

МОСКОВСКИЙ ФИЗИКО-ТЕХНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
(ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи
УДК 519.6

Гамилов Тимур Мударисович

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КРОВОТОКА ПРИ
МЕХАНИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА СОСУДЫ**

Специальность 05.13.18 —

«Математическое моделирование, численные методы и комплексы программ»

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата физико-математических наук

Научный руководитель:
к.ф.-м.н., доцент
Симаков Сергей Сергеевич

Москва — 2017

Оглавление

Введение	5
1 Обзор и анализ источников	14
1.1 История изучения кровеносной системы и ее моделирования	14
1.2 Математические модели кровотока	15
1.3 Физиологические процессы и медицинские процедуры	21
1.3.1 Фракционированный резерв кровотока	21
1.3.2 Регуляторные механизмы. Ауторегуляция	23
1.3.3 Усиленная наружная контрпульсация	26
2 Математическая модель гемодинамики при механических воздействиях на сосуды	28
2.1 Модель течения жидкости по сети эластичных трубок	28
2.2 Математические модели физиологических процессов и медицинских процедур	33
2.2.1 Ауторегуляция	33
2.2.2 Мышечный насос	40
2.2.3 Усиленная наружная контрпульсация	45
2.2.4 Коронарное кровообращение	46
2.3 Математическая модель кровотока при механических воздействиях на сосуды	49
2.4 Существование гладкого решения на отдельном ребре	50
3 Численная реализация математической модели	53
3.1 Численная схема	53
3.1.1 Характеристическая форма	53

3.1.2 Сеточно-характеристическая схема	57
3.2 Дискретизация условий совместности	58
3.2.1 Неявная аппроксимация условий совместности первого порядка с учётом правой части	59
3.2.2 Аппроксимация условий совместности второго порядка с учётом правой части	63
3.2.3 Проверка сходимости численного решения в равномерной норме	66
4 Апробация и численное моделирование прикладных задач	70
4.1 Апробация вычислительной модели	70
4.1.1 Гравитационный тест	70
4.1.2 Ауторегуляция в отдельном сосуде	75
4.1.3 Окклюзионный тест	77
4.1.4 Кровоток в коронарных артериях	79
4.2 Моделирование влияния мышечного насоса на кровоток в нижних конечностях при ходьбе и беге	79
4.3 Моделирование кровотока при стенозе бедренной артерии	89
4.3.1 Подбор параметров модели	90
4.3.2 Расчёт скоростей кровотока в левой ноге до и после стентирования	93
4.4 Моделирование коронарного кровотока при усиленной наружной контрапульсации	95
4.5 Расчёт фракционированного резерва кровотока с использованием модели коронарного крово обращения	98
4.5.1 Расчёт ФРК на структурах сосудов, полученных из данных пациентов	98
4.5.2 Исследование зависимости ФРК от режима работы сердца .	104
4.5.3 Исследование чувствительности ФРК к эластичности сосудов	106
4.5.4 Сравнение ФРК и степени перекрытия просвета сосуда при различных диаметрах артерии	107

4.5.5 Расчёт коронарной гемодинамики при многососудистом по- ражении коронарных артерий до и после стентирования	108
Выводы	112
Заключение	115
Список литературы	117
Список рисунков	132
Список таблиц	138
Список сокращений и терминов	140
А Сеть одномерных сосудов большого круга кровообращения . .	142
В Стеноз бедренной артерии. Измеренные и рассчитанные ско- рости кровотока до и после операции	144
С Упрощённая сеть большого круга кровообращения. Варианты сетей коронарных сосудов	145
Д Программный комплекс для проведения расчётов и отобра- жения результатов	149

Введение

Данная работа посвящена построению одномерной модели гемодинамики, позволяющей рассчитывать параметры кровотока в условиях механических воздействий на сосуды. Источники подобных воздействий могут быть как внутренними (мышечные ткани, миокард), так и внешними (манжеты). Разработанная модель используется для построения неинвазивного метода оценки фракционированного резерва кровотока (ФРК), гемодинамической оценки стеноза бедренной артерии, расчета кровотока при усиленной наружной контрпульсации (УНКП) и при работе мышечного насоса.

Актуальность темы исследования

В последние десятилетия у медицины появилась возможность дополнить традиционные биологические модели, в качестве которых используются органы животных, моделями математическими. Это привело к росту роли вычислительных моделей в клинической практике. Их главным достоинством является возможность проводить практически неограниченное число численных экспериментов без опасности для жизни и здоровья испытуемого. Настроенные под конкретного пациента современные математические модели способны помочь поставить диагноз, оценить возможные последствия различных стратегий лечения и выбрать оптимальный метод терапии. Многие современные модели до сих пор находятся в стадии физико-математической разработки и исследования и малопригодны для широкого практического использования. Тем не менее в некоторых приложениях их успехи достаточно высоки.

Одной из сфер, в которых математическое моделирование добилось значительного успеха в последние годы, является вычислительное исследование патологий сердечно-сосудистой системы. Распространение вычислительных моделей

в этой области связано, с одной стороны, с потребностью медицины в тщательном качественном и количественном изучении различных методик лечения, а с другой — с наличием развитого математического аппарата моделирования гидродинамических течений, который можно применить к описанию кровотока в сосудах. О востребованности исследований в данной области говорит тот факт, что заболевания системы кровообращения являются лидирующей причиной смертности в развитых странах. В России около половины смертей за 2016 год обусловлены нарушениями в области сердечно-сосудистой системы.

В большинстве гидродинамических вычислений кровеносные сосуды представляются как жесткие или эластичные трубы. Действием на сосуды окружающих тканей обычно пренебрегают, а способность сосудов адаптироваться к изменениям средних показателей кровотока не учитывается. Эти аспекты важно принимать во внимание при моделировании ряда задач: коронарного кровообращения, течения крови при ходьбе и во время некоторых медицинских процедур. Перепады внешнего давления на стенки сосудов, возникающие при таких условиях, повышают требования к устойчивости используемых численных методов.

Одним из недостатков существующих одномерных моделей гемодинамики является рассмотрение сосуда как пассивной эластичной трубы. Это не позволяет моделировать ряд процессов, связанных с механическим сжатием артерий и вен. Локальная реакция сосудов на внешние воздействия является важной частью кровеносной системы и может использоваться для диагностики различных заболеваний. Важной проблемой, ограничивающей использование математических моделей в клинической практике, является учет специфических данных пациентов. Как правило, гидродинамические расчеты требуют спецификации большого количества параметров. Получить полный набор параметров, соответствующий конкретному пациенту, при использовании стандартных диагностических процедур не представляется возможным. В связи с этим необходим способ построения адекватной вычислительной модели, основанной на ограниченном наборе данных пациента, доступном в большинстве клиник.

Цели и задачи:

Целью данной работы является разработка математической модели кровотока, позволяющей учитывать механические воздействия на сосуды, её численная реализация и использование её для решения ряда прикладных задач. Для этого в данной работе выполнены:

- Построение моделей мышечного насоса, ауторегуляции, усиленной наружной контрапульсации (УНКП) и коронарного кровообращения с учётом функционирования миокарда.
- Реализация численного метода, позволяющего рассчитывать кровоток при перепадах давления и внешних воздействиях на сосуды, характерных для мышечного насоса, УНКП и коронарного кровообращения.
- Разработка методики настройки параметров сосудистой сети на основе данных пациента.
- Апробация модели путём сопоставления с физиологическими данными, полученными с помощью окклюзионного теста, гравитационного теста, лабораторных исследований артерии крысы, клинических измерений.
- Использование предложенной модели для решения ряда клинических задач: исследование действия мышечного насоса на системный кровоток, предсказание последствий устраниния стеноза в бедренной артерии, исследование режимов работы УНКП, разработка неинвазивного метода оценки фракционированного резерва кровотока (ФРК).

Основные положения, выносимые на защиту:

Основным результатом работы является математическая модель кровотока, позволяющая учитывать механические воздействия на сосуды. Модель основана на существовавшей ранее одномерной модели гемодинамики, дополненной механизмами ауторегуляции, коронарного кровообращения, УНКП и мышечного насоса. Промежуточными результатами являются:

- Модели ауторегуляции, коронарного кровообращения, УНКП, мышечного насоса.
- Неявная численная дискретизация условий совместности в области стыковки сосудов.
- Программный комплекс, позволяющий воспроизводить показатели кровотока при работе мышечного насоса во время ходьбы/бега, при УНКП, в коронарном русле и бедренной артерии до и после удаления стеноза.
- Вычислительная методика, позволяющая с хорошей точностью оценивать гемодинамическую значимость стеноза бедренной артерии и в коронарном русле.

Научная новизна:

1. Предложена модификация одномерной модели гемодинамики, позволяющая учитывать действие мышечного насоса.
2. Предложена модель адаптации эластичности сосудистой стенки к изменению среднего давления.
3. Предложены неявные дискретизации первого и второго порядка условий совместности в областях стыковок сосудов.
4. Предложена вычислительная методика оценки: ФРК, послеоперационных показателей гемодинамики при устраниении стеноза в бедренной артерии, изменений кровотока при ходьбе/беге и УНКП.

Научная и практическая значимость:

Предложена модификация одномерной модели гемодинамики, позволяющая учитывать внешние механические воздействия на стенки сосудов.

Предложенные неявные дискретизации условий совместности позволяют повысить точность расчетов в областях стыковок сосудов.

Разработанная модель ауторегуляции позволяет учитывать реакцию сосудов на внешние воздействия при сравнительно небольших вычислительных затратах.

Предложенная методика расчета оптимальной частоты сокращений мышечного насоса на основе одномерной модели гемодинамики может использоваться для оценки эффективности подготовки спортсменов и коррекции тренировочного режима.

Методика оценки фракционированного резерва кровотока позволяет производить численный анализ гемодинамической значимости стенозов в коронарных артериях, что позволяет избежать инвазивных измерений этого параметра.

Разработанная одномерная модель кровотока способна давать количественные прогнозы послеоперационных гемодинамических показателей при удалении стеноза в бедренной артерии.

Степень достоверности и апробация результатов.

В работе используются испытанные численные методы, результатов численных экспериментов согласуются с физиологическими и клиническими данными.

Основные результаты работы были представлены на следующих научных конференциях и семинарах:

- 5th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (г. Питтсбург, США, 10 - 12 апреля 2017);
- European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering (Крит, Греция, 5 - 10 июня 2016);
- European Conference on Numerical Mathematics and Advanced Applications (г. Анкара, Турция, 14 - 18 сентября 2015);
- 4th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (г. Париж, Франция, 29 июня - 1 июля 2015);
- семинар "Математические методы и модели в задачах спорта"(Центр спортивных технологий Москкомспорта, г. Москва, Россия, 24 июня 2015)
- 11th World Congress on Computational Mechanics (г. Барселона, Испания, 20-25 июля 2014);

- Математическое моделирование и высокопроизводительные вычисления в биоинформатике, биомедицине и биотехнологии (НГУ, г. Новосибирск, Россия, 23-28 июня 2014);
- Mathematical and Computational Modelling in Cardiovascular Problems (ИВМ РАН, г. Москва, Россия, 15-17 апреля 2014)
- 4-я (2012 г.), 5-я (2013 г.), 6-я (2014 г.) конференции по математическим моделям и численным методам в биоматематике (ИВМ РАН, Москва, Россия);
- 6th European Conference of the International Federation for Medical and Biological Engineering (г. Дубровник, Хорватия, 7-11 сентября 2014).
- Cardiac Growth and Regeneration (г. Витерборо, Италия, 22-25 июня 2014)
- Instabilities and Control of Excitable Networks: From macro- to nano-systems (2012), Cardiac Biophysics and General Aspects of Excitable Media Self-organization (2014) (Долгопрудный, Московская область, Россия);
- 3rd International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering (г. Гонконг, КНР, 16 - 18 декабря 2013);
- V International Symposium on Modelling of Physiological Blood Flows (г. Киа Лагуна, Италия, 11-14 июня 2013)
- Шестые поляховские чтения (г. Санкт-Петербург, Россия, 31 января - 3 февраля 2012)
- 53-я (2010), 54-я (2011), 55-я (2012), 56-я (2013), 57-я (2014) научные конференции МФТИ "Современные проблемы фундаментальных и прикладных наук"(г. Долгопрудный, Московская область, Россия)

Из-за используемых граничных условий на входе и выходе из сети сосудов рассматриваемая модель гемодинамики не является замкнутой, т.е. в системе может меняться общий объём крови. Поэтому перед оценкой нужных гемодинамических параметров необходимо дождаться достижения квазистационарного

режима, при котором объём крови в системе является постоянным. Для рассматриваемых задач это занимает 10-15 сердечных циклов. Стоит отметить, что в описанных приложениях производится моделирование кровотока в отдельном участке сосудистой системы. Замкнутость модели и общий объём крови в системе при этом не играют значительной роли. Исключением может быть задача о моделировании кровотока при воздействии мышц. При наличии замкнутой сосудистой сети и учёте некоторых регуляторных механизмов результаты расчётов могут измениться, но предложенная методика остаётся такой же.

Одним из недостатков предложенной модели ауторегуляции является дискретность пересчёта параметров эластичности сосудов. В реальном организме ауторегуляция происходит непрерывно даже внутри одного сердечного цикла. В результате эффект ауторегуляции в модели может быть замедленным. Этот недостаток не является существенным, т.к. во всех рассмотренных прикладных задачах определялись параметры установившегося кровотока, а не характер перехода из одного состояния в другое. Характерное время протекания моделируемых процессов значительно превышает время цикла перерасчёта параметров.

Рассматриваемая модель венозных клапанов, которая заключается в повышении силы трения для обратного кровотока, может приводить к потерям энергии. Исследование диссипации энергии на клапанах является сложной задачей, не рассматриваемой в рамках данной работы.

Публикации. Основные результаты по теме диссертации опубликованы в 16 статьях и сборниках трудов конференций [1–16], из которых 5 изданы в журналах, рекомендованных ВАК [1–5], и 10 присутствуют в международных базах цитирования Scopus и Web of Science [1–4, 6–11].

Личный вклад. В работах [4, 8, 14, 15] автором предложена неявная дискретизация условий совместности первого и второго порядка с учетом правой части. Разработана модель ауторегуляции сосудов по среднему давлению и проведены численные расчеты окклюзионного теста. Предложена модель мышечного насоса с учетом венозных клапанов и введено понятие оптимальной частоты сокращения мышц, соответствующей максимальному возрастанию потока кро-

ви через нижние конечности. Приведено сравнение рассчитанных оптимальных частот бега с частотами бега ведущих мировых атлетов.

В работах [2, 3, 12] автором разработана модификация одномерной модели гемодинамики, позволяющая учитывать особенности коронарного кровотока. На основе разработанной модели предложена методика подбора функциональных параметров пациент-ориентированных коронарных сосудистых сетей, полученных из КТ-снимков, и расчета ФРК. Рассчитанные значения сопоставлены с реально измеренными. Произведено исследование зависимости фракционированного резерва кровотока от ударного объёма сердца.

В работе [1] разработанная методика расчета фракционированного резерва кровотока использована автором для исследования различных индексов гемодинамической значимости стеноза, а также для выработки вычислительного подхода к анализу многососудистого поражения сосудов.

В работе [6] автором произведено исследование чувствительности метода расчета фракционированного резерва кровотока в зависимости от эластичности сосудов и частоты сердечных сокращений.

В работах [9–11] автором подобраны граничные условия и функциональные параметры для сосудистой сети левой ноги и выполнены гемодинамические расчеты, позволяющие предсказать изменение распределения скоростей кровотока при проведении операции по устраниению стеноза бедренной артерии. Рассчитанные скорости сопоставлены с измеренными.

В работе [16] автором предложена модель усиленных наружных контрпульсаций. Исследованы различные режимы УНКП и их влияние на коронарный кровоток.

В работе [7] разработанная модель используется автором для вычисления гемодинамических характеристик сосудистого русла шеи и головы до и после операции по устраниению стеноза в сонной артерии.

Объем и структура работы. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, заключения и четырёх приложений. Полный объем диссертации

составляет 151 страницу с 60 рисунками и 14 таблицами. Список литературы содержит 124 наименования.

Глава 1

Обзор и анализ источников

1.1 История изучения кровеносной системы и ее моделирования

Основоположником современной теории кровообращения считается выдающийся английский врач и физиолог Уильям Гарвей (1578-1657) [17, 18]. Гарвей первым пришел к выводу о том, что сердце является мышцей, действующей как насос, нагнетающий кровь в сосуды. Клапаны сердца обеспечивают одностороннее движение крови, а биения сердца представляют собой сокращения мышц. Одной из главных заслуг Гарвея является открытие циркуляции крови. В своей работе "Анатомическое исследование о движении сердца и крови у животных" он описал большой и малый круги кровообращения. В большом круге кровообращения кровь идет по артериям к различным участкам тела, а затем по венам к сердцу. В малом круге кровь движется от сердца к легким и обратно. В легких состав крови меняется (как именно Гарвей не знал), воздуха или пневмы в сосудах нет. Марчелло Мальпиги (1628-1694) дополнил теорию Гарвея, открыв капилляры. Он наблюдал капилляры в местах соединения легочных артерий и вен с помощью микроскопа, дававшего увеличение в 180 раз.

Таким образом, к концу XVII в. было опровергнуто учение Галена о строении сердечно-сосудистой системы. С помощью последовательных экспериментов было показано, что по артериям и венам течет кровь, были описаны большой и малый круги кровообращения и капилляры (рис.1.1). Центр системы кровообращения переместился от печени к сердцу.

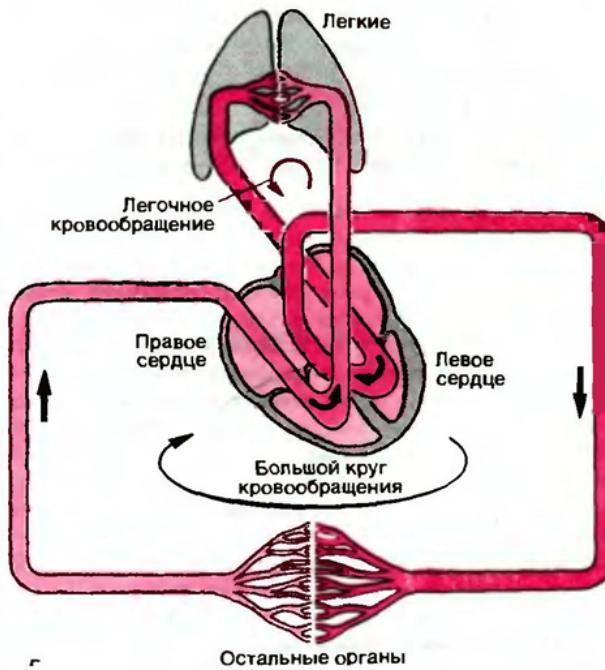


Рисунок 1.1: Большой и малый круги кровообращения [19].

После работ Гарвея для исследования механики кровотока стали всё чаще применять математический аппарат. Леонард Эйлер (1707-1783) предложил уравнения движения жидкости, ставшие фундаментальными для гидродинамики. Рассматривая кровь как несжимаемую жидкость, Эйлер нашёл решение составленных им уравнений движения для случая жёстких трубок, а в случае эластичных трубок (которые были моделями кровеносных сосудов) ограничился лишь получением общих уравнений конечных движений [20–22]. После этого, используя математический подход к исследованию волновой природы тока крови, Юнг в 1808 г. вычислил скорость пульсовой волны.

Следующий шаг в развитии механики кровотока совершил Джон Уомерсли (1907-1958). В своих первых работах он рассматривал кровеносный сосуд как жёсткую трубку и использовал лианеризованные уравнения Навье-Стокса [23]. В последующем Уомерсли принял во внимание упругие свойства стенок сосудов и объяснил некоторые нелинейные эффекты с помощью Фурье-анализа.

1.2 Математические модели кровотока

В настоящее время существует большое количество методик моделирования кровотока. Существуют лабораторные модели [24], модели, основанные на сто-

хастических методах [25], модели с сосредоточенными параметрами [26, 27], в том числе метод электромеханических аналогий [28–30] и др. Наиболее распространённым и адекватным реальности на данный момент является подход, связанный с моделированием течения вязкой несжимаемой жидкости в сосудах с жёсткими или эластичными стенками [31–36]. Последний подход часто классифицируют по числу размерностей. Двух- [37, 38] и трёхмерные [37, 38] модели позволяют детально рассмотреть кровоток в локальной области и изучить многие эффекты, наблюдаемые при движении крови в рамках одного или нескольких соединенных между собой сосудов. Например, такими методами могут быть исследованы завихрения потока крови в области стыковки сосудов или около клапана. Из-за большой вычислительной ресурсоемкости серъёзной проблемой многомерных моделей является учёт эластичности стенок сосудов и, как следствие, их подвижности. Трёхмерные модели больших областей сердечно-сосудистой системы с эластичными стенками существуют [39], но требуют больших затрат при идентификации параметров и в процессе проведения расчетов. Учёт эластичных свойств стенок соседов при трёхмерном моделировании возможен в рамках FSI-подхода (Fluid Structure Interaction). При этом течение крови описывается трёхмерными уравнениями Навье-Стокса, а стенки сосудов являются деформируемой твёрдой средой [40]. Жидкая и твердая компоненты могут рассчитываться отдельно и затем обмениваться данными с помощью специально поставленных граничных условий. Другим вариантом реализации этого подхода является объединение всех уравнений и их совместное решение [41]. FSI-моделирование позволяет получить детальную картину кровотока в областях со сложной геометрией (дуга аорты). Недостатками являются высокая требовательность к вычислительным ресурсам, неоднозначность постановки граничных условий, а также большие трудности при пациент-ориентированном моделировании. В связи с этим широкое распространение получили одномерные модели и модели, основанные на электромеханических аналогиях (Windkessel-модели).

Подход, основанный на сопоставлении течения крови и переменного электрического тока, получил широкое распространение. Сосуд представляется в виде участка электрической цепи. Переход давлений ставится в соответствие напряжение, гидродинамическому сопротивлению – электрическое сопротивление, растяжимости сосуда – ёмкость конденсатора. Индуктивность играет роль инертности сосуда (рис. 1.2). Путём усложнения цепи можно моделировать разветвлённую сосудистую сеть.

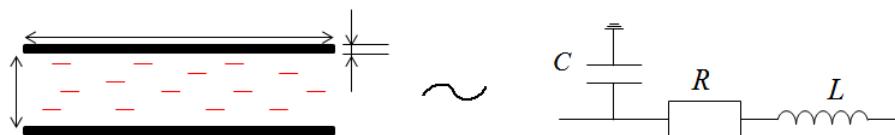


Рисунок 1.2: Кровеносный сосуд и участок цепи.

В простейшем варианте сердце представляется в виде источника питания с переменной ЭДС. В более сложных моделях каждую камеру сердца моделируют как отдельный участок цепи. Клапанам при этом соответствуют диоды [42].

В классических электромеханических моделях аорта часто заменяется компрессионной камерой, осуществляющей преобразование дискретно поступающей крови в непрерывный пульсирующий поток. Подобный эффект имеет место в пожарных насосах, где непрерывный напор воды обеспечивается наличием воздушной подушки в бочке с водой, давление в которой превышает атмосферное. Поэтому электромеханические модели получили название Windkessel-моделей ("windkessel – воздушный котел"). Впервые описание подобного эффекта было предложено Стивеном Хэйлзом в 1733 г. [43], а затем более детально исследован в 1899 г. Отто Франком [44].

Существенным преимуществом рассматриваемого подхода является наличие хорошо разработанной теории электрических цепей. Для расчета течения электрического тока разработан значительный математический и вычислительный аппарат. При правильном подборе параметров электрической цепи модель дает достаточно точное описание волновых процессов в кровеносном русле. Недостатком является неоднозначность соответствия между системой кровеносных сосудов и электрической цепью, а также высокая сложность уравнений при уве-

личении детализации системы. Частично эту проблему удаётся решить, интерпретируя Windkessel-модели не через электрические цепи, а через эластичные резервуары с инертностью и сопротивлением.

В настоящее время подход электромеханических аналогий широко применяется как в виде самостоятельных моделей [45], так и для моделирования периферических областей или венозной системы в совокупности с гидродинамической моделью [46, 47]. Последний подход позволяет сосредоточить вычислительные ресурсы на наиболее интересующей области сердечно-сосудистой системы, заменив значительную её часть электрическими цепями с тщательно подобранными параметрами. Кроме того, Windkessel-модели могут использоваться как переходные области при стыковке моделей различных размерностей. Это помогает устранять отраженные волны при объединении моделей с жёсткими стенками и моделей с эластичными стенками [48].

В последние годы всё большее распространение получает подход, основанный на уравнениях механики сплошной среды. В работах [4, 22, 35, 36, 49–53] предлагается рассматривать кровь как несжимаемую вязкую жидкость, текущую по сети эластичных трубок. Система уравнений одномерной модели гемодинамики может быть получена путём осреднения трёхмерных уравнений Навье-Стокса [54]. Важное значение при этом имеют граничные условия, которые ставятся на точках соединения сосудов, а также вид уравнений состояния, связывающих сечение сосуда и кровяное давление.

Система уравнений одномерной модели гемодинамики является хорошо изученной гиперболической системой. В работе [55] исследовано аналитическое стационарное решение системы с учетом силы трения для определённого вида уравнения состояния. Аналитическое решение для нестационарного случая предложено в работах [56, 57] для видоизменённой системы с гармоническими граничными и начальными условиями. Подобное решение не имеет прямой физиологической аналогии, но может быть использовано для отладки и тестирования численных методов. В работе [54] доказано, что при параметрах сосуда (длина, диаметр, эластичность), соответствующих физиологическим парамет-

рам артерий, а также при определённых условиях на гладкость и монотонность начальных и граничных условий, существует единственное гладкое решение рассматриваемой системы гиперболических уравнений. В последнем случае предполагается отсутствие силы трения и гиперболичность системы. Решения уравнений одномерной модели гемодинамики в венах имеет свои особенности, связанные с эластичными свойствами вен и ярко выраженной нелинейностью. В работе [58] представлено точное решение задачи Римана для венозного кровотока в одномерном сосуде. Учёт бифуркаций сосудов значительно усложняет математическую постановку задачи и поиск аналитического решения.

Для численного решения гиперболических систем уравнений разработано большое количество методов [59, 60], применяющихся в задачах газовой динамики, теории мелкой воды, магнитной гидродинамики и др. В одномерных моделях гемодинамики различными коллективами используются: метод Галеркина [24], сеточно-характеристические методы [36],ADER-методы высокого порядка [61] и др. В большинстве случаев разработанные численные методы тестируются на упрощенной системе уравнений с существующим аналитическим решением. При этом не принимается во внимание влияние областей стыковок сосудов на точность решения [61]. Разработка метода расчёта перераспределения потоков в бифуркациях становится актуальной задачей в последние годы [62], т.к. низкий порядок точности при расчёте областей стыковок является одним из главных факторов, ограничивающих точность полученного решения.

В точках соединения сосудов решается система уравнений, определяющая перераспределение потоков. Во всех вариантах одномерных моделей гемодинамики в эту систему входят закон сохранения массы и уравнения совместности гиперболической системы. Дополнительные соотношения могут включать в себя непрерывность давления, непрерывность интеграла Бернулли [33] или соотношение Пуазейля [36]. Разработаны модификации приведенных условий, позволяющие учитывать угол, под которым сосуды образуют бифуркацию [63].

Существует несколько вариантов уравнений состояния в одномерных моделях: линейное [33], экспоненциальное [36], степенное [24] и др. При небольших

отклонениях площади сечения от равновесного значения все варианты уравнений состояния ведут себя похожим образом. Различия проявляются при высоких значениях кровяного давления (250 мм рт ст и выше), а также при вычислении производной от давления по площади сечения [64]. Значение производной влияет на собственные числа матрицы системы уравнений и наклон характеристик, которые важно учитывать при выборе численного метода. В данной работе используется экспоненциальное уравнение состояния, т.к. оно более точно описывает связь между сечением и давлением при высоких значениях давления, которые могут быть вызваны внешними воздействиями на сосуды.

Постановка граничных условий в областяхстыковки артерий и вен является важной проблемой современной гемодинамики. Диаметр сосудов в этих областях примерно равен размеру эритроцита (7-10 мкм), что не позволяет напрямую использовать уравнения Навье-Стокса, предполагающие, что размеры частицы во много раз меньше характерного размера области. Для описания областей микроциркуляции используются специализированные модели, учитывающие особый характер течения через капилляры [65, 66] или фильтрационные модели [67].

