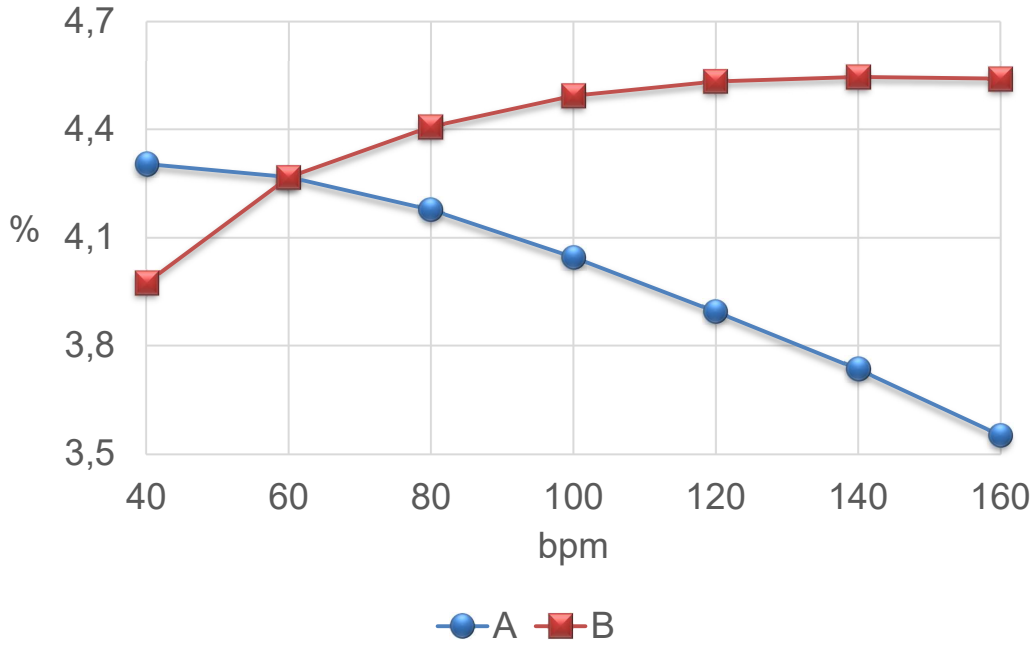


Рис. 3.13. Отношение среднего КК к среднему сердечному выбросу. А — модель с переменной долей длительности систолы (3.16), В — модель с постоянной долей длительности систолы (35% от периода сердечных сокращений).

Отметим, что абсолютное значение среднего сердечного выброса достигает максимума при 100–120 ударах в минуту (см. рисунок 3.14), а при дальнейшем повышении ЧСС снижается. На рисунке 3.15 представлены соответствующие значения среднего КК при постоянной и переменной длительности систолы относительно длительности сердечного цикла. Из рисунка 3.15 мы видим, что средний КК достигает максимума при 100 ударах в минуту для переменной доли систолы (см. рисунок 3.15А) и при 100–120 ударах в мину-

ту для постоянной (см. 3.15B) доли систолы. Раннее снижение среднего КК, рассчитанное с помощью модели с переменной долей систолы, объясняется суммарным эффектом от снижения как УО, так и от снижения относительной длительности диастолической фазы сердечного цикла. Чувствительность среднего КК к постоянной или переменной доле систолы низкая для низких значений ЧСС. Для значений ЧСС выше 80 ударов в минуту предположение о постоянной доле систолы дает существенно завышенные значения среднего КК. Разница абсолютных значений среднего КК при 40, 100 и 160 ударов в минуту от значения при 60 ударах в минуту (см. рисунок 3.14 A) составляет менее **15%** несмотря на постоянное уменьшение доли среднего КК к среднему сердечному выбросу (см. рисунок 3.13A), дающее разницу в **20%** при 160 ударах в минуту.

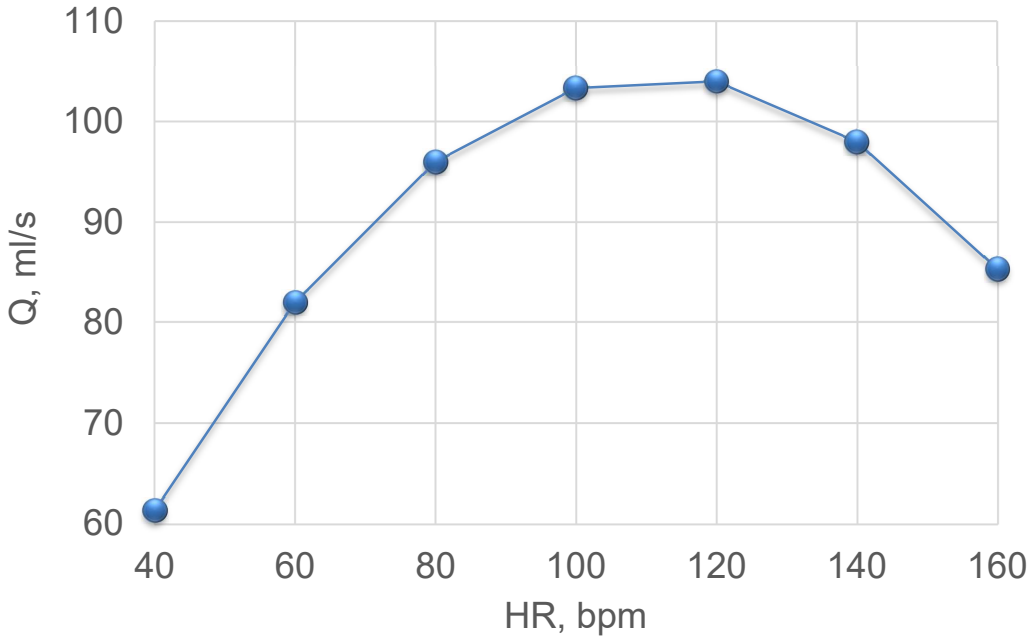


Рис. 3.14. Средний за период сердечный выброс.

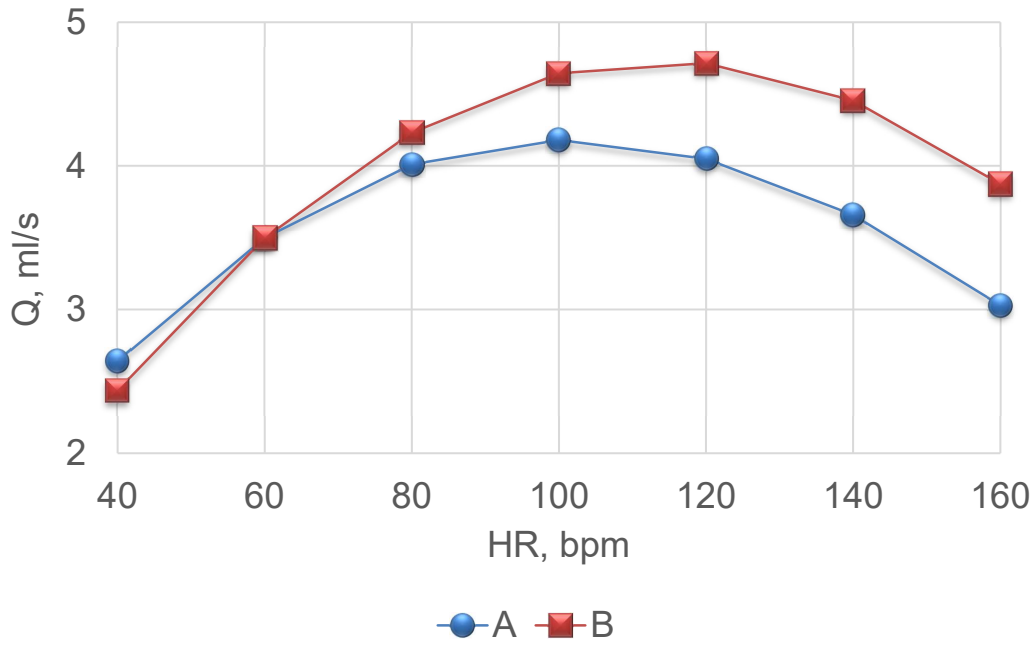


Рис. 3.15. Средний КК. A — модель с переменной долей длительности систолы (3.16), B — модель с постоянной долей длительности систолы (35% от периода сердечных сокращений).

Таким образом, с помощью численного моделирования показано, что учёт зависимости относительной длителньости систолы и УО от ЧСС являтся существенным при анализе КК.

3.3.4. Влияние синдрома удлинённого интервала QT на КК

Синдром удлинённого интервала QT (СУИ QT) диагностируется по ЭКГ при длительности QT интервала превышающей 480 мс, что отражает задержку в реполяризации и расслаблении миокарда после сердечного сокращения. В представленной модели СУИ QT описывается путём установки постоянного отношения длительности систолы к длительности сердечного цикла равного

49% независимо от ЧСС. При этом предполагается, что УО и сердечный выброс постоянны.

На рисунке 3.16 показаны результаты моделирования кровотока в ПКАр и ЛКА при СУИ QT для значений ЧСС в диапазоне от 60 до 120 ударов в минуту. Вдоль вертикальной оси на рисунке 3.16 отложена доля среднего КК в ПКАр и в ЛКА относительно среднего КК в тех же артериях, рассчитанного с помощью модели с переменной долей длительности систолы.

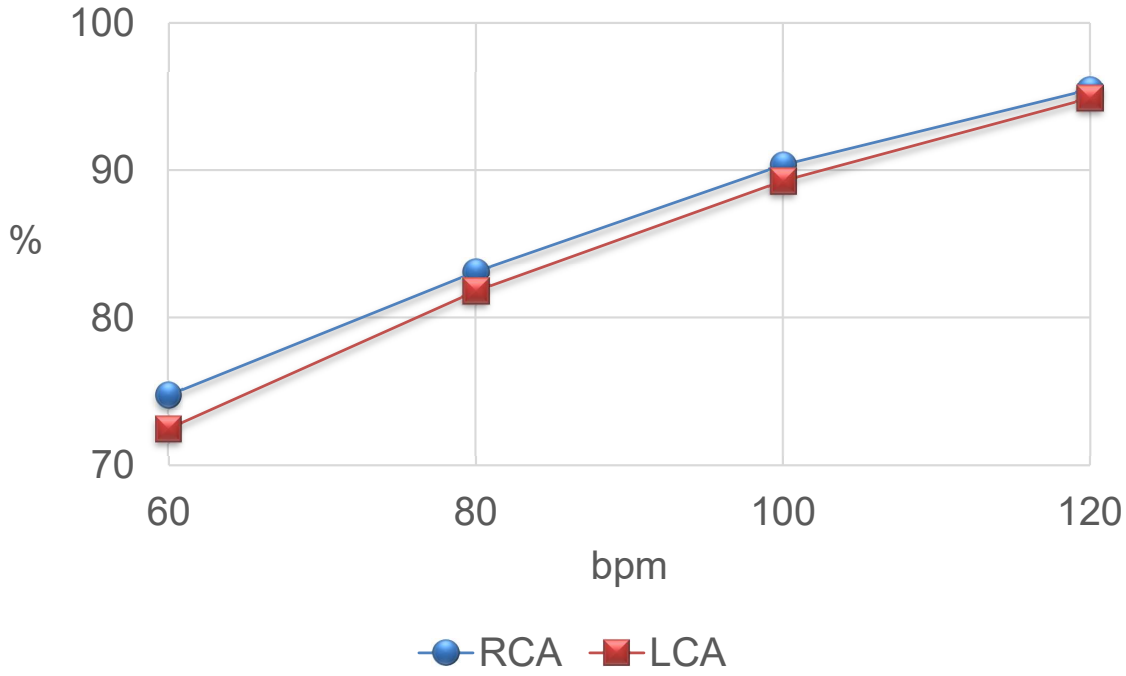


Рис. 3.16. Средний кровоток в ПКАр и ЛКА при СУИ QT относительно среднего кровотока в ПКАр и ЛКА в отсутствии СУИ QT и переменной доли систолы.

Из рисунка 3.16 видно, что СУИ QT вызывает значительное (более, чем на 25%) снижение КК как в ПКАр, так и в ЛКА (рисунок 3.16). Это объясняется уменьшением диастолического периода, которое сопровождается низки-

ми значениями периферического сопротивления согласно (3.19). Повышение ЧСС приводит к увеличению кровотока как в ПКАр, так и в ЛКА, который стремится к значениям, полученным с помощью модели с переменной долей длительности систолы при тахикардии, но без СУИ QT. Таким образом, с помощью численного моделирования показано, что тахикардия на фоне СУИ QT оказывает стабилизирующее действие с точки зрения восстановления нормального КК.

3.3.5. Влияние преждевременного сокращения желудочков на КК

Преждевременное сокращение желудочков (ПСЖ) — это патологическая форма сердцебиения, для которой характерно появление одного или нескольких сокращений желудочков раньше “запланированных” в соответствии с периодическим ритмом, инициируемым водителем ритма. При таком сокращении сердечный выброс снижен, поскольку желудочки не успевают наполниться. ПСЖ также влияет на сердечный выброс при последующих “запланированных” сокращениях из-за повышенного наполнения желудочков после ПСЖ. Типичные патологические паттерны ПСЖ включают опережение сокращений при каждом втором (бигеминия), третьем (тригеминия) или четвертом (квадригеминия) сердечном цикле. Более редкое опережение сокращений возможно, но оно не считается клинически значимым и в данном разделе не рассматривается.

ПСЖ предлагается учитывать в модели путём изменения функции сердечного выброса (3.17) следующим образом. Будем считать, что систола при ПСЖ начинается на $0.25\boldsymbol{T}$ раньше, чем при обычном периодическом режиме; УО при ПСЖ на 71% меньше УО при нормальном сокращении из-за недостаточного наполнения желудочка [284]; следующее после ПСЖ сокращение

происходит в соответствии с обычным периодическим режимом; суммарная длительность ПСЖ и следующего за ним нормального сокращения равна удвоенному периоду нормальных сердечных сокращений; УО сердцебиения после ПСЖ на 18% больше, чем УО нормального сокращения из-за увеличения времени наполнения желудочка [284]. На рисунке 3.17 показан пример изменённого сердечного выброса в случае квадригеминии при 120 ударах в минуту.

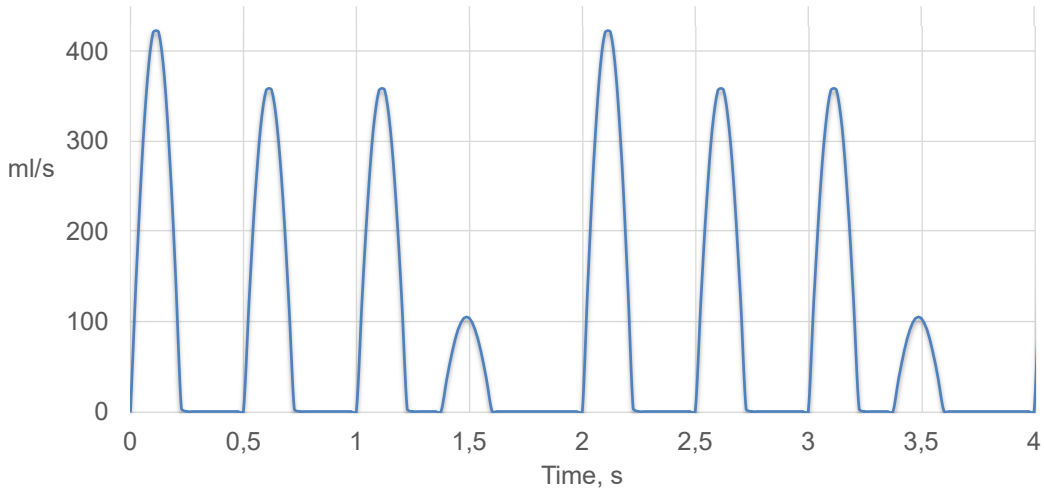


Рис. 3.17. Модифицированный сердечный выброс $Q_H(t)$ при 120 ударах в минуту и квадригеминии.

Рассмотрим результаты расчётов среднего КК при бигеминии, тригеминии и квадригеминии для значений ЧСС от 40 до 120 ударов в минуту. На рисунке 3.18 представлены зависимости отношения среднего КК при различных видах ПСЖ к среднему КК без ПСЖ от ЧСС. На рисунке 3.18 наблюдается

существенное снижение относительного среднего КК при низкой и нормальной ЧСС (40–80 ударов в минуту). Это значение еще больше уменьшается с увеличением ЧСС. Наиболее выраженный эффект (снижение более чем на 28% при 40 ударах в минуту и снижение на 33% при 120 ударах в минуту) наблюдается в случае бигеминии, поскольку она вызывает наиболее частое проявление ПСЖ. Таким образом, с помощью математического моделирования показано, что тахикардия на фоне ПСЖ оказывает дополнительное негативное влияние на КК.

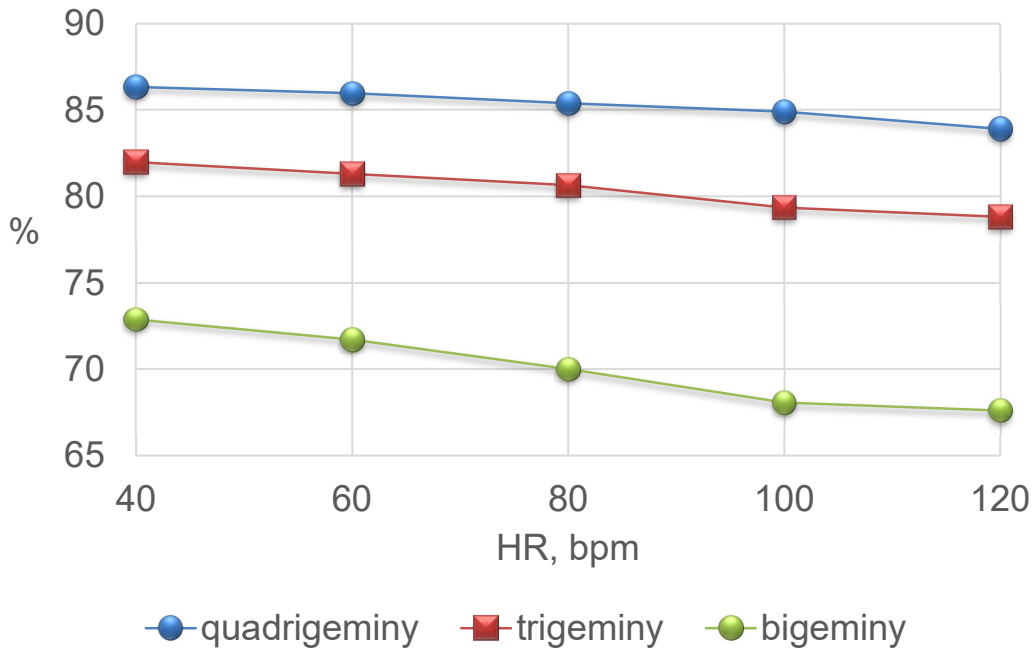


Рис. 3.18. Зависимость отношения среднего КК при различных видах ПСЖ к среднему КК без ПСЖ от ЧСС.

3.3.6. Анализ результатов моделирования КК при нарушениях ритма сердца

В данном разделе была представлена модифицированная модель одномерной гемодинамики в сети КА, которая включает зависимости продолжительности систолы и УО от ЧСС. С помощью численного моделирования проанализирован КК в случаях нескольких нарушений сердечного ритма, включая тахикардию, брадикардию, СУИ QT и ПСЖ в зависимости от ЧСС. Показано, что тахикардия на фоне СУИ QT оказывает стабилизирующее действие на КК. В то же время, тахикардия на фоне ПСЖ оказывает негативное влияние на КК, что выражается в его существенном снижении.

