

Генерация виртуальной популяции на основе одномерной модели большого круга кровообращения с двухкамерным сердцем

А. В. Рогов^{1,2}, Т. М. Гамилов^{1,2}

¹Московский физико-технический институт (национальный исследовательский университет)

²НЦМУ «Цифровой биодизайн и персонализированное здравоохранение», Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет)

Цель данной работы - сгенерировать базу данных виртуальных пациентов. Виртуальная популяция в перспективе может значительно упростить разработку и тестирование алгоритмов машинного обучения и новых диагностических методов без использования дорогостоящих клинических исследований.

Кровоток в крупных артериях представлен одномерной моделью нестационарного течения вязкой несжимаемой ньютоновской жидкости в сети связанных между собой эластичных трубок. В каждом отдельно взятом сосуде будут выполняться законы сохранения массы и импульса.

$$\left\{ \frac{\partial S_k}{\partial t} + \frac{\partial(S_k u_k)}{\partial x} = 0 \frac{\partial u_k}{\partial t} + \frac{\partial \left(\frac{u_k^2}{2} + \frac{p_k}{\rho} \right)}{\partial x} = \psi_k \right.$$

где $\psi_k = -\frac{8\pi\mu_k}{\rho S_k}$ — сила трения на единицу массы.

Для замыкания системы необходимо добавить закон связи давления в сосуде с площадью поперечного сечения, описывающий эластические свойства сосуда.

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

$$f(S_k) = \left\{ \exp \exp \left(\frac{S_k}{S_k^0 - 1} \right) - 1, S_k > S_k^0 \ln \ln \left(\frac{S_k}{S_k^0} \right), S_k \leq S_k^0 \right.$$

где c_k — скорость пульсовой волны в сосуде.

Граничные условия описывают места соединений нескольких сосудов в точках бифуркаций, где предполагается выполнения закона сохранения массы в виде:

$$\sum_{k=k_1, \dots, k_m} \varepsilon S_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k) = 0$$

где ε - +1 или -1 в зависимости от того заканчивается или начинается сосуд в точке бифуркации. Аналогично координата \tilde{x}_k будет или 0, или равна длине сосуда.

Более того для всех возможных пар сосудов в точке бифуркации требуется выполнение уравнение Бернулли.

$$p_i(S_i(t, \tilde{x}_i)) + \frac{\rho u_i^2(t, \tilde{x}_i)}{2} = p_j(S_j(t, \tilde{x}_j)) + \frac{\rho u_j^2(t, \tilde{x}_j)}{2}$$

Граничные условия на терминальных сосудах ставятся таким образом, что они соединяются с элементами Виндкесселя, которые заменяют оставшиеся мелкие артерии, не включенные в топологию модели.

$$\left\{ \frac{dQ}{dt} = \frac{1}{R_1} \left(\frac{dp_k(S_k(t, L_k))}{dt} - \frac{dP}{dt} \right) \frac{dP}{dt} = \frac{Q}{c} \left(1 + \frac{R_1}{R_2} \right) - \frac{p_k(S_k(t, L_k)) - p_{inf}}{R_2 c} \right. Q = u_k(t, L_k) S_k(t, L_k)$$

Необходимо связать поток из аортального клапана сердца с параметра потока на входе в корень аорты.

$$Q_{heart} = u_{in}(t, 0) S_{in}(t, 0)$$

Существенное отличие данной работы от аналогичной, которая также занимается генерацией виртуального населения [1], состоит в наличии отдельной модели левого сердца. Такое

усложнение в перспективе позволит моделировать патологии и эффекты, связанные непосредственно с камерами сердца и клапанами.

Для описания динамики объема сердечных камер используются уравнения вида:

$$I_k \frac{d^2 V_k}{dt^2} + R_k P_k \frac{dV_k}{dt} + E_k(t)(V_k - V_0) + P_k^0 = P_k, k = la, lv$$

Эти уравнения эквивалентны проинтегрированному закону сохранения импульса гемодинамики крупных артерий.

Систему необходимо дополнить законом сохранения массы для левого предсердия и желудочка, связывающего изменение объема камеры с входящим и выходящим потоком из нее.

$$\begin{aligned} \frac{dV_{la}}{dt} &= Q_{plv} - Q_{mv} \\ \frac{dV_{lv}}{dt} &= Q_{vv} - Q_{av} \end{aligned}$$

Связь потока через клапаны с перепадом давления представлена в виде, отличном от закона Пуазейля, что позволяет учесть эффекты, связанные с нестационарностью потока.

$$\Delta P_k = L_k \frac{dQ_k}{dt} + \alpha_k Q_k + \beta_k Q_k |Q_k|$$

Уравнения на угол раскрытия клапанов представляют собой аналоги второго закона Ньютона, т.е. каждое слагаемое справа представляет собой силу, влияющую на клапан. Среди них сила, связанная с перепадом давления, сила трения и сила, препятствующая чрезмерному раскрытию клапана или вывороту его створок наизнанку.

$$\begin{aligned} \frac{d^2 \theta_{mv}}{dt^2} &= (P_{la} - P_{lv}) K_{mv}^p \cos \theta_{mv} - K_{mv}^f \frac{d\theta_{mv}}{dt} - F_{mv}(\theta_{mv}) \\ \frac{d^2 \theta_{av}}{dt^2} &= (P_{lv} - P_{av}) K_{av}^p \cos \theta_{av} - K_{av}^f \frac{d\theta_{av}}{dt} - F_{av}(\theta_{av}) \end{aligned}$$

Для генерации базы данных была сформулирована задача оптимизации, суть которой сводится к тому, чтобы, варьируя параметры модели, которые обычно задаются исследователем как некоторые постоянные, получить заранее заданные целевые показатели: систолическое давление в плечевой артерии (СБП), диастолическое давление в плечевой артерии (ДБП) и ударный объем (УО). Параметры, которые варьировались в ходе подбора представлены в табл.1. Они затрагивают всевозможные характеристики всех частей системы.