Одним из вариантов расчета микроциркуляторных областей является генерация сети, состоящей из большого количества сосудов и решения на них уравнений гидродинамики [68]. Этот подход может применяться, если диаметр всех рассматриваемых сосудов существенно больше размера эритроцита (5-10 мкм). Такая ситуация характерна для задач моделирования кровотока в артериовеноозных мальформациях или при ангиогенезе в зоне роста раковой опухоли.

В случае отсутствия необходимости детального моделирования областей микроциркуляции их заменяют областями нулевой размерности [47] или виртуальными сосудами с интегральными характеристиками, обеспечивающими физиологическое падение давления между артериями и венами. Последний подход применяется в данной работе.

Моделирование кровотока при нагрузках требует учета многих механизмов, не проявляющихся при обычных условиях. Например, гравитационные пере-

грузки приводят к отклику барорецепторного рефлекса и изменению режима работы сердца [69]. Механические воздействия на сосуды приводят к активации механизмов ауторегуляции и образованию дополнительных кровеносных насосов, помогающих или, наоборот, препятствующих кровотоку. Моделирование этих эффектов может найти ряд применений в задачах медицины и спорта.

1.3 Физиологические процессы и медицинские процедуры

В данном разделе приведено краткое описание медицинских процедур и физиологических процессов, рассматриваемых в данной работе, а также подходы к их моделированию.

1.3.1 Фракционированный резерв кровотока

Атеросклероз коронарных артерий является одной из основных причин инфаркта миокарда, приводящего к инвалидности или смерти. Основным способом лечения является хирургическое вмешательство: установка стента или коронарное шунтирование. Операция на сосудах сердца несет определенный риск для здоровья пациента и является дорогостоящей и сложной в исполнении. Во многих случаях бывает достаточно смены образа жизни и медикаментозного лечения. Выбор в пользу того или иного способа лечения зависит от степени тяжести стеноза и его влияния на кровоснабжение миокарда. В качестве одного из первых параметров, определяющих степень тяжести стеноза, использовалась степень сужения просвета сосуда. Данный параметр можно оценить с помощью коронографии. Перекрытие более чем 70-80% просвета сосуда обычно считается достаточным для хирургического вмешательства. При перекрытии менее чем 50%, как правило, обходятся неинвазивными методами лечения. Клиническая практика показала, что в некоторых случаях стенозы с высокой степенью перекрытия не оказывают существенного влияния на гемодинамику, тогда как стенозы со сравнительно низкой степенью перекрытия могут привести к инфаркту. Одним из наиболее распространенных показателей степени серьезности

коронарного стеноза на данный момент является фракционированный резерв кровотока (ФРК, англ. FFR — Fractional Flow Reserve) [70].

ФРК рассчитывается как отношение среднего давления в дистальной (далней по течению) по отношению к стенозу части сосуда к среднему давлению в аорте при введении вазодилатирующего препарата [71, 72]. Значение ФРК в 70–80% является рекомендуемым порогом, определяющим необходимость хирургического вмешательства. При таком подходе оценивается как анатомическая, так и физиологическая значимость стеноза. Использование ФРК позволило значительно уменьшить количество дорогостоящих и сложных операций, а также уменьшить количество осложнений после лечения [71].

Измерение ФРК проводится путем проведения внутрисосудистого ультразвукового датчика в коронарную артерию. Это является дорогостоящей и достаточно опасной процедурой. Современные неинвазивные методы оценки ФРК основаны на трёхмерном моделировании потока крови в отдельной области исследуемого сосуда [73–75]. Подобную оценку часто называют виртуальным ФРК. Оценка ФРК с помощью трёхмерных моделей подвергалась критике [76] из-за отсутствия явной физиологической интерпретации при постановке граничных условий, жёстких стенок сосудов, высоких требований к вычислительным ресурсам, ограниченной области моделирования, сложности в подборе параметров модели. Использование одномерного моделирования для оценки ФРК в настоящее время является малоизученной областью. Одномерный подход удобно использовать для изучения чувствительности ФРК к различным режимам работы сердца [3]. В работе [77] удалось получить хорошее соответствие между измеренными и рассчитанными с помощью одномерной модели значениями ФРК. Этого удалось добиться благодаря правильному подбору параметров модели. В данной работе предлагается метод оценки ФРК при помощи разработанной одномерной модели гемодинамики. Достоинствами предложенного подхода являются его низкая требовательность к вычислительным ресурсам и использование в качестве входных параметров данных стандартных диагностич-

ческих процедур: компьютерной томографии, измерения кровяного давления, эхограммы сердца.

1.3.2 Регуляторные механизмы. Ауторегуляция

Регуляторные механизмы играют важную роль в работе сердечно-сосудистой системы. Они позволяют ей подстраиваться под изменение внешних и внутренних условий путем изменения частоты сердцебиения, сердечного выброса, эластичности, проницаемости стенок сосудов и т.д. Рассмотрим некоторые механизмы регуляции кровотока.

Барорецепторный рефлекс является важным механизмом, позволяющим сердечно-сосудистой системе адаптироваться к изменениям положения тела в пространстве. Барорецепторы – нервные окончания, расположенные в дуге аорты и сонной артерии, соединенные с вазомоторным (сосудодвигательным) центром мозга. Они воспринимают изменения кровяного давления и реагируют на его уровень путем изменения частоты сердцебиения и сопротивления периферической части кровяного русла. Многие современные модели гемодинамики учитывают работу барорецепторного рефлекса [78, 79]. Это требует заранее заданных уровней давления, с помощью которых система определяет степень активации барорецепторного рефлекса.

Одним из главных отличий реального кровеносного сосуда от эластичной трубы является его способность подстраиваться под изменения различных параметров кровотока путем увеличения или уменьшения эластичности. Эти изменения происходят автономно, без связи с организмом и нервной системой, и обусловлены ауторегуляцией.

Термин "ауторегуляция" достаточно широко используется в разных значениях. В работе [80] под церебральной ауторегуляцией понимается способность организма увеличивать приток крови к мозгу при увеличении концентрации углекислого газа в крови. Для моделирования этого явления строится одномерная модель артериальной системы с подробной детализацией церебральной области и учетом выработки углекислого газа тканями, которая в областях микроциркуляции соединяется с Windkessel-моделью. При увеличении концен-

трации углекислого газа сопротивление периферических областей уменьшается, увеличивая тем самым приток крови к областям с кислородным голоданием. При подобном подходе часто вводятся условные переменные, отвечающие за степень активации участков головного мозга, отвечающих за регуляторные функции [81].

Под ауторегуляцией сосудов в данной работе подразумевается их способность подстраиваться и менять свои свойства при изменении некоторых параметров кровотока (давление, поток крови, концентрация кислорода). Существует несколько важных механизмов ауторегуляции сосудов – миогенный, метаболический, основанный на давлении тканей и т.д. [82, 83]. В данной работе рассматривается миогенная ауторегуляция, имеющая механическую интерпретацию. В соответствии с миогенной гипотезой, степень растяжения гладкомышечных клеток в стенке сосуда определяется кровяным давлением. Повышение давления ведет к растяжению клеток, что сопровождается увеличением силы сокращения. Поэтому возникающее в ответ на повышение давления кратковременное расширение сосуда сменяется его сужением. Этот механизм предохраняет сосуд от перерастяжения и ограничивает проходящий через него объем крови [83]. Понижение давления, наоборот, ведет к расслаблению клеток и расширению сосуда.

Стенка сосуда имеет сложную структуру (рис. 1.3). Условно её можно разбить на три составляющие: внутреннюю (intima), промежуточную (media) и внешнюю (adventitia). В промежуточном слое находятся гладкомышечные клетки, которые способны напрягаться или расслабляться, меняя тем самым эластичность стенок сосуда.

Следует подчеркнуть, что ауторегуляция является локальным эффектом, наблюдаемым даже в изолированных сосудах. На рис. 1.4 представлены результаты эксперимента над изолированной артерией крысы [85]. При отсутствии потока крови последовательные скачки давления вызывают сначала пассивное расширение, а затем активное сжатие, объясняемое эффектом ауторегуляции.

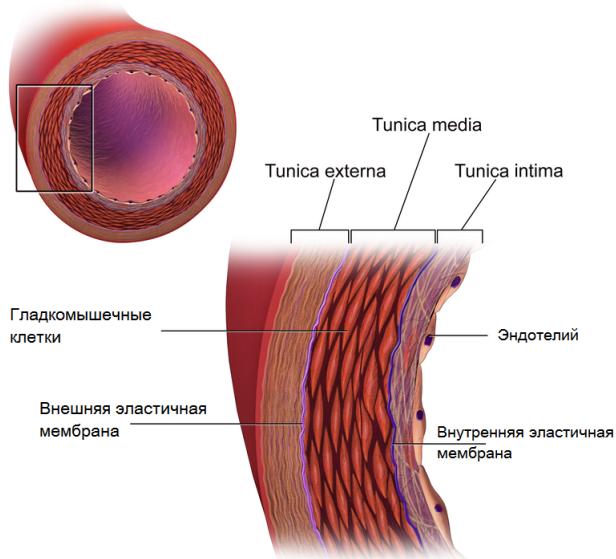


Рисунок 1.3: Строение стенки артерии [84].

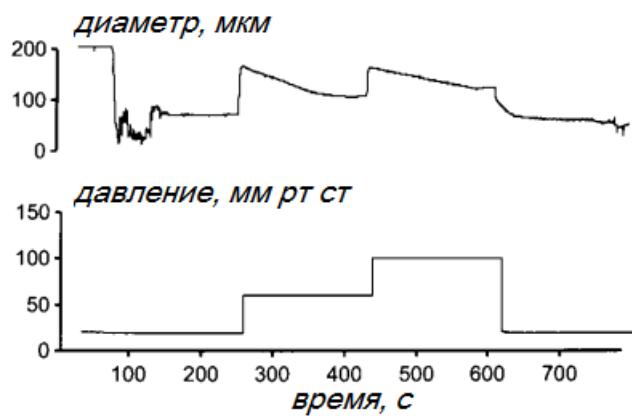


Рисунок 1.4: Реакция изолированной артерии крысы на последовательные скачки давления [85].

Выделяют два вида механизма локальной ауторегуляции, не связанных с центральной нервной системой. Первый обусловлен мышечным тонусом стенки артерии, связанным со сдвиговым напряжением на её поверхности, которое, в свою очередь, можно выразить через поток крови в сосуде. Второй механизм определяется средним трансмуральным давлением крови и известен как эффект Бейлиса или миогенный ответ. В работе [86] подробно описан и смоделирован первый механизм: эффект расширения кровеносного сосуда, с учетом биохимических реакций с участием оксида азота (NO) в артериальной стенке. При поддержании трансмурального давления постоянным эффект Бейлиса не оказывает существенного вклада в изменение эластичных свойств стенки. В

данной работе во всех предлагаемых численных экспериментах кровяное давление сильно меняется, поэтому необходимо включение в модель второго механизма.

В работе [81] предложена Windkessel-модель, в которой учитываются сразу несколько механизмов регуляции кровотока. Ауторегуляция смоделирована как зависимость параметра активации от напряжения стенки артерии. Подобный подход трудно реализуем в одномерной модели в связи со специфическим видом уравнения состояния, связывающего сечение сосуда с трансмуральным давлением.

1.3.3 Усиленная наружная контрпульсация

Усиленная наружная контрпульсация (УНКП) — неинвазивный метод лечения ишемической болезни сердца (ИБС), который заключается в том, что на ноги и нижнюю часть туловища пациента надевается три каскада манжет, в которые последовательно нагнетается давление в противофазе с работой сердца (рис. 1.5). Это позволяет стимулировать кровоток во время диастолы и увеличить приток крови к коронарным сосудам [87, 88].

Терапевтический эффект действия УНКП до сих пор не изучен. Одной из гипотез является стимулирование роста капилляров в миокарде, улучшающих снабжение кровью сердечной мышцы. С этой точки зрения, наиболее важными эффектами УНКП являются увеличение давления и потока крови в коронарных сосудах. Оценка данных величин путем клинических измерений является затруднительной задачей. Еще одной проблемой использования УНКП является наличие возможных противопоказаний: развитие и разрыв аневризм, болезни клапанов сердца, повышенный риск отрыва тромбов. Разработка щадящих режимов УНКП, подобранных под индивидуального пациента, является актуальной нерешенной задачей.

Для исследования влияния УНКП на гемодинамику были разработаны различные модели. В работе [89] описана гидравлическая физическая модель, состоящая из нескольких эластичных трубок и искусственного желудочка, заполненных раствором глицерина. Эластичные трубки соответствуют аорте и

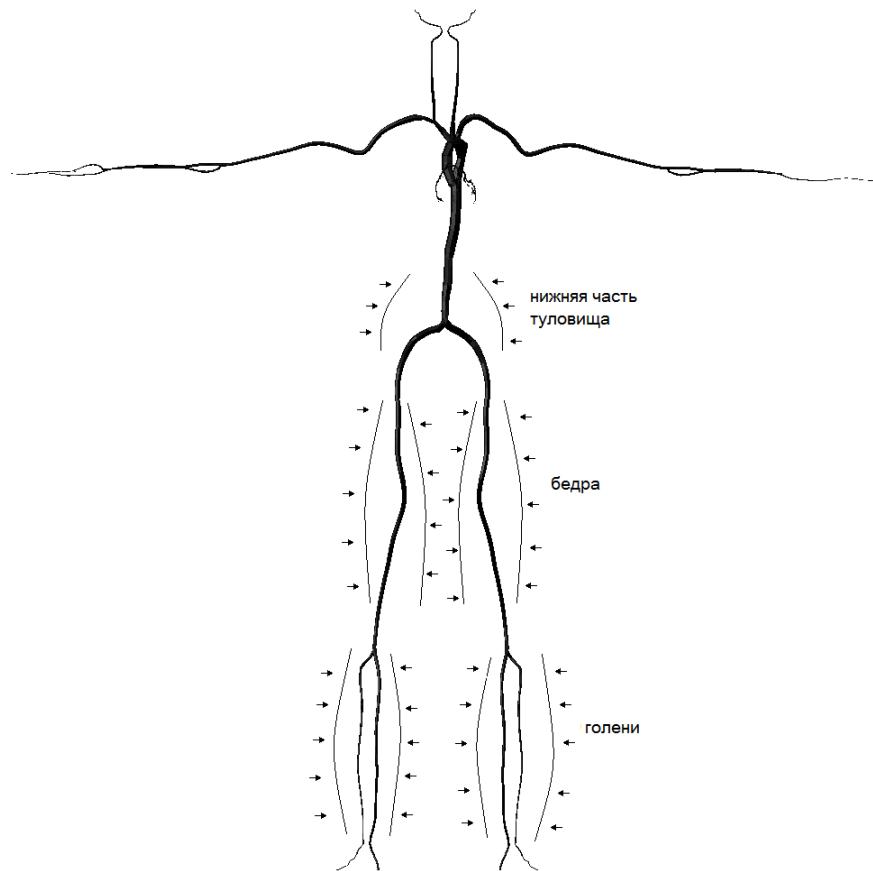


Рисунок 1.5: Расположение манжет при УНКП.

артериям ног. С помощью созданной установки исследовались изменения давления при УНКП. Среди математических моделей контрпульсаций можно выделить модели, основанные на электромеханических аналогиях [90]. Еще одним подходом для моделирования УНКП является использование одномерных моделей течения крови по одномерным эластичным трубкам [16, 88]. Этот подход используется в данной работе. Он позволяет использовать геометрию сосудов пациента, извлеченную из КТ или МРТ снимков и рассматривать сразу весь большой круг кровообращения.

Глава 2

Математическая модель гемодинамики при механических воздействиях на сосуды

В данной главе приведено построение модели гемодинамики, используемой для моделирования кровотока при механических воздействиях на сосуды. Базовая модель основана на уравнениях одномерной модели гемодинамики. Она дополнена моделями ауторегуляции, мышечного насоса, УНКП и коронарного кровообращения.

2.1 Модель течения жидкости по сети эластичных трубок

В качестве основы модели глобального кровотока в данной работе предлагаются использовать квазиодномерную нелинейную модель пульсирующего течения вязкой несжимаемой жидкости по эластичной трубке [33, 36, 63]. С помощью соответствующих граничных условий эта модель обобщается на случай пульсирующего течения по сети эластичных трубок. Каждая ветвь такой сети сопоставляется кровеносному сосуду, а узел сопоставляется бифуркации сосудов или сердцу. Области микроциркуляции крови достаточно сложны для моделирования ввиду их особых свойств: малость диаметров капилляров, большое количество сосудов, характер течения (диаметр самых мелких капилляров примерно равен характерному размеру клеток крови, что делает необоснованным применение законов гидродинамики) и т.д. Поэтому их предлагается заменить эффективными терминальными сосудами [4]. Эти сосуды служат местами соединений артериальной и венозной сетей.

Для каждого сосуда должны выполняться законы сохранения массы и импульса жидкости (крови) [33, 36, 63], которые в данном случае предлагается записать в виде:

$$\partial S_k / \partial t + \partial(S_k u_k) / \partial x = \phi_k, \quad (2.1)$$

$$\partial u_k / \partial t + \partial(u_k^2/2 + p_k/\rho) / \partial x = f_{fr}(S_k, u_k, S_k^0) + \psi_k, \quad (2.2)$$

где t — время; x — координата по длине сосуда, отсчитываемая от точки сопряжения с сосудами младших поколений; ρ — плотность крови (предполагается равной 1 г/см³); k — номер сосуда; S_k — поперечное сечение сосуда; S_k^0 — поперечное сечение сосуда в покое; u_k — линейная скорость потока, осредненная по поперечному сечению; p_k — давление в сосуде, отсчитываемое от атмосферного; ϕ_k — приток или отток крови (предполагается равным нулю); f_{fr} — сила вязкого трения; ψ_k — внешние силы, действующие на единицу массы.

Сила трения вычисляется как

$$f_{tr}(S_k, u_k, S_k^0) = -\frac{4\pi\mu u_k}{S_k^2} \left(\frac{S_k}{S_k^0} + \frac{S_k^0}{S_k} \right), \quad (2.3)$$

где μ — динамическая вязкость крови (предполагается равной 4 мПа·с).

Эластичные свойства стенки сосуда задаются соотношением, связывающим поперечное сечение сосуда и трансмуральное давление (разность между кровяным давлением и давлением в окружающих тканях). Это соотношение играет роль уравнения состояния для баротропного газа в системе уравнений газовой динамики [33], поэтому по аналогии будем называть его так же. В данной работе уравнение состояния имеет вид:

$$p_k(S_k) - p_{*k} = \rho c_k^2 f(S_k), \quad (2.4)$$

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

$$f(S_k) = \begin{cases} \exp(S_k/S_k^0 - 1) - 1, & S_k > S_k^0, \\ \ln(S_k/S_k^0), & S_k \leq S_k^0, \end{cases} \quad (2.5)$$

p_{*k} — давление в окружающих тканях, c_k — скорость распространения малых возмущений в покое ($S_k = S_k^0$), которую можно рассматривать как скорость пульсовой волны (pulse wave velocity — PWV) в состоянии покоя [91]. Далее будем называть этот параметр индексом пульсовой волны.

Скорость пульсовой волны является важным параметром, характеризующим эластичность стенок сосудов. Существует большое количество исследований, устанавливающих связь между различными заболеваниями или видами деятельности и PWV [92, 93]. С возрастом стенки сосуда человека становятся более жесткими, что повышает скорость пульсовой волны и, в свою очередь, параметр c_k . Повышенная PWV также наблюдается у людей, занимающихся силовыми видами спорта, а также у людей, страдающих от повышенного давления. Занятия циклическими видами спорта (бег, лыжи, велоспорт) помогают сделать сосуды более эластичными и понизить PWV.

Во всех внутренних точках для каждого сосуда начальные условия могут быть выбраны весьма произвольно с учетом их физиологической корректности.

$$S_k(0,x) = S_k^0, u_k(0,x) = \frac{Q_0}{S_k^0}. \quad (2.6)$$

Начальная скорость предполагалась равной нулю. При таком выборе начальных условий требуется рассчитать модель в течение нескольких сердечных циклов, после чего во всех сосудах устанавливаются значения динамических параметров, соответствующие норме. Эти значения могут быть использованы в качестве начальных условий для проведения дальнейших вычислительных экспериментов.

На входах в сосуды, соединённые с сердцем, в качестве краевых условий может быть задан объемный расход крови:

$$u_{in}(t,0)S_{in}(t,0) = Q_{heart}(t). \quad (2.7)$$

Вид функции $Q_{heart}(t)$ может определяться из измерений у пациента [94] или из расчетов с использованием модели сердца [36]. В данной работе использовался вид $Q_{heart}(t)$, представленный на рис. 2.1.

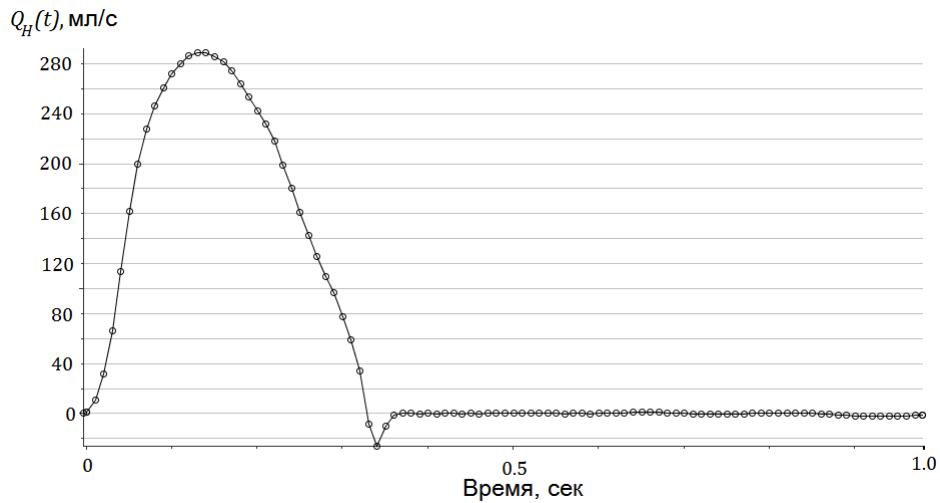


Рисунок 2.1: Границное условие на входе (профиль взят из [95].)

На выходах из вен, соединённых с сердцем, пульсации кровотока практически отсутствуют, при этом их поперечные сечения остаются неизменными. При таких условиях кровоток в области впадения вен в предсердия, с определенной степенью точности, можно считать стационарным. В этих точках в качестве граничного условия может быть задано давление:

$$p_{out}(t, L) = p_{heart}, \quad (2.8)$$

где L — длина сосуда, соединённого с сердцем. Давление p_{heart} задано равным характерному давлению в нижней полой вене. В данной работе $p_{heart} = 15$ мм рт ст.

Предложенные граничные условия не гарантируют сохранения постоянного количества крови в сети сосудов. Поэтому перед оценкой нужных гемодинамических параметров необходимо дождаться достижения квазистационарного режима, при котором объём крови в системе является постоянным. В рассмотренных задачах кровоток исследуется в локальной области сосудистой системы, поэтому замкнутость системы не является необходимым условием. Исключением может случить задача о мышечном насосе, в которой замыкание сети сосудов и учёт некоторых регуляторных механизмов (барорефлекс) может существенно повлиять на результаты.

В области стыковки сосудов в качестве одного из краевых условий предлагаются использовать условие перепада давления, обусловленное гидродинамическим сопротивлением этой области (закон Пуазейля). Считая, что область бифуркации образована сосудами с номерами $k = k_1, k_2, \dots, k_M$, это условие принимает вид:

$$p_k(S_k(t, \tilde{x}_k)) - p_{node}^l(t) = \varepsilon_k R_k^l S_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k), \quad k = k_1, k_2, \dots, k_M, \quad (2.9)$$

где R_k^l — гидродинамическое сопротивление для k -го сосуда в области бифуркации с индексом L . При этом для сосудов, входящих в область бифуркации, $\varepsilon_k = 1, x_k = L_k$ (выход из сосуда), в то время как для сосудов, исходящих из этой области, $\varepsilon_k = 1, x_k = 0$ (вход в сосуд). Здесь L_k — длина сосуда с индексом k .

Помимо закона Пуазейля в областях стыковки сосудов может задаваться непрерывность полного давления (интеграл Бернулли):

$$p_k(S_k(t, \tilde{x}_k)) + \frac{\rho u_k^2(t, \tilde{x}_k)}{2} = p_j(S_j(t, \tilde{x}_j)) + \frac{\rho u_j^2(t, \tilde{x}_j)}{2}, \quad (2.10)$$

где k, j — индексы двух любых сосудов, соединяющихся в точке ветвления.

Считается также, что в областях бифуркаций сосудов отсутствует как приток, так и потери крови, что может быть выражено как:

$$\sum_{k=k_1, k_2, \dots, k_M} \varepsilon_k S_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k) = 0. \quad (2.11)$$

Реальный поток крови в области бифуркации сосудов имеет весьма сложную структуру. Поэтому для его корректного описания необходимо использовать модель, основанную, по крайней мере, на двумерном описании кровотока в области бифуркации. Однако, в рамках глобальной модели такой подход приводит к резкому увеличению вычислительных ресурсов, необходимых для расчета хотя бы нескольких сердечных циклов, поскольку количество рассматриваемых бифуркаций может доходить до нескольких тысяч.

Для повышения производительности модели при расчете краевых условий на концах сосудов, входящих и исходящих из области бифуркации, предлага-

ется использовать уравнения (2.9), (2.11) с учетом условий совместности гиперболической системы (2.1), (2.2). В пользу такого подхода говорит тот факт, что размеры области бифуркации имеют тот же порядок, что и диаметр наибольшего из входящих и исходящих сосудов в бифуркации. Всего в бифуркации из M сосудов формулируется $2M + 1$ уравнение: M условий совместности, M уравнений Пуазейля (2.9) и закон сохранения массы (2.11). Эта система может быть сведена к системе из M уравнений [96] и решена методом Ньютона.

Приведённая система уравнений одномерной модели гемодинамики является хорошо изученной гиперболической системой. В ряде случаев для неё доказано существование и единственность решения. В работе [55] исследовано аналитическое стационарное решение системы с учетом силы трения для определённого вида уравнения состояния. Аналитическое решение для нестационарного случая предложено в работах [56, 57] для модифицированной системы с гармоническими граничными и начальными условиями. В работе [54] доказано существование единственного гладкого решения рассматриваемой системы гиперболических уравнений при определённых ограничениях на параметры системы и начальные и граничные условия. При моделировании пульсирующего кровотока в артериях эти условия выполняются. При учёте бифуркации математическая постановка задачи значительно усложняется. На данный момент автором не было найдено исследований по построению аналитического решения с учётом областей стыковок.

2.2 Математические модели физиологических процессов и медицинских процедур

2.2.1 Ауторегуляция

Кровеносный сосуд реагирует на внешние условия путем изменения каких-либо параметров. В выбранной модели эластичная трубка помимо своего положения в дереве характеризуется следующими параметрами: длина, площадь поперечного сечения в состоянии покоя (при нулевой скорости кровотока), индекс пульсовой волны c и сопротивление R . Среди этих величин к эластичности

стенки сосуда прямое отношение имеют индекс пульсовой волны и площадь поперечного сечения. Поэтому в рамках данной работы рассмотрены варианты ауторегуляции, при которых сосуд реагирует на изменение внешних условий путем регулирования либо параметра c , либо параметра S^0 .

Следующим шагом будет определение внешних условий, на которые должен реагировать сосуд. С этой точки зрения, в данной работе рассмотрено два вида ауторегуляции: ауторегуляция по потоку крови и ауторегуляция по давлению. Давление и поток крови не случайно взяты в качестве параметров, определяющих внешние факторы. Во-первых, об их значимости в процессах ауторегуляции упоминается во многих исследованиях [82, 83, 86, 97]. Увеличение потока крови или давления растягивает стенки сосуда, что заставляет сокращаться гладкомышечные клетки в стенках сосуда. Во-вторых, в рамках используемой модели за давлением и потоком крови сравнительно легко наблюдать: давление можно вычислить через площадь с использованием уравнения состояния (2.4), а поток крови является произведением площади поперечного сечения сосуда на скорость кровотока.

Реальный сосуд реагирует на изменения давления или потока крови почти мгновенно. Можно зарегистрировать изменения свойств сосуда даже в рамках одного сердечного цикла. Моделирование подобных быстрых изменений приводит к неустойчивости модели и большим сложностям в вычислительном плане. Поэтому в качестве параметров, определяющих изменение внешних условий, будут использоваться не давление и поток, а среднее давление и средний поток. Усреднение будет проводиться как по длине сосуда, так и по времени. Чем меньше период усреднения по времени, тем более точную картину кровотока мы получим. Однако, период усреднения должен включать в себя кратное число сердечных циклов, чтобы модель не реагировала, например, на различия между систолическим и диастолическим давлением и выходила на стационарное значение быстрее.