Преимущества предложенной модели состоят в том, что введение зависимостей относительной длительности систолы и УО от ЧСС позволяет получить результаты, которые лучше соответствуют известным клиническим данным [291]. В отличие от других аналогичных работ [48; 49; 146] здесь предполагается, что только периферическое сопротивление повышается из-за сокращений миокарда во время систолы, что отличается от моделей типа [51; 159] и лучше соответствует физиологическим и анатомическим особенностям магистральных коронарных артерий, лежащих вне миокарда.

Остановимся теперь на ограничениях предложенного подхода. Зависимость УО от ЧСС (3.15) задавалась в виде линейной регрессии, основанной на на экспериментальных и клинических наблюдениях [286; 287]. Данная зависимость становится нелинейной для значений ЧСС более 160 ударов в минуту [292], что ограничивает использование предложенной модели. Теоретические оценки дают обратную зависимость УО от ЧСС. Некоторые факторы (например, регуляторные процессы) могут вызывать отклонения от линейной зависимости даже в диапазоне от 40 до 160 ударов в минуту (например, в условиях интенсивных физических нагрузок).

В данном разделе неявно предполагалось, что длительность систолы примерно равна длительности систолы желудочков. Особенности систолы предсердий не рассматривались, поскольку все рассмотренные примеры связаны с активностью желудочков. Это предположение может привести к некоторой систематической ошибке в представленных результатах.

Расчёт кривых восстановления продолжительности потенциала действия в одной сердечной клетке выполнялся с использованием модели О'Хара-Руди [229]. При этом предполагалось, что зависимость продолжительности потенциала действия при реполяризации 80% (APD80) от продолжительности сердечного цикла коррелирует с аналогичной зависимостью продолжительности систолы желудочков (3.16). Более точный подход должен моделировать распространение потенциала действия по миокарду и вызываемые им механические сокращения, что выходит за рамки данной работы. Неявно подразумевается, что процесс механических сокращений происходит мгновенно, что также может быть источником систематической ошибки. Отметим, что полученная зависимость (3.16) коррелирует с результатами измерения интервала QT для различных значений ЧСС, полученными из данных ЭКГ. Длина интервала QT связана с длиной электрической и механической систолы [293]. Порог значения реполяризации 80% был выбран с точки зрения минимизации возможной ошибки при применении модели к персонализированным данным [228]. Аналогичная зависимость может быть получена напрямую из ЭКГ пациента.

3.4. Вычислительная оценка КСВ при стенозах клапанов сердца

В данном разделе демонстрируются прикладные возможности точечной динамической модели кровотока в сердце (см. п. 1.8). Рассмотрим две группы вычислительных экспериментов. В экспериментах первой группы проводится сравнение модели с мгновенным открытием и закрытием клапанов и модели, учитывающей динамику открытия и закрытия клапанов. Вычислительные эксперименты второй группы посвящены моделированию изменений сердечного выброса при наличии стеноза митрального клапана и аортальной недостаточности.

3.4.1. Сравнение моделей закрытия клапана

Результаты, полученные с помощью модели, учитывающей динамику открытия и закрытия клапанов (1.78)–(1.83), (1.85)–(1.87) называются в данном разделе моделью A. Результаты, полученные с помощью модели с мгновенным открытием и закрытием клапанов (1.78)–(1.84) называются в данном разделе моделью B. Результаты численного моделирования с помощью моделей A и B показаны на рисунках 3.19, 3.20, 3.21. Во всех расчётах начиная с третьего сердечного цикла наблюдаются периодические решения. Время открытия и закрытия клапанов в модели с учётом динамики клапана составляет 0.05 мкс.

Результаты, представленные на рисунках 3.19, 3.20 и 3.21 для модели A, хорошо согласуются с физиологическими данными из [15; 16]. Максимальное (систолическое) давление в ЛЖ равно 120 мм.рт.ст. Максимальный (систолический) поток через аортальный клапан равен 900 мл/с, что соответствует данным для аорты диаметром 3 см. Систолический поток через митральный клапан равен 300 мл/с. Объём ЛЖ изменяется от 50 мл до 120 мл. Объём

ЛП изменяется от 40 мл до 60 мл. Модель A далее будет использоваться в качестве эталонной модели здоровых условий для сравнений в разделах 3.4.2 и 3.4.3.

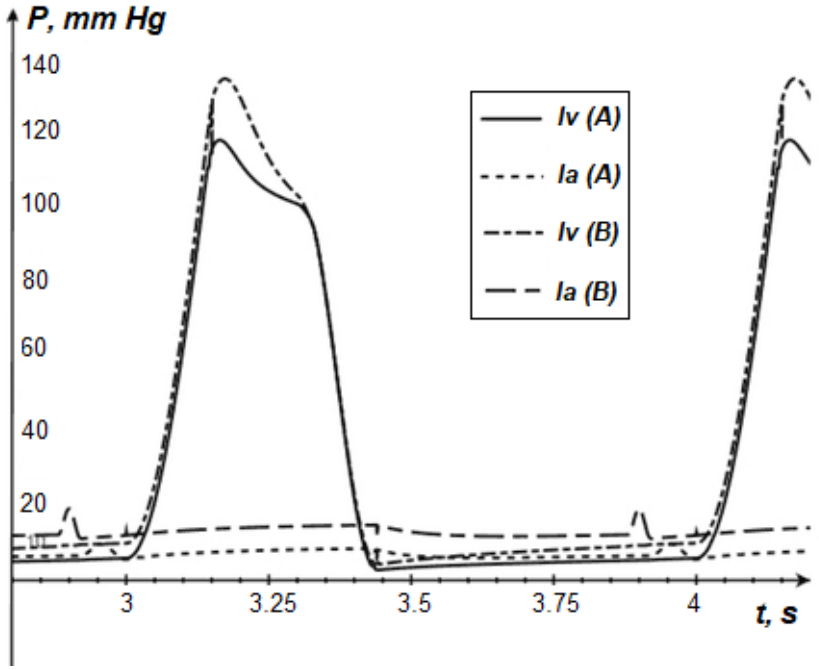


Рис. 3.19. Давление в левом желудочке (lv) и предсердии (la) (A — модель с учётом динамики открытия/закрытия клапанов, B — модель с мгновенным открытием/закрытием клапанов).

Наибольшая разница между моделями A и B наблюдается при сравнении систолического давления в ЛЖ ($P^{A}_{lv,syst} = 120$ мм.рт.ст. для модели A и $P^{B}_{lv,syst} = 130$ мм.рт.ст. для модели B, см. рисунок 3.19). Систолическое значение потока через аортальный клапан достигается на 0.05 мкс позже в модели A по сравнению с моделью B, что вызывает существенные изменения в динамике объемов камер (см. рисунок 3.21).

Согласно физиологическим данным [15; 16], одним из эффектов при закрытии клапанов является обратный поток из аорты в ЛЖ в конце систолы (аортальная регургитация). Области с отрицательным потоком наблюдаются как в модели A, так и модели B (см. рисунок 3.20). Следует отметить, что

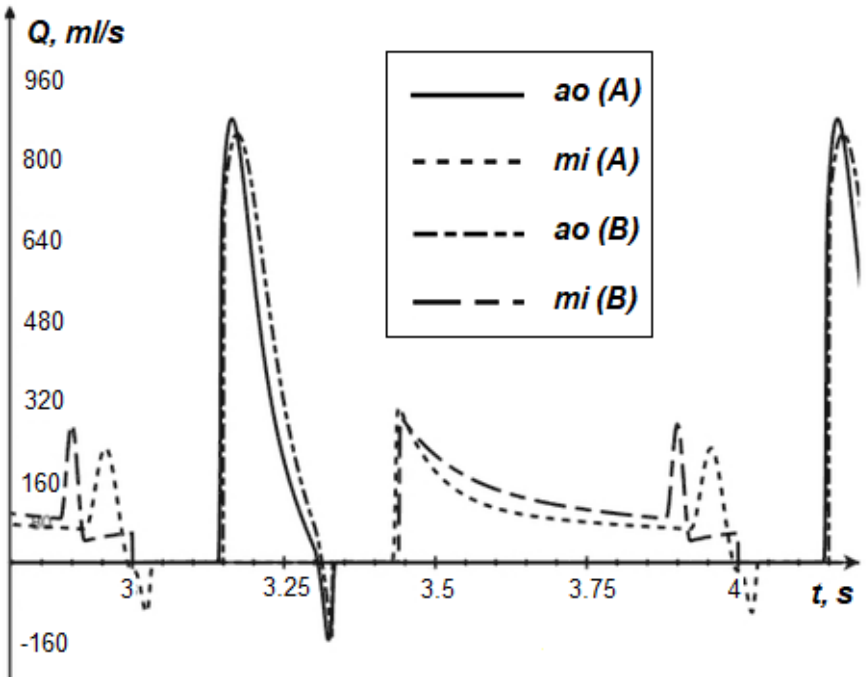


Рис. 3.20. Поток через аортальны (ao) и митральный (mi) клапаны (A — модель с учётом динамики открытия/закрытия клапанов, B — модель с мгновенным открытием/закрытием клапанов).

обратный поток в модели B не имеет физиологического смысла, поскольку мгновенно закрытый клапан препятствует потоку в любую сторону. Отрицательный поток в модели B можно объяснить либо немонотонностью численного решения из-за скачкообразного изменения функция клапана (1.84), либо несогласованностью в задании моментов открытия и закрытия клапана в (1.84). Модель A соответствует физиологическим данным и дает реалистичную динамику основных параметров сердечного цикла. Модель B может быть адаптирована к измеренным данным пациента, но в каждом случае требуется ручная настройка моментов открытия и закрытия клапанов. Это снижает применимость модели B для приложений с использованием индивидуальных данных пациентов и для проведения вычислительных экспериментов, в которых рассматривается вариабельность сердечного ритма.

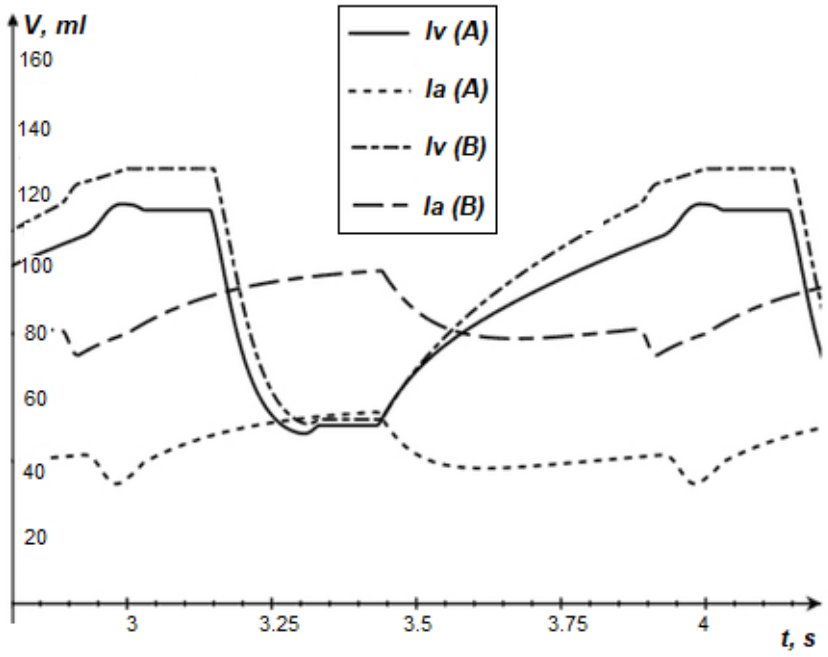


Рис. 3.21. Обём левого желудочка (lv) и предсердия (la) (A — модель с учётом динамики открытия/закрытия клапанов, B — модель с мгновенным открытием/закрытием клапанов).

3.4.2. Стеноз митрального клапана

Стеноз митрального клапана — это патология, вызванная сужением предсердно–желудочкового просвета между ЛП и ЛЖ из-за слияния створок митрального клапана. Следствием стеноза митрального клапана является уменьшение УО и сердечного выброса. Стеноз митрального клапана моделируется по аналогии с [59] путём уменьшения на 30% максимального угла открытия θ_{mi}^{max}, что уменьшает максимальный просвет на 25%. Результаты численного моделирования представлены на рисунках 3.22, 3.23.

Результаты расчётов показывают, что изменение открытия митрального клапана оказывает влияние и на динамику аортального клапана, параметры которого не изменялись. Момент открытия аортального клапана задерживается на 0.05 с по сравнению с нормальными (здоровыми) условиями (мо-

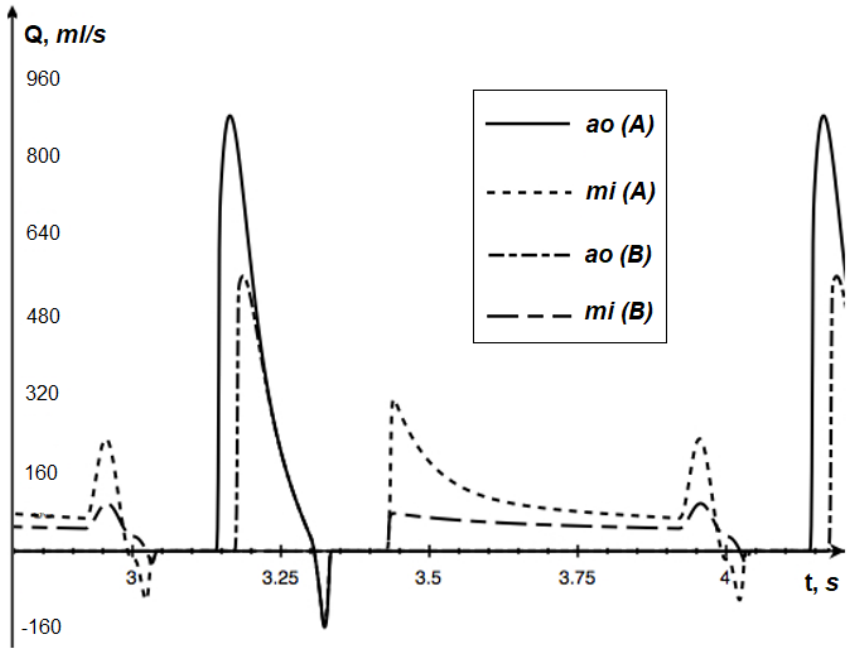


Рис. 3.22. Поток через аортальны (ao) и митральный (mi) клапаны (A — здоровый (нормальный) случай, B — стеноз митрального клапана).

дель A в п. 3.4.1). Наблюдаются изменения систолического давления в ЛП от 115 мм.рт.ст. до 110 мм.рт.ст. и в ЛЖ с 8 мм.рт.ст. до 10 мм.рт.ст. Выраженный эффект наблюдается для потока и объема камер сердца. На рисунке 3.22 наблюдается уменьшение систолического кровотока через аортальный клапан с 900 мл/с до 560 мл/с. Пик систолы задерживается на 0.05 с относительно нормальных условий, что соответствует задержке открытия аортального клапана. Форма временной зависимости кровотока через митральный клапан существенно меняется. Первый максимум в начале диастолы и отрицательный поток в конце сердечного цикла исчезают, см. рисунок 3.22. Существенное уменьшение объема левого желудочка с 115 мл до 85 мл наблюдается на рисунке 3.23. Объем левого предсердия увеличивается с 40 мл до 50 мл.

Таким образом, модель воспроизводит известные факты, состоящие в том, что стеноз митрального клапана увеличивает нагрузку на левое пред-

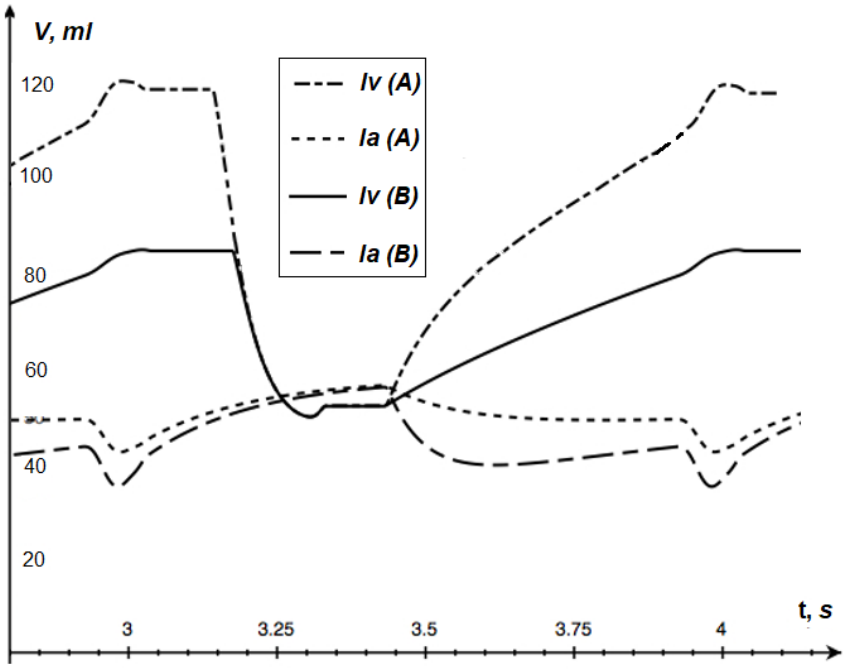


Рис. 3.23. Обём левого желудочка (lv) и предсердия (la) (A — здоровый (нормальный) случай, B — стеноз митрального клапана).

сердие, что со временем может оказаться причиной его гипертрофии. Стеноз митрального клапана вызывает существенное снижение сердечного выброса, которое может быть оценено для пациента на основании его индивидуальных данных.

3.4.3. Недостаточность аортального клапана

Аортальная недостаточность (аортальная регургитация) — это недостаточность аортального клапана, которая вызывает усиление обратного потока из аорты в левый желудочек во время диастолы. Стеноз митрального клапана моделируется аналогично работе [59] путём увеличения минимального угла открытия θ_{ao}^{min} с $0°$ до $25°$. Результаты моделирования показаны на рисунках 3.24 и 3.25.

Результаты расчётов показывают влияние изменения динамики аорталь-

ного клапана на динамику митрального клапана (параметры митрального клапана не изменялись). Момент открытия митрального клапана опережает нормальное открытие на 0.05 с. Давление в ЛП остается прежним (на уровне нормального). Изменение пикового давления в ЛП изменяется со 115 мм.рт.ст. до 125 мм. рт. ст. В ЛЖ оно изменяется с 8 мм.рт.ст. до 10 мм.рт.ст.