Таблица 1. Параметры, варьирующиеся в ходе подбора

Параметр	Определение
R_{la}, R_{lv}	Коэффициенты гидравлического сопротивления камер
I_{la}, I_{lv}	Коэффициенты инерции камер
K^p, K^f	Коэффициенты, регулирующие вклад градиента давления и силы трения в угол раскрытия клапанов
$\sum R_{wk}$	Суммарное сопротивление всех терминальных сосудов
$\sum C_{wk}$	Суммарная емкость всех терминальных сосудов
P_{plv}	Давление в легочных венах
P_{inf}	Параметр уравнений Виндкесселя
C_{pww}	Коэффициент, на который умножаются все скорости пульсовых волн
P_0	Параметр авторегуляции

В публикации [1] проделан обширный анализ медицинской литературы с целью определить, как меняются разнообразные параметры и физиологические показатели с возрастом. На основе этих данных в стандартное описание модели были внесены изменения, связанные с возрастной спецификой.

Для объектов, соответствующим 65-летнему возрасту из [1], были взяты средние значения и стандартные отклонения величин: СБП, ДБП, УО, пульс (ЧСС), продолжительность выброса

левого желудочка (ПВЛЖ), диаметры крупных сосудов (диам). Далее независимо варьируя средние значения на стандартные отклонения в обе стороны, удалось получить 729 виртуальных объектов.

В качестве алгоритма подбора параметров была выбрана спецификация фильтра Калмана – unscented Kalman filter. Более подробное его описание можно найти в [2], а в работе [3] представлен конкретный вид алгоритма для оценки параметров динамических систем дискретных по времени, исходя из доступных данных о них. Процесс итеративного подбора параметров оптимизирован для параллельного выполнения и проводился на многопроцессорном кластере Сеченовского университета.

Для валидации полученной выборки были рассчитаны индексы CAVI (сердечно-лодыжечный сосудистый индекс). Эти индексы является по сути скоростью пульсовой волны между плечом и голенью. Сравнение результатов, полученных из синтетической базы с популяционным исследованием [4] и с данными от врачей УКБ №4 Сеченовского Университета, представлено в табл.2. Данные были собраны о 600 пациентах, из которых 73 подходили в рассмотренную возрастную группу.

Таблица 2. Средние значение и стандартные отклонения CAVI из разных источников данных

Источник данных	синтетическая популяция	популяционное исследование [4]	данные от врачей УКБ №4 Сеченовского Университета
CAVI, м/с	9.28 ± 1.11	8.5 ± 0.64	LCAVI : 9.24 ± 2.07 RCAVI : 9.08 ± 0.79

На рис.1 представлены давление, скорости и потоки в плечевой артерии, где слева сокращенно обозначены параметры, которые варьировались. Зеленая линия соответствует среднему значению параметра, красная — увеличенному на стандартной отклонение, зеленая — уменьшенному на стандартное отклонение.

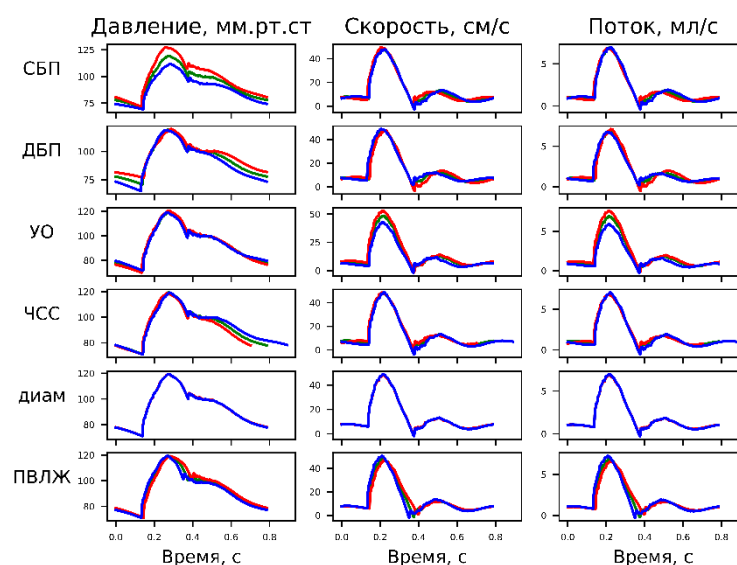


Рис. 1. Графики давления, скорости потока и потока в плечевой артерии при вариации различных параметров

Литература

- [1] Charlton P.H. [et al.]. Modeling arterial pulse waves in healthy aging: a database for in silico evaluation of hemodynamics and pulse wave indexes // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2019. V. 317(5). P. H1062-H1085.
- [2] Wan E. A., Van Der Merwe R. The unscented Kalman filter for nonlinear estimation // Proceedings of the IEEE 2000 Adaptive Systems for Signal Processing, Communications, and Control Symposium (Cat. No.00EX373) — New York:IEEE, 2000. P. 153-158.

[3] *Caiazzo A.* [et al.]. Assessment of reduced-order unscented Kalman filter for parameter identification in 1-dimensional blood flow models using experimental data // *Int. J. Numer. Meth. Biomed. Engng.* 2017. V. 33(8): e2843.

[4] *Васюк Ю.А.* [и др]. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016. Т. 15. №2. с. 4-19.