В качестве характера зависимости параметров ветви от давления или потока крови предлагается рассмотреть степенные зависимости вида:

$$\frac{A_{new}}{A_{old}} = \left(\frac{B_{new}}{B_{old}} \right)^\alpha, \quad (2.12)$$

где A — какой-либо параметр ветви, B — или среднее давление, или средний поток крови, α — действительное число.

В ходе тестовых расчетов на изолированном сосуде с длиной 45 см, диаметром 0.4 см, индексом пульсовой волны $c = 900$ см/с, соответствующему артерии ноги (большеберцовая артерия), были протестированы различные варианты модели ауторегуляции. Были проведены расчеты, в которых управляемый параметр принимал значения индекса пульсовой волны c и сечения ненапряженного сосуда S^0 , а управляемый параметр B — среднего давления и среднего потока крови. Параметр α варьировался от 0.2 до 1.5. Варианты модели, в которых в качестве параметра, определяющего реакцию сосуда на изменение внешних условий, была выбрана площадь поперечного сечения в ненапряжённом сосуде S^0 , проявляли неустойчивость при значительных изменениях потока или давления. Неустойчивость проявлялась в высоких значениях скорости кровотока и быстром росте или снижении площади сечения в некоторых случаях. В дальнейшем в качестве параметра A будет использоваться индекс пульсовой волны c (таблица 2.1). Выбор параметра также связан с его физическим смыслом: при сокращении и расслаблении гладкомышечных клеток будет меняться прежде всего эластичность сосуда, а не его сечение в ненапряженном состоянии S_0 .

Таблица 2.1: Принятые и отброшенные варианты модели ауторегуляции (2.12)
при расчете на изолированном сосуде

A	Поперечное сечение S^0	Индекс пульсовой волны c
Давление	-	+
Поток крови	-	+

Расчет новых значений индекса пульсовой волны c происходит в момент времени t^* . Обозначим B_{new} — среднее значение параметра B (давление либо поток) на отрезке времени $[t^* - T; t^*]$, B_{old} — среднее значение параметра B на отрезке времени $[t^* - 2T; t^* - T]$, где T — период осреднения (рис. 2.2).

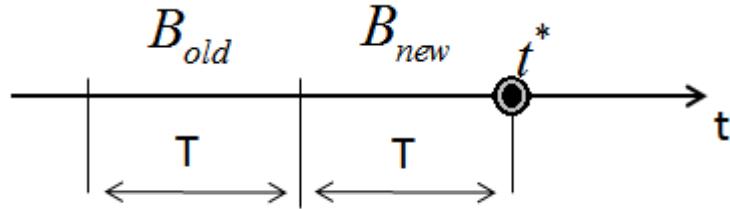


Рисунок 2.2: Момент расчета значений c_{new} .

После расчета значений c_{new} значение B_{new} записывается в B_{old} , а B_{new} вычисляется уже на отрезке $[t^*; t^* + T]$.

Выход на новое значение c_{new} производится в течение следующего сердечного цикла по линейному закону (рис. 2.3). Гладкомышечные клетки реагируют хоть и быстро, но не скачкообразно.

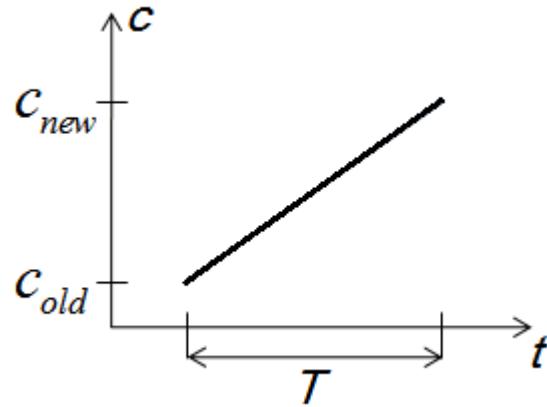


Рисунок 2.3: Выход значения индекса пульсовой волны c на новое значение c_{new} .

В некоторых случаях время выхода индекса пульсовой волны c на новое значение превышает период усреднения (рис. 2.4). При этом значение c_{new} может обновиться еще до того, как оно будет достигнуто. Замедленный выход на новое значение нужен для моделирования ослабленных процессов ауторегуляции, например, в венах, в сосудах с нарушенной функцией эндотелия или под действием

ем вазодилататоров (препараты, расширяющие и расслабляющие кровеносные сосуды).

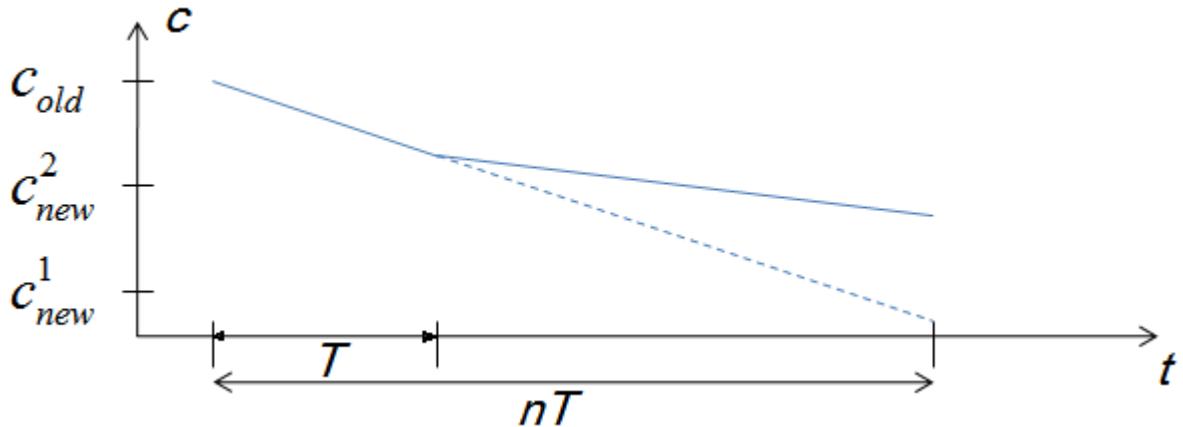


Рисунок 2.4: Замедленный выход c на новое значение в течение n периодов осреднения T .

В ходе тестовых расчетов на отдельных ветвях качественных различий между моделями ауторегуляции по потоку и ауторегуляции по давлению выявлено не было. Это связано с тем, что возрастание потока сопровождается возрастанием кровяного давления, а возрастание давления — возрастанием потока.

Для сравнения работы ауторегуляции по потоку и ауторегуляции по давлению был смоделирован гравитационный тест с использованием сети сосудов большого круга кровообращения (рис. A.1). Гравитационный тест представляет собой почти мгновенный перевод тела человека из горизонтального положения в вертикальное. Постановка граничных условий и способ стыковки артерий с венами описан в разделе 2.2. В течение 80 сек. производился расчет кровотока при нулевой гравитации. После 80 сек. в правую часть уравнения (2.2) добавляется сила гравитации $\psi_k = g \cos \theta_k$, где g — гравитационная постоянная, θ_k — угол между вектором гравитации и ориентацией сосуда с номером k . При этом отслеживалась площадь сечения дистальной (далней по течению) части большеберцовой артерии ноги (сосуд 43 на рис. A.1). Было рассмотрено три случая: без ауторегуляции, с ауторегуляцией по потоку ($A = Q$ в (2.12)) и с ауторегуляцией по давлению ($A = P$ в (2.12)). В последних двух случаях период усреднения был взят равным 4 с, параметр $\alpha = 0.5$ (см. (2.12)). На рис. 2.5 представлена зависимость сечения артерии ноги при гравитационном teste без

ауторегуляции. Артерия расширилась вследствие увеличения гидростатического давления.

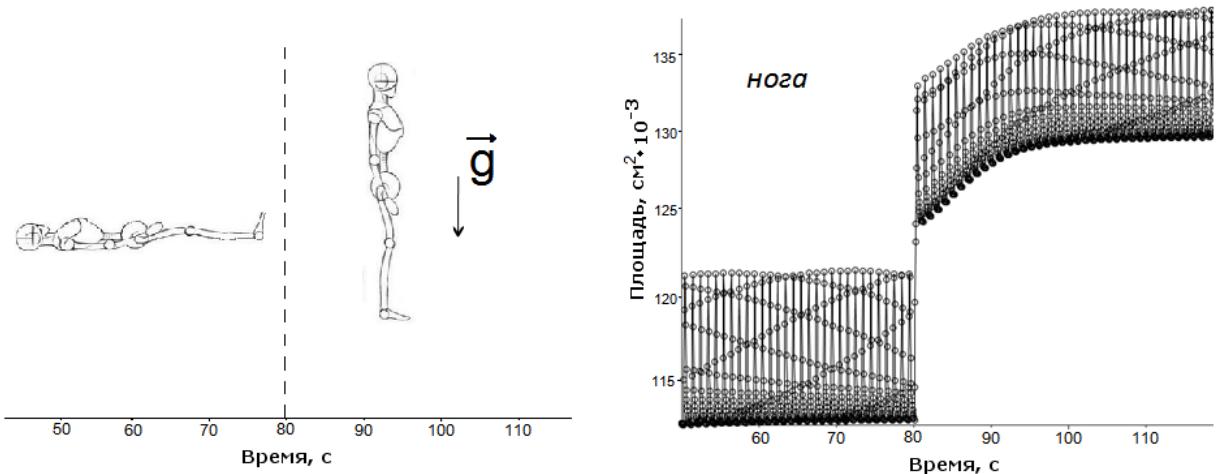


Рисунок 2.5: Слева: схема гравитационного теста. Справа: зависимость сечения артерии от времени без ауторегуляции.

Рис. 2.6 показывает изменения сечения артерии ноги при ауторегуляции по потоку и по давлению. Следует отметить, что наличие ауторегуляции меняет значение площади сосуда в квазистационарном режиме (при нулевой гравитации). Поведение сосуда при использовании ауторегуляции по потоку показывает определённую реакцию на скачок давления, но отличается от поведения реального сосуда (см. рис. 1.4). Вариант с ауторегуляцией по давлению дает наиболее точное соответствие с экспериментальными данными (рис. 1.4), при котором видна фаза пассивного расширения, которая сменяется фазой активного сжатия.

Сжатие сосудов ног при переходе в вертикальное положение является важным механизмом регуляции, позволяющим поддерживать давление крови в головном мозге. Наибольший вклад в поддержание давления в сосудах головы оказывает барорецепторный рефлекс [78, 79], увеличивающий частоту биения сердца. В данной работе моделируется лишь локальный механизм ауторегуляции, поэтому смоделировать полную картину изменений гемодинамики при гравитационном teste не представляется возможным и не является целью.

Как было упомянуто ранее, существует много механизмов регуляции кровотока [82]. Гладкомышечные клетки реагируют на изменение потока крови через каскад реакций с участием оксида азота [86]. Сама по себе клетка не име-

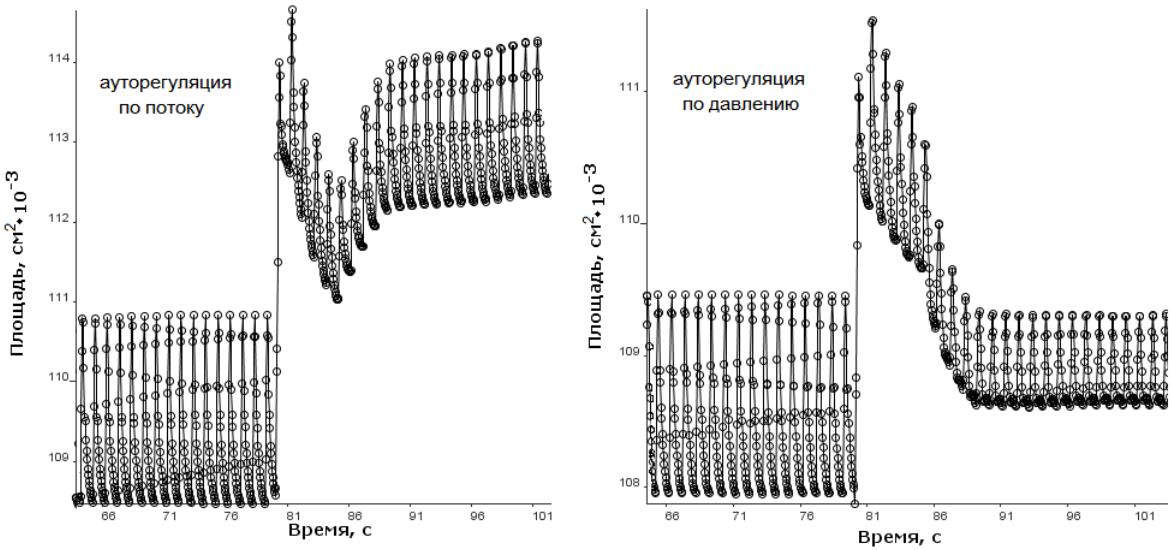


Рисунок 2.6: Сечение артерии ноги при гравитационном teste. Слева: авторегуляция по потоку ($A = Q$ в (2.12)). Справа: авторегуляция по давлению ($A = P$ в (2.12)).

ет информации о том, какой поток крови протекает через поперечное сечение сосуда. Для учёта влияния потока на состояние напряжённости стенок сосуда нужен промежуточный агент. Давление, напротив, напрямую влияет на состояние гладкомышечных клеток, растягивая стенки сосуда. Гладкомышечные ткани реагируют на растяжение и начинают сокращаться. Эти доводы, а также тестовые расчеты (рис. 2.6), говорят о существенности учета авторегуляции по давлению. Целью данной работы является конструирование метода расчета кровотока при внешних воздействиях на сосуды, которые удобно моделировать с помощью внешнего давления p_{*k} в (2.4). Преобладающим механизмом авторегуляции при этом будет миогенный ответ, отвечающий за реакцию сосуда на изменение давления.

Еще одним свидетельством важности авторегуляции по давлению является эксперимент, описанный в [82], в котором был полностью остановлен кровоток в отдельном сосуде подопытной крысы. Затем искусственно повышалось давление. При этом даже при нулевом потоке наблюдался эффект авторегуляции.

В силу вышеописанных доводов и значительных изменений давления в численных экспериментах, рассматриваемых в данной работе, в качестве параметра A в (2.12) взято давление P . Для определения показателя степени α в (2.12) будем исходить из следующей гипотезы: гладкомышечные клетки стремятся со-

хранить свой размер. Если каждая клетка стремится сохранить свой размер, то стенка сосуда в целом будет стремиться сохранить площадь поперечного сечения. Тогда из (2.4) при нулевом внешнем давлении:

$$\overline{P_k} = \rho c_k^2 f_k(S_k) = c_k^2 \cdot const; \frac{\overline{P_k}}{c_k^2} = const.$$

Данное рассуждение не работает при наличии внешнего давления тканей на сосуд, но в пользу $\alpha = 0.5$ говорит хорошее соответствие результатов модели экспериментальным данным (рис. 4.3). Окончательно, соотношение (2.4) принимает вид:

$$\frac{c_{new}}{c_{old}} = \left(\frac{\overline{P}_{new}}{\overline{P}_{old}} \right)^{0.5}. \quad (2.13)$$

Текущее значение индекса пульсовой волны c определяется из соотношения:

$$c = c_{old} + \gamma \frac{t - t^*}{T} (c_{new} - c_{old}), \quad (2.14)$$

где $0 \leq \gamma \leq 1$ — параметр, определяющий скорость ауторегуляции, $\gamma = 1$ соответствует нормальной ауторегуляции, $\gamma < 1$ — ослабленной ауторегуляции. Ослабленная ауторегуляция может быть вызвана различными заболеваниями эндотелия или введением препарата вазодилататора, расслабляющего сосуды, $\gamma = 0$ соответствует венам.

2.2.2 Мышечный насос

Действие мышечного насоса заключается в том, что при сокращении скелетных мышц сдавливаются вены, проходящие в их толще. При этом кровь выталкивается к сердцу, так как её обратному движению препятствуют венозные клапаны (рис. 2.7). Каждое мышечное сокращение ускоряет кровоток и уменьшает объем крови в венах. Эти эффекты особенно ярко выражены при сильном наполнении вен (например, в венах ног человека, находящегося в вертикальном положении). Благодаря работе мышечного насоса снижается венозное давление, что, в свою очередь, уменьшает фильтрационное давление в капиллярах и понижает опасность возникновения отеков. При прекращении ходьбы давление

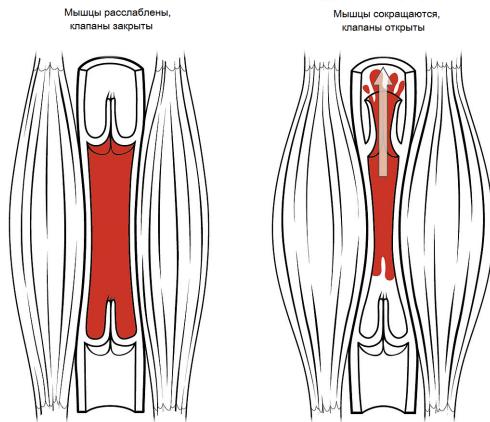


Рисунок 2.7: Мышечный насос и венозные клапаны [98].

в венах снова повышается, что при нормальном функционировании венозных клапанов обусловлено не обратным током крови, а ее поступлением из артерий через капилляры. Величина пикового давления, которое действует на сосуды со стороны мышц, может быть измерена и составляет около 100 мм рт. ст. [99].

В последние годы возрастает интерес к моделированию кровотока под действием мышечного насоса [4, 53]. Действие мышц на сосуды моделируется через давление тканей на сосуды, а венозные клапаны — через силу трения [4] или с помощью особых граничных условий на стыковках сосудов [47], не позволяющих крови течь в обратном направлении.

Моделирование воздействия работы мышц на венозный кровоток является сложной задачей, решить которую в общем виде на данный момент не представляется возможным. Поэтому в данной работе мы будем использовать ряд упрощений. Будем считать, что давление со стороны мышц распределяется равномерно по всей поверхности сосуда. Также будем считать, что напряжение со стороны мышц приложено перпендикулярно оси сосуда. Последнее допущение позволяет нам не вносить никаких изменений в вид закона сохранения импульса (2.2). Сокращения и расслабления мышц происходят в определённые моменты времени. В данной работе предполагается, что мышцы левой голени сокращаются одновременно с мышцами правого бедра и наоборот.

Для моделирования работы мышечного насоса перепишем уравнение состояния (2.4) в виде:

$$p_k(S_k) = \rho c_k^2 f(S_k) + P_{add}. \quad (2.15)$$

Давление p_{*k} заменено на P_{add} — дополнительное давление на сосуды со стороны мышц. Для большинства сосудов это давление равно нулю. Исключение составляют лишь вены ног во время ходьбы или бега. Артерии нижних конечностей не подвергаются воздействию мышечного насоса из-за особенностей строения сердечно-сосудистой системы [19, 95].

Давление P_{add} является периодической функцией с периодом T_{2s} , составляющим время двух шагов. Амплитуда этой функции P_{max} определяется силой сжатия мышц. Для оценки P_{max} представим мышцу в виде цилиндра, на который с торца приложена сила, равная весу человека. Тогда P_{max} можно оценить как поперечное давление в этом цилиндре, которое составляет [100]:

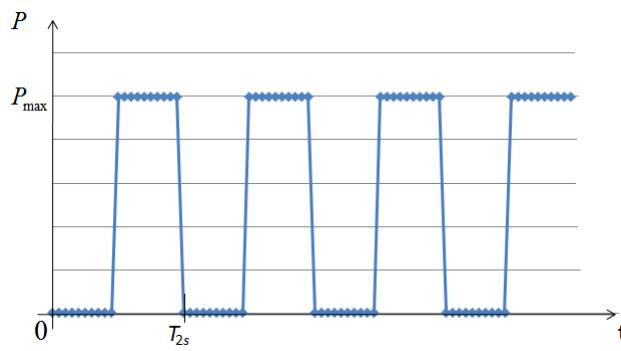
$$P_{max} \approx \frac{mg}{A} \frac{\sigma}{1 - \sigma}, \quad (2.16)$$

где m — масса человека, g — гравитационная постоянная, A — поперечное сечение ноги, σ — коэффициент Пуассона для мышечной ткани. Для спортсмена-бегуна масса тела составляет около 80 кг, а площадь сечения ноги достигает 300-400 см². Значение коэффициента Пуассона для мышц варьируется в зависимости от вида мышцы, ее напряженности, способа измерения и многих других факторов. В большинстве работ по биомеханике он принимается равным 0.5 [101]. При таких значениях можно оценить $P_{max} \approx 20$ кПа. Эта величина соответствует данным из медицинских исследований [99] и оценкам, приведенным в других работах по моделированию мышечного насоса [53].

Рассматривалось несколько типов функции P_{add} :

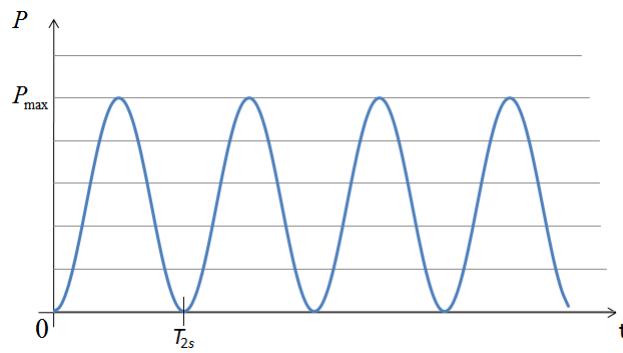
- Ступенчатая функция (рис. 2.8)

$$P_{add} = \begin{cases} P_{max}, & nT_{2s} < t < nT_{2s} + 0.5 \cdot T_{2s} \\ 0, & nT_{2s} + 0.5 \cdot T_{2s} < t < (n+1)T_{2s}, n \in \mathbb{N}. \end{cases} \quad (2.17)$$

Рисунок 2.8: Ступенчатая функция P_{ext} .

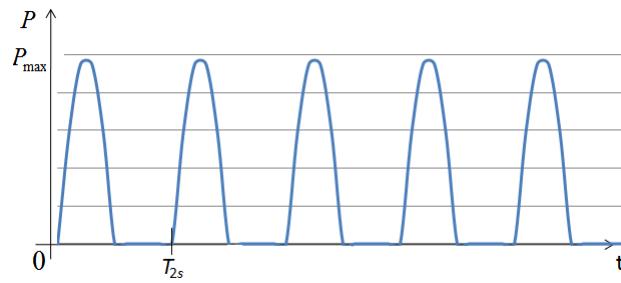
- Синусоидальная функция (рис. 2.9)

$$P_{add} = 0.5P_{max} \cdot \sin(t2\pi/T_{2s}) + 0.5P_{max}. \quad (2.18)$$

Рисунок 2.9: Синусоидальная функция P_{ext} .

- Прерывистая синусоида (рис. 2.10)

$$P_{add} = \begin{cases} 0.5P_{max} \cdot \sin(t2\pi/T_{2s}), & nT_{2s} < t < nT_{2s} + 0.5 \cdot T_{2s} \\ 0, & nT_{2s} + 0.5 \cdot T_{2s} < t < (n+1)T_{2s}. \end{cases} \quad (2.19)$$

Рисунок 2.10: Прерывистая синусоида P_{ext} .

В ходе расчетов было выявлено, что конкретный вид функции не имеет существенного влияния на интегральные характеристики кровотока (максимальное

давление, возрастание среднего потока крови). Наибольшее значение имеют параметры P_{max} и T_{2s} . В дальнейших численных экспериментах использовалась синусоидальная функция (2.18). Одним из её преимуществ является непрерывность всех производных.

Конечной задачей при моделировании мышечного насоса является моделирование кровообращения при беге. В спринте фаза расслабления мышц ног выражена куда менее явно, чем при беге на длинные дистанции. Это неудивительно, ведь в забегах на 5, 10 и более километров критически важным является равномерное распределение сил и экономия энергии. Поэтому опытные стайеры при каждом шаге расслабляют все мышцы, работа которых в данный момент не является необходимой. В спринте, напротив, беречь силы не нужно. Куда более важным здесь является развить максимальную скорость. В рамках данной работы были исследованы преимущественно спринтеры, поэтому синусоидальная функция (2.18), в которой отсутствуют периоды полного расслабления мышц, подходит лучше. Следует отметить, что даже в беге на длинные дистанции мышцы ног при каждом шаге расслабляются хоть и быстро, но не моментально.

Одной из ключевых компонент функционирования мышечного насоса являются венозные клапаны, не позволяющие крови двигаться по направлению от сердца. Их присутствие моделируется с помощью изменения силы вязкого трения в венах нижних конечностей:

$$F_{fr} = \begin{cases} f_{fr}(s, u), & u > 0, \\ A, & u < 0, \end{cases} \quad (2.20)$$

где f_{fr} — обычная сила трения, используемая в модели (2.3), A — порог, не позволяющий крови течь в направлении от сердца. В данной работе использовалось $A = 1000$ дин/г. Подобный порог препятствует обратному току крови. Подход (2.20) позволяет учитывать главный эффект от работы клапанов: отсутствие обратного кровотока в венах. Подобный подход может применяться для моделирования клапанов в лимфатической системе [102]. В других работах

венозные клапаны предлагается моделировать с помощью интеграции областей нулевой размерности [53] или с учётом инертности крови [47]. Моделирование венозных клапанов через повышенную силу трения может приводить к потерям энергии. Исследование диссипации энергии на венозных клапанах является сложной задачей, не рассматриваемой в рамках данной работы.

Мышцы правой и левой ног работают в противофазе. Кроме того, в противофазе работают мышцы голени и бедра. Благодаря последнему венозная кровь сначала выталкивается из голени в бедро, а затем из бедра в туловище (стоку крови в обратном направлении препятствуют венозные клапаны). Для учета этих эффектов в соотношение (2.18) следует внести небольшую корректировку:

$$P_{add} = 0.5P_{max} \sin((t + \phi_k)2\pi/T_{2s}) + 0.5P_{max}, \quad (2.21)$$

где ϕ_k — сдвиг фазы для k -й ветви. Если для вен правого бедра и левой голени взять $\phi_k = 0$, то для вен левого бедра и правой голени $\phi_k = 0.5T_{2s}$.

2.2.3 Усиленная наружная контрпульсация

Для моделирования УНКП использовалась упрощенная сеть большого круга кровообращения и сеть В коронарных сосудов (см. приложение C). Воз действие манжет на сосуды нижних конечностей моделировалось аналогично случаю мышечного насоса: путем введения дополнительного давления в уравнение состояния (2.4):

$$p_k(S_k) = \rho c_k^2 f(S_k) + P_{eecp}, \quad (2.22)$$

где P_{eecp} — давление на сосуд со стороны манжет. Давление P_{eecp} применяется как к артериям, так и к венам. Форма импульсов P_{eecp} была выбрана в соответствии со стандартной УНКП процедурой, описанной в [88, 89]. Три каскада манжет последовательно сдавливают голени, бедра и нижнюю часть туловища. Давление в каждой манжете увеличивается до максимального P_{max} в момент времени T_s и падает до нулевого в момент T_f (см. таблица 2.2).

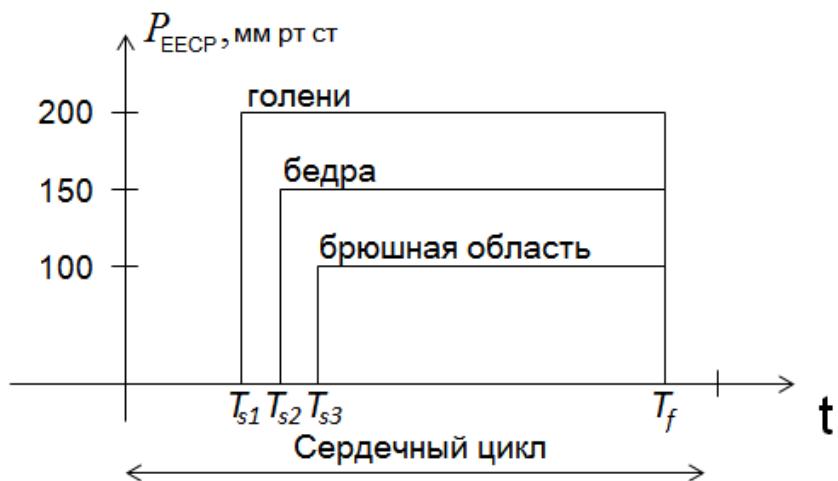


Рисунок 2.11: Импульсы давления в манжетах. T_{s1} — время начала импульса для манжет, расположенных на голени; T_{s2} — на бедре; T_{s3} — на брюшной полости; T_f — время окончания импульса.