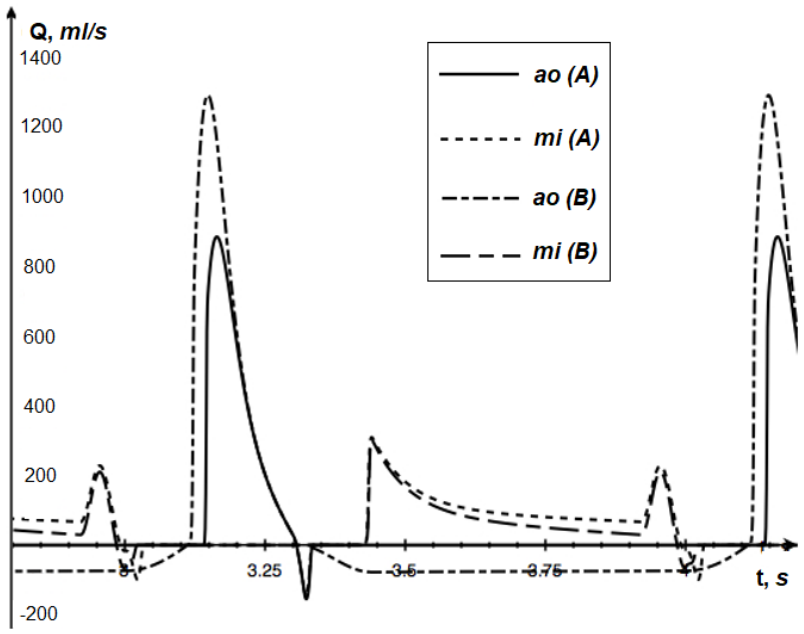


Рис. 3.24. Поток через аортальны (ao) и митральный (mi) клапаны (A — здоровый (нормальный) случай, B — недостаточность аортального клапана).

Существенное увеличение систолического кровотока через аортальный клапан с 900 мл/с до 1300 мл/с показано на рисунке 3.24. Систолический пик опережает аналогичный пик при нормальных условиях на 0.05 мкс. Это соответствует раннему открытию аортального клапана. Можно отметить, что увеличение систолического потока компенсируется обратным потоком во время диастолы, но такие условия вызывают значительную перегрузку левого желудочка и аорты с его возможной гипертрофией при длительном сохранении рассматриваемого режима. Очевидным эффектом аортальной недостаточности является отрицательный поток 70 мл/с во время диастолы, что показано

на рисунке 3.24. Существенное увеличение объема ЛЖ со 115 мл до 150 мл показано на рисунке 3.25, что также означает возможное развитие его гипертрофии.

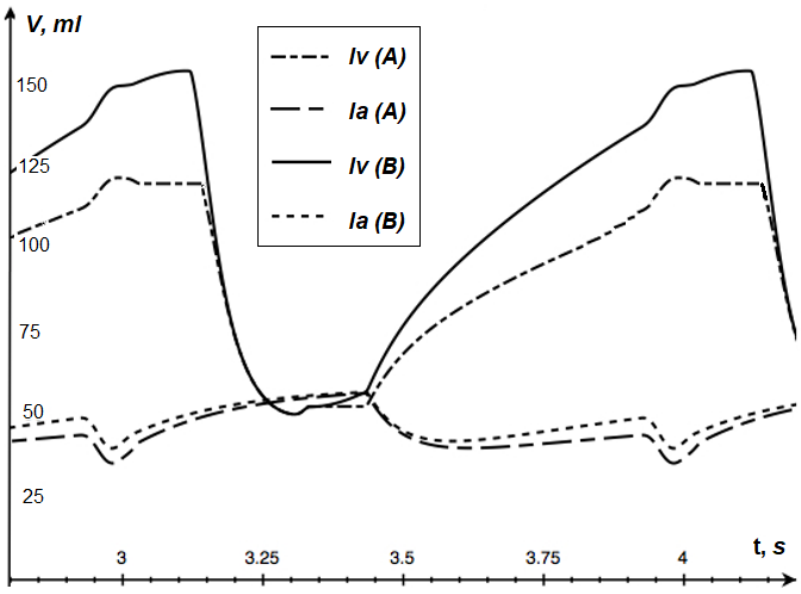


Рис. 3.25. Обём левого желудочка (lv) и предсердия (la) (A — здоровый (нормальный) случай, B — недостаточность аортального клапана).

3.4.4. Анализ результатов моделирования КСВ при стенозах клапанов сердца

Рассмотренная точечная динамическая модель сердечной динамики основана на физических принципах и законах и позволяет проводить физиологически корректное моделирование нормальных состояний и некоторых кардиопатологий. Преимущество данного подхода — низкая вычислительная стоимость и зависимость от относительно небольшого количества параметров, которые могут быть определены во многих медицинских учреждениях.

Функции сердечных клапанов $g(\boldsymbol{\theta})$ оказывают значительное влияние на результаты моделирования сердечной динамики. Модель с мгновенным от-

крытием и закрытием клапанов (1.84) упрощает математическую формулировку. В принципе, моменты открытия и закрытия клапана могут быть определены по данным эхокардиографии. Однако предположение о мгновенном открытии и закрытии не соответствует физиологическим наблюдениям. Это также вызывает немонотонность численного решения при моделировании, которая проявляется в виде временных интервалов с обратным кровотоком в желудочки в то время, как в соответствии с уравнениями модели такие потоки должны быть отсутствовать. Модель, учитывающая динамику открытия и закрытия сердечного клапана, лучше согласуется с физиологическими данными.

Сочетание точечной модели сердца (как с мгновенной, так и с динамической функцией клапанов) с одномерной моделью гемодинамики позволяет получить замкнутую модель гемодинамики в ССС.

Индивидуальная идентификация параметров пациента, включая частоту сердечных сокращений, углы открытия клапанов, объёмы камер, может быть выполнена в большинстве клиник с помощью эхокардиографии и других хорошо известных и доступных методов. Измерение других параметров модели (коэффициент инерции, гидравлическое сопротивление, переменная функция упругости) может быть выполнено только в рамках специфических клинических исследований. В прикладных медицинских приложениях эти параметры приходится определять путем подбора известных измеренных и вычисленных переменных (например, динамики объема камеры, сердечного выброса и т.д.) по аналогии с методикой в п. 3.1.

3.5. Математическое моделирование кровотока в микроциркуляторном русле с новообразующимимся сосудами

Одним из элементов модели кровотока в микроциркуляторном русле (см. п. 1.9) является алгоритм генерации структуры сети и приписывания её элементам параметров (длина, диаметр). Для валидации такой модели требуется исследование её статистических свойств. Модель микроциркуляторного кровотока должна обеспечивать основную физиологическую функцию — равномерное снабжение кровью с растворёнными в ней питательными веществами всего объёма снабжаемой ткани. В связи с этим независимо от конкретной случайной реализации равномерно распределёнными в объёме сети должны быть площадь поверхности капилляров (для обеспечения равномерного снабжения глюкозой и другими растворёнными в крови веществами) и кровоток (для обеспечения равномерного снабжения кислородом, поступление которого определяется, в основном, протекающим объёмом крови и гематокритом[2]).

В данном разделе в п. 3.5.1 исследуется распределение площади поверхности капилляров по объёму при разном количестве микрососудов в единице объёма. В п. 3.5.2 анализируется распределение кровотока в снабжаемом сгенерированной сетью объёме ткани. С помощью вычислительных экспериментов показано, что относительно однородное распределение как структурных, так и функциональных параметров получается при плотности микрососудов[3] близкой к физиологической (10^5 сосудов на см^3). Далее модель использована в п. 3.5.3 для анализа изменений микроциркуляторного кровотока при наличии новообразующихся сосудов (опухолевом ангиогенезе) и антиангиогенной

[2] т.е. количеством эритроцитов в единице объёма

[3] т.е. количестве сосудов в единице объёма

терапии, которая направлена на подавление такого роста.

3.5.1. Анализ равномерности распределения площади поверхности капилляров по объёму

Алгоритм создания модели микроциркуляторной сети, предложенный в п. 1.9.1, основан на использовании случайных величин. Поэтому при каждой его реализации формируется новая сеть с новой структурой и распределением параметров. Для использования такого алгоритма в численном моделировании необходимо изучить статистические свойства структур формируемых сетей. Одним из основных свойств является равномерность распределения площади поверхности капилляров в пространстве. Диффузия растворённых в крови веществ в ткань пропорциональна площади контакта, т.е. площади поверхности капилляров.

Для исследования статистических свойств предложенного в п. 1.9.1 алгоритма в сферической области диаметром 1 см были созданы наборы структурных моделей микроциркуляторных сетей, содержащих $M = 5 \cdot 10^4$, 10^5 и $2 \cdot 10^5$ капилляров. Такое количество микрососудов по порядку величины приблизительно соответствует реальной микрососудистой сети, исследованной в [90]. Область моделирования была разбита на $N = 25$ концентрических сферических слоёв с одинаковым расстоянием между внутренней и внешней поверхностью. Такое разделение на подобласти необходимо для последующей интеграции рассматриваемой модели с одномерной моделью развития опухоли, разработанной специалистами из ФИАН им. П.Н. Лебедева РАН [155; 294].

Пусть K_i^j — количество капилляров, попавших в слой $1 \leqslant i \leqslant N$ при случайной реализации сети j при заданном количестве капилляров M, L — количество случайных реализаций, k_n — индексы капилляров, попавших в

слой i при случайной реализации сети j, S_{k_n} — площадь поверхности капилляра с индексом k_n, V_i — объём слоя i. В случае, если капилляр попадает в два слоя, в качестве S_{k_n} берётся только та доля поверхности, которая попала в рассматриваемый слой.

В качестве первого критерия структурной пространственной однородности сети рассмотрим среднюю по всем случайным реализациям алгоритма при заданном M величину относительного стандартного отклонения средней плотности площади поверхности капилляров в N слое от среднего значения по всем слоям в реализации

$$\sigma_1^s = \frac{1}{L}\sum_{j=1}^{L}\frac{1}{\overline{s^j}}\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N}(s_i^j - \overline{s^j})^2}{N}},$$

где

$$s_i^j = V_i^{-1}\sum_{n=1}^{K_i^j} S_{k_n}, \quad \overline{s^j} = N^{-1}\sum_{i}^{N} s_i^j, \tag{3.21}$$

s_i^j — средняя плотность суммарной боковой поверхности капилляров, попавших в слой i при случайной реализации сети j, $\overline{s^j}$ — усреднение средних плотностей боковой поверхности капилляров в слое взятое по всем слоям при случайной реализации сети j.

В качестве второго критерия структурной пространственной однородности сети рассмотрим относительное стандартное отклонение средней плотности суммарной боковой поверхности при случайной реализации сети j от значения этой же величины усреднённого по всем L реализациям для каждого фиксированного M

$$\sigma_2^s = \frac{1}{\overline{s}}\sqrt{\frac{\sum\limits_{j=1}^{L}(\overline{s^j} - \overline{s})^2}{L}},$$

где $\overline{s} = L^{-1}\sum\limits_{j=1}^{L}\overline{s^j}$ — средняя плотность площади поверхности капилляров по

всем слоям и случайным реализациям для каждого фиксированного M.

В пределе в идеально однородном случае, очевидно, должно выполняться

$$\sigma_1^s = 0, \quad \sigma_2^s = 0.$$

При вышеприведённом анализе были исключены случайно сгенерированные сети, для которых

$$\max_{i=1,\ldots,N} |s_i^j - \overline{s^j}| > 0.2\bar{s}.$$

Это позволило исключить около 10% случаев, содержащих в качестве статистических выбросов области с очень плотными кластерами структурных элементов (капилляров). Результаты статистического анализа для остальных сетей при $L = 50$ случайных реализациях для каждого M представлены в таблице 3.15. Из таблицы 3.15 следует, что обе величины σ_1^s и σ_2^s убывают до приемлемых величин с увеличением M до физиологически адекватных значений. При этом средняя плотность боковой поверхности возрастает.

M	σ_1^s, %	σ_2^s, %	$\bar{s}, \mathrm{cm}^{-1}$
$5 \cdot 10^4$	6.7	2.9	12
10^5	5.9	2.3	25
$2 \cdot 10^5$	4.8	2.0	49

Таблица 3.15. Результаты анализа равномерности распределения площади поверхности сосудов в объёме ткани.

3.5.2. Анализ равномерности распределения кровотока по объёму

Физиологическая корректность полученной в п. 1.9.2 модели кровотока в микроциркуляторном русле может быть проверена с помощью статистиче-

ского анализа гидродинамических параметров аналогичному статистическому анализу структурных параметров сети выполненному в п. 3.5.1. Целью данного анализа является проверка однородности распределения кровотока в пространстве, которое связано с однородностью снабжения области ткани кислородом.

Отметим, что проницаемость стенок капилляров для кислорода является крайне высокой. Поэтому концентрация свободного кислорода в крови и в тканях приходит в равновесие уже при протекании крови через первые капилляры. Далее внимание уделяется анализу кровотока именно в капиллярах, непосредственно исходящих из артериол (такие капилляры далее будут называться первыми капиллярами). В результате для оценки физиологической корректности математической модели был выбран параметр плотности кровотока в первых капиллярах (отношение суммарного кровотока в первых капиллярах в выделенной области к её объёму).

Для статистического анализа равномерности распределения кровотока в первых капиллярах используются те же наборы структурных моделей микроциркуляторных сетей в сферической области с диаметром 1 см с количеством сосудов равным $M = 5 \cdot 10^4$, 10^5 и $2 \cdot 10^5$, что и в п. 3.5.1. Для каждого заданного M с помощью алгоритма из п. 1.9.1 было создано $L = 50$ реализаций. Область заполненная микрососудистой сетью разделялась на $N = 25$ концентрических сферических слоёв с одинаковым расстоянием между внутренней и внешней поверхностью.

Пусть K_i^j — количество первых капилляров, попавших в слой $1 \leqslant i \leqslant N$ при случайной реализации сети j при заданном количестве первых капилляров M, L — количество случайных реализаций, k_n — индексы первых капилляров, попавших в слой i при случайной реализации сети j, Q_{k_n} — кровоток

в первом капилляре с индексом k_n, V_i — объём слоя i. При суммировании считалось, что рассматриваемый первый капилляр принадлежит рассматриваемому сферическому слою в том случае, когда его конец, соединяющийся с артериолой, принадлежит этому слою.

В качестве первого критерия однородности кровотока в сети рассмотрим среднюю по всем случайным реализациям алгоритма при заданном M величину относительного стандартного отклонения средней плотности потока в N слое от среднего значения по всем слоям в соответствующей реализации

$$\sigma_1^q = \frac{1}{L}\sum_{j=1}^{L}\frac{1}{\overline{q^j}}\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N}(q_i^j-\overline{q^j})^2}{N}},$$

где

$$q_i^j = V_i^{-1}\sum_{n=1}^{K_i^j} Q_{k_n}, \quad \overline{q^j} = N^{-1}\sum_{i}^{N} q_i^j, \tag{3.22}$$

q_i^j — средняя плотность суммарного кровотока в первых капиллярах, попавших в слой i при случайной реализации сети j, $\overline{q^j}$ — усреднение средних потоков в первых капиллярах в слое взятое по всем слоям при случайной реализации сети j.

В качестве второго критерия однородности кровотока в сети рассмотрим относительное стандартное отклонение средней плотности кровотока при случайной реализации сети j от значения этой же величины, усреднённой по всем L реализациям для каждого фиксированного M

$$\sigma_2^q = \frac{1}{\overline{q}}\sqrt{\frac{\sum\limits_{j=1}^{L}(\overline{q^j}-\overline{q})^2}{L}},$$

где $\overline{q} = L^{-1}\sum\limits_{j=1}^{L}\overline{q^j}$ — средняя плотность кровотока в первых капиллярах по всем слоям и случайным реализациям для каждого фиксированного M.

В пределе в идеально однородном случае, очевидно, должно выполняться

$$\sigma_1^q = 0, \quad \sigma_2^q = 0.$$

Результаты анализа представлены в таблице 3.16. Можно заметить, что σ_1^q в выбранной тестовой области пространства, покрываемой различными генерациями сетей уменьшается с увеличением количества капилляров. Однако относительный разброс значений вдвое превышает аналогичную величину для площади поверхности из п. 3.5.1. Для σ_2^q такого уменьшения не наблюдается.

В целом полученные отклонения можно считать удовлетворительными. Поскольку с увеличением количества сосудов в единице объёма наблюдается повышение средней плотности кровотока в первых капиллярах, то использование модели в предложенном виде представляется адекватным.

M	$\sigma_1^q, \%$	$\sigma_2^q, \%$	$\overline{q}, 10^{-2}$ s^{-1}
$5 \cdot 10^4$	14.5	6.3	0.78
10^5	12.2	6.8	1.24
$2 \cdot 10^5$	10.2	6.6	2.21

Таблица 3.16. Анализ плотности кровотока в первых капиллярах, сгенерированных микроциркуляторных сетей.

3.5.3. Кровоток в ткани с опухолью при антиангиогенной терапии

Развитие опухоли связано с производством веществ (проангиогенных факторов), приводящих к образованию новых капилляров. Свойства таких ангиогенных капилляров отличаются от нормальных. Их стенки обладают

повышенной проницаемостью, что приводит к увеличению притока плазмы крови из капилляров в межклеточное пространство и соответствующему локальному увеличению давления межклеточной жидкости (интерстициального давления, ИД). Стенки образующихся ангиогенных капилляров не содержат опорных клеток (перицитов), что приводит к снижению их упругости. В совокупности с повышением ИД со стороны окружающей микрососуды межклеточной жидкости это приводит к уменьшению просвета ангиогенных сосудов и, соответственно, к увеличению их гидродинамического сопротивления и снижению кровотока в них [295]. Проангиогенные факторы могут вызывать аналогичные изменения и в стенках нормальных капилляров.

Антиангиогенная терапия (ААТ) направлена на подавление действия проангиогенных факторов, продуцируемых опухолью. Эксперименты на моделях опухолей мышей показывают, что в различных случаях ААТ может привести к как к повышению кровотока в области опухоли [296; 297], так и к его снижению [298; 299]. Это объясняется тем, что ААТ запускает множество физиологических процессов, каждый из которых по-разному влияет на интегральное сопротивление микроциркуляторной сети. Часть из них (например, снижение ИД) снижают сопротивление микрососудов, другие (например, уменьшение диаметров капилляров в связи с нормализацией структуры их стенок) приводят к повышению микрососудистого сопротивления.

Увеличение кровотока в околоопухолевой области при ААТ имеет большое клиническое значение, поскольку оно приводит к увеличению притока кислорода к опухоли. В свою очередь, это повышает эффективность облучения опухоли, поскольку кислород является мощным радиосенсибилизатором. Прямые экспериментальные оценки изменений кровотока в результате ААТ в настоящее время невозможны. Различные косвенные методы показывают воз-

можность относительного увеличения кровотока не более, чем в 1.5 раза [297; 300].

В данном разделе представлена вычислительная оценка изменений кровотока в микроциркуляторной сети в ткани с опухолью при ААТ с использованием набора модельных микроциркуляторных сетей, созданных в соответствии с подходом, предложенным в п. 1.9.

В рассматриваемой модели ангиогенные свойства капилляров учитываются феноменологически при помощи изменения коэффициента k_{uv} в уравнениях (1.91), (1.92)). Будем считать, что для нормальных капилляров $k_{uv} = 1$, а для ангиогенных капилляров расположенных в центральной части рассматриваемой области с диаметром 0.3 см $k_{uv} = k_{AC} > 1$. Значение k_{AC} зависит от ИД, которое в зависимости от конкретной ситуации может варьироваться в широких пределах. Выбор капилляров в центре области обусловлен тем, что именно в ней наблюдается максимальная концентрация и, соответственно, активность ангиогенных факторов, а также максимальное значение ИД.

Предполагается, что значение k_{AC} постоянно, поскольку перепад ИД в области опухоли незначителен [301]. Сопротивления артериол и венул считаются постоянными, поскольку в ответ на изменения разности давлений между внутренней и внешней стороной микрососудов (трансмурального давления) они способны активно изменять размер просвета за счёт ауторегуляторных механизмов [302]. По этой же причине давления на входе и выходе из рассматриваемой сети также считаются неизменными во время ААТ.