Таблица 2.2: Параметры УНКП для каждого каскада манжет (рис. 2.11).

	Давление в манжетах	Время (см. [88])	
		T_s , с	T_f , с
Голень	200	0.24	0.8
Бедро	150	0.25	0.8
Брюшная область	100	0.26	0.8

На рис. 2.12 представлена схема расположения манжет, а также результаты расчетов потока крови через аорту (в точке, дистальной ответвлений коронарных артерий). При контрпульсации в фазу диастолы наблюдается значительный отрицательный кровоток, направленный в сторону сердца и коронарных артерий.

2.2.4 Коронарное кровообращение

Кровоток в сосудах сердца имеет ряд особенностей, требующих модификации одномерной модели гемодинамики, описанной в разделе 2.1. Характерной чертой коронарного кровообращения является то, что значительная часть крови поступает в ткани сердца в фазу диастолы. Это связано с тем, что в фазу систолы ткани миокарда напряжены, сдавливая сосуды и затрудняя кровоток.

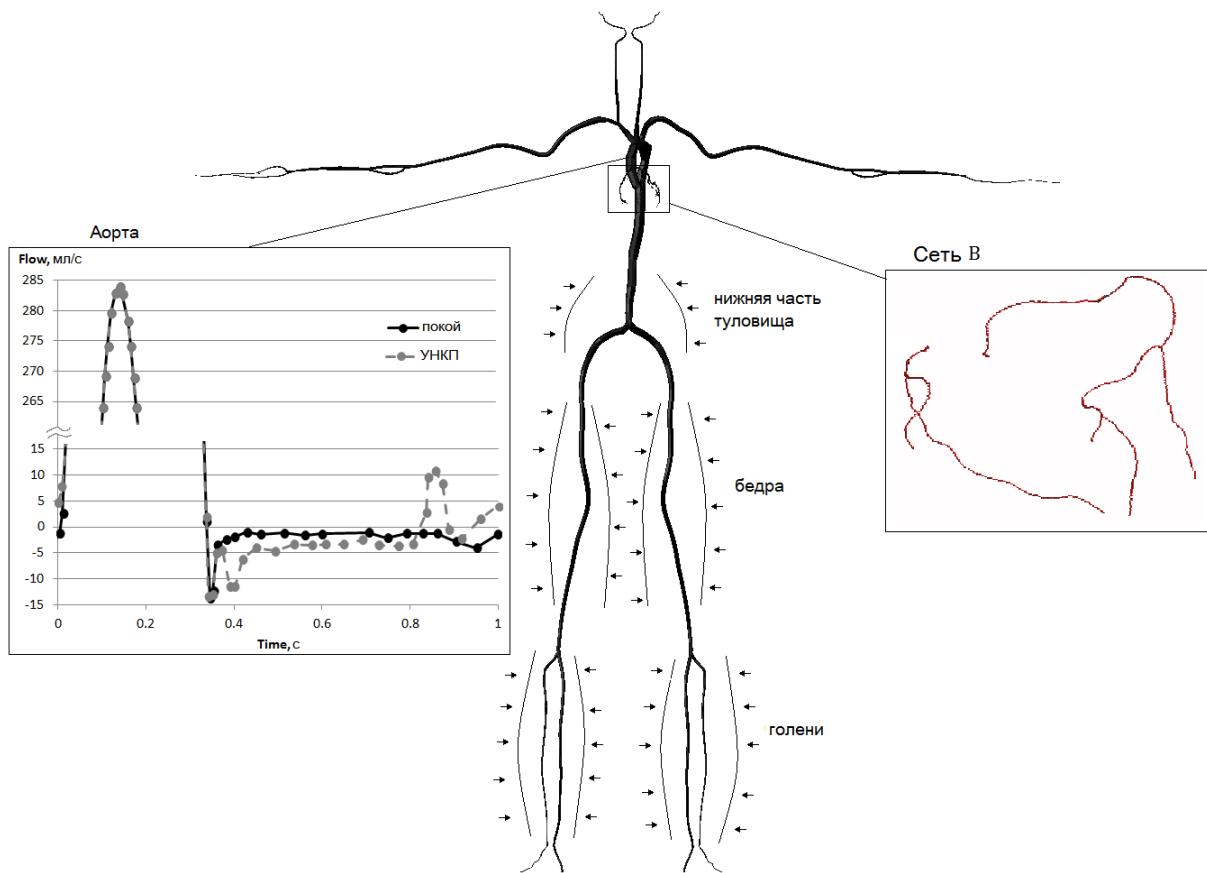


Рисунок 2.12: Схема расположения манжет. Поток в аорте при УНКП и в покое.

В диастолу миокард расслабляется, позволяя крови свободно циркулировать в сосудах.

Коронарные артерии, находящиеся на поверхности сердца, называют эпикардиальными. Их можно разделить на две группы: исходящие от правой коронарной артерии (ПКА) и от левой коронарной артерии (ЛКА). Сосуды, расположенные глубоко в миокарде, называют субэндокардиальными. Во время систолы поток крови через них практически прекращается из-за сильного сжатия со стороны миокарда. Значительная часть коронарного кровотока происходит в фазу диастолы, когда сердечные мышцы расслаблены [19].

Коронарные артерии подвергаются сильному воздействию со стороны миокарда и, как правило, имеют более жесткие стенки, чем остальные сосуды. Существует много методов оценки эластичных свойств [103] коронарных сосудов, позволяющих подобрать параметр c_k .

Во время систолы миокард сжимает артерии, расположенные в тканях сердца, уменьшая или полностью останавливая кровоток. Для моделирования дей-

ствия миокарда на сосуды была произведена модификация в уравнении состояния (2.4). К терминальным сосудам артериальной и венозной сетей приложено давление P_{ext}^{cor} (рис. 2.13):

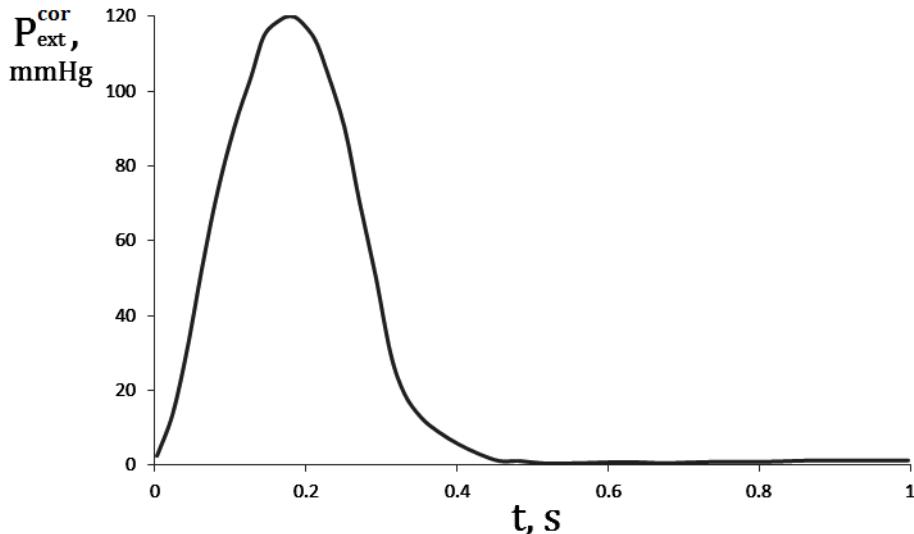


Рисунок 2.13: Внешнее давление, прикладываемое к терминальным коронарным артериям левого сердца (ветви ЛКА) [95].

Давление P_{ext}^{cor} представляет собой кровяное давление в левом желудочке. Максимальное значение было выбрано равным 120 мм рт. ст. для ветвей ЛКА и 30 мм рт. ст. для ветвей ПКА. Ветви ЛКА питают левое сердце (левое предсердие и левый желудочек), поэтому при сжатии сердечных мышц терминальные артерии испытывают давление примерно равное давлению в левом желудочке. Аналогично терминальные артерии, исходящие от ПКА, испытывают давление со стороны мышц, сжимающих правый желудочек, доходящее до 30 мм рт. ст.

Другой важной особенностью коронарного кровообращения является возрастание гидродинамического сопротивления областей микроциркуляции во время систолы. Возрастание сопротивления связано со сжатием сердечных мышц, сужающим капилляры. В данной модели артерии и вены соединены напрямую, поэтому для моделирования понижения проходимости области микроциркуляции во время систолы использовалось сопротивление R_k в (2.9). Значения R_k во время систолы повышались в три раза по сравнению со значениями во время диастолы в соответствии с [104]. Значения в норме R_k и c_k подбирались так,

чтобы значения скоростей кровотока и потоков крови в различных участках коронарных артерий соответствовали клиническим данным [19, 104, 105].

2.3 Математическая модель кровотока при механических воздействиях на сосуды

Решается гиперболическая система из двух уравнений относительно неизвестных функций $S(t,x)$, $u(t,x)$. Уравнения задаются на одномерном области (ребре) с номером k :

$$\begin{aligned}\partial S_k / \partial t + \partial (S_k u_k) / \partial x &= 0, \\ \partial u_k / \partial t + \partial (u_k^2 / 2 + p_k / \rho) / \partial x &= f_{fr}(S_k, u_k, S_k^0) + \psi_k,\end{aligned}$$

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

Для замыкания системы уравнений используется монотонно возрастающая функция $p_k(S_k, t)$:

$$\begin{aligned}p_k(S_k) - p_{ext} &= \rho c_k^2 f(S_k), \\ f(S_k) &= \begin{cases} \exp(S_k/S_k^0 - 1) - 1, & S_k > S_k^0, \\ \ln(S_k/S_k^0), & S_k \leq S_k^0. \end{cases}\end{aligned}$$

Все рёбра являются элементами сети (пример – приложение A). Сеть имеет один вход и один выход. В точках ветвления сети, состоящей из M рёбер, решается система нелинейных уравнений:

$$p_k(S_k(t, \tilde{x}_k)) - p_{node}^l(t) = \varepsilon_k R_k^l S_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k), k = k_1, k_2, \dots, k_M,$$

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

где R_k^l — постоянная или периодическая функция времени. При этом для сосудов, входящих в область ветвления, $\varepsilon_k = 1, x_k = L_k$, в то время как для сосудов, исходящих из этой области, $\varepsilon_k = 1, x_k = 0$. Здесь L_k — длина ребра с индексом k . Система уравнений в точках ветвления дополняется условиями совместности (3.5) для каждого из M рёбер вдоль характеристики, покидающей область.

Для определённых рёбер R_k и p_{ext} являются периодическими функциями времени с периодом T . Для остальных $R_k = const, p_{ext} = 0$.

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

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

На выходе задаётся условие:

$$p_{out}(t,0) = p_{heart}.$$

Начальные условия

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

Коэффициент c_k может иметь кусочно-линейную зависимость от времени:

$$c_k = c_{k,n} + \gamma \frac{t - t_{n+2}}{T} (c_{k,n+1} - c_{k,n}).$$

где $c_{k,old}$ и $c_{k,new}$

$$\frac{c_{k,n+1}}{c_{k,n}} = \left(\frac{\bar{p}_{k,n+1}}{\bar{p}_{k,n}} \right)^{1/2}.$$

где $\bar{p}_{k,n+1} = \frac{1}{Tl_k} \int_{t_{n+1}}^{t_{n+2}} \int_0^{l_k} p(x,t) dx dt; \bar{p}_{k,n} = \frac{1}{Tl_k} \int_{t_n}^{t_{n+1}} \int_0^{l_k} p(x,t) dx dt; l_k$ — длина сосуда с номером k ; $t_{n+i} = t_n + iT$ — моменты начала последовательно идущих циклов по времени.

2.4 Существование гладкого решения на отдельном ребре

Существование гладкого решения системы (2.1), (2.2) широко исследовалось различными коллективами и было продемонстрировано для стационарного случая [55], а также для нестационарного случая для граничных и начальных усло-

вий особого типа [56, 57], в виде линейных комбинации функций тригонометрических функций.

В работе С. Канич [54] доказана теорема о существовании гладкого решения системы вида (2.1), (2.2) при нулевой правой части. Предполагается, что система (2.1), (2.2) может быть сведена к характеристическому виду:

$$z_t + \lambda(z, w)z_x = 0, \quad (2.23)$$

$$w_t + \mu(z, w)w_x = 0, \quad (2.24)$$

где λ и μ — гладкие функции и $\lambda < \mu$. Рассматривается область $D = (x, t) | t \geq 0, x_1(t) \leq x < \infty$. Начальные условия:

$$t = 0 : z = z_0(x), w = w_0(x). \quad (2.25)$$

Границное условие:

$$x = x_1(t) : w = g(t, z). \quad (2.26)$$

При выполнении ряда гипотез в [54] демонстрируется существование и единственность гладкого решения. Гипотезы приведены ниже:

1. Начальные и граничные условия $z_0(x), w_0(x), g(t, z)$ непрерывно дифференцируемы, $x_1(t)$ дважды непрерывно дифференцируема.
2. Выполняется $\lambda(z, w) < x'_1(t) < \mu(z, w)$ на $x = x_1(t)$. Кроме того

$$\mu(z, w) - x'_1(t) \geq M(T_0, Z, W), \quad 0 \leq t \leq T_0, |z| \leq Z, |w| \leq W,$$

где $M(T_0, Z, W) > 0$.

3. Функции $z_0(x), w_0(x)$ ограничены и $z'_0(x) \leq 0, w'_0(x) \geq 0$ при $0 \leq x < \infty$.

4. Выполняется $\frac{\partial g}{\partial z} \geq 0$.

5. Собственные числа удовлетворяют $\frac{\partial \lambda}{\partial z} < 0, \frac{\partial \mu}{\partial w} > 0$.

6. Выполняется условия:

$$w_0(0) = g(0, z_0(0)),$$

$$\begin{aligned} x'_1(0) - \mu(z_0(0), w_0(0))w'_0(0) &= \frac{\partial g}{\partial t}(0, z_0(0)) + \\ &+ \frac{\partial g}{\partial z}(0, z_0(0))(x'_1(0) - \lambda(z_0(0), w_0(0))z'_0(0)). \end{aligned}$$

В работе [54] сформулирована и доказана следующая теорема:

Теорема. Пусть выполняются гипотезы 1-6. Если $\frac{\partial g}{\partial t} \geq 0$, то у задачи (2.23)- (2.26) существует единственное непрерывно дифференцируемое решение $(z(t,x), w(t,x))$ на области D .

Для рассматриваемой системы (2.1), (2.2) можно добиться выполнения гипотез, если положить равной нулю правую часть уравнений, взять $x_1(t) \equiv 0$ и начальные условия $S_k(0,x) = S_k^0, u_k(0,x) = 0$. В качестве граничного условия при $x = 0$ необходимо задать $-c/3 < u(t) < c$ [54], где c — коэффициент c_k (2.4). Для выполнения условий теоремы необходимо потребовать $u'(t) \leq 0$.

Последнее условие не выполняется, если при $x = 0$ задать (2.7). В [54] показано, что если задать при $x = 0$ пульсирующий поток, соответствующий сердечному выбросу человека, принять плотность $\rho = 1.05 \text{ г}/\text{см}^3$ и индекс пульсовой волны $c_k = 617 \text{ см}/\text{с}$, то в решении образуется разрыв при $t \approx 0.478 \text{ с}$ и $x \approx 2.95 \text{ м}$. Расчёты с использованием предложенной в данной работе модели показали, что разрыв образуется при $t \approx 0.4 \text{ с}$ и $x \approx 2.7 \text{ м}$. Расчёты проводились при следующих параметрах: плотность $\rho = 1.05 \text{ г}/\text{см}^3$, , индекс пульсовой волны $c_k = 617 \text{ см}/\text{с}$, площадь сечения при нулевом давлении $S_k^0 = 6 \text{ см}^2/\text{с}$, длина сосуда $L_k^0 = 10 \text{ м}$. На левой границе ($x = 0$) ставилось условие (2.7), шаг сетки $h = 1$. Границное условие на правой границе не влияет на результат численного эксперимента, т.к. $L_k/c_k > t \approx 0.478 \text{ с}$.

Полученное значение в 2.7 м значительно превышает физиологические размеры кровеносных сосудов человека. Длина самого длинного прямого участка грудной и брюшной аорты составляет около 10-15 см.

Объединение сосудов в сеть (задача, описанная в разделе 2.3) значительно усложняет задачу. Исследование существования гладкого решения на сети сосудов является на данный момент нерешённой проблемой.

Глава 3

Численная реализация математической модели

3.1 Численная схема

3.1.1 Характеристическая форма

Нелинейная система уравнений одномерной гемодинамики является системой гиперболического типа. Свойства гиперболических уравнений хорошо изучены и для их решения предложено много подходов. Для решения нелинейных уравнений гиперболического типа можно использовать метод последовательных приближений, опирающийся на решение линейной задачи Коши [106]. Методы численного решения удобно классифицировать с точки зрения точных [107] и приближённые решений задачи Римана [59]. Схема Годунова [107] основана на точном решении задачи Римана. Она имеет первый порядок точности по времени и пространству и устойчива при выполнении критерия Куранта-Фридриха-Леви. Среди методов, основанных на приближенном решении задачи Римана, наиболее известными являются схемы типа Куранта-Изаксона-Риса, Роу и Ошера [60]. Обзор перечисленных методов, их классификация и сравнение с точки зрения приближения решения задачи Римана содержатся, например, в работах Куликовского, Погорелова и Семёнова [60], а также в работах Торо [108]. Задачу Римана можно рассматривать как следствие применения метода конечных объёмов [109] к законам сохранения. При численном решении гиперболических уравнений возникает ряд сложностей и вопросов, связанных с использованием нерегулярных подвижных сеток, постановкой граничных усло-

вий, выделением поверхностей разрывов и т.д. Эти вопросы широко освещены, например, в работах Годунова [110] и Куликовского [60].

Для численного решения гиперболических систем уравнений определённого вида разработано большое количество методов [59, 60], применяющихся в задачах газовой динамики [108], теории мелкой воды [111], магнитной гидродинамики и др. В одномерных моделях гемодинамики различными коллективами используются: метод Галеркина [24], сеточно-характеристические методы [112],ADER-методы высокого порядка [61] и др. В большинстве случаев разработанные численные методы тестируются на упрощённой системе уравнений с существующим аналитическим решением. При этом рассматривается изолированный сосуд [61]. Разработка метода расчёта перераспределения потоков в точках ветвления является актуальной задачей в последние годы [62], т.к. низкий порядок точности при расчёте областей стыковок — один из главных факторов, ограничивающих точность полученного решения. В данной работе предлагается улучшить точность решения за счёт модификации граничных условий путём дискретизации условий совместности.

Большинство методов численного решения гиперболических уравнений описывается на характеристики системы. Характеристические свойства гиперболических систем и построенные на их основе методы были рассмотрены в работах Христиановича [106, 113]. В дальнейшем эти методы получили широкое развитие и распространение [33, 60, 112], в том числе в рамках данной работы.

Приведём систему уравнений одномерной модели гемодинамики к характеристическому виду и выведем условия совместности. Это является стандартной процедурой при решении гиперболических систем уравнений [33, 60, 112].

Запишем уравнения (2.1), (2.2) в дивергентном виде:

$$\partial \mathbf{V}_k / \partial t + \partial \mathbf{F}_k / \partial x = \mathbf{g}_k, \quad (3.1)$$

где $\mathbf{V}_k = \{S_k, u_k\}$, $\mathbf{F}_k = \{S_k u_k, u_k^2/2 + p_k/\rho\}$, $\mathbf{g}_k = \{\phi_k, \psi_k\}$ — правая часть.

Теперь умножим систему (3.1) скалярно на левые собственные векторы ω_{ki} ($i = 1, 2$) матрицы Якоби $\mathbf{A}_k = \partial \mathbf{F}_k / \partial \mathbf{V}_k$ и получим характеристическую

форму системы (2.1), (2.2)

$$\boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot (\partial \mathbf{V}_k / \partial t + \partial \mathbf{F}_k / \partial x) = \boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot (\partial \mathbf{V}_k / \partial t + \lambda_{ki} \partial \mathbf{V}_k / \partial x) = \boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot \mathbf{g}_k, \quad i = 1, 2 \quad (3.2)$$

где λ_{ki} — собственные числа матрицы \mathbf{A}_k .

Компоненты матрицы \mathbf{A}_k , по определению:

$$\mathbf{A}_k = \partial \mathbf{F}_k / \partial \mathbf{V}_k = \begin{pmatrix} u_k & S_k \\ \frac{1}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k} & u_k \end{pmatrix}.$$

Собственные значения λ_{ki} могут быть вычислены как:

$$\det(\mathbf{A}_k - \lambda_k \mathbf{E}) = 0, \quad \mathbf{E} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix},$$

что в результате даёт:

$$\lambda_{ki} = u_k + (-1)^i \sqrt{\frac{S_k}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}}, \quad i = 1, 2. \quad (3.3)$$

Выражение $\sqrt{\frac{S_k}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}}$ из (3.3) является скоростью распространения малых возмущений в материале стенки сосуда. Во всех участках кровеносного русла в норме и при большинстве патологий скорость кровотока u не превышает скорости распространения малых возмущений $|u| < \sqrt{\frac{S_k}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}}$.

Левые собственные векторы $\boldsymbol{\omega}_{ki}$ с точностью до постоянного множителя получаются из соотношений:

$$\boldsymbol{\omega}_{ki}(\mathbf{A}_k - \lambda_{ki} \mathbf{E}) = 0, \quad i = 1, 2.$$

В качестве левых собственных векторов можно выбрать:

$$\boldsymbol{\omega}_{ki} = \left\{ \sqrt{\frac{1}{\rho S_k} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}}, (-1)^i \right\}, \quad i = 1, 2. \quad (3.4)$$

Перепишем характеристическую форму исходной системы (3.2) в виде:

$$\boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot \frac{\partial \mathbf{V}_k}{\partial t} + \lambda_{ki} \boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot \frac{\partial \mathbf{V}_k}{\partial x} = \boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot \mathbf{g}_k, \quad i = 1, 2. \quad (3.5)$$

Соотношения (3.5) будем называть условиями совместности [112]. Их можно переписать в виде $\omega_{ki} \cdot (d\mathbf{V}_k/dt)_i = \boldsymbol{\omega}_{ki} \cdot \mathbf{g}_k$, где $(d\mathbf{V}_k/dt)_i$ есть производная \mathbf{V}_k по t в направлении $dx/dt = \lambda_{ki}$. Это направление задаёт характеристику или характеристическую линию [60]. При выполнении условия $|u| < \sqrt{\frac{S_k}{\rho} \frac{\partial p_k}{\partial S_k}}$ в каждой точке области интегрирования одна из характеристик имеет отрицательный наклон ($i = 1$) и одна — положительный ($i = 2$). Следовательно, на границе области интегрирования одна характеристика направлена внутрь области и одна — наружу. Поэтому на границе области необходимо ставить одно граничное условие, дополненное условием совместности гиперболической системы вдоль характеристики, покидающей область интегрирования [60, 112].

Для вычисления компонент вектора неизвестных $\mathbf{V}_k = \{S_k, u_k\}$ на входе в сеть сосудов ставится условие (2.7), дополненное условием совместности (3.5) при $i = 1$ (опустим индекс k):

$$\begin{cases} u(t,0)S(t,0) = Q_{heart}(t), \\ \boldsymbol{\omega}_1 \cdot \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + \lambda_1 \omega_1 \cdot \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} = \boldsymbol{\omega}_1 \cdot \mathbf{g}. \end{cases}$$

На выходе из сети сосудов ставится условие (2.8), дополненное условием совместности (3.5) при $i = 2$ (опустим индекс k):

$$\begin{cases} p(S(t,L)) = p_{heart}, \\ \boldsymbol{\omega}_2 \cdot \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + \lambda_2 \omega_2 \cdot \frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} = \boldsymbol{\omega}_2 \cdot \mathbf{g}, \end{cases}$$

где L — длина сосуда. Связь давления p и площади сечения S задаётся через уравнение (2.4).

В областистыковки M сосудов задаётся закон сохранения массы (2.11), соотношение Пуазейля для каждого из M сосудов (2.9) и условие совместности (3.5) для каждого из M сосудов вдоль характеристики, покидающей область. Всего задаётся $2M + 1$ уравнение. При этом вводится дополнительная переменная, соответствующая давлению в областистыковки, поэтому число неизвестных также $2M + 1$.

3.1.2 Сеточно-характеристическая схема

В качестве численного метода, используемого для расчёта значений переменных во внутренних точках сосудов, была выбрана явная двухшаговая сеточно-характеристическая схема 1-2-го порядка точности [112]. Введём сетку:

$$M = \{(x_j, t_n) : x_j = h j, h J = L, j = \overline{0, J}; t_n = \sum_{p=1}^n \tau_p\}$$

где h — равномерный шаг по пространству, τ_p — p -й шаг по времени, L — длина эластичной трубы.

Для дивергентной формы рассматриваемой системы уравнений (3.1) и для случая $|\sigma_i| < 1$, $\sigma_i = \frac{\tau_{n+1}}{h} (\lambda_i)_{x_j, t_n}$ двухшаговая схема запишется следующим образом (опустим индексы k):

$$\widehat{\mathbf{V}}_j = \mathbf{V}_j^n - \tau_{n+1} (\mathbf{F}_{j+1}^n - \mathbf{F}_{j-1}^n) / 2h, \quad (3.6)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{V}_j^{n+1} = & \widehat{\mathbf{V}}_j + (\Omega^{-1} \mathbf{B} \Omega)_{j+1/2} (\mathbf{V}_{j+1}^n - \mathbf{V}_j^n) - (\Omega^{-1} \mathbf{B} \Omega)_{j-1/2} (\mathbf{V}_j^n - \mathbf{V}_{j-1}^n) + \\ & + (\Omega^{-1} \mathbf{D} \Omega)_{j+1/2} (\widehat{\mathbf{V}}_{j+1} + \widehat{\mathbf{V}}_j - \mathbf{V}_{j+1}^n - \mathbf{V}_j^n) - \\ & - (\Omega^{-1} \mathbf{D} \Omega)_{j-1/2} (\widehat{\mathbf{V}}_j + \widehat{\mathbf{V}}_{j-1} - \mathbf{V}_j^n - \mathbf{V}_{j-1}^n) + \tau_{n+1} \mathbf{g}_j^n, \end{aligned} \quad (3.7)$$

где $\mathbf{B} = \text{diag}\{b_i\}$ и $\mathbf{D} = \text{diag}\{d_i\}$ — диагональные матрицы с элементами:

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

При выбранных значениях σ_i и $0 < \gamma < 1$ схема является устойчивой [112]. При $\gamma = 1$ схема является монотонной первого порядка аппроксимации по пространству, в случае $\gamma = 0$ — схемой второго порядка аппроксимации по пространству [112]. Устойчивость и аппроксимация обеспечивают сходимость разностной схемы при условии выбора шага по времени, удовлетворяющего $|\sigma_i| < 1$.

Выбранная численная схема обладает свойством консервативности и позволяет проводить расчёты режимов кровотока при перепадах давления, характерных для механических воздействий на сосуды.

3.2 Дискретизация условий совместности

Расчёт значений скоростей и площадей сечений на следующем временном шаге производится в два этапа (рис. D.1). Сначала вычисляются значения во внутренних точках всех элементов сети с помощью схемы (3.6), (3.7). Для определения значений на граничных точках необходимо в каждой точке ветвления решить систему из $2M + 1$ уравнения, где M — число сосудов, сходящихся в точке ветвления. Система состоит из закона сохранения массы (2.11), M соотношений Пуазейля (2.9) и M условий совместности (3.5). В качестве условия совместности берётся условие вдоль характеристики, покидающей расчётную область. Полученная система включает в себя как нелинейные, так и дифференциальные уравнения. Предлагается провести дискретизацию условий совместности и решить полученную систему методом Ньютона.

Для реализации второго порядка точности, а также для учёта правой части уравнений (2.1), (2.2) необходимо модифицировать метод аппроксимации условий совместности.

В настоящее время разработано большое количество численных методов для расчета уравнений одномерной модели гемодинамики [24, 35, 36, 61], в том числе обладающих более высоким порядком точности, чем сеточно-характеристический метод (3.6). Тем не менее повышение точности расчёта во внутренних точках сосуда не имеет смысла без повышения порядка точности и модификации граничных условий на областях стыковок сосудов. Поэтому в данном разделеделено особое внимание аппроксимации условий совместности.

При корректной постановке граничных условий для системы (2.1), (2.2) необходимо ставить одно условие на правой границе и одно на левой. Граничные условия на стыках с сердцем (2.7), (2.8), а также система уравнений в узлах (2.9), (2.11) дополняются условиями совместности (3.2). После дискретизации дифференциальных уравнений из условий совместности можно получить соотношения, связывающие между собой скорость кровотока $u_k(t_{n+1}, \tilde{x}_k)$ и площадь сечения $S_k(t_{n+1}, \tilde{x}_k)$ на верхнем временном слое в начале или на конце сосуда:

$$u_k(t_{n+1}, \tilde{x}_k) = \alpha_k S_k(t_{n+1}, \tilde{x}_k) + \beta_k. \quad (3.8)$$

Значения коэффициентов α_k и β_k зависят от конкретного типа дискретизации условий совместности, \tilde{x}_k — правая или левая граница. В дальнейшем при выводе коэффициентов α_k и β_k опустим индекс ветви k и перейдём к сеточным функциям u_j^n, S_j^n , где верхний индекс соответствует времени, а нижний — пространственной координате.

Представление дискретизированных условий совместности в виде (3.8) позволяет разделить алгоритм вычисления скоростей кровотока и площади сечения во внутренних точках и на границах сосуда. Сначала вычисляются значения во внутренних точках с использованием схемы (3.6). Затем рассчитываются перераспределения потоков в точках бифуркаций с использованием закона сохранения массы (2.11), соотношений Пуазейлья (2.9) и дискретизированных условий совместности (3.8). Подобное разделение позволяет подбирать численные методы отдельно для внутренних точек и для областей стыковок.

3.2.1 Неявная аппроксимация условий совместности первого порядка с учётом правой части

Будем считать, что значения \mathbf{V}_0^n и \mathbf{V}_J^n на временном слое t_n известны. На временном слое t_{n+1} известны значения \mathbf{V}_j^n во всех внутренних точках, т.е. при $j = \overline{1, J-1}$. Для левой границы требуется найти связь между компонентами вектора \mathbf{V}_0^{n+1} (рис. 3.1).

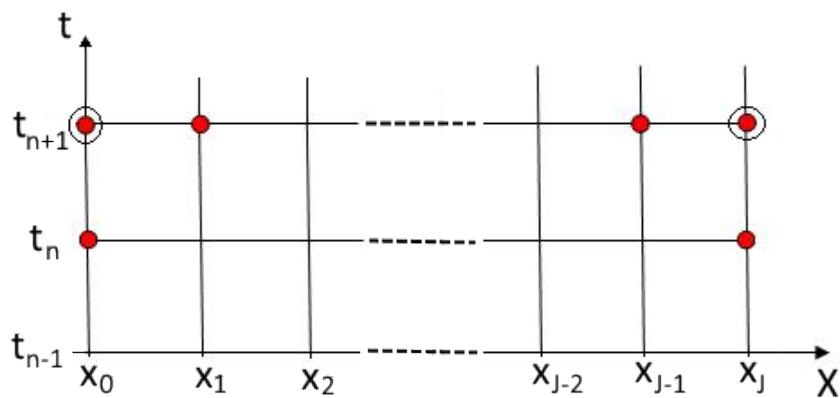


Рисунок 3.1: Шаблоны для аппроксимации условий совместности первого порядка для левой ($i = 1$ (3.2)) и правой ($i = 2$ (3.2)) границ.

Для вывода коэффициентов α и β (3.8) воспользуемся численной дискретизацией характеристической формы системы гиперболических уравнений (3.2). Для левой границы ($i = 1$):

$$\left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right)_{0,t_{n+1}} \approx \frac{\mathbf{V}_1^{n+1} - \mathbf{V}_0^{n+1}}{h}, \quad \left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right)_{0,t_{n+1}} \approx \frac{\mathbf{V}_0^{n+1} - \mathbf{V}_0^n}{\tau_{n+1}},$$

$$(\boldsymbol{\omega}_i)_{0,t_{n+1}} \approx (\boldsymbol{\omega}_i)_0^n, \quad (\lambda_i)_{0,t_{n+1}} \approx (\lambda_i)_0^n,$$

обозначим $w_0^n = \left(\sqrt{\frac{1}{\rho S} \left(\frac{\partial p}{\partial S} \right)} \right)_0^n$, $\mathbf{W}_0^n = \{w_0^n, (-1)^i\}$, $\sigma_0^n = \frac{\tau_{n+1}}{h} (\lambda_i)_0^n$ и запишем уравнения в характеристической форме (3.2) для левой границы ($i = 1$) в точке $(0,t_{n+1})$ как:

$$\mathbf{W}_0^n \cdot \left(\frac{\mathbf{V}_0^{n+1} - \mathbf{V}_0^n}{\tau_{n+1}} + (\lambda_i)_0^n \frac{\mathbf{V}_1^{n+1} - \mathbf{V}_0^{n+1}}{h} \right) = \mathbf{W}_0^n \cdot \mathbf{g}_0^{n+1}. \quad (3.9)$$

Покажем, что дискретизация (3.9) аппроксимирует условие совместности (3.5) с первым порядком по пространству.

Лемма 3.1. Дискретизация (3.9) аппроксимирует условие совместности (3.5) при $i = 1$ в точке $x = 0, t = t^{n+1}$ с первым порядком по пространству и первым порядком по времени.

Доказательство леммы.

Запишем невязку δf для соотношения (3.9). Для этого перенесём все слагаемые влево и заменим сеточные функции $\mathbf{V}_j^n, (\lambda_1)_j^n, \mathbf{W}_j^n, \mathbf{g}_j^n$ на след решения (3.5): $[\mathbf{V}]_j^n, [\lambda_1]_j^n, [\boldsymbol{\omega}_1]_j^n, [\mathbf{g}]_j^n$ [114]. Используется обозначение $[u]_j^n \equiv u(x_j, t^n)$, при этом $[\mathbf{W}]_j^n = [\boldsymbol{\omega}_1]_j^n$. Получим:

$$\delta f = [\boldsymbol{\omega}_1]_0^n \cdot \left(\frac{[\mathbf{V}]_0^{n+1} - [\mathbf{V}]_0^n}{\tau_{n+1}} + [\lambda_1]_0^n \frac{[\mathbf{V}]_1^{n+1} - [\mathbf{V}]_0^{n+1}}{h} \right) - [\boldsymbol{\omega}_1]_0^n \cdot [\mathbf{g}]_0^{n+1}.$$

По формуле Тейлора имеем (полагаем $\tau^{n+1} = \tau$) :

$$[\mathbf{V}]_1^{n+1} = [\mathbf{V}]_0^{n+1} + \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right]_0^{n+1} h + O(h^2) \mathbf{e},$$

$$[\mathbf{V}]_0^n = [\mathbf{V}]_0^{n+1} - \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right]_0^{n+1} \tau + O(\tau^2) \mathbf{e},$$

$$[\lambda_1]_0^n = [\lambda_1]_0^{n+1} + O(\tau),$$

$$[\boldsymbol{\omega}_1]_0^n = [\boldsymbol{\omega}_1]_0^{n+1} + O(\tau)\mathbf{e},$$

где $\mathbf{e} = \{1,1\}$ — единичный вектор; $O(h^2)$ — величина, для которой при $h \rightarrow 0$ найдется постоянная $C_h > 0$ такая, что в некоторой окрестности $h = 0$ выполняется $|O(h^2)| < C_h h^2$; $O(\tau^2)$ и $O(\tau)$ — аналогично.

Подставляем разложения в выражение для невязки δf :

$$\frac{[\mathbf{V}]_0^{n+1} - [\mathbf{V}]_0^n}{\tau} = \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right]_0^{n+1} + O(\tau),$$

$$\frac{[\mathbf{V}]_1^{n+1} - [\mathbf{V}]_0^{n+1}}{h} = \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right]_0^{n+1} + O(h),$$

$$\begin{aligned} \delta f = & ([\boldsymbol{\omega}_1]_0^{n+1} + O(\tau)\mathbf{e}) \cdot \left(\left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right]_0^{n+1} + [\lambda_1]_0^{n+1} \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right]_0^{n+1} + O(h)\mathbf{e} + O(\tau)\mathbf{e} \right) - \\ & - ([\boldsymbol{\omega}_1]_0^{n+1} + O(\tau)\mathbf{e}) \cdot [\mathbf{g}]_0^{n+1}. \end{aligned}$$

$$\delta f = [\boldsymbol{\omega}_1]_0^{n+1} \cdot \left(\left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right]_0^{n+1} + [\lambda_1]_0^{n+1} \cdot \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right]_0^{n+1} - [\mathbf{g}]_0^{n+1} \right) + O(\tau) + O(h).$$

Принимая во внимание условия совместности (3.5):

$$\delta f = O(\tau) + O(h),$$

или

$$|\delta f| < C_\tau \tau + C_h h, C_\tau > 0, C_h > 0.$$

Лемма доказана.

Приведём соотношение (3.9) к виду (3.8). Выполним скалярное умножение и домножим соотношение на τ_{n+1} :

$$\begin{aligned} w[S_0^{n+1} - S_0^n + \sigma_0^n(S_1^{n+1} - S_0^{n+1})] - \\ - [u_0^{n+1} - u_0^n + \sigma_0^n(u_1^{n+1} - u_0^{n+1})] = \tau^{n+1}(w\phi_0^{n+1} - \psi_0^{n+1}). \end{aligned}$$

Соберём коэффициенты при S_0^{n+1} и u_0^{n+1} . Тогда α_k и β_k (3.8) для левой границы:

$$\alpha = w_0^n, \quad \beta = \frac{w_0^n(\sigma_0^n S_1^{n+1} - S_0^n) + u_0^n - \sigma_0^n u_1^{n+1} - \tau^{n+1}(w_0^n \phi_0^{n+1} - \psi_0^{n+1})}{1 - \sigma_0^n}. \quad (3.10)$$

Для правой границы (рис. 3.1) неизвестными являются компоненты вектора \mathbf{V}_J^{n+1} .

Коэффициенты α и β находятся аналогично предыдущему случаю:

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right)_{x_J, t_{n+1}} &\approx \frac{\mathbf{V}_J^{n+1} - \mathbf{V}_{J-1}^{n+1}}{h}, \\ \left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right)_{x_J, t_{n+1}} &\approx \frac{\mathbf{V}_J^{n+1} - \mathbf{V}_J^n}{\tau^{n+1}}, \end{aligned}$$

$$(\boldsymbol{\omega}_i)_{x_J, t_{n+1}} \approx (\boldsymbol{\omega}_i)_J^n, \quad (\lambda_i)_{x_J, t_{n+1}} \approx (\lambda_i)_J^n,$$

обозначим $w_J^n = \left(\sqrt{\frac{1}{\rho S} \left(\frac{\partial p}{\partial S} \right)} \right)_J^n$, $\mathbf{W}_J^n = \{w_J^n, (-1)^i\}$, $\sigma_J^n = \frac{\tau_{n+1}}{h} (\lambda_i)_J^n$ и запишем уравнения в характеристической форме (3.2) для правой границы ($i = 2$) в точке (x_J, t_{n+1}) как:

$$\mathbf{W}_J^n \cdot \left(\frac{\mathbf{V}_J^{n+1} - \mathbf{V}_J^n}{\tau^{n+1}} + (\lambda_i)_J^n \frac{\mathbf{V}_J^{n+1} - \mathbf{V}_{J-1}^{n+1}}{h} \right) = \mathbf{W}_J^n \cdot \mathbf{g}_J^{n+1}. \quad (3.11)$$

Соотношение (3.11) аппроксимирует условие совместности (3.5) при $i = 2$ с первым порядком по пространству (доказательство аналогично лемме 3.1).

После скалярного умножения в (3.11) получим:

$$\begin{aligned} w_J^n [S_J^{n+1} - S_J^n + \sigma_J^n (S_J^{n+1} - S_{J-1}^{n+1})] + \\ + [u_J^{n+1} - u_J^n + \sigma_J^n (u_J^{n+1} - u_{J-1}^{n+1})] = \tau^{n+1} (w_J^n \phi_J^{n+1} + \psi_J^{n+1}). \end{aligned}$$

α и β (3.8) для правой границы:

$$\alpha = -w_J^n, \quad \beta = \frac{w_J^n(\sigma_J^n S_{J-1}^{n+1} + S_J^n) + u_J^n + \sigma u_{J-1}^{n+1} + \tau^{n+1}(w_J^n \phi_J^{n+1} + \psi_J^{n+1})}{(1 + \sigma_J^n)}. \quad (3.12)$$

В силу сделанных предположений и аппроксимаций выведенные соотношения обеспечивают порядок первый порядок аппроксимации по времени и второй по пространству.

3.2.2 Аппроксимация условий совместности второго порядка с учётом правой части

Для применения разностной схемы (3.6), (3.7) при $\gamma = 0$ следует задать граничные условия со вторым порядком аппроксимации по пространству.

Основное отличие от случая с первым порядком (3.10), (3.12) состоит в используемом шаблоне и в способе аппроксимации пространственной производной. Для левой границы производная по координате аппроксимируется через три точки на временном слове t_{n+1} , а уравнение (3.2) при $i = 1$ записывается для точки $(0, t_{n+1})$ (рис. 3.2).

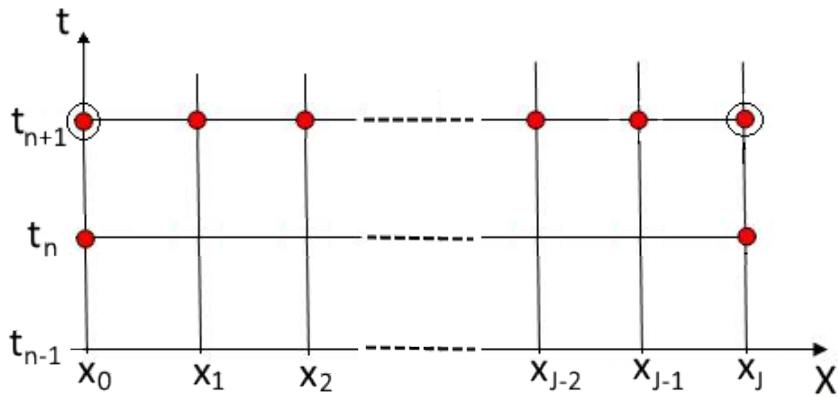


Рисунок 3.2: Шаблоны для аппроксимации условий совместности второго порядка для левой ($i = 1$ (3.2)) и правой ($i = 2$ (3.2)) границ.

Аппроксимируем производные и собственные векторы и числа в (3.2) при $i = 1$ соотношениями:

$$\left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right)_{0,t_{n+1}} \approx \frac{-3\mathbf{V}_0^{n+1} + 4\mathbf{V}_1^{n+1} - \mathbf{V}_2^{n+1}}{2h},$$

$$\left(\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right)_{0,t_{n+1}} \approx \frac{\mathbf{V}_0^{n+1} - \mathbf{V}_0^n}{\tau^{n+1}},$$

$$(\boldsymbol{\omega}_i)_{0,t_{n+1}} \approx (\boldsymbol{\omega}_i)_0^n, \quad (\lambda_i)_{0,t_{n+1}} \approx (\lambda_i)_0^n,$$

обозначим $w_0^n = \left(\sqrt{\frac{1}{\rho S} \left(\frac{\partial p}{\partial S} \right)} \right)_0^n$, $\mathbf{W}_0^n = \{w_0^n, (-1)^i\}$, $\sigma_0^n = \frac{\tau_{n+1}}{h} (\lambda_i)_0^n$ и запишем уравнения в характеристической форме (3.2) для левой границы ($i = 1$) в точке $(0, t_{n+1})$:

$$\mathbf{W}_0^n \cdot \left(\frac{\mathbf{V}_0^{n+1} - \mathbf{V}_0^n}{\tau^{n+1}} + (\lambda_i)_0^n \frac{-3\mathbf{V}_0^{n+1} + 4\mathbf{V}_1^{n+1} - \mathbf{V}_2^{n+1}}{2h} \right) = \mathbf{W}_0^n \cdot \mathbf{g}_0^{n+1}. \quad (3.13)$$

Покажем, что дискретизация (3.13) аппроксимирует условие совместности (3.5) с первым порядком по пространству.

Лемма 3.2. Дискретизация (3.13) аппроксимирует условие совместности (3.5) при $i = 1$ в точке $x = 0, t = t^{n+1}$ со вторым порядком по пространству и первым порядком по времени.

Доказательство леммы.

Запишем невязку δf для соотношения (3.13). Для этого перенесём все слагаемые влево и заменим сеточные функции $\mathbf{V}_j^n, (\lambda_1)_j^n, \mathbf{W}_j^n, \mathbf{g}_j^n$ на след решения (3.5): $[\mathbf{V}]_j^n, [\lambda_1]_j^n, [\boldsymbol{\omega}_1]_j^n, [\mathbf{g}]_j^n$ [114]. Используется обозначение $[u]_j^n \equiv u(x_j, t^n)$, при этом $[\mathbf{W}]_j^n = [\boldsymbol{\omega}_1]_j^n$. Получим:

$$\delta f = [\boldsymbol{\omega}_1]_0^n \cdot \left(\frac{[\mathbf{V}]_0^{n+1} - [\mathbf{V}]_0^n}{\tau^{n+1}} + [\lambda_1]_0^n \frac{-3[\mathbf{V}]_0^{n+1} + 4[\mathbf{V}]_1^{n+1} - [\mathbf{V}]_2^{n+1}}{2h} \right) - [\boldsymbol{\omega}_1]_0^n \cdot [\mathbf{g}]_0^{n+1}.$$

По формуле Тейлора имеем (полагаем $\tau^{n+1} = \tau$) :

$$\begin{aligned} [\mathbf{V}]_1^{n+1} &= [\mathbf{V}]_0^{n+1} + \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right]_0^{n+1} h + \left[\frac{\partial^2 \mathbf{V}}{\partial x^2} \right]_0^{n+1} h^2 + O(h^3) \mathbf{e}, \\ [\mathbf{V}]_2^{n+1} &= [\mathbf{V}]_0^{n+1} + \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right]_0^{n+1} 2h + \left[\frac{\partial^2 \mathbf{V}}{\partial x^2} \right]_0^{n+1} 4h^2 + O(h^3) \mathbf{e}, \\ [\mathbf{V}]_0^n &= [\mathbf{V}]_0^{n+1} - \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right]_0^{n+1} \tau + O(\tau^2) \mathbf{e}, \\ [\lambda_1]_0^n &= [\lambda_1]_0^{n+1} + O(\tau), \\ [\boldsymbol{\omega}_1]_0^n &= [\boldsymbol{\omega}_1]_0^{n+1} + O(\tau) \mathbf{e}, \end{aligned}$$

где $\mathbf{e} = \{1, 1\}$ — единичный вектор; $O(h^3)$ — величина, для которой при $h \rightarrow 0$ найдется постоянная $C_h > 0$ такая, что в некоторой окрестности $h = 0$ выполняется $|O(h^2)| < C_h h^3$; $O(\tau^2)$ и $O(\tau)$ — аналогично.

Подставляем разложения в выражение для невязки δf :

$$\begin{aligned} \frac{[\mathbf{V}]_0^{n+1} - [\mathbf{V}]_0^n}{\tau} &= \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right]_0^{n+1} + O(\tau), \\ \frac{-3[\mathbf{V}]_0^{n+1} + 4[\mathbf{V}]_1^{n+1} - [\mathbf{V}]_2^{n+1}}{2h} &= \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right]_0^{n+1} + O(h^2), \end{aligned}$$

$$\delta f = ([\boldsymbol{\omega}_1]_0^{n+1} + O(\tau)\mathbf{e}) \cdot \left(\left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right]_0^{n+1} + [\lambda_1]_0^{n+1} \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right]_0^{n+1} + O(h^2)\mathbf{e} + O(\tau)\mathbf{e} \right) - \\ - ([\boldsymbol{\omega}_1]_0^{n+1} + O(\tau)\mathbf{e}) \cdot [\mathbf{g}]_0^{n+1}.$$

$$\delta f = [\boldsymbol{\omega}_1]_0^{n+1} \cdot \left(\left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} \right]_0^{n+1} + [\lambda_1]_0^{n+1} \cdot \left[\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial x} \right]_0^{n+1} - [\mathbf{g}]_0^{n+1} \right) + O(\tau) + O(h^2).$$

Принимая во внимание условия совместности (3.5):

$$\delta f = O(\tau) + O(h^2),$$

или

$$|\delta f| < C_\tau \tau + C_h h^2, C_\tau > 0, C_h > 0.$$

Лемма доказана.

Приведём соотношение (3.13) к виду (3.8). Для этого заменим $\sigma_0^n = \frac{\tau_{n+1}}{h} (\lambda_i)_0^n$

и после скалярного умножения получим:

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

Коэффициенты α и β (3.8) для левой границы в случае аппроксимации условий совместности второго порядка:

$$\alpha = w_0^n, \quad \beta = [w_0^n (\sigma_0^n (2S_1^{n+1} - \frac{1}{2}S_2^{n+1}) - S_0^n) - \\ - (\sigma_0^n (2u_1^{n+1} - \frac{1}{2}u_2^{n+1}) - u_0^n) - \tau^{n+1} (w_0^n \phi_0^{n+1} - \psi_0^{n+1})] / (1 - \frac{3}{2}\sigma_0^n). \quad (3.14)$$

Для правой границы (рис. 3.2) неизвестными являются компоненты вектора \mathbf{V}_J^{n+1} . Уравнение (3.2) при $i = 2$ записывается для точки (x_J, t_n) :

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

$(\omega_i)_{J,t_{n+1}} \approx (\omega_i)_J^n$, $(\lambda_i)_{J,t_{n+1}} \approx (\lambda_i)_J^n$,
 обозначим $w_J^n = \left(\sqrt{\frac{1}{\rho S} \left(\frac{\partial p}{\partial S} \right)} \right)_J^n$, $\mathbf{W}_J^n = \{w_J^n, (-1)^i\}$, $\sigma_J^n = \frac{\tau_{n+1}}{h} (\lambda_i)_J^n$ и запишем
 уравнения в характеристической форме (3.2) для правой границы ($i = 2$) в
 точке (x_J, t_{n+1}) как:

$$\mathbf{W}_J^n \cdot \left(\frac{\mathbf{V}_J^{n+1} - \mathbf{V}_J^n}{\tau^{n+1}} + (\lambda_i)_J^n \frac{3\mathbf{V}_J^{n+1} - 4\mathbf{V}_{J_1}^{n+1} + \mathbf{V}_{J-2}^{n+1}}{2h} \right) = \mathbf{W}_J^n \cdot \mathbf{g}_J^{n+1}. \quad (3.15)$$

Соотношение (3.15) аппроксимирует условие совместности (3.5) при $i = 2$ со
 вторым порядком по пространству (доказательство аналогично лемме 3.2).

После скалярного умножения получим:

$$\begin{aligned} w_J^n [S_J^{n+1} - S_J^n + \sigma_J^n (\frac{3}{2} S_J^{n+1} - 2 S_{J-1}^{n+1} + \frac{1}{2} S_{J-2}^{n+1})] + \\ + [u_J^{n+1} - u_J^n + \sigma_J^n (\frac{3}{2} u_J^{n+1} - 2 u_{J-1}^{n+1} + \frac{1}{2} u_{J-2}^{n+1})] = \tau^{n+1} (w_J^n \phi_J^{n+1} + \psi_J^{n+1}). \end{aligned}$$

Коэффициенты α и β (3.8) для правой границы:

$$\begin{aligned} \alpha = -w_J^n, \quad \beta = [-w_J^n (\sigma_J^n (\frac{1}{2} S_{J-2}^{n+1} - 2 S_{J-1}^{n+1}) - S_J^n) - \\ - (\sigma_J^n (\frac{1}{2} u_{J-2}^{n+1} - 2 u_{J-1}^{n+1}) - u_J^n) + \tau^{n+1} (w_J^n \phi_J^{n+1} + \psi_J^{n+1})] / (1 + \frac{3}{2} \sigma_J^n). \end{aligned} \quad (3.16)$$

3.2.3 Проверка сходимости численного решения в равномерной норме

Свойства разностной схемы (3.6), (3.7) исследованы и описаны в [112] для
 уравнения переноса с существующим аналитическим решением. В данной ра-
 боте проведена проверка сходимости построенного численного метода в рав-
 номерной норме для режима течения, близкого к течению крови в сосудах. В
 качестве контрольных значений взяты скорости u_k (см. (2.1)) в систолу, так как
 одним из наиболее распространённых методов измерения параметров кровото-
 ка является ультразвуковая допплерография (УЗДГ). УЗДГ позволяет быстро
 определить один из важных параметров состояния сосудистой системы — мак-
 симальную линейную скорость кровотока в сосуде. Поэтому u_k удобно сравни-

вать с данными, измеренными у пациента. Рассмотрено два случая: отдельный сосуд и бифуркация из трёх сосудов.

Изолированный сосуд. Для проверки сеточной сходимости были произведены расчёты на одном сосуде со следующими параметрами: длина — 10 см, диаметр — 2.1 см, параметр c_k (см. (2.4)) — 700 см/с. На входе в сосуд задавалось граничное условие в виде периодического потока, соответствующего сердечно-му выбросу человека (рис. 2.1). На выходе из сосуда задавалось постоянное давление в 10 мм рт. ст. Выбранные параметры эластичности соответствуют артериям большого круга кровообращения.

Порядок сеточной сходимости оценивался по правилу Рунге [115]. Было произведено две серии расчётов для следующих вариантов: схема (3.6), (3.7) с неявными граничными условиями первого порядка (3.12), (3.10); схема (3.6), (3.7) с неявными граничными условиями второго порядка (3.16), (3.14). Каждая серия включала в себя расчёты до времени 10.2 секунды с фиксированным шагом в 10^{-6} секунды для равномерных сеток с количеством узлов в 11, 21, 41, 81, 161 и 321. Низкое значение шага по времени минимизирует влияние погрешности, связанной с первым порядком аппроксимации по времени (см. лемма 3.1 и лемма 3.2). Вычисленные значения скоростей использовались для оценки величины ошибки $E^k = \frac{\max_i |u_i^k - \tilde{u}_i|}{u_{\max}}$, где u_i^k — значения скоростей на сетке с $(10 \cdot 2^k + 1)$ узлами, \tilde{u}_i — значения скоростей на сетке с $(10 \cdot 2^{k-1} + 1)$ узлами, $k = 1, 2, 3, 4, 5$. Величина ошибки нормирована на величину $u_{\max} = 60$ см/с, которая является характерным значением максимальной скорости в данном численном эксперименте. Сравнения проводились в 11-ти равноудалённых точках. Согласно правилу Рунге $E^k \propto h^p$, где p — порядок сходимости, h — шаг по сетке. Результаты приведены на рис. 3.3.

В случае использования схемы второго порядка с аппроксимацией условий совместности первого порядка (3.12), (3.10) порядок сходимости, рассчитанный по наклону прямой (рис. 3.3) составил 1.2. Использование аппроксимации условий совместности второго порядка (3.16), (3.14) позволило повысить порядок

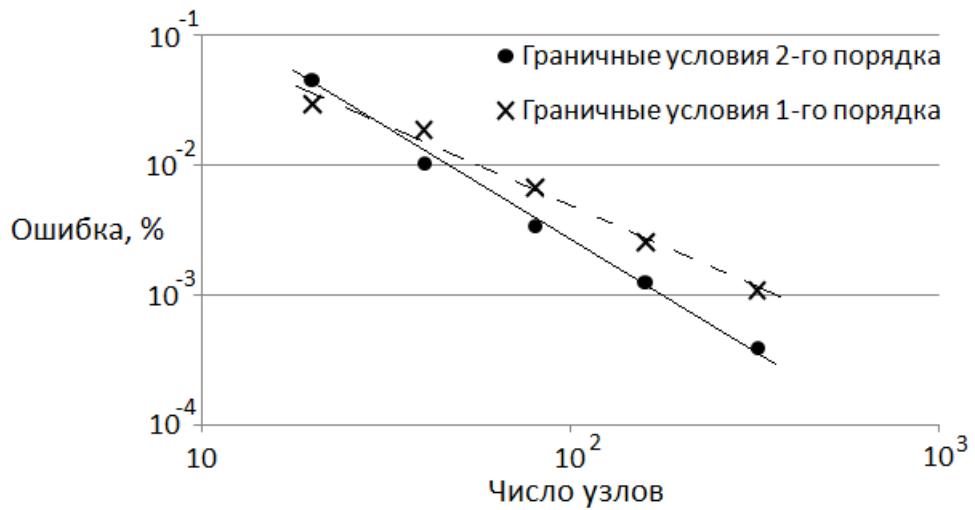


Рисунок 3.3: Сеточная сходимость на изолированном сосуде для схем: схема (3.6),(3.7) с граничными условиями первого порядка (3.12),(3.10) (пунктир); схема (3.6),(3.7) с граничными условиями второго порядка (3.16),(3.14) (сплошная линия). Обе оси в логарифмической шкале.