Зависимости, полученные с помощью вычислительных экспериментов, представлены на рисунке 3.26. Они демонстрируют значения плотности кровотока в области моделирования в зависимости от количества капилляров в сети и доли ангиогенных капилляров для трёх значений k_{AC} из физиологиче-

ского диапазона. Значение $k_{AC} = 10$ выбрано в соответствии с результатами работы [295], в которой показано, что увеличение сопротивления капилляров на порядок обусловлено их сдавливанием при повышении ИД до значения равного среднему гидростатическому давлению в капилляре (по сравнению с сопротивлением капилляра при нормальном ИД значение которого лежит вблизи нуля). Опорные точки для кривых получены при усреднении десяти различных реализаций алгоритма создания структуры микроциркуляторной сети.

Предельные случаи, соответствующие отсутствию ангиогенных капилляров и полному замещению нормальных капилляров ангиогенными показаны на рисунке 3.26 красным (верхняя кривая) и синим цветом (нижняя кривая) соответственно. Из рисунка 3.26 следует, что снижение доли ангиогенных капилляров в сети приводит к повышению плотности кровотока в ткани при всех значениях k_{AC}. Снижение доли ангиогенных капилляров можно физиологически интерпретировать как нормализацию микроциркуляторной сети и снятие отека, связанного с присутствием опухоли. Результаты моделирования показывают, что при $k_{AC} = 1.5$ эти процессы лишь незначительно увеличивают внутриопухолевую плотность кровотока, в то время как при $k_{AC} = 5$ плотность кровотока увеличивается в 1.2 раза, а при $k_{AC} = 10$ наблюдается почти двукратное (в 1.8 раз) увеличение. Полученные результаты численных экспериментов хорошо согласуются с экспериментальными наблюдениями [297; 300].

В заключении отметим, что поведение кривых, соответствующих нормальной капиллярной сети в отсутствии опухолевого ангиогенеза (показаны красным цветом на рисунке 3.26), демонстрирует насыщение кровотоком рассматриваемой области. Увеличение числа капилляров выше физиологи-

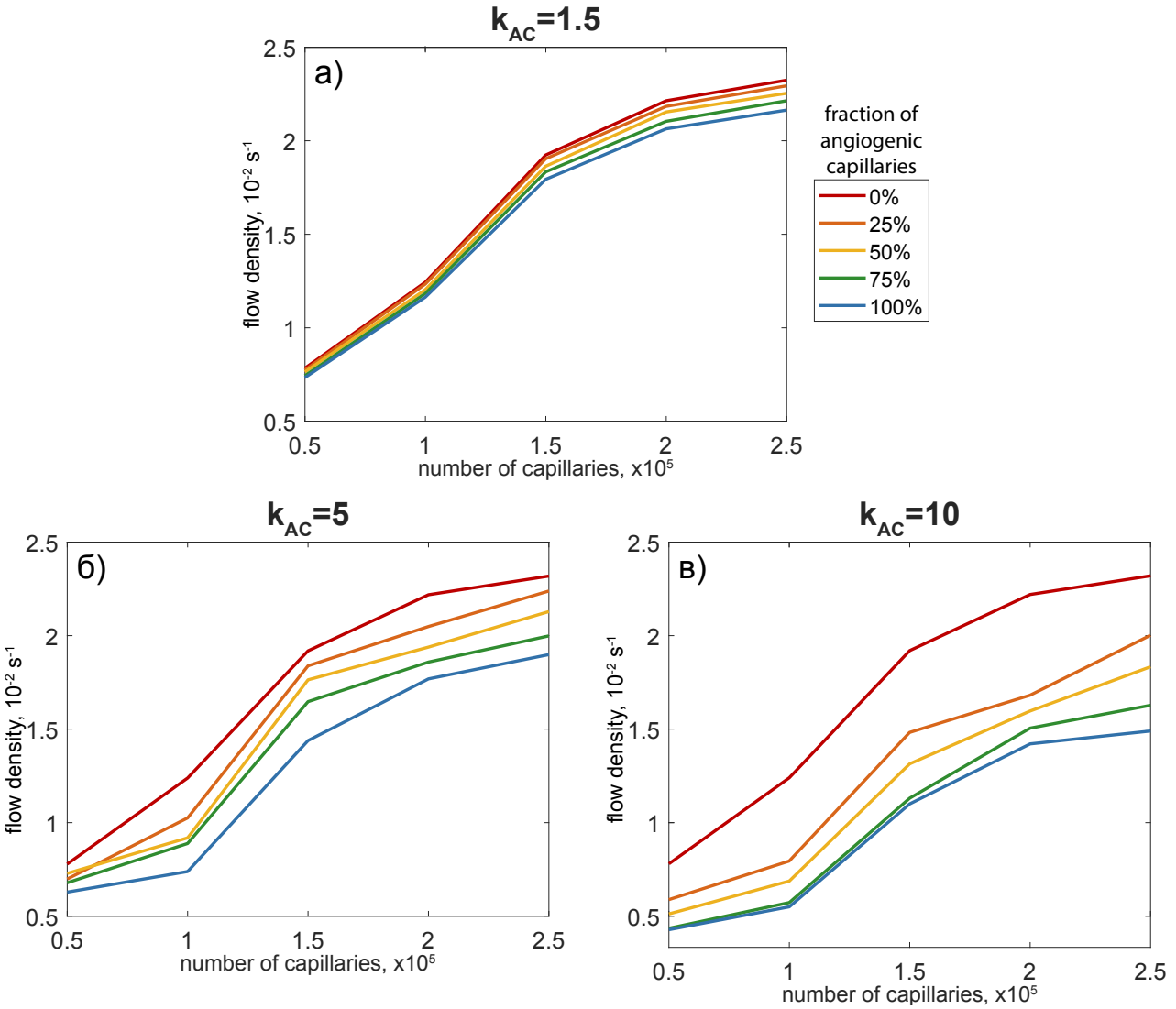


Рис. 3.26. Зависимость плотности потока в микроциркуляторной сети от количества капилляров, доли ангиогенных капилляров и отношения их гидродинамического сопротивления к сопротивлению нормальных капилляров (k_{AC}).

ческих значений $(2 \cdot 10^5)$ приводит к всё меньшему повышению плотности кровотока, что является ещё одним подтверждением адекватности предложенного алгоритма моделирования кровотока в микроциркуляторном русле.

Заключение

В диссертационной работе предложен взаимосвязанный набор математических моделей разных пространственных и временных масштабов для анализа гемодинамических характеристик пациентов при их клиническом обследовании, проведении диагностики и планировании лечения. Краевые условия и коэффициенты моделей могут определяться как на основе данных стандартных медицинских протоколов, используемых в большинстве медицинских учреждений специализирующихся на лечении и профилактике сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, так и на основе данных научной литературы по физиологии и медицине. Все модели основаны на законах сохранения и других фундаментальных физических принципах. Математическая сложность комплекса моделей сбалансирована таким образом, что результаты рассчётов представимы терминах, которые используются врачами в их повседневной работе.

Основной результат работы представляет собой комплексный многомасштабный подход к моделированию кровотока в середечно–сосудистой системе, включающий математические модели, их численную дискретизацию и реализацию в виде программного комплекса. Этот результат получен как совокупность следующих оригинальных результатов:

1. Анализ условий представимости одномерной модели гемодинамики в одном сосуде в виде системы нелинейных гиперболических уравнений.

2. Постановка граничных условий во внутренних точках сети соответствующих областям соединения сосудов, которая позволяет получить асимптотическое стремление решения к решению в модели с одним сплошным сосудом.

3. Одномерная модель кровотока в глубоких венах.

4. Неотражающие граничные условия в концевых точках терминальных сосудов.

5. Нелинейная точечная динамическая модель кровотока в сердце, учитывающая немгновенное открытие и закрытие аортального, лёгочного и митральных клапанов.

6. Модель кровотока в области здорового микроциркуляторного русла и при опухолевом ангиогенезе.

7. Методика моделирования работы сердечно–сосудистой системы пациента с такими патологиями, как наличие атеросклеротических бляшек, извитость артерий, нарушения нормальной частоты сердечных сокращений, недостаточность клапанов сердца, рост новых капилляров при развитии опухоли.

8. Методика вычислительного предсказательного анализа гемодинамики после сосудистых операций по поводу устранения атеросклероза.

Полученные результаты имеют высокую теоретическую значимость для дальнейшей разработки новых персонализированных моделей кровообращения и практическую междисциплинарную значимость в физиологии и медицине.

В результате теоретических исследований в представленной работе приведено обоснование и получены условия представимости одномерной модели гемодинамики в виде системы нелинейных гиперболических уравнений. Теоретическая значимость новых граничных условий состоит в том, что их

использование обеспечивает асимптотический переход решения в области соединения сосудов к решению в одном сплошном сосуде. Для описания течения крови в глубоких венах предложена и теоретически обоснована новая одномерная модель.

Неотражающие граничные условия представляют практический интерес при моделировании кровотока в урезанных фрагментах сосудистых сетей. Оригинальная модель кровотока в сердце учитывает процессы открытия и закрытия клапанов, что позволяет более точно описать особенности сердечного выброса при патологиях клапанов сердца. Данная модель открывает возможности для интеграции с электрофизиологическими моделями, описывающими распространение потенциала действия по миокарду и сердечный ритм. Использование новой модели сердца позволило устранить немонотонность численного решения, наблюдавшуюся в моделях с мгновенным изменением состояний клапанов.

Практическое использование модели микроциркуляторного кровотока при опухолевом ангиогенезе состоит в возможности создания новых моделей развития опухоли, учитывающих приток питательных веществ и метаболизм, что приведёт к созданию новых эффективных стратегий антиангиогенной терапии онкологических заболеваний. Методика моделирования сердечно–сосудистой системы пациента с патологиями и методика предсказательного вычислительного анализа гемодинамики после сосудистых операций по устранению атеросклероза представляют большой практический интерес с точки зрения использования в клинических центрах сердечно–сосудистой хирургии. Разработанные методики апробированы в научных медицинских исследованиях при комплексном анализе микроциркуляторного кровотока глаза при субклиническом атеросклерозе и артериальной гипертензии и при неинвазив-

ном анализе фракционного резерва кровотока у пациентов с ишемической болезнью сердца. Успешный опыт внедрения полученных математических результатов в клиническую практику будет полезен в дальнейшем для эффективного решения широкого спектра прикладных медицинских задач, что внесёт существенный вклад в социально–экономическое развитие РФ за счёт снижения последствий социально значимых заболеваний, повышения качества жизни и трудоспособности населения.

Список сокращений и условных обозначений

ААТ — Антиангиогенная терапия

БЦА — Брахиоцефальные артерии (общее название артерий, кровоснабжающих голову и шею)

ВК — Виллизиев круг

ВСА — Внутренняя сонная артерия

ВнСА — Внешняя сонная артерия

ЗМА — Задняя мозговая артерия

ЗСА — Задняя соединительная артерия

ИД — Интерстициальное (межклеточное) давление

ИМТ — Индекс массы тела

КА — Коронарные артерии

Компартмент — часть системы (сосуд, группа сосудов, камера сердца и т.п.), описываемая обыкновенными дифференциальными или алгебраическими уравнениями.

КК — Коронарный кровоток

КСВ — Кривая сердченого выброса

ЛЖ — Левый желудочек

ЛКА — Левая коронарная артерия

НСА — Наружная сонная артерия

ОСА — Общая сонная артерия

ПА — Позвоночная артерия

ПЖ — Правый желудочек

ПИ — Патологическая извитость

ПКА — Подключичная артерия

ПКАр — Правая коронарная артерия

ПСА — Передняя соединительная артерия

ПСЖ — Преждевременное сокращение желудочков

СМА — Средняя мозговая артерия

СРПВ — Скорость распространения пульсовой волны

СУИ QT — Синдром удлинённого интервала QT

УО — Ударный объём

ЧСС — Частота сердечных сокращений

Эндотелиальный гликокаликс — гелеподобный деформируемый слой, выстилающий внутреннюю стенку сосуда

ALE — Произвольная лагранжево–эйлерова формулировка уравнений механики сплошной среды

FSI — В данном контексте модель, включающая уравнения, описывающие течение жидкости в упругой трубке и стенки этой трубки.

Список литературы

1. On the energy of a hydroelastic system: blood flow in an artery with a cerebral aneurysm / M. Mamatyukov [и др.] // Journal of applied mechanics and technical physics. — 2019. — т. 60, № 6. — с. 977—988.

2. Математическая модель гемодинамики сердечно-сосудистой системы / М. Абакумов [и др.] // Дифференциальные уравнения. — 1997. — т. 33, № 7. — с. 892—898.

3. Холодов А. Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ // Компьютерные модели и прогресс медицины / под ред. О. Белоцерковский, А. Холодов. — М.:Наука, 2001. — с. 127—163.

4. Борзов А., Мухин С., Соснин Н. Консервативные схемы переноса вещества по системе сосудов, замкнутых через сердце // Дифференциальные уравнения. — 2012. — т. 48, № 7. — с. 935—944.

5. Formaggia L., Quarteroni A., Veneziani A. Cardiovascular mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system. т. 1. — Heidelberg, DE: Springer, 2009.

6. Personalized computational hemodynamics: models, methods, and applications for vascular surgery and antitumor therapy / Y. Vassilevski [и др.]. — Academic Press, 2020.

7. Simakov S. Spatially averaged haemodynamic models for different parts of cardiovascular system // Russian journal of numerical analysis and mathematical modeling. — 2020. — т. 35, № 5. — с. 285—294.

8. Methods of blood flow modelling / N. Bessonov [и др.] // Mathematical modelling of naturnal phenomena. — 2016. — т. 11, № 1. — с. 1—25.

9. Методика математического моделирования сердечно–сосудистой системы / М. Абакумов [и др.] // Математическое моделирование. — 2000. — т. 12, № 2. — с. 106—117.

10. Математическое моделирование квазиодномерной гемодинамики / А. Буничева [и др.] // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2015. — т. 55, № 8. — с. 1381—1392.

11. Simakov S., Gamilov T. Computational study of the cerebral circulation accounting for the patient-specific anatomical features // Smart Innovation, Systems and Technologies: Smart Modelling for Engineering Systems / под ред. I. Petrov [и др.]. — 2019. — т. 133. — с. 309—330.

12. Numerical simulation and experimental validation of blood flow in arteries with structured-tree outflow conditions / M. Olufsen [и др.] // Annals of Biomedical Engineering. — 2000. — т. 28. — с. 1281—1299.

13. Mynard J., Smolich J. One-dimensional haemodynamic modeling and wave dynamics in the entire adult circulation // Annals of Biomedical Engineering. — 2015. — т. 43, № 6. — с. 1443—1460.

14. Guan D., Liang F., Gremaud P. Comparison of the Windkessel model and structured-tree model applied to prescribe outflow boundary conditions for a one-dimensional arterial tree model // Journal of Biomechanics. — 2016. — т. 49, № 9. — с. 1583—1592.

15. Schmidt R., Thews G. Human physiology. т. 2. — 3-е изд. — Moscow: Mir, 2005.

16. Ganong's Review of Medical Physiology / K. Barret [и др.]. — 23-е изд. — The McGraw-Hill, 2010.

17. Avolio A. Multi-branched model of the human arterial system // Medical biological engineering computing. — 1980. — т. 18. — с. 709—718.

18. Reduced modelling of blood flow in the cerebral circulation: Coupling 1-D, 0-D and cerebral auto-regulation models / J. Alastruey [и др.] // International journal for numerical methods in fluids. — 2008. — т. 56, № 8. — с. 1061—1067.

19. An anatomically detailed arterial network model for one-dimensional computational hemodynamics / P. Blanco [и др.] // IEEE Transaction on biomedical engineering. — 2015. — т. 62, № 2. — с. 736—753.

20. Patient-specific anatomical models in human physiology / Y. Vassilevski [и др.] // Russian journal of numerical analysis and mathematical modeling. — 2015. — т. 30, № 3. — с. 185—201.

21. Methods of graph network reconstruction in personalized medicine / A. Danilov [и др.] // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2016. — т. 32, вып. 8.

22. Xiao N., Alastruey-Arimon J., Figueroa C. A systematic comparison between 1D and 3D hemodynamics in compliant arterial models // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2014. — т. 30, № 2. — с. 204—231.

23. Non-invasive fractional flow reserve: A comparison of one–dimensional and three–dimensional mathematical modeling effectiveness / D. Gognieva [и др.] // Cardiovascular therapy and prevention. — 2020. — т. 19, № 2. — с. 2303.

24. Pulse wave propagation in a model human arterial network: Assessment of 1-D visco-elastic simulations against in vitro measurements / J. Alastruey [и др.] // Journal of biomechanics. — 2011. — т. 44, № 12. — с. 2250—2258.

25. A benchmark study of numerical schemes for one–dimensional arterial blood flow modelling / E. Boileau [и др.] // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2015. — т. 31, № 10. — e02732:1—33.

26. Patient=-specific blood flow modelling for medical applications / T. Dobroserdova [и др.] // MATEC Web of Conferences. т. 76. — 2016. — с. 05001.

27. Assessment of cardiovascular function by combining clinical data with a computational model of the cardiovascular system / K. Sughimoto [и др.] // The journal of thoracic and cardiovascular surgery. — 2013. — т. 145, № 5. — с. 1367—1372.

28. Non–invasive coronary CT angiography–derived fractional flow reserve: A benchmark study comparing the diagnostic performance of four different computational methodologies / J. Carson [и др.] // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2019. — т. 35, № 10. — e3235.

29. Noninvasive assessment of the fractional flow reserve with the CT FFRc 1D method: Final results of a pilot study / D. Gognieva [и др.] // Global heart. — 2021. — т. 16, № 1. — с. 837.

30. Multiscale CT-based computational modeling of alveolar gas exchange during artificial lung ventilation, cluster (Biot) and periodic (Cheyne–Stokes) breathings and bronchial asthma attack / A. Golov [и др.] // Computation. — 2017. — т. 5, № 1. — с. 11.

31. Мозохина А., Мухин С. О квазиодномерном течении жидкости с анизотропной вязкостью в сокращающемся сосуде // Дифференциальные уравнения. — 2018. — т. 54, № 7. — с. 956—962.

32. Graph theory for modeling and analysis of the human lymphatic system / R. Savinkov [и др.] // Mathematics. — 2020. — т. 8, вып. 12. — с. 1—18.

33. Mozokhina A., Savinkov R. Mathematical modelling of the structure and function of the lymphatic system // Mathematics. — 2020. — т. 8, № 9. — с. 1467.

34. Холодов Я. Разработка сетевых вычислительных моделей для исследования нелинейных волновых процессов на графах // Компьютерные исследования и моделирование. — 2019. — т. 11, № 5. — с. 777—814.

35. Poroshina A., Vedeneev V. Existence and uniqueness of steady state of elastic tubes conveying power law fluid // Russian journal of biomechanics. — 2018. — т. 22, вып. 2. — с. 169—193.

36. The Mechanics of the Circulation / C. Caro [и др.]. — 2-е изд. — Cambridge University Press, 2012.

37. Patient specific haemodynamic modeling after occlusion treatment in leg / T. Gamilov [и др.] // Mathematical modelling of natural phenomena. — 2014. — т. 9, № 6. — с. 85—97.