сходимости до 1.7. Значение порядка сходимости определялось по наклону прямой на рис. 3.3, вычисленному методом наименьших квадратов.

Бифуркация. Метод решения системы уравнений в точках ветвления может вносить существенный вклад в погрешность. Рассмотрим бифуркацию из трёх сосудов, на входе в один из них задавался сердечный выброс (рис. 2.1). На выходе из двух других сосудов задавалось постоянное давление в 10 мм рт. ст. (рис. 3.4). Параметры сосудов: длина — 10 см, диаметр — 1.5 см, параметр c_k (см. (2.4)) — 600 см/с, сопротивление R_k — 200 дин·с/см⁵. Способ оценки порядка сходимости соответствует предыдущему случаю изолированного сосуда.

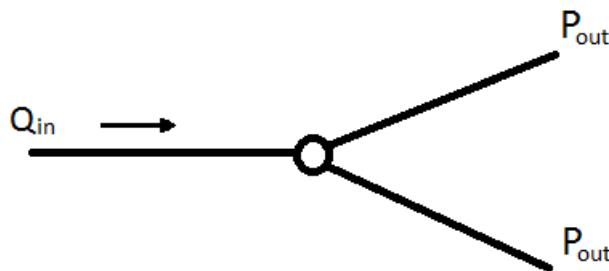


Рисунок 3.4: Структура, использованная при оценке сеточной сходимости на бифуркации из трёх сосудов.

Порядок сходимости для обоих типов граничных условий понизился. В случае использования схемы второго порядка с аппроксимацией условий совместности первого порядка (3.12),(3.10) порядок сходимости, рассчитанный по наклону прямой (рис. 3.3), составил 1.1. Использование аппроксимации условий совместности второго порядка (3.16),(3.14) позволило получить порядок сходимости 1.3 (рис. 3.5).

Рассчитанный порядок сходимости заметно снизился по сравнению со случаем отдельного сосуда. Это говорит о важности учёта точек ветвления при оценке эффективности разработанных численных методов. Малоэффективные алгоритмы расчёта перераспределения потоков в области стыковки сосудов могут существенно понизить точность прогнозов модели и ограничить её применимость.

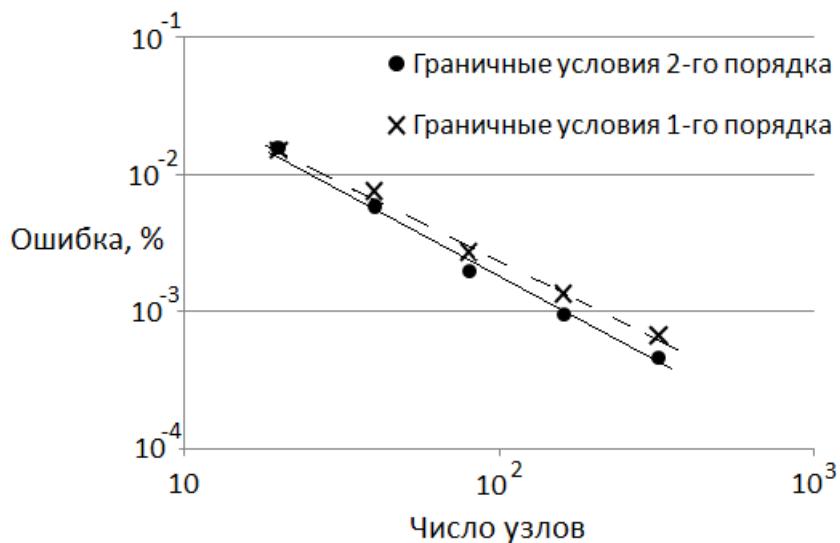


Рисунок 3.5: Сеточная сходимость на бифуркации из трёх сосудов для схем: схема (3.6),(3.7) с граничными условиями первого порядка (3.12),(3.10) (пунктир); схема (3.6),(3.7) с граничными условиями второго порядка (3.16),(3.14) (сплошная линия). Обе оси в логарифмической шкале.

Глава 4

Апробация и численное моделирование прикладных задач

4.1 Апробация вычислительной модели

4.1.1 Гравитационный тест

Сила тяжести оказывает сильное воздействие на сердечно-сосудистую систему. Резкая смена положения тела в поле силы тяжести может вызвать значительные изменения гемодинамических параметров. Среднее кровяное давление у человека в горизонтальном положении составляет 100 мм рт. ст. При переходе в вертикальное положение гидростатическое давление в сосудах стопы возрастает на 90 мм рт. ст. выше среднего. В артериях головного мозга давление снижено примерно на 30 мм рт. ст. и составляет около 70 мм рт. ст. При смене положения тела человека из горизонтального в вертикальное в венах ног накапливается около 400-600 мл крови, причём эта кровь перемещается из других сосудистых зон [19].

В работе [116] описан неинвазивный метод оценки зависимости коэффициента растяжимости периферической области кровяного русла D от кровяного давления. Коэффициент растяжимости показывает отношение относительного изменения объёма крови V к изменению давления P :

$$D = \frac{\Delta V/V}{\Delta P}. \quad (4.1)$$

В ходе эксперимента [116] было отобрано 15 человек (8 мужчин и 7 женщин) в возрасте от 23 до 58 лет. Каждый человек подвергался процедуре измере-

ний дважды с интервалом в 2 недели. Испытуемого оставляли на 5 минут в покое в горизонтальном положении для стабилизации деятельности сердечно-сосудистой системы. Затем проводилась серия из 5 тестов при различных положениях правой руки (рис. 4.1).

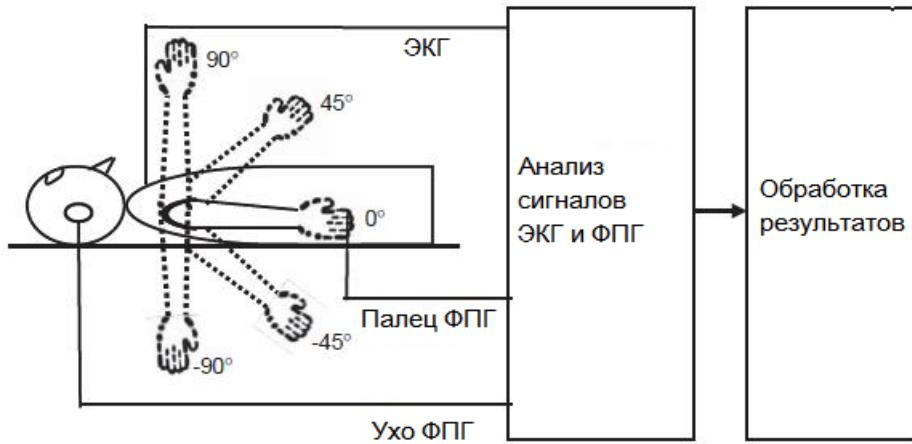


Рисунок 4.1: Снятие электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограмм (ФПГ) с пальца и уха при различных положениях правой руки [116].

В ходе каждого теста снималась электрокардиограмма, а также фотоплазмограммы (ФПГ) с пальца и уха. ФПГ измеряется с помощью лазерного луча, пропущенного через палец или мочку уха. Амплитуда сигнала зависит от кровенаполнения артериол, которое зависит от давления. ФПГ позволяет отслеживать распространение импульсов давления. С помощью этих данных определялось время распространения пульсовой волны по руке и скорость пульсовой волны PWV . Связь между коэффициентом растяжимости и скоростью распространения пульсовой волны известна и выражается в виде [116]:

$$D = \frac{1}{\rho \cdot PWV^2}, \quad (4.2)$$

где ρ — плотность крови.

Среднее кровяное давление измерялось при горизонтальном положении руки. Поправки для различных углов наклона рассчитывались исходя из гидростатического принципа. Таким образом, был рассчитан коэффициент растяжимости при различных значениях кровяного давления.

Для численного моделирования эксперимента (рис. 4.1), описанного в [116], примем во внимание, что в случае одномерной модели кровотока коэффициент растяжимости можно выразить через изменение сечения сосуда S :

$$D = \frac{\Delta S/S}{\Delta P}. \quad (4.3)$$

Для учёта силы тяжести в одномерной модели гемодинамики добавим в правую часть уравнения (2.2) силу тяжести:

$$\psi_k = g \cdot \alpha_k. \quad (4.4)$$

Здесь g — гравитационная постоянная, α_k — параметр, зависящий от положения тела человека в пространстве и принимающий различные значения от минус единицы, если ориентация k -й ветви противоположна направлению вектора силы притяжения, до единицы в обратном случае. В рассматриваемом случае α_k является константой для каждого сосуда. Для сосудов руки $\alpha_k = \cos\theta$, где θ — угол между вектором ориентации руки (вектор с началом в плечевом суставе и концом в кистевом суставе) и вектором силы тяжести. Для остальных сосудов $\alpha_k = 0$. Перепад давления, связанный с поперечным размером человека, составляет для крупных артерий $\delta P \approx \rho gh \approx 5$ мм рт. ст., где h — перепад высот поперёк туловища горизонтально расположенного человека. Эта величина существенно меньше среднего артериального давления, поэтому в данной работе считается равной нулю.

Для моделирования кровотока была построена сеть одномерных сосудов (рис. A.1). Параметры крупных магистральных артерий брались из анатомических атласов и медицинских учебников [19, 95, 98, 117]. Для построения части сети сосудистой системы человека, которая отвечает сосудам верхних конечностей, использовались данные из работы [118]. В рамках работы [118] было препарировано 26 правых и 24 левых кистей рук с целью детального изучения структуры их кровеносной системы. В качестве результатов приведены средние диаметры и длины сосудов, а также некоторые статистические данные. Так, согласно [118] между правой и левой конечностями наблюдается некото-

рая асимметрия. Некоторые сосуды правой руки имеют больший диаметр, чем соответствующие сосуды левой, а некоторые, наоборот, меньший. Однако, эти различия не столь велики и мы не будем их учитывать при построении сети сердечно-сосудистой системы.

Параметры сети сосудов указаны в таблице A.1. Сеть вен и сеть артерий имеют идентичную структуру. Диаметры вен взяты в два раза большими, чем диаметры артерий, чтобы отразить адекватное реальному распределение крови в организме. Значения параметра c_k (2.4): 900 см/с для артерий и 300 см/с для вен. Эти значения соответствуют средним скоростям пульсовых волн в организме человека [19, 92, 93]. Области микроциркуляции крови (места стыковки вен с артериями) заменены на виртуальные терминальные сосуды с некоторым интегральным сопротивлением. Виртуальные сосуды обладают следующими параметрами: длина — 8 см, диаметр — 3 см, индекс пульсовой волны c_k — 900 см/с, сопротивление R_k — 6 кдин·с/см⁵. Параметры были подобраны так, чтобы в области виртуальных сосудов содержалось около 7% крови [19], а также для обеспечения физиологически корректного падения давления между артериями и венами.

В таблице 4.1 приведены данные по скоростям и давлениям в различных точках построенной сети сосудов без учёта действия силы тяжести. Данные для реальных сосудов взяты из медицинских учебников [19, 95]. Из сравнения видно, что модель адекватно воспроизводит картину кровотока в крупных артериях. Отклонения от характерных значений в норме не превышают 10-15%.

При моделировании эксперимента (рис. 4.1) было проведено пять серий расчётов для пяти различных положений руки (рис. 4.1). Были получены значения давления в районе локтевого сустава правой руки (начало ветви 54 на рис. A.1), а также время распространения пульсовой волны от начала плечевой артерии (соответствует ветви 48 рис. A.1) до середины большого пальца (ветвь 58 рис. A.1). Расстояние, пройденное волной за это время, составляет 39 см (получено суммированием длин ветвей). Разделив 39 см на время прохождения импульса, можно получить скорость пульсовой волны PWV. Воспользовав-

Таблица 4.1: Характерные скорости давления в реальных и смоделированных сосудах. Номера сосудов приведены в соответствие с рис. A.1; арт. — артерия, Р.сосуд — реальный сосуд, P_{ave} — среднее давление, u — максимальная по времени и средняя по сечению скорость.

Сосуд	Номер	P_{ave} , мм рт ст		u , см/с	
		Р. сосуд	Модель	Р. сосуд	Модель
аорта	1	120	120	40-80	50
плечевая арт.	48	100	90	30-40	35
бедренная арт.	30	100	89	40-50	40
локтевая арт.	52	80	70	50	45
арт. пальца	45	65	50	10-20	10
капилляры	терминал. сосуды	15-30	10	0.1-0.5	0.01-2.0
полая вена	1 (сеть вен)	15	15	10-15	10

вшись формулой (4.2), можно найти коэффициент растяжимости D . Полученные данные сведены в таблице 4.2. Результаты эксперимента [116] представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.2: Зависимость коэффициента растяжимости D и PWV от давления при расчётах на одномерной сети (рис. A.1)

Угол (рис. 4.1)	Давление, мм рт. ст.	PWV, м/с	D , % на мм рт ст
-90°	112	13.0	0.079
-45°	102	11.5	0.101
0°	79	10.2	0.133
45°	67	9.7	0.140
90°	62	7.6	0.228

На рис. 4.2 представлена зависимость коэффициента растяжимости от давления в эксперименте и при расчётах. Коэффициент растяжимости убывает с ростом давления в обоих случаях. Результаты численных расчётов находятся в хорошем численном соответствии с экспериментом. Расхождения результатов можно объяснить рядом факторов, среди которых выделяются два наиболее важных. Во-первых, построенная сеть сосудов (рис. A.1) основана на усреднён-

Таблица 4.3: Зависимость коэффициента растяжимости D и PWV от давления в эксперименте [116]

Угол (рис. 4.1)	Давление, мм рт. ст.	PWV, м/с	$D, \%$ на мм рт ст
-90°	109	12.9	0.08
-45°	101	12.2	0.09
0°	83	11.5	0.10
45°	65	9.3	0.16
90°	58	7.9	0.23

ных медицинских данных, а не на испытуемых в рассматриваемом эксперименте. Во-вторых, кровяное давление в [116] измерялось только в горизонтальном положении, а затем пересчитывалось для различных положений руки с помощью гидростатического принципа $P = \rho gh$, что является довольно грубым приближением.

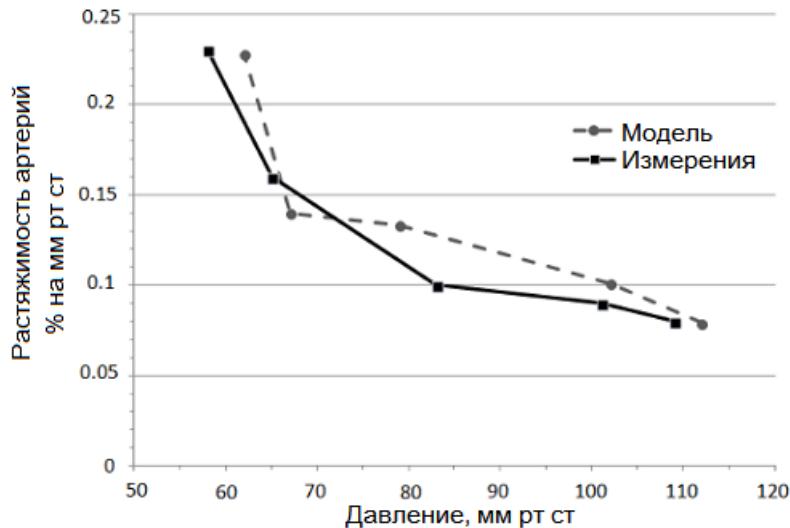


Рисунок 4.2: Зависимость коэффициента растяжимости от давления в эксперименте [116] (сплошная линия) и при моделировании (пунктир)

4.1.2 Ауторегуляция в отдельном сосуде

В [85] описан эксперимент, в ходе которого в изолированном сосуде крысы скачками нагнеталось давление. Начальное давление составляло 20 мм рт. ст., затем оно было увеличено до 60 мм рт. ст, через три минуты до 100 мм рт. ст., ещё через три минуты возвращено к уровню 20 мм рт. ст. Этот экспери-

мент был смоделирован с использованием ауторегуляции по давлению (2.13). Диаметр сосуда S_0 подобран таким образом, чтобы при давлении в 20 мм рт. ст. диаметр сосуда составлял 170 мкм. Индекс пульсовой волны $c = 700$ см/с, данное значение обеспечивает пассивную реакцию на повышение давления, соответствующую реальной. Период осреднения T (рис. 2.2) влияет на скорость, с которой сосуд реагирует на изменение давления. Если время между изменениями давления достаточно велико, то равновесное состояние сосуда не будет зависеть от периода осреднения. Поэтому в большинстве экспериментов, описанных в данной работе, он равен 1 с. В данном эксперименте он установлен на уровне 50 с. Результаты расчётов и экспериментальные данные представлены на рис. 4.3.

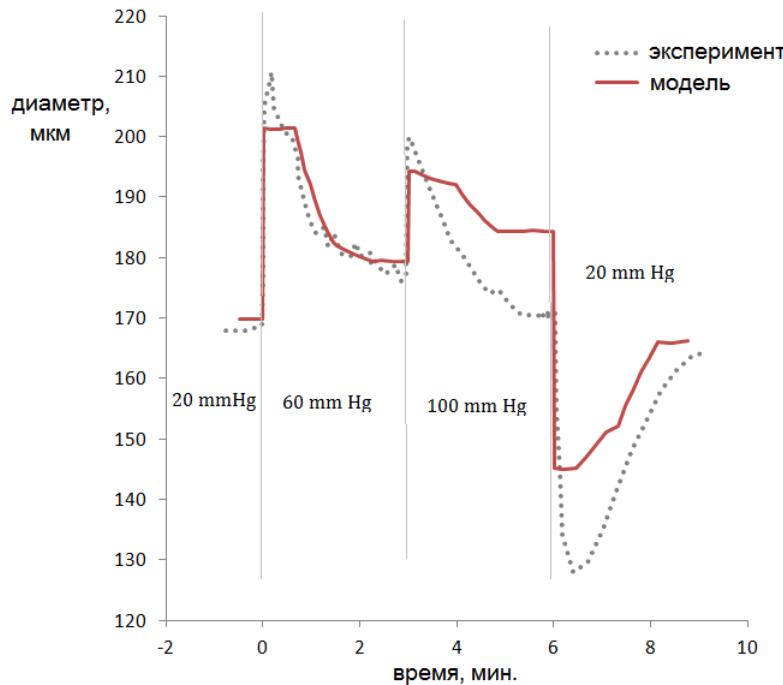


Рисунок 4.3: Реакция изолированного сосуда крысы на изменения давления (экспериментальные данные из [85]). Сплошная линия — модель ауторегуляции (2.13), прерывистая линия — эксперимент.

Из рис. 4.3 видно, что первоначальная адаптация сосуда на изменение давления в эксперименте и модели почти идентичны. Различия в дальнейшем не являются критичными по двум причинам. Во-первых, изолированный сосуд со временем перестаёт вести себя как реальный из-за отсутствия притока необходимых для функционирования гладкомышечных клеток питательных веществ.

Во-вторых, во всех численных экспериментах, описанных в данной работе, сосуды будут претерпевать не больше одного переходного состояния.

4.1.3 Окклюзионный тест

Окклюзионный тест используется для оценки состояния функции эндотелия [97, 119]. Для его выполнения к пальцу руки (как правило, указательному) прикрепляется датчик, снимающий РАТ-сигнал (РАТ - Peripheral Arterial Tone) или фотоплетизмограмму. Через палец пропускается инфракрасный сигнал. Чем больше кровяной поток, тем меньше света поглощается в тканях организма, следовательно, больше света приходит на фотодиод. Этот метод позволяет измерять объёмный пульс крови, вызванный периодическим изменением кровяного объёма. Высокая амплитуда сигнала соответствует высокому кровяному давлению, поэтому РАТ-сигнал позволяет качественно следить за колебаниями давления. Связь между кровенаполнением периферической области кровеносного русла, которое измеряется РАТ-сигналом, и давлением нарушается при некоторых специфических заболеваниях [120], которые не рассматриваются в данной работе.

Окклюзия выполняется путём пережатия плечевой артерии на 3-5 минут. После прекращения пережатия в артериях резко увеличивается скорость кровотока. Увеличенный кровоток инициирует в эндотелиальных клетках синтез оксида азота, который воздействует на гладкие мышцы артериальной стенки, что приводит к снижению тонуса артерий. Снижение тонуса сосудов, в свою очередь, сопровождается увеличением амплитуды пульсовой волны. Таким образом, оценка состояния эндотелия определяется по приросту амплитуды пульсовой волны до и после пережатия артерии. При нарушении функции эндотелия амплитуда остаётся без изменений (рис. 4.4).

Для моделирования окклюзионного теста применялась сеть сосудов большого круга кровообращения (рис. A.1). Границные условия и эластичности сосудов были подобраны аналогично численному эксперименту в разделе 2.2. Пережатие моделировалось путём уменьшения в 5 раз сечения и увеличения сопротивления R в 10 раз у сосуда, соответствующего плечевой артерии (сосуд 48 на

рис. A.1). Значения подбирались так, чтобы поток крови был близким к нулю. В сосуде 45 (рис. A.1) отслеживалось изменение давления. Результаты расчётов представлены на рис. 4.4.

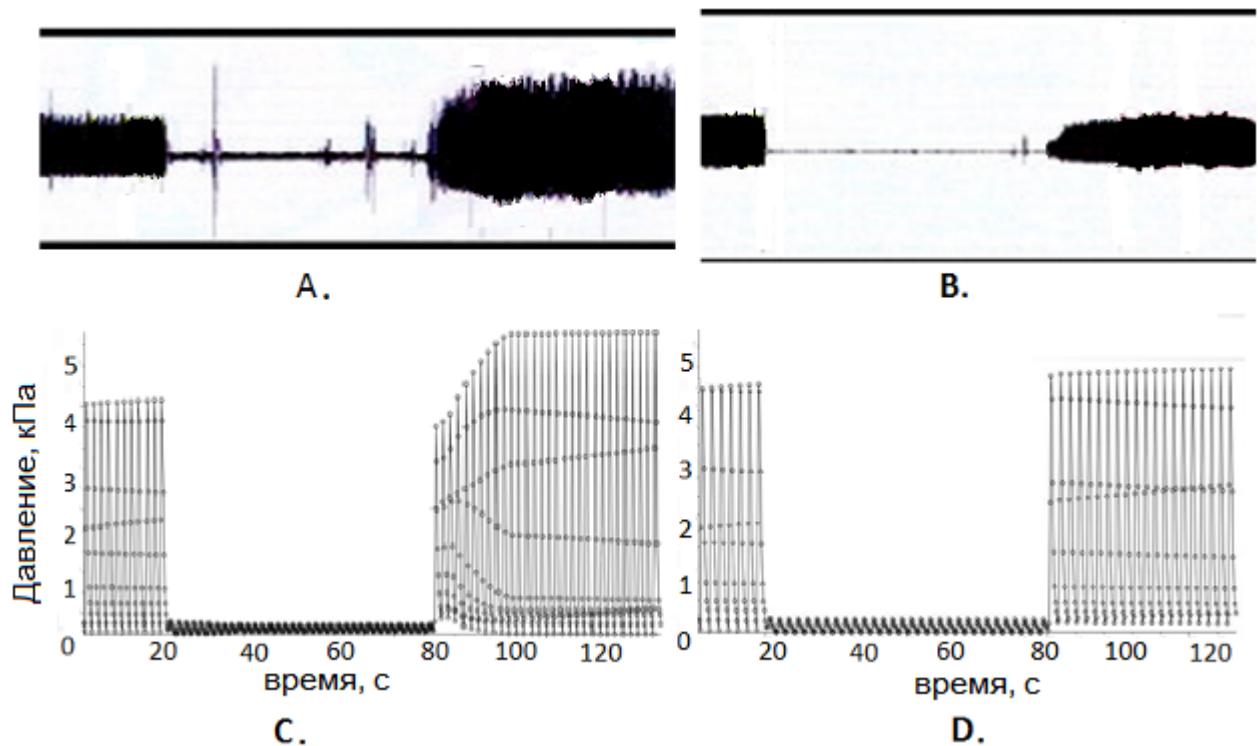


Рисунок 4.4: А и В — РАТ-сигналы, снятые с указательного пальца, во время окклюзионного теста (взяты из [119]) у здорового пациента (А) и пациента с нарушенной функцией эндотелия (В); С и Д — рассчитанное давление в артерии указательного пальца (сосуд 45 на рис. А.1) во время окклюзионного теста с ауторегуляцией (С) и без ауторегуляции (Д).

При включённой ауторегуляции по давлению (2.13) после снятия пережатия давление возрастает до уровня, превышающего первоначальный (рис. 4.4). Это соответствует повышенной амплитуде РАТ сигнала, наблюдаемой в эксперименте. Давление в сосуде модели без ауторегуляции после снятия пережатия возвращается на прежний уровень. Таким образом, эластичные одномерные трубы без ауторегуляции ведут себя как кровеносные сосуды с нарушенной функцией эндотелия. Для моделирования сосудов с нормальной функцией эндотелия нужно учитывать ауторегуляцию.

4.1.4 Кровоток в коронарных артериях

Для численной реализации модели коронарного кровообращения использовалась упрощённая сеть большого круга кровообращения с тремя вариантами сетей коронарных сосудов (см. приложение C). Геометрические параметры крупных артерий большого круга кровообращения и сети А коронарных сосудов были взяты из анатомической базы данных [117]. Сети В и С получены с помощью сегментации КТ-снимков пациентов [3]. Результаты расчёта по потоку крови через левую и правую коронарные артерии представлены на рис. 4.5. Благодаря учёту особенностей коронарных сосудов значительная часть кровоснабжения происходит в фазу диастолы.

Следует отметить, что получение хорошего количественного совпадения рассчитанных профилей (рис. 4.5) с данными из медицинских источников [121] возможно, но потребовало бы тщательного ручного подбора функциональных параметров для каждой из сетей в отдельности. Данная модель разрабатывается для автоматической обработки данных пациентов, поэтому необходим стандартизованный подход присваивания параметров сосудов. При оценке состояния пациента будут использоваться главным образом средние или максимальные значения давлений и потоков или их отношения, которые хорошо воспроизводятся моделью. Ещё одной причиной, по которой качественное соответствие достаточно, является то, что характеристики кровотока (профили скоростей и давлений) различных пациентов обусловлены их сердечным выбросом и другими параметрами и сильно отличаются друг от друга. В результате модель, тщательно настроенная под один отдельно взятый набор данных, не будет иметь никаких преимуществ.