38. Personalized anatomical meshing of human body with applications / Y. Vassilevski [и др.] // Modeling the heart and the circulatory system / под ред. A. Quarteroni. — Springer, 2015. — с. 221—236.

39. Исследование влияния гравитационных перегрузок на параметры кровотока в сосудах большого круга кровообращения / А. Буничева [и

др.] // Математическое моделирование. — 2013. — т. 5, № 1. — с. 81—91.

40. Computational modelling of 1D blood flow with variable mechanical properties and its application to the simulation of wave propagation in the human arterial system / S. Sherwin [и др.] // International Journal for Numerical Nethods in Fluids. — 2003. — т. 43. — с. 673—700.

41. Vosse F. van de, Stergiopulos N. Pulse Wave Propagation in the Arterial Tree // Annual Review of Fluid Mechanics. — 2011. — т. 43. — с. 467—499.

42. Shi Y., Lawford P., Hose R. Review of Zero-D and 1-D Models of Blood Flow in the Cardiovascular System // BioMedical Engineering Online. — 2011. — т. 10, № 33.

43. Secomb T. Hemodynamics // Comprehensive Physiology. — 2016. — т. 6, № 2. — с. 975—1003.

44. Мухин С. Математическое моделирование гемодинамики : dissertation / Мухин С.И. — МГУ, 2008. — URL: https://viewer.rusneb.ru/ru/rsl01003450385 ; доктор физико-математических наук.

45. Соснин Н. Линейный анализ распространения пульсовых волн в сердечно-сосудистой системе : dissertation / Соснин Н.В. — МГУ, 2008. — URL: https://viewer.rusneb.ru/ru/rsl01003446117 ; доктор физико-математических наук.

46. Холодов Я. Разработка сетевых вычислительных моделей для исследования нелинейных волновых процессов на графах : dissertation / Холодов Я.А. — Университет Иннополис, 2021. — доктор физико-математических наук.

47. Роль эндотелиального гликокаликса в механогенной регуляции тонуса артериальных сосудов / И. Гончар [и др.] // Труды МФТИ. — 2017. — т. 9. — с. 101—108.

48. Virtual fractional flow reserve assessment in patient–specific coronary networks by 1D hemodynamic model / T. Gamilov [и др.] // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. — 2015. — т. 30, № 5. — с. 269—276.

49. Gamilov T., Liang F., Simakov S. Mathematical modeling of the coronary circulation during cardiac pacing and tachycardia // Lobachevskii journal of mathematics. — 2019. — т. 40, № 4. — с. 448—458.

50. Computational analysis of coronary blood flow: the role of asynchronous pacing and arrhythmias / T. Gamilov [и др.] // Mathematics. — 2020. — т. 8, № 8. — с. 1205.

51. Simakov S., Gamilov T., Soe Y. Computational study of blood flow in lower extremities under intense physical load // Russian journal of numerical analysis and mathematical modeling. — 2013. — т. 28, № 5. — с. 485—503.

52. Gravity force is not a sole explanation of reflux flow in incompetent great saphenous vein / R. Tauraginskii [и др.] // Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders. — 2019.

53. The immediate effect of physical activity on ultrasound-derived venous reflux parameters / R. Tauraginskii [и др.] // Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders. — 2020. — т. 8, № 4. — с. 640—645.

54. Reflux volume is determined by ejected blood volume from the calf venous reservoir / R. Tauraginskii [и др.] // Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders. — 2020. — т. 8, № 6. — с. 1090—1096.

55. Venous reflux in the great saphenous vein is driven by a suction force provided by the calf muscle pump in the compression–decompression maneuver / R. Tauraginskii [и др.] // Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders. — 2021. — т. 9, № 5. — с. 1282—1290.

56. Математическое моделирование гемодинамики сердечно-сосудистой системы с учетом влияния нейрорегуляции / В. Кошелев [и др.] // Математическое моделирования. — 2007. — т. 19, № 3. — с. 15—28.

57. Kim C., Kris C., Kwak D. Numerical models of human circulatory system under altered gravity: brain circulation // AIAA 42nd Aerospace Sciences Meeting and Exhibit. — 2004. — с. 1092.

58. Crepeau E., Sorine M. A reduced model of pulsatile flow in an arterial compartment // Chaos solitons and fractals. — 2007. — т. 34, № 2. — с. 594—605.

59. Korakianitis T., Shi Y. Numerical simulation of cardiovascular dynamics with healthy and diseased heart valves // Journal of biomechanics. — 2006. — т. 39, № 11. — с. 1964—1982.

60. Quarteroni A., Rozza G. Reduced order methods for modeling and computational reduction. — Springer International Publishing, 2014.

61. Differential properties of Van der Pol — Duffing mathematical model of cerebrovascular haemodynamics based on clinical measurements / D. Parshin [и др.] // Journal of physics: conference series. — 2016. — т. 722, № 1. — 012030:1—7.

62. Kholodov A., Evdokimov A., Simakov S. Numerical Simulation of Peripheral Circulation and Substance Transfer with 2D Models // Mathematical biology: recent trends. — Anshan, 2006. — с. 22—29.

63. Чащин А. Комплексные методы и аппаратно-программные средства для исследований гемодинамических процессов в сосудистой системе организма : dissertation / Чащин А.В. — Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет "ЛЭТИ"им. В.И. Ульянова (Ленина), 2014. — URL: https://etu.ru/assets/files/nauka/dissertacii/2014/Chashhin-A-V-Avtoreferat.pdf ; доктор технических наук.

64. Караваев А. математическое моделирование механизмов функционирования и синхронизация элементов системы кровообращения : dissertation / Караваев А.С. — Саратовский государственный университет, 2019. — доктор физико-математических наук.

65. Телышев Д. Методы и аппаратно-программные средства интеграции мехатронных систем искусственного кровообращения с тканями сердца : dissertation / Телышев Д.В. — Национальный исследовательский университет МИЭТ, 2020. — URL: https://miet.ru/dis/131229 ; доктор технических наук.

66. Кубасова Н., Цатурян А. Молеклярный механизм работы актин–миозинового мотора в мышце // Успехи биологической химии. — 2011. — т. 51. — с. 233—282.

67. Syomin F., Osepyan A., Tsaturyan A. Computationally efficient model of myocardial electromechanics for multiscale simulations // PLoS ONE. — 2021. — т. 16. — e0255027.

68. Liang F., Liu H. A closed-loop lumped parameter computational model for human cardiovascular system // JSME International journal series C. — 2005. — т. 48, № 4. — с. 484—493.

69. Liang F., Liu H. Simulation of hemodynamic responses to the valsalva maneuver: an integrative computational model of the cardiovascular system and the autonomic nervous system // Journal of physiological sciences. — 2006. — т. 56, № 1. — с. 45—65.

70. Симаков С., Холодов А. Численное исследование содержания кислорода в крови человека при низкочастотных воздействиях // Математическое моделирование. — 2008. — т. 20, № 4. — с. 87—102.

71. Multi-scale modeling of the human cardiovascular system with applications to aortic valvular and arterial stenosis / F. Liang [и др.] // Medical and biological engineering and computing. — 2009. — т. 47. — с. 743—755.

72. Biomechanical characterization of ventricular–arterial coupling during aging: A multi-scale model study / F. Liang [и др.] // Journal of biomechanics. — 2009. — т. 42, № 6. — с. 692—704.

73. Борзов А., Мухин С., Соснин Н. Консервативные схемы переноса вещества по системе сосудов, замкнутых через сердце // Дифференциальные уравнения. — 2012. — т. 48, № 7. — с. 919—928.

74. An integrated mathematical model of the cardiovascular and respiratory systems / P. Trenhago [и др.] // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2016. — т. 32, № 1. — e02736.

75. A regulated multiscale closed–loop cardiovascular model, with applications to hemorrhage and hypertension / D. Canuto [и др.] // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2018. — т. 34, № 6. — e2975:1—25.

76. Shim E., Sah J., Youn C. Mathematical modeling of cardiovascular system dynamics using a lumped parameter method // Japanease journal of physiology. — 2004. — т. 54. — с. 545—553.

77. Capoccia M. Development and characterization of the arterial Windkessel and its role during left ventricular assist device // Artificial organs. — 2015. — т. 39, № 8. — E138—E153.

78. Симаков С. Современные методы математического моделирования кровотока с помощью осредненных моделей // Компьютерные исследования и моделирование. — 2018. — т. 10, № 5. — с. 581—604.

79. Suga H. Theoretical analysis of a left–ventricular pumping model based on the systolic time–varying pressure–volume relationship // IEEE Transactions on biomedical engineering. — 1971. — т. 18, № 1. — с. 47—55.

80. Suga H. Cardiac energetics: from E_{MAX} to pressure–volume area // Clinical and experimental pharmacology and physiology. — 2003. — т. 30. — с. 580—585.

81. Dynamic left ventricular elastance: a model for integrating cardiac muscle contraction into ventricular pressure-volume relationship / K. Campbell [и др.] // Journal of applied physiology. — 2008. — т. 104, № 4. — с. 958—975.

82. Walley K. Left ventricular function: time–varying elastance and left ventricular aortic coupling // Critical care. — 2016. — т. 20, № 270. — с. 1—11.

83. Zacek M., Krause E. Numerical simulation of the blood flow in the human cardiovascular system // Journal of biomechanics. — 1996. — т. 29. — с. 13—20.

84. Werner J., Bohringer D., Hexamer M. Simulation and prediction of cardiotherapeutical phenomena from a pulsatile model coupled to the Guyton circulation model // IEEE Transaction on biomedical engineering. — 2002. — т. 49. — с. 430—439.

85. Diaz-Zuccarini V., LeFevre J. An energetically coherent lumped parameter model of the left ventricle specially developed for educational purposes // Computers in biology and medicine. — 2007. — т. 37. — с. 774—784.

86. Mathematical modelling of the dependence of the performance of the left ventrical of the heart on preload and afterload / F. Syomin [и др.] // Biophysics. — 2015. — т. 60, № 6. — с. 983—987.

87. Syomin F., Tsaturyan A. A simple model of cardiac muscle for multiscale simulation: Passive mechanics, crossbridge kinetics and calcium regulation // Journal of theoretical biology. — 2017. — т. 420, № 7. — с. 105—116.

88. Korakianitis T., Shi Y. A concentrated parameter model for the human cardiovascular system including heart valve dynamics and atrioventricular interaction // Medical engineering and physics. — 2006. — т. 28. — с. 613—628.

89. Pries A., Secomb T., Gaehtgens P. Structure and hemodynamics of microvascular networks: heterogeneity and correlations // American Journal of Physiology. — 1995. — т. 269. — H1713—H1722.

90. A bioimage / S. Stamatelos [и др.] // Microvascular research. — 2014. — т. 91. — с. 8—21.

91. Kopylova V., Boronovskiy S., Nartsissov Y. Application of fractal analysis to evaluate rat brain arterial system // Biophysics. — 2020. — т. 3, № 65. — с. 495—504.

92. Kopylova V., Boronovskiy S., Nartsissov Y. Multiparametric topological analysis of reconstructed rat brain arterial system // Physical Biology. — 2019. — т. 5, № 16. — с. 056002.

93. Kopylova V. S., Boronovskiy S. E., Nartsissov Y. R. Fundamental constraints of vessels network architecture properties revealed by reconstruction of a rat brain vasculature // Mathematical Biosciences. — 2019. — 315. — с. 108237.

94. Murray C. The Physiological Principle of Minimum Work: I. The Vascular System and the Cost of Blood Volume // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. — 1926. — т. 12, № 3. — с. 207—214.

95. Murray C. On the Fractality of the Biological Tree-like Structures // Discrete Dynamics in Nature and Society. — 1999. — т. 3. — с. 297—306.

96. Gabrys E., Rybaczuk M., Kedzia A. Blood flow simulation through fractal models of circulatory system // Chaos, Solitons and Fractals. — 2006. — т. 27. — с. 1—7.

97. Pozrikidis C. Numerical Simulation of Blood Flow Through Microvascular Capillary Networks // Bulletin of Mathematical Biology. — 2009. — т. 71. — с. 1520—1541.

98. Welter M., Rieger H. Physical determinants of vascular network remodeling during tumor growth // The European Physical Journal E. — 2010. — т. 33, вып. 2. — с. 149—163.

99. Takahashi T. Microcirculation in Fractal Branching Networks. — Springer Japan, 2014.

100. Mathematical modeling of blood flow alteration in microcirculatory network due to angiogenesis / N. Gorodnova [и др.] // Lobachevskii journal of mathematics. — 2016. — т. 37, № 5. — с. 541—549.

101. Pries A., Secomb T. Microcirculatory Network Structures and Models // Annals of biomedical engineering. — 2000. — т. 28. — с. 916—921.

102. Pries A., Secomb T. Modeling structural adaptation of microcirculation // Microcirculation. — 2008. — т. 15, вып. 8. — с. 753—764.

103. Secomb T., Dewhirst M., Pries A. Structural Adaptation of Normal and Tumour Vascular Networks // Basic Clinical Pharmacology Toxicology. — 2011. — т. 110. — с. 63—69.

104. Hu D., Cai D., Rangan A. Blood Vessel Adaptation with Fluctuations in Capillary Flow Distribution // PLOS One. — 2012. — т. 7, вып. 9. — e45444.

105. Pries A., Secomb T. Making Microvascular Networks Work: Angiogenesis, Remodeling, and Pruning // Physiology. — 2014. — т. 29. — с. 446—455.

106. Matter transport simulations using 2D model of peripheral circulation coupled with the model of large vessels / A. Kholodov [и др.] // Proceedings of II International conference on computational bioengineering. — IST Press, 2005. — с. 479—490.

107. A multi-scale model of the coronary circulation applied to investigate transmural myocardial flow / X. Ge [и др.] // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2018. — т. 34, вып. 10. — e3123.

108. Multiscale modelling of blood flow in cerebral microcirculation: Details at capillary scale control accuracy at the level of the cortex / M. Peyrounette [и др.] // PLOS One. — 2018. — т. 13, вып. 1. — e0189474.

109. Theoretical models for coronary vascular biomechanics: progress challenges / S. Waters [и др.] // Progress in biophysics and molecular biology. — 2011. — т. 104. — с. 49—76.

110. A coupled discrete/continuum model for describing cancer–therapeutic transport in the lung / E. Erbertseder [и др.] // PLOS One. — 2012. — т. 7, вып. 1. — e31966.

111. Red blood cells: change in shape in capillaries / M. Guest [и др.] // Science. — 1963. — т. 142, № 3597. — с. 1319—1321.

112. Kamm R. Cellular fluid mechanics // Annual Review of Fluid Mechanics. — 2002. — т. 34, № 1. — с. 211—232.

113. Secomb T. Blood flow in the microcirculation // Annual review of fluid mechanics. — 2017. — т. 49. — с. 443—461.

114. Barnard A., Lopez L., Hellmus J. Basic theory of blood flow in capillaries // Microvascular Research. — 1968. — т. 1. — с. 23—34.

115. Lin K., Lopez L., Hellmus J. Blood flow in capillaries // Microvascular Research. — 1973. — т. 5. — с. 7—19.

116. Dzwinel W., Boryczko K., Yuen D. A discrete–particle model of blood dynamics in capillary vessels // Journal of colloid and interface science. — 2003. — т. 258, № 1. — с. 163—173.

117. Tsubota K., Wada S., Yamaguchi T. Particle method for computer simulation of red blood cell motion in blood flow // Computer methods and programs in biomedicine. — 2006. — т. 83, № 2. — с. 139—146.

118. Secomb T., Styp-Rekowska B., Pries A. Two–dimensional simulation of red blood cell deformation and lateral migration in microvessels // Annals of biomedical engineering. — 2007. — т. 35, № 5. — с. 755—765.

119. Wang T., Xing Z. Characterization of blood flow in capillaries by numerical simulation // Journal of modern physics. — 2010. — т. 1. — с. 349—356.

120. Tsubota K., Wada S., Liu H. Elastic behavior of a red blood cell with the membrane's nonuniform natural state: equilibrium shape, motion transition under shear flow, and elongation during tank–treading motion // Biomechanics and modeling in mechanobiology. — 2014. — т. 13, № 4. — с. 735—746.

121. Vahidkhah K., Balogh P., Bagchi P. Flow of red blood cells in stenosed microvessels // Scientific reports. — 2016. — т. 6, № 28194. — DOI: 10.1038/srep28194.

122. Blood flow in microvascular networks. Experiments and simulation. / A. Pries [и др.] // Circulation Research. — 1990. — т. 67. — с. 826—834.

123. Pries A., Secomb T. Making microvascular networks work: angiogenesis, remodeling, and pruning // Physiology. — 2014. — т. 29. — с. 446—455.

124. Pries A., Neuhaus D., Gaehtgens P. Blood viscosity in tube flow: dependence on diameter and hematocrit // American Journal of Physiology. — 1992. — т. 263. — H1770—H1778.

125. Pries A., Secomb T. Microvascular blood viscosity in vivo and the endothelial surface layer // American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology. — 2005. — т. 289. — H2657—H2664.

126. Resistance to blood flow in microvessels in vivo / A. Pries [и др.] // Circulation Research. — 1994. — т. 75. — с. 904—915.

127. Estimation of Blood Flow Rates in Large Microvascular Networks / B. Fry [и др.] // Microcirculation. — 2012. — т. 19, № 6. — с. 530—538.

128. Аджемян Н. Комплексное исследование микроциркуляции глаза при субклиническом атеросклерозе и артериальной гипертензии : dissertation / Аджемян Н.А. — ФГБУ МНИИ ГБ им. Гельмгольца Минздрава России, 2017. — кандидат медицинских наук.

129. Гогниева Д. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели у пациентов с ИБС : dissertation / Гогниева Д.Г. — Сеченовский университет, 2021. — кандадит медицинских наук.

130. Симаков С. Новые граничные условия для одномерных сетевых моделей гемодинамики // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2021. — т. 61, № 12. — с. 2109—2124.

131. Simakov S. Lumped parameter heart model with valve dynamics // Russian journal of numerical analysis and mathematical modeling. — 2019. — т. 34, № 5. — с. 289—300.

132. Dobroserdova T., Olshanskii M., Simakov S. Multiscale coupling of compliant and rigid walls blood flow models // International journal for numerical methods in fluids. — 2016. — т. 82, № 12. — с. 799—817.

133. Василевский Ю., Саламатова В., Симаков С. Об эластичности сосудов в одномерных моделях гемодинамики // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2015. — т. 55, № 9. — с. 1599—1610.

134. Mathematical modelling of atherosclerosis / N. El Khatib [и др.] // Mathematical modelling of natural phenomena. — 2019. — т. 14, № 6. — с. 201950.

135. Numerical issues of modelling blood flow in networks of vessels with pathologies / Y. Vassilevskii [и др.] // Russian journal of numerical analysis and mathematical modeling. — 2011. — т. 26, № 6. — с. 605—622.

136. Blood flow simulation in atherosclerotic vascular network using fiber–spring representation of diseased wall / Y. Vassilevski [и др.] // Mathematical modelling of natural phenomena. — 2011. — т. 6, № 5. — с. 333—349.

137. Vessel wall models for simulation of atherosclerotic vascular networks / Y. Vassilevskii [и др.] // Mathematical modelling of natural phenomena. — 2011. — т. 6, № 7. — с. 82—99.

138. Analysis of the impact of left ventricular assist devices on the systemic circulation / S. Simakov [и др.] // Russian journal of numerical analysis and mathematical modeling. — 2020. — т. 35, № 5. — с. 295—314.

139. Analysis of operating modes for left ventricle assist devices via integrated models of blood circulation / S. Simakov [и др.] // Mathematics. — 2020. — т. 8, № 8. — с. 1331.

140. Impact of arrhythmia on myocardial perfusion: a computational model–-based study / X. Ge [и др.] // Mathematics. — 2021. — т. 9, № 17. — с. 2128.

141. Numerical evaluation of the effectiveness of coronary revascularization / S. Simakov [и др.] // Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling. — 2021. — т. 36, № 5. — с. 303—312.

142. Computational analysis of haemodynamic indices in synthetic atherosclerotic coronary netwroks / S. Simakov [и др.] // Mathematics. — 2021. — т. 9, № 18. — с. 2221.

143. Comparison of algorithms for estimating blood flow velocities in cerebral arteries based on the transport information of contrast agent: An in silico study / Q. Wu [и др.] // Computers in biology and medicine. — 2021. — с. 105040. — DOI: 10.1016/j.compbiomed.2021.105040.

144. Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR) with respect to their sensitivities to cardiovascular factors: A computational model–based study / X. Ge [и др.] // Journal of interventional cardiology. — 2020. — т. 2020. — с. 4094121.

145. Model–based analysis of the sensitivities and diagnostic implications of FFR and CFR under various pathological conditions / X. Ge [и др.] // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2019. — т. 37, вып. 11. — e3257.

146. Evaluation of hemodynamic significance of stenosis in multiple involvement of the coronary vessels by mathematical simulation / S. Simakov [и др.] // Bulletin of experimental biology and medicine. — 2016. — т. 162, № 1. — с. 111—114.

147. Two–scale hemodynamic modelling for patients with Fontan circulation / T. Dobroserdova [и др.] // Russian journal of numerical analysis and mathematical modeling. — 2021. — т. 36, № 5. — с. 267—278.

148. Неинвазивная оценка фракционного резерва коронарного кровотока при помощи одномерной математической модели. промежуточные результаты пилотного исследования / Д. Гогниева [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2019. — т. 24, № 3. — с. 60—68.

149. Noninvasive assessment of fractional flow reserve using mathematical modeling of coronary flow / D. Gognieva [и др.] // Kardiologia. — 2018. — т. 58, № 12. — с. 85—92.

150. Математическая модель прогнозирования кровотока в экстракраниальных отделах брахиоцефальных артерий на предоперационном этапе каротидной эндартерэктомии / Д. Буренчев [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2017. — 4. — с. 88—92.

151. Бессимптомный атеросклероз брахиоцефальных артерий — современные подходы к диагностике и лечению / Ф. Копылов [и др.] // Терапевтический архив. — 2017. — т. 89, № 4. — с. 95—100.

152. Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий / Ф. Копылов [и др.] // Терапевтический архив. — 2015. — т. 87, № 9. — с. 106—113.

153. Golov A., Simakov S. Personalized computational evaluation of physical endurance in a treadmill test with increasing load // Lobachevskii journal of mathematics. — 2020. — т. 41, № 12. — с. 2648—2663.

154. Голов А., Симаков С. Математическая модель регуляции легочной вентиляции при гипоксии и гиперкапнии // Компьютерные исследования и моделирование. — 2017. — т. 9, № 2. — с. 297—310.

155. Многомасштабное моделирование роста, прогрессии и терапии ангиогенной опухоли / М. Кузнецов [и др.] // Биофизика. — 2016. — т. 61, № 5. — с. 1029—1039.

156. Blood flow from competent tributaries is likely contributor to distally increasing reflux volume in incompetent great saphenous vein / R. Tauraginskii

[и др.] // Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders. — 2021. — ISSN 2213-333X.

157. Vassilevski Y., Simakov S., Kapranov S. A multi–model approach to intravenous filter optimization // Numerical methods in biomedical engineering. — 2010. — т. 26, № 7. — с. 915—925.

158. Simakov S., Gamilov T. Computational study of the effect of blood viscosity to the coronary blood flow by 1D haemodynamics approach // Smart Innovation, Systems and Technologies: Smart Modelling for Engineering Systems. т. 214 / под ред. M. Favorskaya [и др.]. — Springer Nature Singapore Pte Ltd., 2021. — с. 1—12.

159. Gamilov T., Simakov S. Blood flow under mechanical stimulations // Proceedings of the 12th International Symposium on Computer Science in Sport (IACSS 2019). 1028 AISC / под ред. M. Lames [и др.]. — Springer, 2020. — с. 143—150. — (Advances in Intelligent Systems and Computing). — ISBN 978-303035047-5. — DOI: 10.1007/978-3-030-35048-2_17.

160. Simakov S., Gamilov T. Computational study of the cerebral circulation accounting for the patient-specific anatomical features // Smart Innovation, Systems and Technologies: Smart Modelling for Engineering Systems. т. 133 / под ред. I. Petrov [и др.]. — 2019. — с. 309—330.

161. Gamilov T., Kopylov P., Simakov S. Computational simulations of fractional flow reserve variability // Numerical mathematics and advanced applications — ENUMATH 2015, Lecture notes in computational scienceand engineering. т. 112 / под ред. B. Karas"ozen. — 2016. — с. 499—508.

162. Холодов А., Симаков С. Численный анализ воздействия акустических возмущений на функцию легких и гемодинамику малого круга крово-

обращения // Медицина в зеркале информатики / под ред. О. Белоцерковский, А. Холодов. — М.:Наука, 2008. — с. 124—144.

163. Симаков С., Холодов А., Евдокимов А. Методы расчета глобального кровотока в организме человека с использованием гетерогенных вычислительных моделей // Медицина в зеркале информатики / под ред. О. Белоцерковский, А. Холодов. — М.:Наука, 2008. — с. 145—170.

164. Gamilov T., Alastruey J., Simakov S. Linear optimization algorithm for 1D hemodynamics parameter estimation // Proceedings of the 6th European Conference on Computational Mechanics: Solids, Structures and Coupled Problems, ECCM 2018 and 7th European Conference on Computational Fluid Dynamics, ECFD 2018. — CIMNE, 2020. — с. 1845—1850. — ISBN 978-849473116-7.

165. Sensitivity of coronary flow reserve to cardiovascular parameters: A computational model–based study / X. Ge [и др.] // 2018 IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences, IECBES 2018 - Proceedings. — 2019. — с. 32—35.

166. Model–based study on the hemodynamic effects of graduated compression stockings in supine and standing positions / T. Wang [и др.] // 2018 IEEE EMBS Conference on Biomedical Engineering and Sciences, IECBES 2018 - Proceedings. — 2019. — с. 27—31.

167. Karlov V., Simakov S. An algorithm for visualization of patient-specific CT-based vascular data for the model of 1D hemodynamics // CEUR Workshop Proceedings. т. 2475. — 2019. — с. 52—61.

168. Gamilov T., Pryamonosov R., Simakov S. Modeling of patient-specific cases of atherosclerosis in carotid arteries // Proceedings of the VII European

Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering, ECCOMAS Congress 2016, Crete, Greece, 5–10 June. т. 1 / под ред. M. Papadrakakis [и др.]. — 2016. — с. 81—89.

169. The model of global blood circulation and applications / T. Dobroserdova [и др.] // IFMBE Proceedings. т. 45. — 2015. — с. 403—406.

170. Canić S., Kim E. Mathematical analysis of the quasilinear effects in a hyperbolic model blood ow through compliant axi-symmetric vessels // Mathematical methods in the applied sciences. — 2003. — т. 26. — с. 1161—1186.

171. Müller L., Toro E. A global multiscale mathematical model for the human circulation with emphasis on the venous system // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. — 2014. — т. 30, № 7. — с. 681—725.

172. Toro E., A. S. Simplified blood flow model with discontinuous vessel properties: Analysis and exact solutions // Modeling, simulation and applications. — 2012. — т. 5. — с. 19—39.

173. A theory of fluid flow in compliant tubes / A. Barnard [и др.] // Biophysical journal. — 1966. — т. 6, № 6. — с. 717—724.

174. Amadori D., Ferrari S., Formaggia L. Derivation and analysis of a fluid-dynamical model in thin and long elastic vessels // Biophysical journal. — 2007. — т. 2, № 1. — с. 99—125.

175. Formaggia L., Quarteroni A., Veneziani A. Cardiovascular Mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system. т. 1. — Springer Science, Business Media, 2010.

176. Григорян С., Саакян Ю., Цатурян А. О механизме генерации звуков Короткова // Доклады Академии Наук СССР. — 1980. — т. 251. — с. 570—574.

177. Mynard J., Nithiarasu P. A 1D arterial blood flow model incorporating ventricular pressure, aortic valve and regional voronary flow using the locally conservative Galerkin (LCG) method // Communications in numerical methods in engineering. — 2008. — т. 24, № 5. — с. 367—417.

178. The mechanics of the circulation / C. Karo [и др.]. — Oxford University Press, 1978.

179. Milisic V., Quarteroni A. Analysis of lumped parameter models for blood flow simulations and their relation with 1D models // ESAIM: Mathematical modelling and numerical analysis. — 2004. — т. 38, № 4. — с. 613—632.

180. Walley K. Left ventricular function: time–varying elastance and left ventricular aortic coupling // Critical care. — 2016. — т. 20, № 270. — с. 1—11.

181. A comprehensive model for right—left heart interaction under the influence of pericardium and baroreflex / Y. Sun [и др.] // American Journal of Physiology. — 1997. — т. 272. — H1499—H1515.

182. Shroff S., Janicki J., Weber K. Evidence and quantitation of left ventricular systolic resistance // American journal of physiology–heart and circulatory physiology. — 1985. — т. 249, № 2. — H358—H370.

183. Borzov A., Mukhin S., Sosnin N. Conservative algorithm of substance transport over a closed graph of cardiovascular system // Russian journal of numerical analysis and mathematical modelling. — 2012. — т. 27, № 5. — с. 413—429.

184. Popel A., Johnson P. Microcirculation and hemorheology // Annual review of fluid mechanics. — 2005. — т. 37. — с. 43—69.

185. Методика математического моделирования сердечно–сосудистой системы / М. Абакумов [и др.] // Математическое моделирование. — 2000. — т. 12, № 2. — с. 106—117.

186. Numerical modeling of 1D arterial networks coupled with a lumped parameters sescription of the heart / L. Formaggia [и др.] // Computer methods in biomechanics and biomedical engineering. — 2006. — т. 9, № 5. — с. 273—288.

187. HeMoLab — Hemodynamics Modelling Laboratory: An application for modelling the human cardiovascular system / I. Larrabidea [и др.] // Computers in biology and medicine. — 2012. — т. 42. — с. 993—1004.

188. Cousins W., Gremaud P., Tartakovsky D. A new physiological boundary condition for hemodynamics // SIAM Journal on Applied Mathematics. — 2013. — т. 73, № 3. — с. 1203—1223.

189. Lumped parameter outflow models for 1-D blood flow simulations: effect on pulse waves and parameter estimation / J. Alastruey [и др.] // Communications in computational physics. — 2008. — т. 4, № 2. — с. 317—336.

190. Formaggia L., Lamponi D., Quarteroni A. One–dimensional Models for Blood Flow in Arteries // Journal of engineering mathematics. — 2003. — т. 47. — с. 251—276.

191. One-dimensional modelling of a vascular network in space-time variables / S. Sherwin [и др.] // Journal of engineering mathematics. — 2003. — т. 47. — с. 217—250.

192. Holzapfel G., Gasser T., Ogden R. A new constitutive framework for arterial wall mechanics and a comparative study of material models // Journal of Elasticity. The Physical and Mathematical Science of Solids. — 2000. — т. 61, № 1—3. — с. 1—48.

193. Rhodin J. Architecture of the vessel wall // The Handbook of Physiology, The Cardiovascular System. т. 2. — Bethesda, Maryland, 1980. — с. 1—31.

194. Holzapfel G., Gasser T., Ogden R. A New Constitutive Framework for Arterial Wall Mechanics and a Comparative Study of Material Models // Journal of elasticity. — 2000. — т. 61. — с. 1—48.

195. Mori Y., Peskin C. A universal programmable fiber architecture for the representation of a general incompressible linearly elastic material as a fiber–reinforced fluid // Advances in applied mathematics. — 2009. — т. 43, № 1. — с. 75—100.

196. Vito R., Dixon S. Blood vessel constitutive models-1995-2002 // Annual review of biomedical engineering. — 2003. — т. 5, № 1. — с. 413—439.

197. Holzapfel G. Biomechanics of soft tissue // The Handbook of Materials Behavior Models. т. 3. — Boston: Academic Press, 2001. — с. 1049—1063.

198. Roach M. The reason for the shape of the distensibility curves of arteries // Canadian Journal of Biochemistry and Physiology. — 1957. — т. 35. — с. 681—690.

199. Holzapfel G., Ogden R. Constitutive modelling of arteries // Proceedings of the Royal Society of London. Series A. — 2010. — т. 466, № 2118. — с. 1551—1597.

200. Kalita P., Schaefer R. Mechanical models of artery walls // Archives of Computational Methods in Engineering. — 2008. — т. 15, № 1. — с. 1—36.

201. Microstructural constitutive model of active coronary media / H. Chen [и др.] // Biomaterials. — 2013. — т. 34, № 31. — с. 7575—7583.

202. Constitutive modeling of coronary arterial media — comparison of three model classes / Y. Hollander [и др.] // Journal of Biomechanical Engineering. — 2011. — т. 133, № 6. — с. 061008.

203. Sokolis D. Experimental investigation and constitutive modeling of the 3D histomechanical properties of vein tissue // Biomechanics and Modeling in Mechanobiology. — 2013. — т. 12, № 3. — с. 431—451.

204. Ghuong C., Fung Y. Three–dimensional stress distribution in arteries // Journal of Biomechanical Engineering. — 1983. — т. 105, № 3. — с. 268—274.

205. Gasser T., Ogden R., Holzapfel G. Hyperelastic modelling of arterial layers with distributed collagen fibre orientations // Journal of the Royal Society Interface. — 2006. — т. 3, № 6. — с. 15—35.

206. Effect of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans / R. Armentano [и др.] // Hypertension. — 1995. — т. 26. — с. 48—54.

207. Mechanical and histologic changes in canine vein grafts / P. Dobrin [и др.] // Journal of surgical research. — 1988. — т. 44, № 3. — с. 259—265.

208. Dobrin P. Mechanics of normal and diseased blood vessels // Annals of vascular surgery. — 1988. — т. 2, № 3. — с. 283—294.

209. Pedley T., Luo X. Modelling Flow and Oscillations in Collapsible Tubes // Theoretical and Computational Fluid Dynamics. — 1998. — т. 10. — с. 277—294.

210. A subject–specific framework to inform musculoskeletal modeling: outcomes from the IUPS physiome project / J. Fernandez [и др.] // Patient-Specific Computational Modeling. — Springer, 2012. — с. 39—60.

211. Static and dynamic changes in carotid artery diameter in humans during and after strenuous exercise / P. Studinger [и др.] // The Journal of Physiology. — 2003. — т. 550. — с. 575—583.

212. Effect of hypertension on viscoelasticity of carotid and femoral arteries in humans / R. Armentano [и др.] // Hypertension. — 1995. — т. 26, № 1. — с. 48—54.

213. General tube law for collapsible thin and thickwall tubes / P. Kozlovsky [и др.] // Journal of biomechanics. — 2014. — т. 47, вып. 10. — с. 2378—2384.

214. Nahar S., Dubeya B., Windhab E. Influence of flowing fluid property through an elastic tube on various deformations along the tube length // AIP Physics of fluids. — 2019. — т. 31. — с. 101905.

215. Blanco P., Feij'oo R. A 3D-1D-0D Computational Model for the Entire Cardiovascular System // Computational Mechanics / под ред. E. Dvorking, M. Goldschmit, M. Storti. — 2010. — т. XXIX. — с. 5887—5911.

216. Numerical Simulation of Enhanced External Counterpulsation / E. Ozawa [и др.] // Annals of biomedical engineering. — 2001. — т. 29. — с. 284—297.

217. Avery R., Tidrick G. Elliptical vacuum chamber stress and deflections // IEEE Transactions on nuclear science. — 1969. — т. 16, № 3. — с. 952—953.

218. Baskurt A., Meiselman H. Blood rheology and hemodynamics // Seminars in thrombosis and hemostasis. — 2003. — т. 29, № 5. — с. 435—450.

219. Merrill E. Rheology of Blood // Physiological Reviews. — 1969. — т. 49, № 4. — с. 863—888.

220. Bodn'ar T., Sequeira A., Prosi M. On the shear-thinning and viscoelastic effects of blood flow under various flow rates // Applied Mathematics and Computation. — 2011. — т. 217, № 11. — с. 5055—5067.

221. Non–Newtonian blood flow in human right coronary arteries: transient simulations / B. Johnston [и др.] // Journal of Biomechanics. — 2006. — т. 39, № 6. — с. 1116—1128.

222. On the coupling of 3D and 1D Navier–Stokes equations for flow problems in compliant vessels / L. Formaggia [и др.] // Computer methods in applied mechanics and engineering. — 2001. — т. 191, № 6/7. — с. 561—582.

223. Sazonov I., Nithiarasu P. A novel, FFT–based one–dimensional blood fow solution method for arterial network // Biomechanics and modeling in mechanobiology. — 2019. — с. 1—24.

224. Gravitational effects on global hemodynamics in different postures: A closed-loop multiscale mathematical analysis / X. Zhang [и др.] // Acta Mechanica Sinica. — 2017. — т. 33, № 3. — с. 595—618.

225. Wild R., Pedley T., Riley D. Viscous flow in collapsible tubes of slowly varying elliptical cross–section // Journal of Fluid Mechanics. — 1977. — т. 81. — с. 273—294.

226. VanBavel E., Wesselman J., Spaan J. Myogenic activation and calcium sensitivity of cannulated rat mesenteric small arteries // Circulation Research. — 1998. — т. 82, № 2. — с. 210—220.

227. Chernyavsky I., Kudryashov N. A mathematical model for autoregulation of the arterial lumen by endothelium–derived relaxing factor // Advanced science letters. — 2008. — т. 1, № 2. — с. 226—230.

228. Genetic algorithm–based personalized models of human cardiac action potential / D. Smirnov [и др.] // PLOS ONE. — 2020. — т. 15, № 5. — e0231695.

229. Simulation of the undiseased human cardiac ventricular action potential: model formulation and experimental validation / T. O'Hara [и др.] // PLoS computational biology. — 2011. — т. 7, № 5. — e1002061.

230. An improved baseline model for a human arterial network to study the impact of aneurysms on pressure–flow waveforms / K. Low [и др.] // International journal of numerical methods in biomedical engineering. — 2012. — т. 28. — с. 1224—1246.

231. Flores J., Alastruey J., Corvera P. A novel analytical approach to pulsatile blood flow in the arterial network // Annals of Biomedical Engineering. — 2016. — т. 44, № 10. — с. 3047—3068.

232. Магомедов К., Холодов А. Сеточно–характеристические численные методы. — 2-е изд. — Юрайт, Москва, 2018.

233. Butcher J., Sehnalová P. Predictor–Corrector Obreshkov pairs // Computing. — 2013. — т. 95, № 5. — с. 355—371.

234. Холодов А., Лобанов А., Евдокимов А. Разностные схемы для решения жёстких систем обыкновенных дифференциальных уравнений в пространстве неопределенных коэффициентов. — Москва: МФТИ, 2001. — с. 48.