4.2 Моделирование влияния мышечного насоса на кровоток в нижних конечностях при ходьбе и беге

На рисунке 4.8 приведены результаты расчётов работы мышечного насоса сети сосудов большого круга кровообращения (рис. A.1). На графиках представлены зависимости давления от времени. Колебания давления в голенях по-

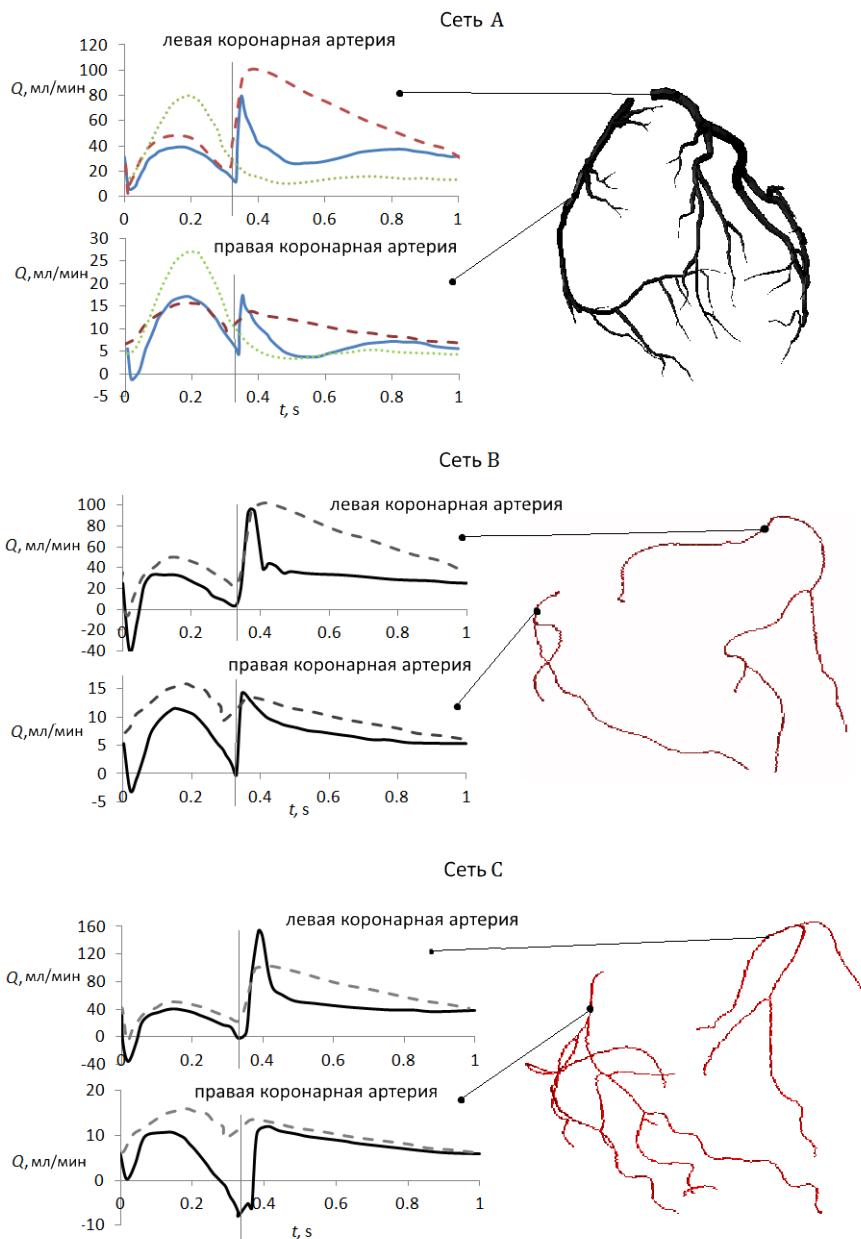


Рисунок 4.5: Кровоток через правую и левую коронарные артерии в различных сетях А, В и С. Пунктир — данные из [121]. Точечная линия — результаты расчёта на сети А без учёта особенностей коронарного кровотока.

чи полностью определяются давлением P_{add} и поэтому похожи на синусоиды. В бёдрах помимо мышечного насоса влияние оказывает приток крови от голеней, что объясняет наличие дополнительных максимумов. Обратное влияние (от бёдер к голеням) не оказывается благодаря работе венозных клапанов.

Мышечный насос играет важную роль в профилактике заболеваний вен. У людей, находящихся в стоячем или сидячем положении, вены сильно растянуты и подвергаются большому гидростатическому давлению. Это может привести

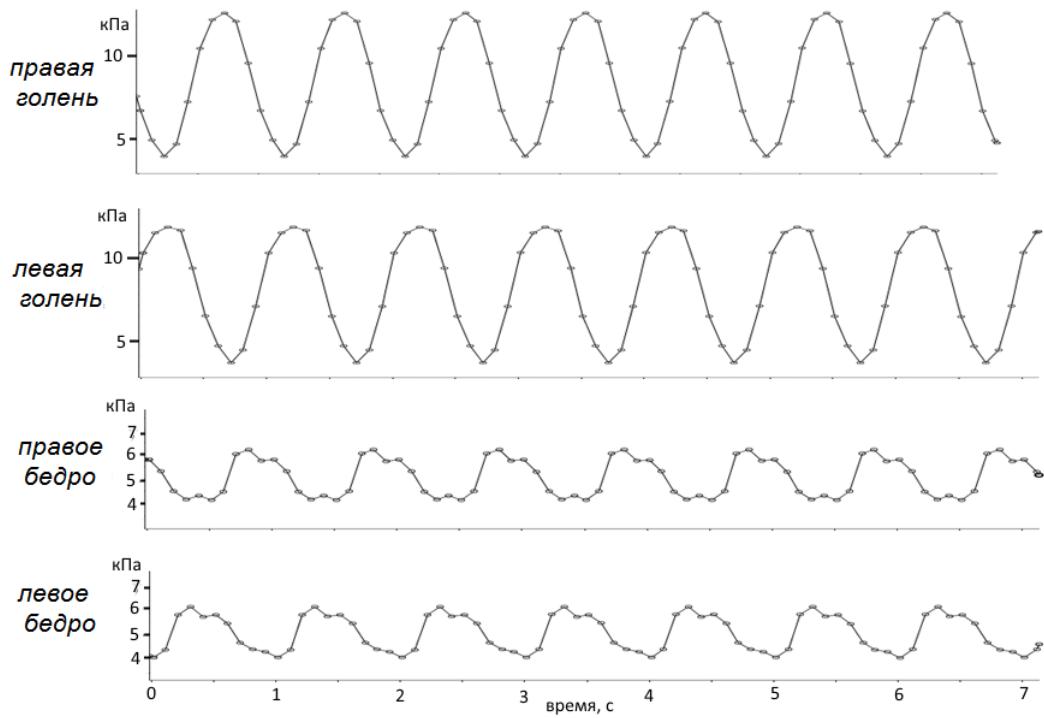


Рисунок 4.6: Рассчитанное давление (в кПа) в венах ног при работе мышечного насоса.

к различным сосудистым заболеваниям. После начала ходьбы кровоток резко ускоряется, кровь выталкивается из вен, а среднее давление в венах падает (рис. 4.7). Благодаря работе мышечного насоса снижается венозное давление, что, в свою очередь, уменьшает фильтрационное давление в капиллярах и понижает опасность возникновения отёков. При прекращении ходьбы давление в венах снова повышается, что при нормальном функционировании венозных клапанов обусловлено не обратным током крови, а её поступлением из артерий через капилляры.

На рис. 4.8 изображена рассчитанная зависимость давления в вене левой ноги (сосуд 43 на сети вен рис. А.1) при начале работы мышечного насоса. Постановка граничных условий соответствует численному эксперименту, описанному в разделе 2.2. В течение расчётов на сеть сосудов действует сила тяжести, вектор силы направлен от головы к ногам (положение стоя). В момент времени $t = 0$ с мышечный насос частотой 1 шаг в секунду (частота $\nu = 2/T_{2s}$). В момент времени $t = 42$ с мышечный насос отключается. Картина изменения давления качественно совпадает с рис. 4.7. Количественные несовпадения можно объяснить



Рисунок 4.7: Изменение давления в тыльной вене стопы во время ходьбы [19].

различиями в силе сжатия мышечного насоса и в функциональных параметрах реальных и виртуальных сосудов.

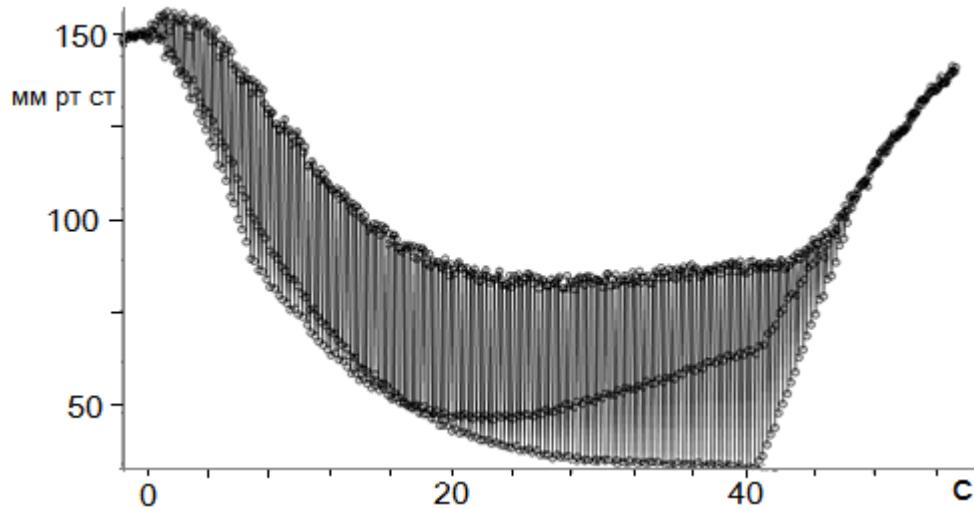


Рисунок 4.8: Рассчитанное давление (в кПа) в венах ног при работе мышечного насоса.

Во время работы мышечного насоса возрастает поток крови через сосуды нижних конечностей. На рис. 4.9 изображено возрастание среднего потока крови (период осреднения 4 с) через сосуд 38 сети вен (рис. A.1). Возрастание потока главным образом зависит от частоты работы мышечного насоса, определяемой параметром T_{2s} . Различные частоты шага обеспечивают различную величину возрастания потока крови.

При более детальном исследовании было обнаружено, что существует оптимальная частота шагов, при которой возрастание потока крови максимально.

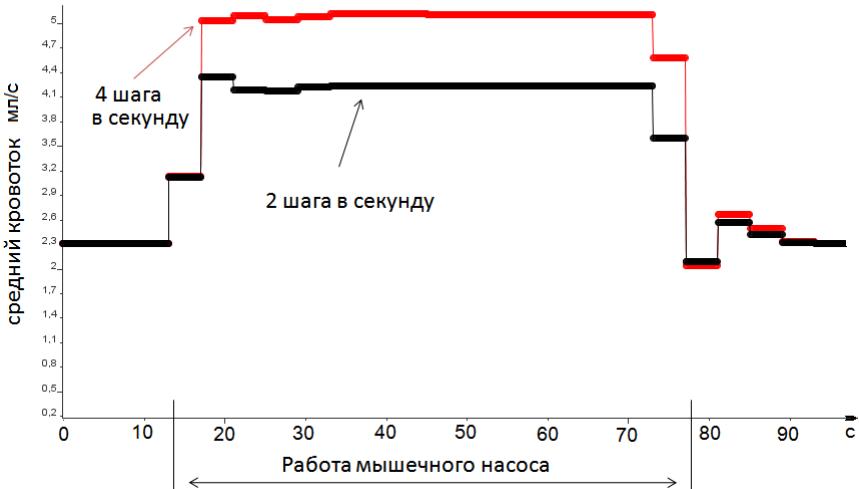


Рисунок 4.9: Возрастание потока при работе мышечного насоса в вене ноги (сосуд 38 сети вен на рис. A.1).

Её существование обуславливается тем, что вены являются эластичным резервуаром с оптимальным временем наполнения. При сильном увеличении частоты работы мышечного насоса (частоты шагов) вены не успевают наполняться и опустошаться. Зависимость частоты от режима работы сердца, силы сжатия P_{max} и конкретного сосуда пренебрежимо мала. Значение оптимальной частоты главным образом зависит от геометрических размеров сосудов и от их эластичности. При масштабировании сети сосудов (умножении всех длин сосудов на определенный коэффициент в соответствии с высотой тела) оптимальная частота падает (рис. 4.10).

С помощью пропорционального изменения длины сосудов l_k можно адаптировать сеть большого круга кровообращения (рис. A.1) к любому выбранному значению. Если выбрать функциональные параметры (прежде всего индекс пульсовой волны c_k) соответствующими определённой группе спортсменов (спринтеры, стайеры), то можно рассчитывать оптимальную частоту бега, принимая в качестве критерия возрастание потока крови через нижние конечности.

Для расчётов кровотока в нижних конечностях при беге использовалась модель мышечного насоса, описанная в разделе 2.1, и сеть сосудов большого круга кровообращения (рис. A.1), приведённая к росту 175 см. Для этого все длины сосудов были умножены на коэффициент 0.94. Модели мышечного насоса и венозных клапанов применялись только для вен. Индекс пульсовой волны сосудов

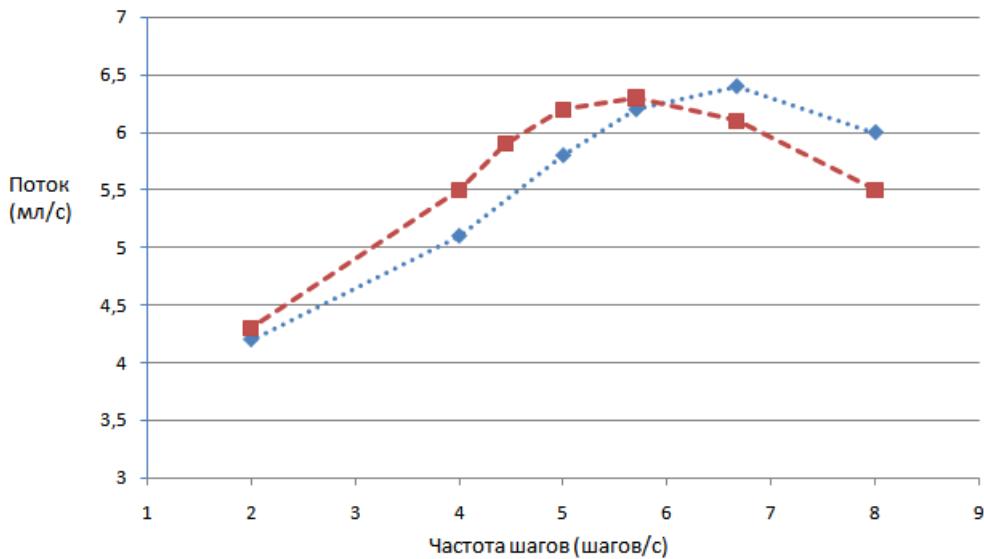


Рисунок 4.10: Изменение оптимальной частоты работы мышечного насоса при увеличении роста сети сосудов (рис. A.1).

c_k был взят равным 500 см/с, что соответствует скорости пульсовой волны спортсменов-спринтеров [92, 93]. Рост 175 см был взят для адаптации модели к параметрам бронзового призёра олимпиады 2008 г. в Пекине в забеге на 100 метров.

Характерную частоту шагов спринтера можно вычислить, анализируя его забеги. Анализ проводился путём покадрового просмотра записей нескольких забегов. Регистрировались кадры с идентичным положением тела спринтера, затем измерялось время между ними и количество выполненных шагов (рис. 4.11). Разделив количество шагов на интервал времени между соответствующими кадрами, можно получить частоту шагов. Отметим, что анализировались участки дистанции в середине забега, когда спринтер уже набрал "крейсерскую" скорость, но ещё не начал замедляться. Полученная таким образом частота шагов составила 4.7 ± 0.1 шагов в секунду. Это значение совпадает с данными, приведёнными в периодических изданиях, освещдающих спортивные события.

Результаты расчёта с использованием сети сосудов, соответствующего спортсмену-спринтеру ростом 175 см, приведены на рис. 4.12. Оптимальная частота находится в хорошем соответствии с истинной. Различия между ними можно объяснить некоторыми факторами. Во-первых, параметры модели не



Рисунок 4.11: Анализ забега спринтера для определения частоты шагов.

в точности соответствуют выбранному спринтеру. Во-вторых, в модели никак не учтены переход с аэробного режима на анаэробный, работа других систем организма (опорно-двигательной, нервной, дыхательной), работа некоторых регуляторных механизмов и т.д.

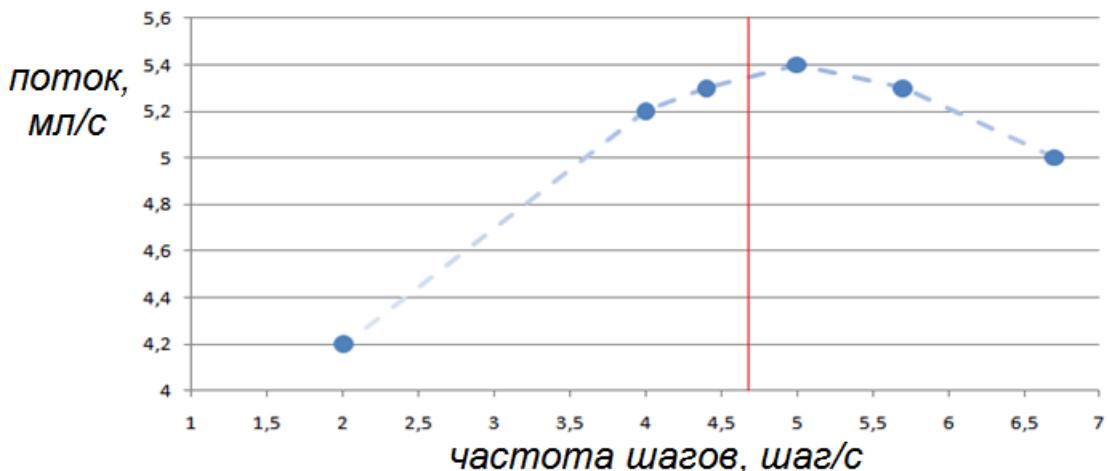


Рисунок 4.12: Зависимость потока от частоты шагов при расчётах на сети, соответствующему бронзовому призёру олимпиады 2008 в забеге на 100 метров (рост 175 см). Вертикальная линия — частота шагов, полученная из анализа видеозаписи забега (4,7 шагов в секунду).

Используя масштабирование длин элементов сети сосудов, можно рассчитать оптимальные частоты для спринтеров различного роста. На рис. 4.13 представлены результаты расчётов возрастания потока в вене голени для модели, рост которой был приведён к 195 см. Этой сети сосудов сопоставляется спринтер ро-

стом 195 см, являющийся победителем забега на 100 метров Олимпиады 2008, с характерной частотой шагов 4.27 ± 0.05 шагов в секунду.

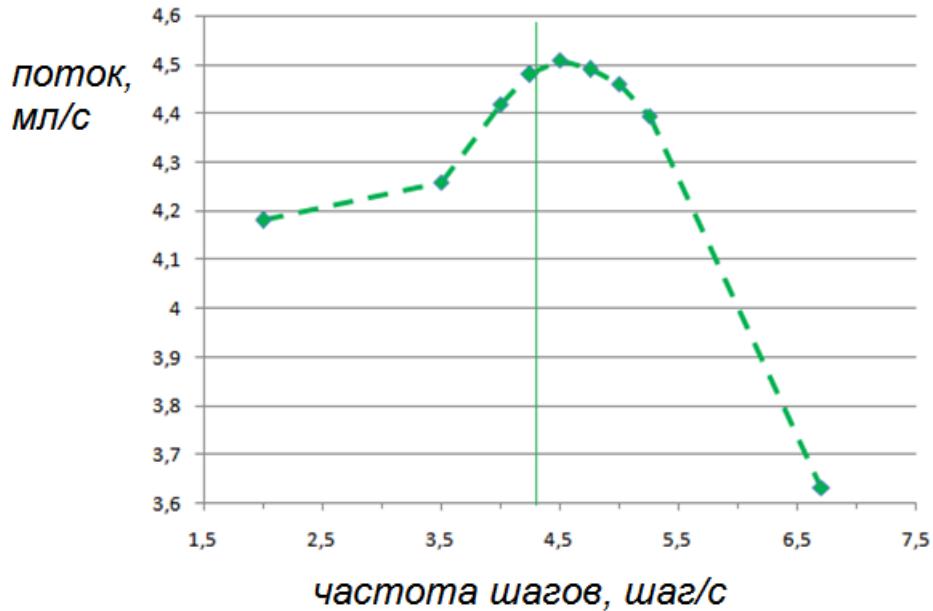


Рисунок 4.13: Зависимость потока от частоты шагов у модели, соответствующей золотому призёру олимпиады 2008 в забеге на 100 метров (рост 195 см). Вертикальная линия — частота шагов, полученная из анализа видеозаписи забега (4,27 шагов в секунду).

Найти профессиональных спортсменов-спринтеров ростом ниже 150 см достаточно сложно. Для апробации вычисленного значения оптимальной частоты шагов при малой длине сети сосудов использовались атлеты-любители, выступавшие на т.н. Всемирных Играх Карликов (WDG — World Dwarf Games). На рис. 4.14 представлены результаты расчётов по определению оптимальной частоты с использованием сети, рост которой был приведён к 132 см. Получить приближенные данные о росте и частоте шагов атлетов-участников WDG можно из видеозаписей соревнований. Диапазон характерных частот бега составляет 6.2 – 6.5 шагов в секунду.

При увеличении геометрических размеров (в первую очередь длин) сосудов в сети большого круга кровообращения (рис. A.1) оптимальная частота работы мышечного насоса понижается. Эта тенденция соответствует наблюдаемому в спорте факту: спортсмены с большим ростом имеют сравнительно низкую частоту шагов. На рис. 4.15 приведены результаты расчётов для сетей сосудов, приведённых к пяти различным значениям роста: 132 см, 145 см, 160 см,



Рисунок 4.14: Зависимость потока от частоты шагов у модели, соответствующей спортсмену-спринтеру ростом 132 см. Вертикальные линии — диапазон характерных частот шагов атлетов-спринтеров, участвовавших во Всемирных Играх Карликов.

175 см и 195 см. Эти данные сопоставлены с характерными частотами бега спортсменов-спринтеров для трёх рассмотренных случаев.

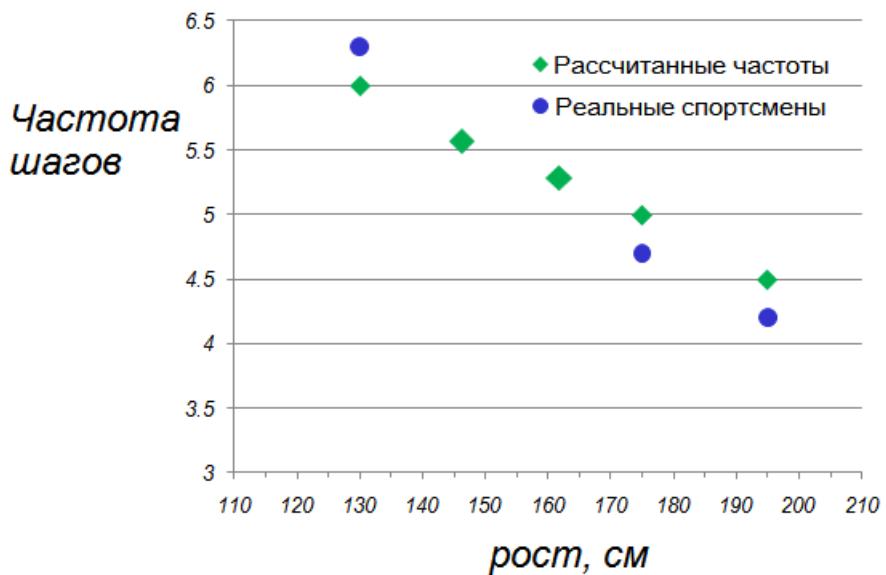


Рисунок 4.15: Связь оптимальной частоты шагов с геометрическими размерами сети сосудов.

Следует отметить, что в реальности частота шагов спортсмена-спринтера определяется особенностями опорно-двигательного аппарата. Непосредственно в забеге на 100 или 200 метров сердечно-сосудистая не играет почти никакой роли, т.к. длина дистанции слишком мала, чтобы эффект от максимизации кро-

вотока повлиял на приток питательных веществ к мышцам. Несмотря на это, полученные результаты позволяют говорить о том, что характерная частота шагов спринтеров очень близка к оптимальной с точки зрения максимизации кровотока.

Вычисление оптимальной частоты для спортсмена-стайера является важной и интересной задачей. Эластичные параметры сосудов стайеров существенно отличаются от спринтеров. Тренировки на выносливость делают сосуды более эластичными [92]. В программе подготовки спортсменов-спринтеров существенную часть занимают силовые тренировки, увеличивающие скорость пульсовой волны в сосудах. В следующих расчётах был использован индекс пульсовой волны сосудов $c_k = 300/\text{с}$. Модель приведена к росту 175 см, что соответствует росту победителя забега на 10 км олимпиады 2012 в Лондоне. Результаты расчётов оптимальной частоты работы мышечного насоса представлены на рис. 4.16. Рассматриваемый атлет в середине дистанции придерживался частоты шагов в 2.82 ± 0.05 шагов в секунду, на последней трети дистанции — 3.19 ± 0.05 шагов в секунду.

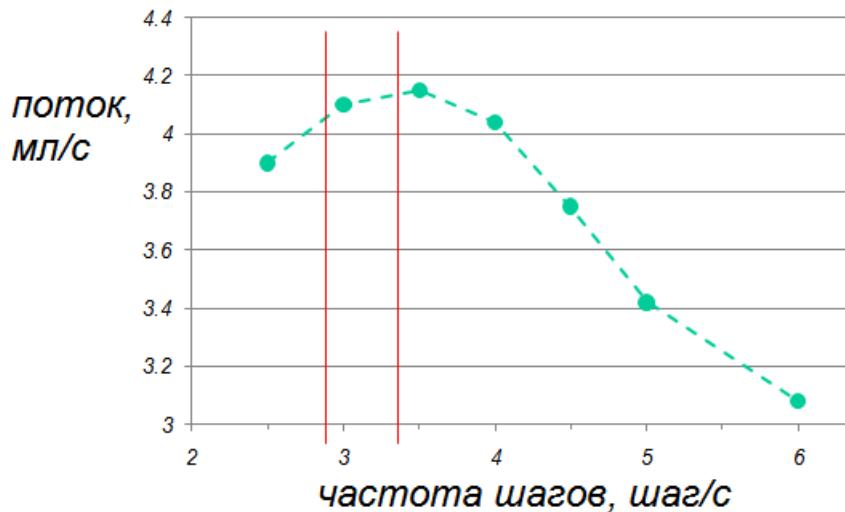


Рисунок 4.16: Зависимость потока от частоты шагов у модели, соответствующей спортсмену-стайеру ростом 175 см. Вертикальные линии — характерные частоты шагов победителя забега на 10 км олимпиады 2012: левая линия — в середине дистанции, правая линия — в конце дистанции.

Полученные результаты показывают, что описанный метод расчёта оптимальной частоты шагов может использоваться для оценки подготовки

спортсменов-стайеров или для корректировки режима тренировок. Увеличение притока крови к работающим группам мышц может быть важным фактором как для доставки кислорода и питательных веществ, так и для отвода избыточных продуктов метаболизма, образующегося в ходе сокращения мышечных тканей. Следует учитывать, что существенные с первого взгляда ограничения модели — фиксированный режим работы сердца, отсутствие учёта многих регуляторных факторов — не являются ключевыми, т.к. оптимальная частота работы мышечного насоса является свойством вен нижних конечностей и её значение зависит главным образом от геометрических и функциональных параметров сосудов.

Для получения более точных результатов следует учесть анатомические особенности спортсменов (пропорции ног и туловища) и включить в модель перенос веществ и модель сердца, подстраивающегося под режим работы организма.

4.3 Моделирование кровотока при стенозе бедренной артерии

Стеноз артерий нижних конечностей является распространённым заболеванием, наблюдающимся у 2-3 % населения. Из-за постоянных нагрузок, связанных с ходьбой, заболевание неуклонно прогрессирует, вызывая хромоту, болевой синдром, а затем гангрену. Основным методом лечения является реконструктивная операция: баллонная пластика, шунтирование или установка стента. До сих пор не существует общепринятого метода оценки тяжести стеноза и необходимости операции. В данном разделе описан алгоритм построения одномерной модели кровообращения в ноге человека на основе пациент-ориентированной геометрии. Разработанная модель позволяет предсказать последствия реконструктивной операции. Для апробации используются ультразвуковые допплерографические измерения скорости кровотока в сосудах пациента до и после операции.

4.3.1 Подбор параметров модели

Геометрические параметры сети сосудов были получены с помощью алгоритмов обработки МРТ изображений, включающих сегментацию, выделение центральных линий и разбиение центральных линий на отдельные сосуды и узлы (рис. 4.17).