235. Medical Computer Systems & Gammamed Co L. of. Picture Archiving and Communication System “Gamma Multivox”. — https://multivox.ru.

236. Danilov A., Pryamonosov R., Yurova A. Image segmentation for cardiovascular biomedical applications at different scales // Computation. — 2016. — т. 4, вып. 35. — DOI: 10.3390/computation4030035.

237. Zheng D., Murray A. Non-invasive quantification of peripheral arterial volume distensibility and its non-linear relationship with arterial pressure // Journal of biomechanics. — 2009. — т. 42, № 8. — с. 1032—1037.

238. Ozolanta I., al. et. Changes in the mechanical properties, biochemical contents and wall structure of the human coronary arteries with age and sex // Medical engineering physics. — 1998. — т. 20, № 7. — с. 523—533.

239. Carotid–femoral pulse wave velocity: Impact of different arterial path length measurements / J. Sugawara [и др.] // Artery Research. — 2010. — т. 4, № 1. — с. 27—31. — DOI: 10.1016/j.artres.2009.11.001.

240. Evaluation of Carotid-Femoral Pulse Wave Velocity: Influence of Timing Algorithm and Heart Rate / S. Millasseau [и др.] // Hypertension. — 2005. — т. 45. — с. 222—226.

241. Continuum of Pulse Wave Velocity from Young Elite Athletes to Uncontrolled Older Patients with Resistant Hypertension / R. Sala [и др.] // Journal of hypertension. — 2010. — т. 28. — с. 19.216.

242. Arterial pulse wave velocity in coronary arteries / J. Aguado-Sierra [и др.] // Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference, New York City, USA, Aug 30-Sept 3. — 2006. — с. 867—870.

243. Pulse wave velocity and flow in the carotid artery versus the aortic arch: Effects of aging / E. Kröner [и др.] // Journal of magnetic resonance imaging. — 2014. — т. 40, № 2. — с. 287—293.

244. Relationship Between Arterial Stiffness and Athletic Training Programs in Young Adult Men / T. Otsuki [и др.] // American jpurnal of hypertension. — 2003. — т. 146. — с. 168—174.

245. Relationship between blood pressure parameters and pulse wave velocity in normotensive and hypertensive subjects: Invasive study / E. Kim [и др.] // Journal of Human Hypertension. — 2007. — т. 21, № 2. — с. 141—148.

246. Mahmud A., Feely J. Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification // Hypertension. — 2003. — т. 41, № 1. — с. 183—187.

247. Rosito G. A., al. et. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample the Framingham heart study // Circulation. — 2008. — т. 117, № 5. — с. 605—613.

248. Tajaddini A., al. et. Impact of age and hyperglycemia on the mechanical behavior of intact human coronary arteries: an ex vivo intravascular ultrasound study // American journal of physiology–heart and circulatory physiology. — 2005. — т. 288, № 1. — с. 250—255.

249. Velican C., Velican D. Progression of coronary atherosclerosis from adolescents to mature adults // Atherosclerosis. — 1983. — т. 47, № 2. — с. 131—144.

250. Shil'ko S., Kuz'minskij Y., Salivonchik S. Raschet harakteristik pul'sovoj volny s uchetom deformacij krovenosnyh sosudov // Russian journal of biomechanics. — 2001. — т. 5, № 1. — с. 88—94.

251. ASA/ACCF/AHA/AANN/AANS/ACR/ASNR/ CNS/SAIP/CAI/SIR/SNIS-/SVM/SVS guidelines on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease: executive summary / T. Brott [и др.] // Stroke. — 2011. — т. 42. — с. 420—463.

252. Anatomical and technical factors influence the rate of in-stent restenosis following carotid artery stenting for the treatment of post-carotid endarterectomy stenosis / M. Gaudry [и др.] // PLOS ONE. — 2016. — т. 9. — с. 1—15.

253. Родин Ю. Исследование потоков крови при патологической S-образной извитости сонных артерий // Международный неврологический журнал. — 2006. — т. 4, № 8.

254. Reduced models for blood flow in curved vessels / S. Balbis, L. Formaggia [и др.] // ESAIM: Proceedings. — 2005. — т. 14. — с. 14—24. — DOI: 10.1051/proc:2005002.

255. Wang Y., Bassingthwaighte J. Blood flow in small curved tubes // Journal of biomechanical engineering. — 2003. — т. 125, № 6. — с. 910—913.

256. T.J. P. Reduced models for blood flow in curved vessels // Journal of engineering mathematics. — 2003. — т. 47. — с. 419—444.

257. Computational modelling of atherosclerosis / A. Parton [и др.] // Briefings in Bioinformatics. — 2016. — т. 17, № 4. — с. 562—575.

258. A patient-specific lumped-parameter model of coronary circulation / Z. Duanmu [и др.] // Scientific Reports. — 2018. — т. 8. — с. 874. — DOI: 10.1038/s41598-018-19164-w.

259. Fluid dynamics of coronary artery stenosis / R. Mates [и др.] // Circulation Research. — 1978. — т. 42, № 1. — с. 152—162.

260. Numerical modelling of a peripheral arterial stenosis using dimensionally reduced models and machine learning techniques / T. Köppl [и др.] // International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering. — 2018. — т. 34, № 8. — e3095.

261. Pralhad R., Schultz D. Modeling of arterial stenosis and its applications to blood diseases // Mathematical Biosciences. — 2004. — т. 190. — с. 203—220.

262. Patient-specific modeling and multi-scale blood simulation for computational hemodynamic study on the human cerebrovascular system / M. Oshima [и др.] // Current Pharmaceutical Biotechnology. — 2012. — т. 13, № 11. — с. 2153—2165.

263. Estimating the accuracy of a reduced-order model for the calculation of fractional flow reserve (FFR) / E. Boileau [и др.] // International Journal of Numerical Methods for Biomedical Engineering. — 2018. — т. 34, № 1. — e2908.

264. Comparison of 1D and 3D Models for the Estimation of Fractional Flow Reserve / P. Blanco [и др.] // Scientific reports. — 2018. — т. 8, № 1. — с. 17275.

265. A one-dimensional arterial network model for bypass graft assessment / R. Mates [и др.] // Medical Engineering and Physics. — 2017. — т. 8, № 1. — DOI: 10.1016/j.medengphy.2017.02.002.

266. 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. — т. 13, № 1. — с. 190—192.

267. Weibel J., Fields W. tortuosity, coiling, and kinking of the internal carotid artery. i. etiology and radiographic anatomy // Neurology. — 1965. — т. 15. — с. 7—18.

268. Kaplan M., Boncevich D., Shil'ko S. Rol' lokal'nyh narushenij gemodinamiki pri patologicheskoj izvitosti sonnyh arterij v razvitii sosudistoj mozgovoj nedostatochnosti // Russian journal of biomechanics. — 2015. — т. 19, № 1. — с. 8—24.

269. Гемодинамическое и механическое поведение бифуркации сонной артерии с патологической извитостью / О. Павлова [и др.] // Известия Саратовского университета. Новая серия "Математика. Механика. Информатика". — 2010. — т. 10, № 2. — с. 485—503.

270. Computation of hemodynamics in the circle of Willis / M. Alnaes, J. Isaksen [и др.] // Stroke. — 2007. — т. 38, № 9. — с. 2500—2505.

271. Pressure Drop in Tortuosity / Kinking of the Internal Carotid Artery: Simulation and Clinical Investigation / L. Wang [и др.] // BioMed Research International. — 2016. — т. 2016. — 2428970:1—8.

272. Steam, its generation and use / под ред. G. Tomei. — 41-е изд. — The Babcock Wilcox Company, 2015.

273. Duschek S., Schandry R. Reduced brain perfusion and cognitive performance due to constitutional hypotension // Clinical autonomic research. — 2007. — т. 17, № 2. — с. 69—76.

274. Xiao N., Alastruey-Arimon J., Figueroa C. A systematic comparison between 1D and 3D hemodynamics in compliant arterial models // International journal for numerical methods in biomedical engineering. — 2014. — т. 30, № 2. — с. 204—231.

275. A lumped parameter mathematical model to analyze the effects of tachycardia and bradycardia on the cardiovascular system / M. Abdi [и др.] // International journal of numerical modelling electronic networks devices and fields. — 2015. — т. 3, № 28. — с. 346—357.

276. A mathematical model of coronary blood flow control: simulation of patient-specific three-dimensional hemodynamics during exercise / C. Arthurs [и др.] // American journal of physiology — heart and circulatory physiology. — 2016. — т. 310, № 9. — H1242—H1258.

277. The noninvasive localization of ventricular pacing sites by radionuclide phase imaging / T. Bashore [и др.] // Circulation. — 1984. — т. 70, № 4. — с. 681—694.

278. Redistribution of myocardial fiber strain and blood flow by asynchronous activation / F. Prinzen [и др.] // American journal of physiology — heart and circulatory physiology. — 1990. — т. 259, № 2. — H300—H308.

279. Regional fibre stress–fibre strain area as an estimate of regional blood flow and oxygen demand in the canine heart / T. Delhaas [и др.] // The Journal of Physiology. — 1994. — т. 477, № 3. — с. 481—496.

280. Pacing tachycardia exaggerates left ventricular diastolic dysfunction but not systolic function and regional asynergy or asynchrony in patients with hypertrophic cardiomyopathy / T. Tarumi [и др.] // EP Europace. — 2010. — т. 12, № 9. — с. 1308—1315.

281. Numan M., Maposa D., Kantharia B. Supraventricular tachycardia significantly reduces stroke volume and causes minimal reduction of cardiac output: Study of pediatric patients // Heart rhythm. — 2011. — т. 8, № 11. — с. 1826.

282. Khan I. Long QT syndrome: diagnosis and management // American heart journal. — 2002. — т. 143, № 1. — с. 7—14.

283. Gerstenfeld E.P. D. M. T. Premature Ventricular Contractions // Circulation. — 2019. — т. 140, № 8. — с. 624—626.

284. Cohn K., Kryda W. The influence of ectopic beats and tachyarrhythmias on stroke volume and cardiac output // Journal of electrocardiology. — 1981. — т. 14, № 3. — с. 207—218.

285. Plasticboy Pictures CC. — 2009. — URL: www.plasticboy.co.uk.

286. Noble M., Trenchord D., Guz A. Effect of changing heart rate on cardiovascular function in the conscious dog // Circulation research. — 1966. — т. 19, № 1. — с. 206—213.

287. Effects of heart rate on ventricular size, stroke volume, and output in the normal human fetus: a prospective Doppler echocardiographic study / J. Kenny [и др.] // Circulation. — 1987. — т. 76, № 1. — с. 52—58.

288. Effect of increasing heart rate and tidal volume on stroke volume variability in vascular surgery patients / N. Roeth [и др.] // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia. — 2014. — т. 28, № 6. — с. 1516—1520.

289. The influence of boundary conditions on wall shear stress distribution in patients specific coronary trees / A. van der Giessen [и др.] // Journal of biomechanics. — 2011. — т. 44, № 2011. — с. 1089—1095.

290. Interventricular and intraventricular dyssynchrony are common in heart failure patients, regardless of QRS duration / S. Ghio [и др.] // European heart journal. — 2004. — т. 25, № 7. — с. 571—578.

291. Heusch G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: benefit from selective bradycardic agents // British journal of pharmacology. — 2008. — т. 153, № 8. — с. 1589—1601.

292. Kumada M., Azuma T., Matsuda K. The cardiac output-heart rate relationship under different conditions // The Japanese journal of physiology. — 1967. — т. 17, № 5. — с. 538—555.

293. Kovács S. The duration of the QT interval as a function of heart rate: A derivation based on physical principles and a comparison to measured values // American heart journal. — 1985. — т. 110, № 4. — с. 872—878.

294. Kuznetsov M., Gubernov V., Kolobov A. Analysis of anticancer efficiency of combined fractionated radiotherapy and antiangiogenic therapy via mathematical modelling // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. — 2018. — т. 33. — с. 225—242.

295. 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. — т. 43, № 5. — с. 1111—1123.

296. Scheduling of radiation with angiogenesis inhibitors anginex and Avastin improves therapeutic outcome via vessel normalization / R. P. Dings [и др.] // Clinical Cancer Research. — 2007. — т. 13, № 11. — с. 3395—3402.

297. Thalidomide radiosensitizes tumors through early changes in the tumor microenvironment / R. Ansiaux [и др.] // Clinical Cancer Research. — 2005. — т. 11, № 2. — с. 743—750.

298. Targeted anti–vascular endothelial growth factor receptor-2 therapy leads to short-term and long-term impairment of vascular function and increase in tumor hypoxia / M. Franco [и др.] // Cancer research. — 2006. — т. 66, № 7. — с. 3639—3648.

299. ZD6474, a potent inhibitor of vascular endothelial growth factor signaling, combined with radiotherapy / K. Williams [и др.] // Clinical Cancer Research. — 2004. — т. 10, № 24. — с. 8587—8593.

300. Effect of antivascular endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11 / H. Wildiers [и др.] // British journal of cancer. — 2003. — т. 88, № 12. — с. 1979.

301. Baxter L., Jain R. K. Transport of fluid and macromolecules in tumors. I. Role of interstitial pressure and convection // Microvascular research. — 1989. — т. 37, № 1. — с. 77—104.

302. Johnson P. Autoregulation of blood flow // Circulation research. — 1986. — т. 59, № 5. — с. 483—495.

Приложение А

Параметры одномерных моделей сосудов

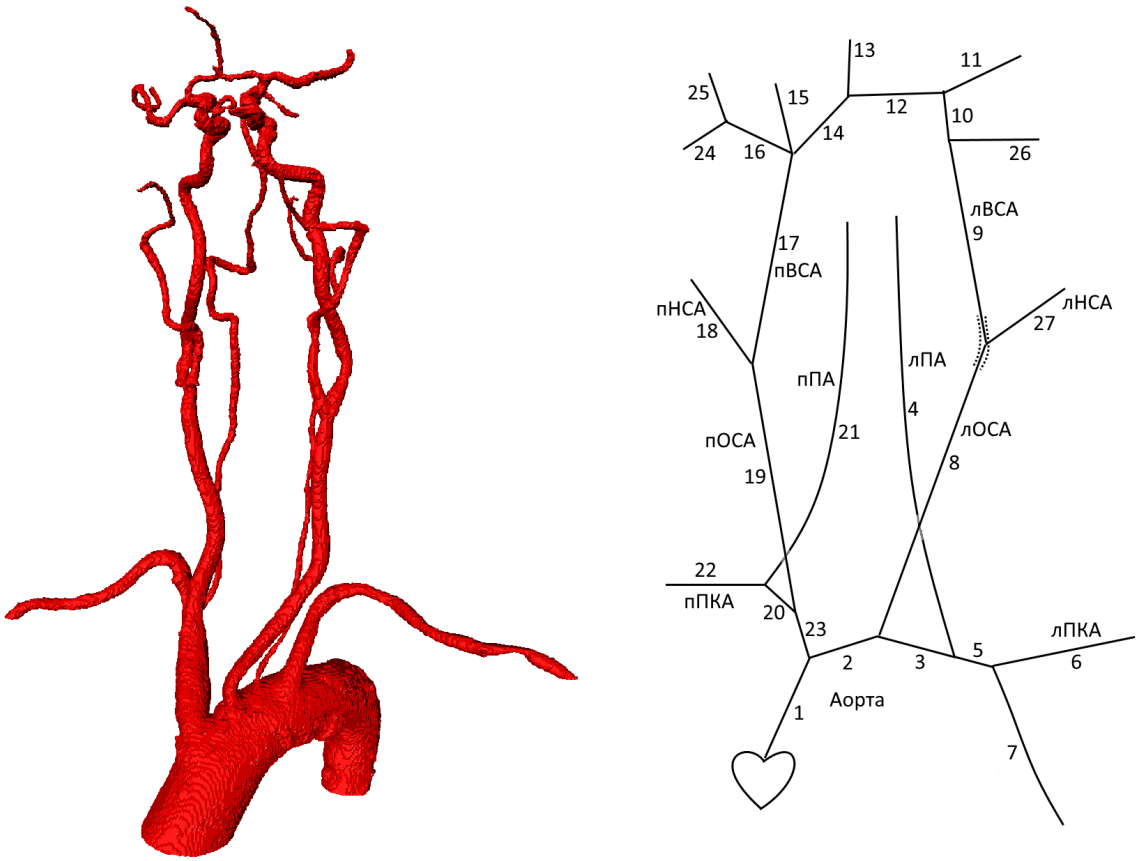


Рис. А.1. Одномерная структура сети артерий первого пациента. Пунктир — области стенозов.

Таблица А.1. Параметры сети первого пациента (рис. А.1). k — номер сосуда, l — длина, d — диаметр, c — СРПВ, R — сопротивление терминальных сосудов.

k	l, см	d, см	c, см/с	R, кдин·с/см^5	k	l, см	d, см	c, см/с	R, кдин·с/см^5
1	0.83	3.29	600		15	3.72	0.20	600	400
2	1.99	3.15	600		16	1.72	0.26	600	
3	1.31	2.84	600		17	16.3	0.46	600	
4	26.4	0.28	600	400	18	12.3	0.27	600	40
5	0.16	2.82	600		19	10.8	0.69	300	
6	15.6	0.60	600	4	20	1.25	0.92	600	
7	7.03	2.45	600	0.24	21	27.0	0.28	600	400
8	14.7	0.74	600		22	11.0	0.54	600	4.4
9	16.2	0.50	600		23	5.28	1.68	600	
10	0.41	0.32	600		24	0.46	0.17	600	400
11	4.82	0.27	600	400	25	5.34	0.21	600	400
12	1.96	0.20	600		26	3.86	0.19	600	400
13	2.79	0.17	600	400	27	12.2	0.27	600	40
14	1.79	0.19	600						

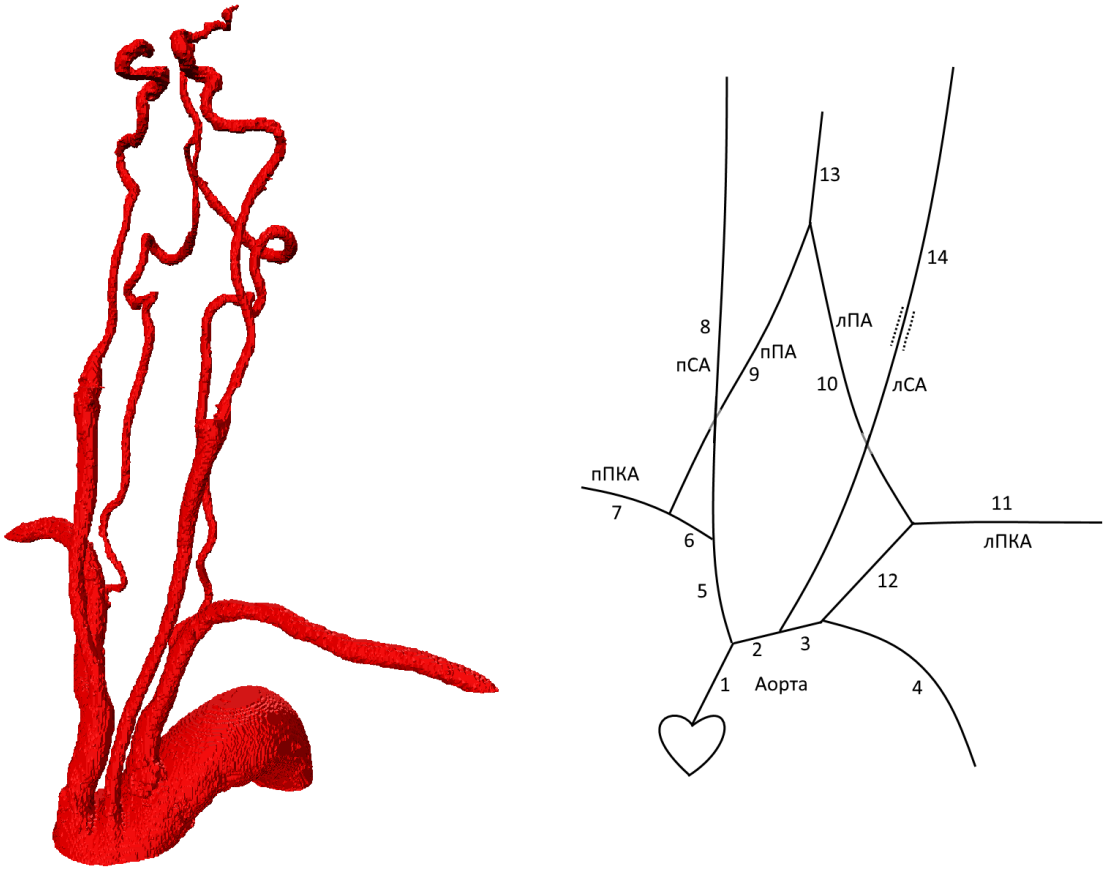


Рис. А.2. Одномерная структура сети артерий второго пациента. Пунктир — области стенозов.

Таблица А.2. Параметры сети второго пациента (рис. А.2). k — номер сосуда, l — длина, d — диаметр, c — СРПВ, R — сопротивление терминальных сосудов.

k	l, см	d, см	c, см/с	R, кдин·с/см^5	k	l, см	d, см	c, см/с	R, кдин·с/см^5
1	2.97	3.23	600		8	38.1	0.48	660	400
2	1.42	2.26	600		9	28.5	0.35	600	
3	1.01	1.23	600		10	27.5	0.34	600	
4	7.97	3.65	600	0.2	11	6.14	0.74	660	3.4
5	6.26	1.41	600		12	3.32	1.23	600	
6	3.05	1.28	600		13	3.33	0.27	600	400
7	12.85	0.63	600	2.4	14	32.2	0.51	660	400

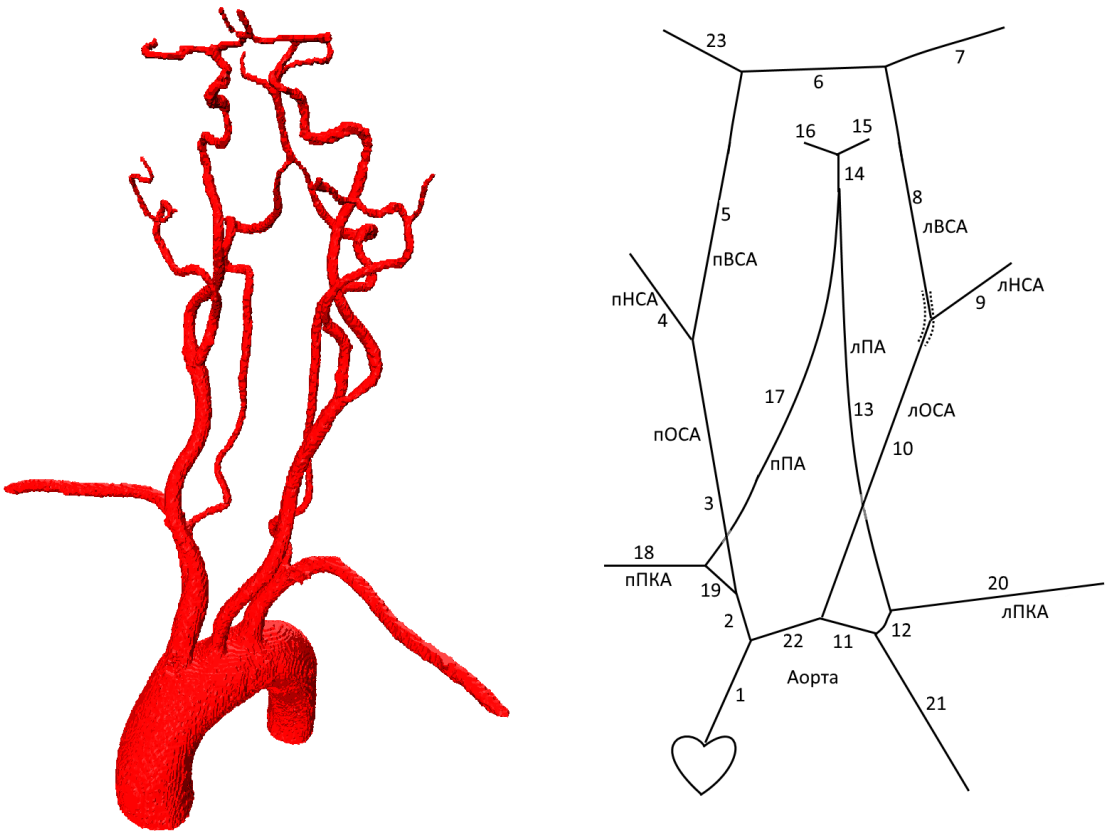


Рис. А.3. Одномерная структура сети артерий третьего пациента. Пунктир — области стенозов.

Таблица А.3. Параметры сети третьего пациента (рис. А.3). k — номер сосуда, l — длина, d — диаметр, c — СРПВ, R — сопротивление терминальных сосудов.

k	l, см	d, см	c, см/с	R, кдин·с/см^5	k	l, см	d, см	c, см/с	R, кдин·с/см^5
1	2.75	3.12	600		13	21.7	0.30	600	
2	4.03	1.38	600		14	2.02	0.25	600	
3	8.60	0.66	200		15	3.51	0.16	600	400
4	14.9	0.26	720	200	16	2.99	0.16	600	400
5	16.1	0.35	750		17	20.8	0.30	600	
6	3.35	0.17	600		18	9.43	0.50	480	5.2
7	1.41	0.18	600	400	19	2.32	0.80	600	
8	15.6	0.32	750		20	9.54	0.50	480	5.7
9	13.1	0.25	720	100	21	6.12	2.41	600	0.28
10	12.3	0.69	600		22	1.42	2.81	600	
11	1.37	2.54	600		23	3.64	0.18	600	400
12	3.96	1.05	600						

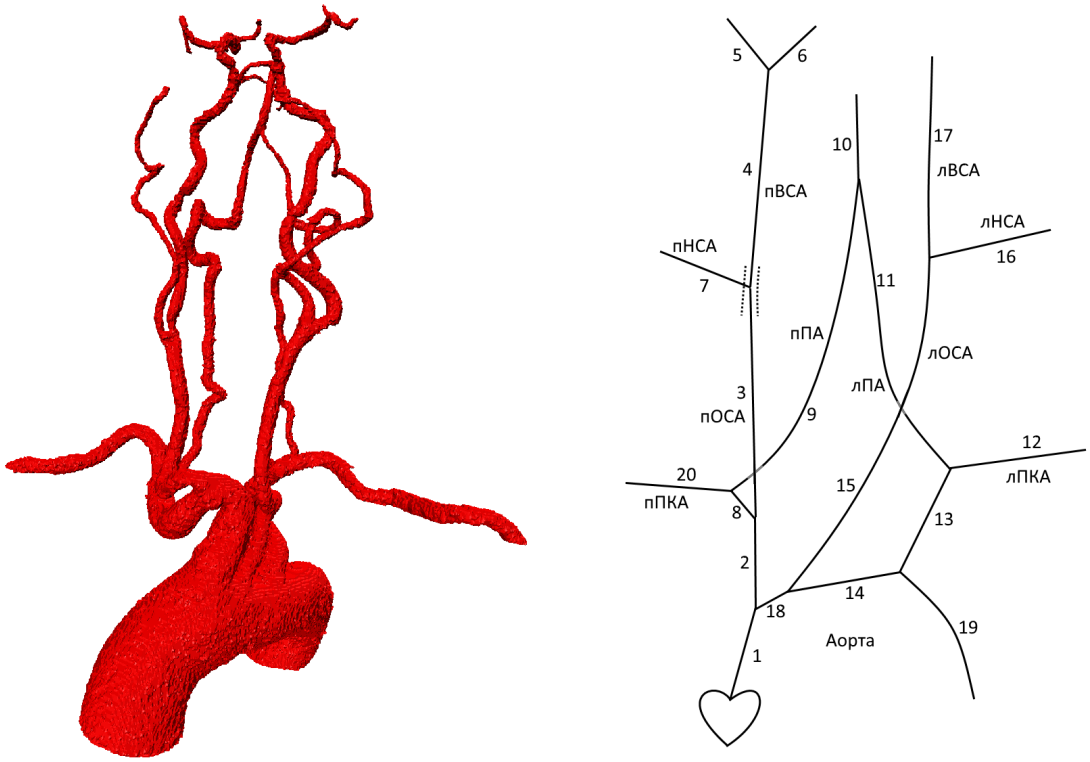


Рис. А.4. Одномерная структура сети артерий четвёртого пациента. Пунктир — области стенозов.

Таблица А.4. Параметры сети четвёртого пациента (рис. А.4). k — номер сосуда, l — длина, d — диаметр, c — СРПВ, R — сопротивление терминальных сосудов.

k	l, см	d, см	c, см/с	R, кдин·с/см^5	k	l, см	d, см	c, см/с	R, кдин·с/см^5
1	2.65	3.82	600		11	21.4	0.28	600	
2	6.25	1.75	600		12	11.6	0.53	480	5.2
3	10.4	0.61	200		13	7.79	1.04	600	
4	16.4	0.40	720		14	2.02	2.90	600	
5	1.55	0.18	600	400	15	15.3	0.75	600	
6	4.17	0.22	600	400	16	13.9	0.25	600	400
7	14.5	0.25	600	400	17	19.8	0.36	600	400
8	4.85	1.15	600		18	0.99	3.45	600	
9	22.8	0.42	720	100	19	5.66	2.63	600	0.28
10	10.3	0.20	600	400	20	9.47	0.62	480	5.7

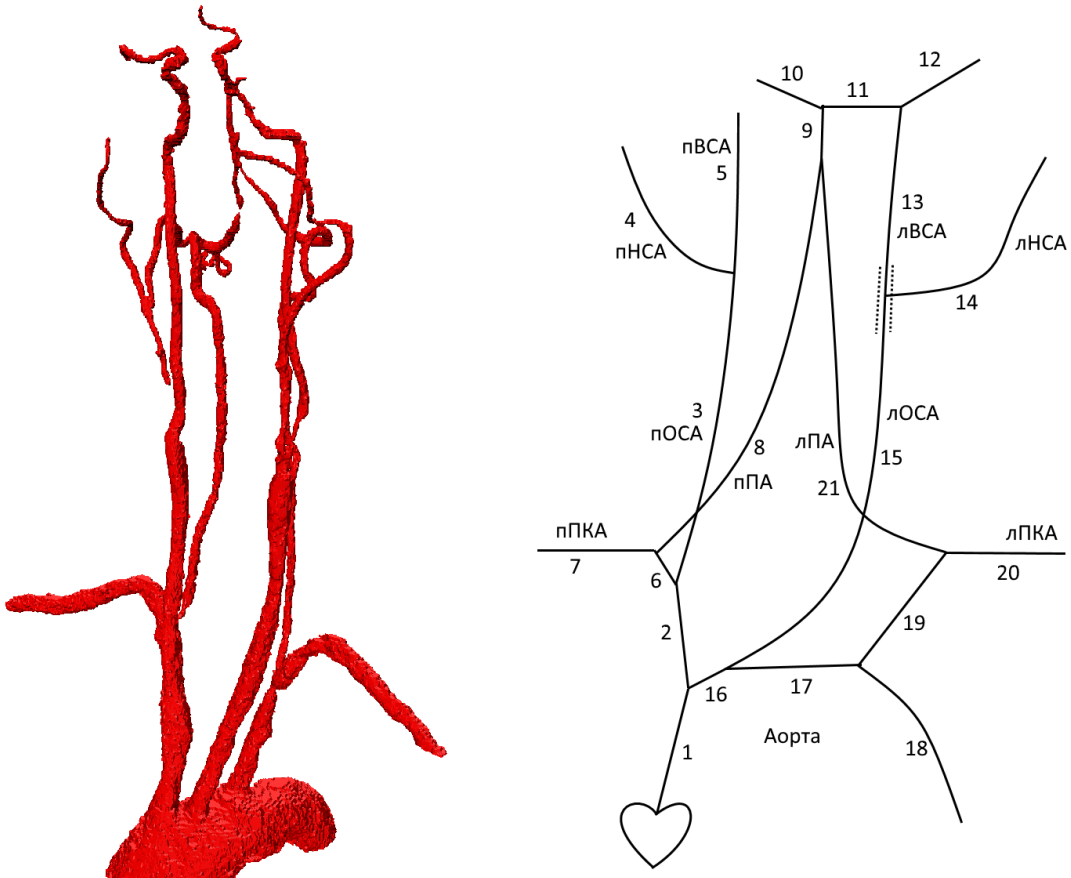


Рис. А.5. Одномерная структура сети пятого пациента. Пунктир — области стенозов.

Таблица А.5. Параметры сети пятого пациента (рис. А.5). k — номер сосуда, l — длина, d — диаметр, c — СРПВ, R — сопротивление терминальных сосудов.

k	l, см	d, см	c, см/с	R, кдин·с/см^5	k	l, см	d, см	c, см/с	R, кдин·с/см^5
1	3.12	2.98	600		12	5.32	0.15	600	400
2	6.12	1.69	600		13	18.7	0.28	600	
3	10.2	0.581	300		14	14.8	0.24	600	40
4	14.8	0.25	600	40	15	15.1	0.74	600	
5	16.2	0.38	720	200	16	0.95	2.89	600	
6	4.2	1.02	600		17	1.92	2.72	600	
7	10.3	0.64	500	6	18	6.26	1.87	600	0.28
8	18.5	0.37	600		19	6.24	0.81	600	
9	5.32	0.21	600		20	8.67	0.49	500	5
10	3.42	0.17	600	400	21	22.2	0.28	600	
11	4.20	0.21	600						

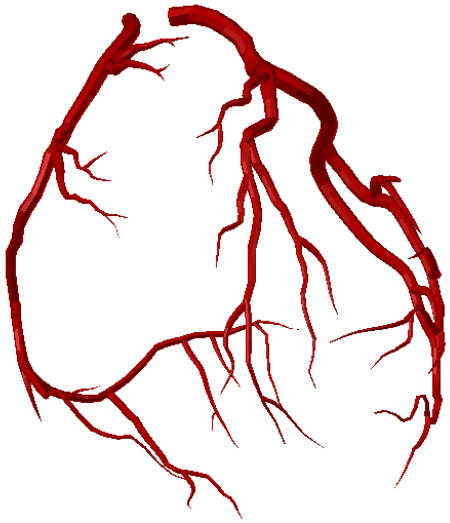


Рис. А.6. Трехмерная модель анатомической структуры коронарных артерий по физиологически правдоподобным данным [285].

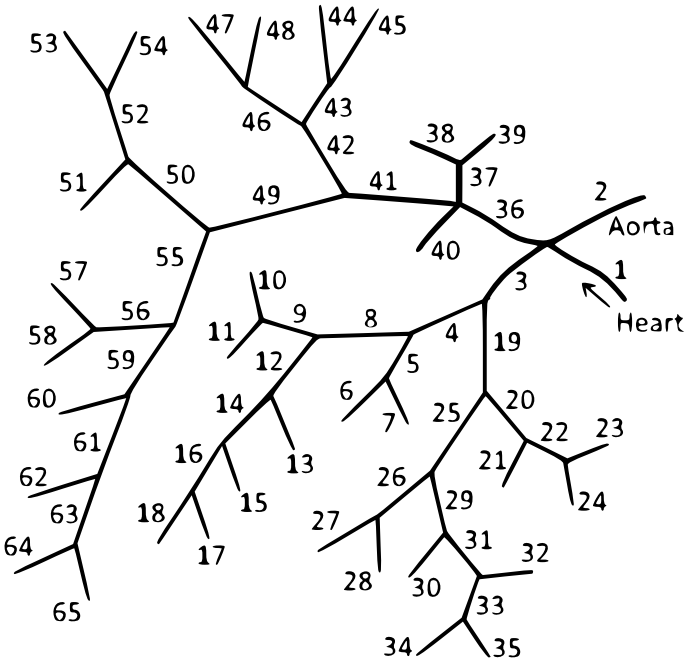


Рис. А.7. Одномерная реконструкция трехмерной анатомической модели (см. рисунок А.6). Сосуды 3–35 являются ветвями ЛКА, сосуды 36–65 являются ветвями ПКАр.

Таблица А.6. Параметры коронарной артериальной сети (рис. А.7). k — номер сосуда, l — длина, d — диаметр, c — СРПВ.

k	l, см	d, мм	c, $\frac{\text{см}}{\text{с}}$	k	l, см	d, мм	c, $\frac{\text{см}}{\text{с}}$	k	l, см	d, мм	c, $\frac{\text{см}}{\text{с}}$
1	5.2	21.7	700	2	20	25	1094	3	2.61	4.96	1200
4	1.83	4.14	1200	5	2.45	1.78	1200	6	0.65	0.9	1200
7	1.58	0.9	1200	8	2.04	3.04	1200	9	2.76	1.96	1200
10	3.3	0.89	1200	11	1.98	0.96	1200	12	1.32	2.31	1200
13	2.66	1.11	1200	14	3.67	1.78	1200	15	2.26	0.98	1200
16	1.94	1.05	1200	17	0.97	0.9	1200	18	1.84	0.9	1200
19	3.13	3.92	1200	20	4.97	2.91	1200	21	2.16	1.3	1200
22	4.05	1.03	1200	23	2.49	0.9	1200	24	1.97	0.88	1200
25	2.47	3.02	1200	26	2.45	1.78	1200	27	1.5	1.06	1200
28	1.11	1.03	1200	29	2.58	2.39	1200	30	1.34	1.07	1200
31	0.71	1.87	1200	32	2.1	1.02	1200	33	2.22	1.44	1200
34	1.23	0.9	1200	35	0.71	1.87	1200	36	1.74	3.46	1300
37	2.35	1.84	1300	38	0.38	0.9	1300	39	0.27	0.88	1300
40	2.05	1.95	1300	41	2.42	3.26	1300	42	0.81	2.53	1300
43	1.86	1.56	1300	44	0.75	0.9	1300	45	0.62	0.88	1300
46	2.95	1.59	1300	47	0.47	0.92	1300	48	0.76	0.93	1300
49	4.53	2.57	1300	50	1.84	1.97	1300	51	1.34	1.07	1300
52	2.34	1.52	1300	53	3.17	0.72	1300	54	1.05	0.54	1300
55	4.6	1.85	1300	56	3.37	1.41	1300	57	2.34	0.6	1300
58	1.88	0.67	1300	59	2.42	1.5	1300	60	3.14	0.88	1300
61	0.66	1.34	1300	62	1.47	0.9	1300	63	0.87	1.15	1300
64	2.75	0.6	1300	65	1.23	0.42	1300				