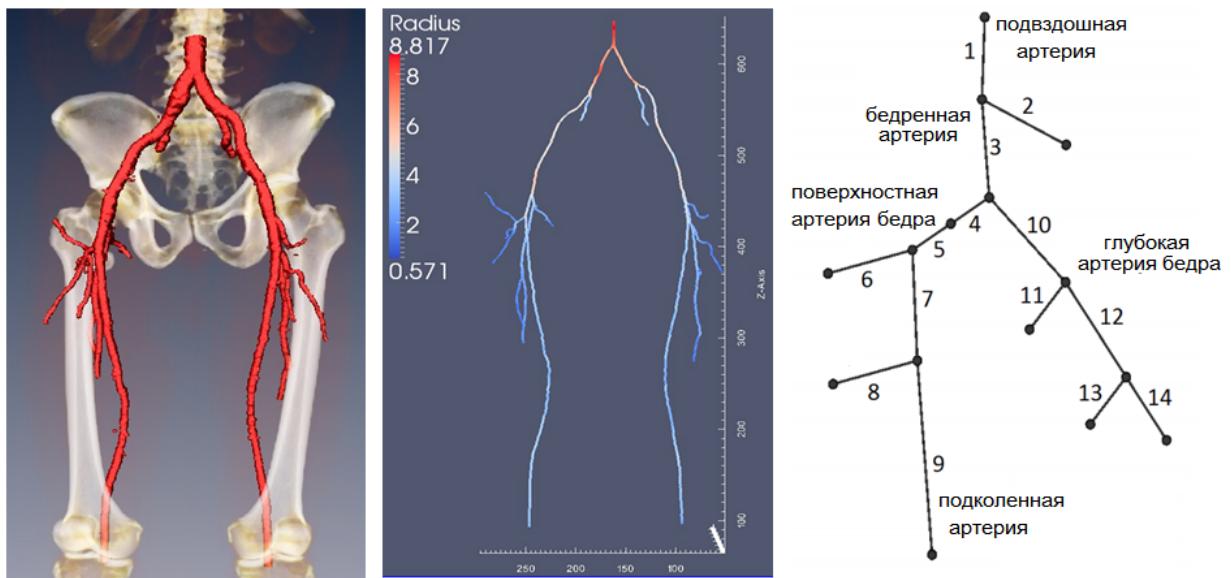


Рисунок 4.17: Слева направо: трёхмерная структура сосудов нижних конечностей, полученная с помощью сегментации МРТ снимков; центральные линии; схема сети одномерных артерий. Схема сети одномерных сосудов представлена для левой ноги.

В качестве базовой модели использовалась одномерная модель гемодинамики, описанная в разделе 2.1, с использованием условий совместности (3.12), (3.10). Сеть сосудов представляет собой крупные артерии левой ноги (рис. 4.17) и идентичную им по структуре систему вен. Терминальные артерии и терминальные вены соединены друг с другом напрямую. Рассматривается только отдельный регион сердечно-сосудистой системы, поэтому необходимо правильно поставить граничные условия на входе в сеть артерий и на выходе из сети вен.

На входе в сосуд 1 (рис. 4.17), соответствующий подвздошной артерии, ставилось граничное условие в виде потока:

$$u(t, 0) S(t, 0) = \alpha Q_{heart}(t), \quad (4.5)$$

где $Q_{heart}(t)$ — усреднённый сердечный выброс, взятый из [95] (рис. 2.1). Таким образом, поток крови на входе в подвздошную артерию аппроксимируется масштабированием сердечного выброса с помощью коэффициента α . Изменение профиля потока крови в бедерной артерии по сравнению с аортой полагается несущественным [19]. В работе [122] приведено среднее значение потока крови через подвздошную артерию в 635 мл/мин, полученное путём измерений на 15-ти пациентах. Если учесть, что в покое сердце совершает 60 ударов в минуту, а сердечный выброс равен 65 мл, то значение α для подвздошной артерии можно оценить как

$$\alpha > \frac{635}{60 \cdot 65} \approx \frac{1}{6}. \quad (4.6)$$

Такое же значение α можно получить, если для оценки потока через подвздошную артерию воспользоваться моделью течения крови по большому кругу, описанной в разделе 2.2. Данные о потоке крови в подвздошной артерии пациента отсутствовали, поэтому точное α для исследуемого пациента неизвестно. При расчётах было взято значение $\alpha = 0.21$, т.к. это значение обеспечивает наилучшее соответствие между рассчитанными и измеренными скоростями кровотока до операции. Условие (4.5) использовалось при моделировании как дооперационного, так и послеоперационного случая. Начало подвздошной артерии находится достаточно далеко от места стеноза (сосуд 5 на рис. 4.17).

Для постановки граничных условий на выходе из терминальных сосудов 6, 8, 9, 11, 13, 14 (рис. 4.17) можно использовать измерения скоростей или давлений в соответствующих артериях. Одной из проблем такого подхода является то, что измерения для всех сосудов обычно недоступны. Другим ограничением является предположение об отсутствии послеоперационных данных. Использовать дооперационные измерения для постановки граничных условий на терминальных артериях в случае после операции некорректно, т.к. параметры кровотока в данной области могут сильно измениться после устранения стеноза. Поэтому терминальные артерии соединены с венозной сетью, имеющей такую же структуру, как и сеть артерий (рис. 4.17). Диаметры вены увеличены в два раза по сравнению с диаметрами артерий, а параметр c_k у вен установлен в два раза ни-

же, чем у соответствующих артерий. Подобные изменения позволяют отразить более высокую ёмкость вен (в 3-4 раза) и их характерную эластичность.

Пульсации крови в венах пренебрежимо малы по сравнению с пульсациями артерий, поэтому на выходе из венозной сети установлено граничное условие в виде постоянного потока крови. Для поддержания постоянного объёма крови в системе значение этого потока вычисляется через усреднение по времени потока на входе в сеть артерий:

$$u(t, L) S(t, L) = \alpha \int_t^{t+T_H} Q_{heart}(t) dt, \quad (4.7)$$

где T_H — период сердечного цикла.

Подбор функциональных параметров сосудов c_k (см. (2.4)) и R_k (см. (2.9)) производился в несколько этапов. Диапазон допустимых значений скоростей пульсовой волны, определяющей параметр c_k , был определен из общих физиологических данных [19, 21, 93]. Сосуды 1, 3, 4, 5, 7, 9 (рис. 4.17) являются частями подвздошной, бедренной и подключичной артерии. Это центральная артериальная магистраль ноги, несущая большой объем крови, поэтому эти сосуды имеют сравнительно высокий индекс пульсовой волны c_k и низкое сопротивление R_k . Сосуды 2 и 6 отходят от подвздошной и бедренной артерий под большими углами, поэтому их сопротивление R_k увеличено, чтобы уменьшить количество проходящего через них потока крови. При подборе сопротивления R_k также учитывалась информация о падении давления от центральных артерий к периферии и между артериями и венами [19, 21].

Точные значения функциональных параметров подбирались так, чтобы измеренные скорости кровотока в определённых сосудах до операции соответствовали рассчитанным. Окончательные параметры сети сосудов представлены в таблице 4.4. Эти параметры использовались при моделировании гемодинамики как до, так и после операции. Единственное отличие состояло в параметрах стенозированного участка (сосуд 5 в таблице 4.4). При моделировании послеоперационного случая его параметры полагались идентичными параметрам со-

седного участка. Это довольно сильное допущение, т.к. при установке стента индекс пульсовой волны сосуда заметно меняется.

Таблица 4.4: Параметры сети артерий левой ноги (рис. 4.17). k — номер сосуда; l_k — длина, см; d_k — диаметр, см; c_k — индекс пульсовой волны, см/с; R_k — сопротивление, дин·с/см⁵; * — сосуд со стенозом, ** — сосуд без стеноза.

k	l_k	d_k	c_k	R_k	k	l_k	d_k	c_k	R_k
1	4.63	1.25	1200	100	8	8.07	0.41	700	10
2	6.51	0.72	700	680	9	38.75	0.61	980	60
3	14.09	0.94	1200	100	10	1.67	0.83	700	120
4	1.0	0.93	840	70	11	4.50	0.46	700	56
5*	0.79	0.93	840	70	12	8.17	0.63	700	72
5**	0.79	0.37	840	210	13	3.55	0.45	700	80
6	4.11	0.45	700	1400	14	12.70	0.44	700	80
7	2.08	0.84	980	10					

4.3.2 Расчёт скоростей кровотока в левой ноге до и после стентирования

Первый численный эксперимент заключался в моделировании кровотока в левой ноге до операции. Данные по измеренным скоростям использовались для подбора параметров c_k and R_k . При сравнении измеренных и рассчитанных скоростей следует принимать во внимание, что измеренные скорости являются максимальными по сечению, тогда как рассчитанные скорости u_k — средними, поэтому их следует умножать на 2 (в предположении параболического профиля кровотока в рассматриваемых артериях).

Во втором численном эксперименте использовались те же параметры сети кровотока, что и в первом, за исключением стенозированного сосуда, который был заменён на здоровый. Рассчитаны значения скоростей кровотока в точках, соответствующим местам измерений. Сравнение рассчитанных и измеренных скоростей приведено на рис. 4.18. Числовые данные приведены в таблице B.1.

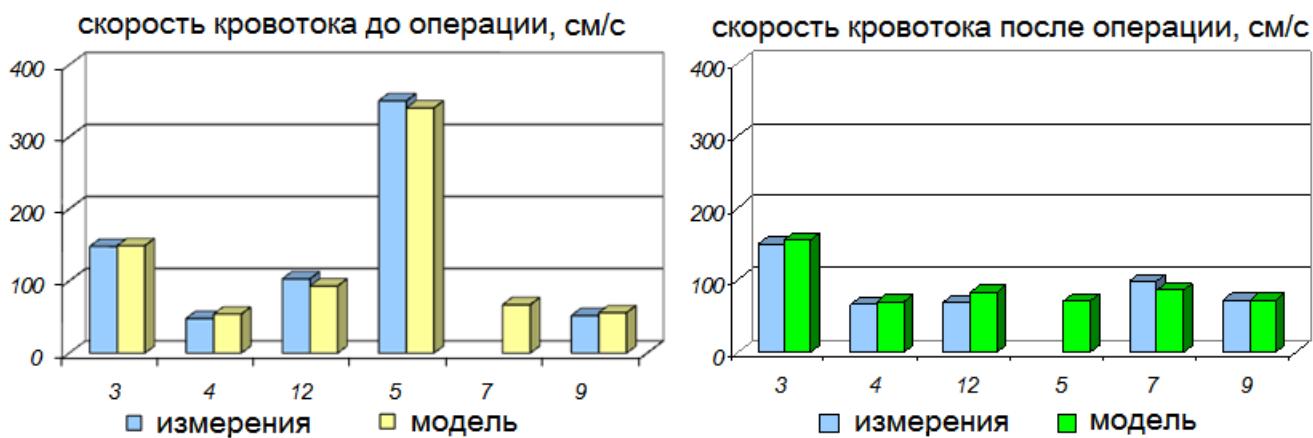


Рисунок 4.18: Рассчитанные и измеренные скорости кровотока до и после операции.
Номера сосудов соответствуют схеме на рис. 4.18.

Результаты показывают, что использование геометрической структуры сосудов пациента позволяет прогнозировать перераспределение полей скоростей после операции по удалению стеноза даже в отсутствии данных о функциональных параметрах. Ошибка в 20% в дистальной (далней по течению) части русла (сосуд 12) может быть связана с тем, что при МРТ сосудов не удалось разрешить коллатеральные сосуды в районе колена, играющие важную роль при стенозе магистрального сосуда — бедренной артерии. В случае наличия обходного пути, рассчитанная скорость в глубокой артерии бедра (сосуд 12) после операции упала бы сильнее, уменьшив ошибку.

Одной из самых трудоёмких задач при построении одномерной модели гемодинамики при стенозе бедренной артерии является подбор параметров c_k и R_k . Доступные методы клинической диагностики не позволяют измерить их у пациента напрямую. Подбор функциональных параметров производился на основе измерений скоростей до операции. Это не позволяет утверждать, что подобранные параметры являются единственным правильным набором, но результаты моделирования послеоперационного кровотока показывают, что при всех имеющихся ограничениях модель способна предсказывать изменения скоростей после лечения с хорошей точностью. Подобный метод может быть применён и к другим локальным участкам сердечно-сосудистого русла.

4.4 Моделирование коронарного кровотока при усиленной наружной контрапульсации

Для исследования влияния УНКП на кровоток в коронарной области использовалось упрощённое дерево большого круга кровообращения и сеть В коронарных сосудов (см. приложение C). Терминальные артерии соединялись с терминальными венами. Структура сети вен идентична структуре артерий, диаметр вен увеличен в полтора раза, а параметр c_k уменьшен на 20%. На входе в аорту (сосуд 1 на рис. C.1) ставилось граничное условие в виде потока, соответствующее сердечному выбросу в 65 мл один раз в секунду (рис. 2.1). На выходе из дерева вен устанавливалось постоянное давление в 15 мм рт ст. Отслеживались изменения в среднем давлении и среднем потоке в правой и левой коронарных артериях (рис. 4.19) и в аорте при включении контрапульсаций. Средние давления и потоки в отсутствие контрапульсаций представлены в таблице 4.5. Период осреднения — один сердечный цикл. Наружные контрапульсации включались на один час во всех численных экспериментах.

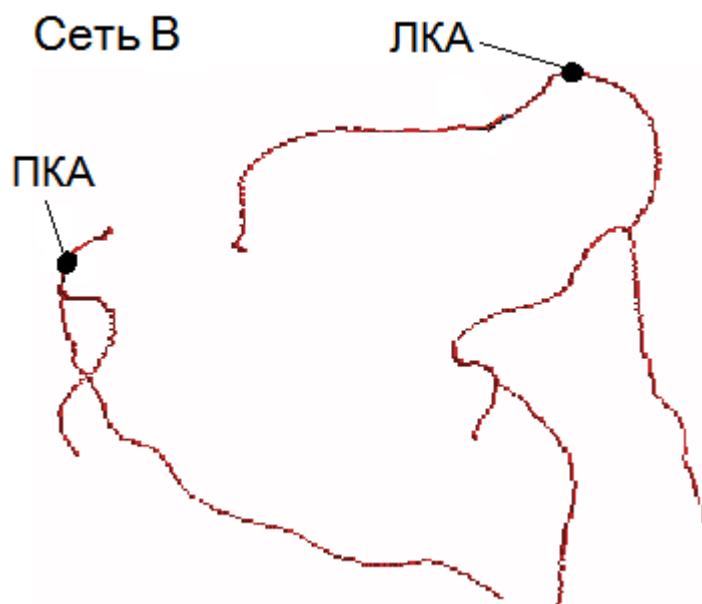


Рисунок 4.19: Точки измерения средних давления и потока в правой коронарной артерии (ПКА) и левой коронарной артерии (ЛКА).

В ходе первой серии экспериментов сравнивались два режима: с учётом особенностей коронарного кровообращения (см. раздел 4.2) и без него. Влияние

Таблица 4.5: Средние давления и потоки в отсутствие контрпульсаций. P_{ave} — среднее давление, мм рт ст; Q_{ave} — средний поток, мл/мин; ПКА — правая коронарная артерия; ЛКА — левая коронарная артерия.

Сосуд	$P_{ave},$	$Q_{ave}, /c$
ПКА	74	33
ЛКА	72	8
ПКА, без учёта давления миокарда	74	57
ЛКА, без учёта давления миокарда	70	12
Аорта	90	3900

сокращений сердечных мышц на поток крови через коронарные артерии без УНКП продемонстрирован на рис. 4.5. В случае УНКП на рис. 4.20 представлены изменения давления и кровотока в правой и левой коронарных артериях. Среднее давление падает в обоих случаях, тогда как средний поток возрастает, если учитывать давление со стороны миокарда, и падает, если его не учитывать. Таким образом, учёт или неучёт особенностей коронарного кровообращения при моделировании контрпульсаций приводит к качественно разным результатам. Во всех дальнейших расчётах принималось во внимание действие миокарда на сосуды.

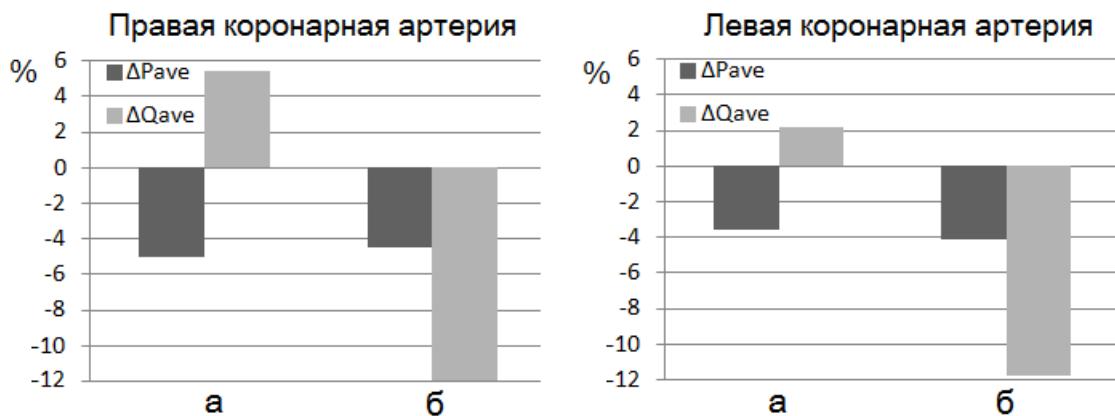


Рисунок 4.20: Изменения среднего давления и среднего кровотока в левой и правой коронарных артериях при УНКП с учётом особенностей коронарного кровообращения (а) и без него (б).

Во второй серии численных экспериментов исследовалось влияние УНКП на коронарный кровоток при различных значениях параметра c_k (см. (2.4)). Было рассмотрено 5 случаев от значений c_k , уменьшенных на 30%, до значений, увеличенных на 30%. Увеличенные значения соответствуют более жёстким сосудам, что характерно для пожилых и употребляющих алкоголь людей. Пониженные значения c_k соответствуют, например, атлетам-стайерам. Результаты расчётов (рис. 4.21) показывают, что увеличение индекса пульсовой волны сосудов почти не влияет на эффект от процедуры УНКП, тогда как при пониженном индексе пульсовой волны возрастание кровотока в коронарных артериях не столь ярко выражено.

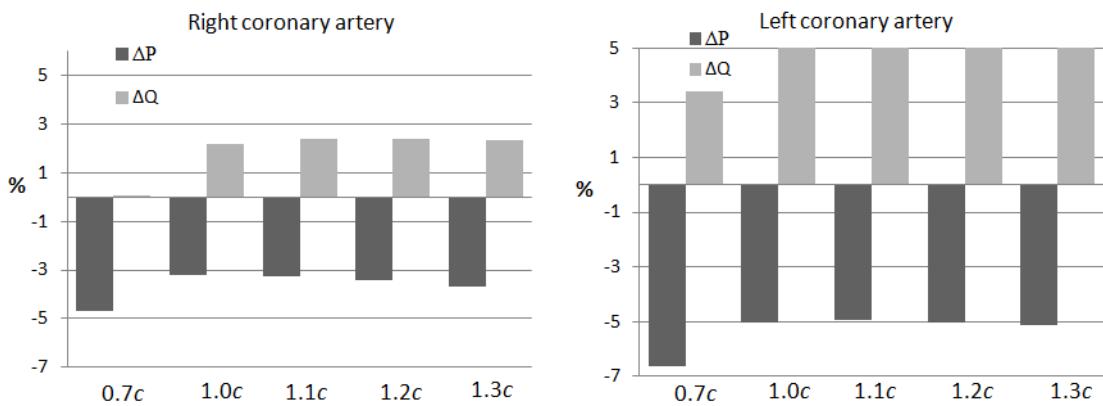


Рисунок 4.21: Изменения среднего давления и среднего кровотока в левой и правой коронарных артериях при УНКП для различных значений индекса пульсовой волны c_k .

Третья серия экспериментов исследует влияние ауторегуляции (см. (2.13)) на эффект от процедуры УНКП. Были проведены расчёты для трёх значений параметра γ , отвечающего за интенсивность ауторегуляции (2.14). При этом $\gamma = 1$ соответствует нормальной ауторегуляции, $\gamma = 0.5$ — ослабленной ауторегуляции, $\gamma = 0$ — отсутствию ауторегуляции. Результаты (рис. 4.22) показывают, что понижение интенсивности ауторегуляции приводит к увеличению эффекта УНКП. Отметим сильное возрастание давления в аорте в отсутствие ауторегуляции. Этот эффект важно принимать во внимание при лечении пациентов с заболеваниями клапанов, т.к. повышение нагрузки на аортальный клапан в диастолу может приводить к регургитации (обратному кровотоку в левый желудочек) и другим нежелательным побочным эффектам.

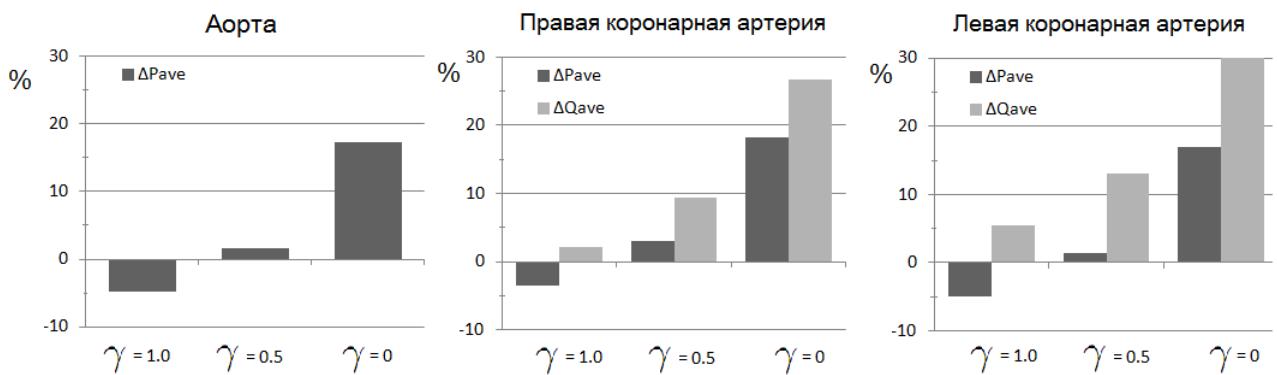


Рисунок 4.22: Изменения среднего давления и среднего кровотока в аорте, левой и правой коронарных артериях при УНКП для различных режимов ауторегуляции ($\gamma = 1$ — нормальная ауторегуляция, $\gamma = 0$ — отсутствие ауторегуляции).

Повышенный прирост среднего давления и потока крови во время УНКП при ослабленной ауторегуляции говорит о целесообразности применения вазодилататоров (сосудорасширяющих препаратов) во время процедуры. При этом важно учитывать возрастающую нагрузку на клапаны сердца.

В клинической практике методика проведения УНКП разрабатывалась эмпирически, без тщательной настройки под конкретного пациента. Представленные результаты позволяют говорить о возможности использования одномерной модели для подбора индивидуальных режимов УНКП. Следует подчеркнуть, что точное воспроизведение картины коронарного кровотока не являлось целью описанных численных экспериментов, т.к. подобная задача потребовала бы недоступных в большинстве случаев данных о структуре и свойствах сосудов пациента. Описанная модель способна воспроизводить основные особенности коронарного кровотока и изменения, связанные с УНКП.

4.5 Расчёт фракционированного резерва кровотока с использованием модели коронарного кровообращения

4.5.1 Расчёт ФРК на структурах сосудов, полученных из данных пациентов

В данном разделе описана методика расчёта фракционированного резерва кровотока (ФРК) с использованием данных об анатомической структуре коронарных сосудов, извлечённых из КТ снимков пациентов. Представлено два

набора данных с измеренными значениями ФРК. Каждый набор используется для построения одномерной модели гемодинамики и расчёта ФРК для каждого стеноза. Рассчитанные значения ФРК сравниваются с измеренными.

С помощью автоматических методов обработки КТ и МРТ [2] изображений были получены трёхмерные воксельные структуры коронарных сосудов. Затем из трёхмерных структур были выделены центральные линии (рис. 4.23) с помощью алгоритмов, описанных в [10]. Путём обработки центральных линий удалось получить одномерную сетевую структуру коронарных артериальных сетей двух пациентов. Процесс извлечения структуры артериальной сети из КТ снимков является внешним по отношению к этой работе и рассмотрен подробно в [3].

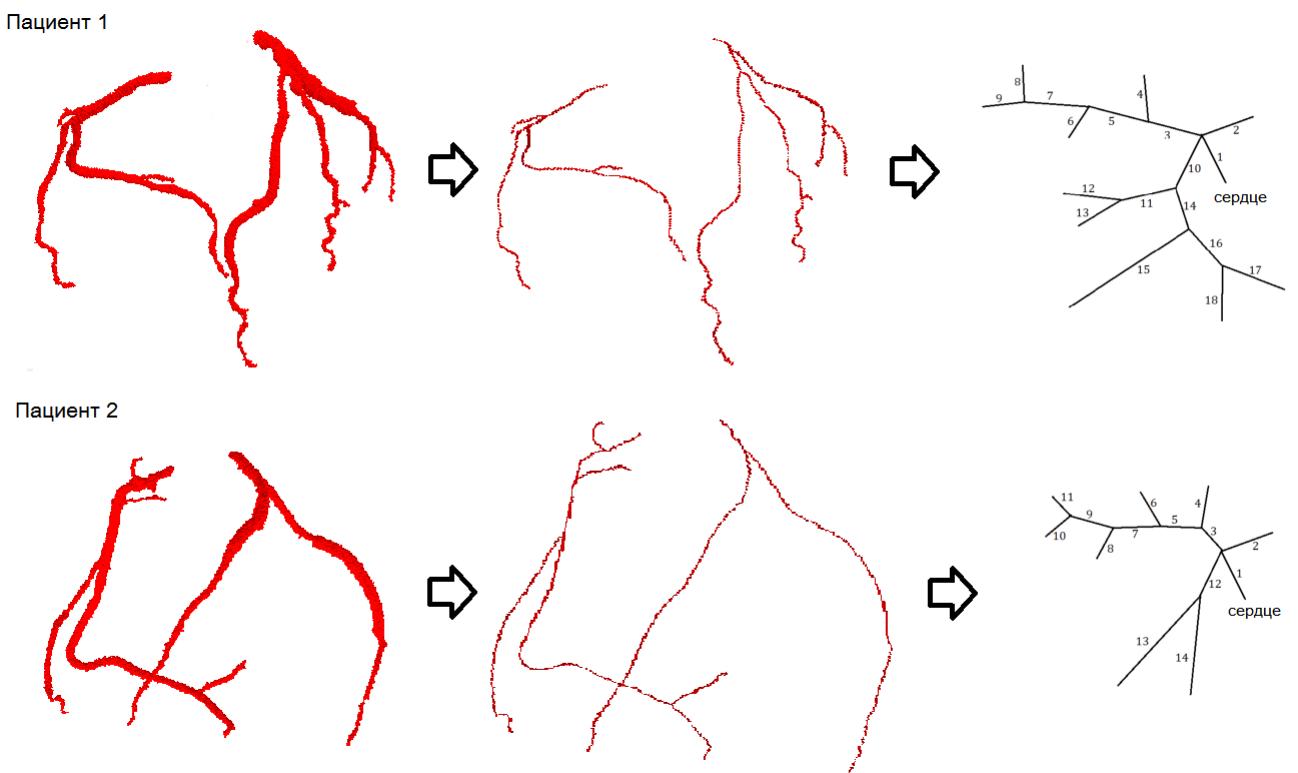


Рисунок 4.23: Процесс получения сети коронарных сосудов (справа) из трёхмерных воксельных структур (слева) через центральные линии (по центру) [2].

Схемы полученных сетей приведены на рис. 4.24. Параметр c_k (см. (2.4)) был взят равным 1200 см/с для ветвей ПКА и 950 см/с для ветвей ЛКА [103]. Вены имеют идентичную структуру сети, но увеличенные в два раза диаметры и уменьшенный на 20% индекс пульсовой волны c_k . Терминальные артерии

соединены с терминальными венами через виртуальные сосуды (не показаны на схеме 4.24) со следующими параметрами: длина 20 см, диаметр 3 см, индекс пульсовой волны c_k 300 см/с, сопротивление R_k 6 кдин·с/см⁵. Параметры виртуальных сосудов подбирались таким образом, чтобы обеспечить необходимое падение давлений и замедление кровотока между артериями и венами. Алгоритм подбора значений c_k и R_k заключается в разделении всех сосудов на две части — ветви правой коронарной артерии и ветви левой коронарной артерии. Значения функциональных и геометрических параметров обеих сетей указаны в таблице 4.6. Постановка граничных условий на стыках с сердцем идентична разделу 2.1.

Проблему отсутствия информации о структуре артерий большого круга кровообращения предлагается решить заменой всего большого круга (кроме коронарных сосудов) одним интегральным сосудом, который будет оказывать на артерии сердца такое же влияние, какое бы оказывала полная сеть сосудов. Этот сосуд забирает значительную часть потока крови и обеспечивает соответствующее падение давлений между артериями и венами (сосуд номер 2 на рис. 4.24).

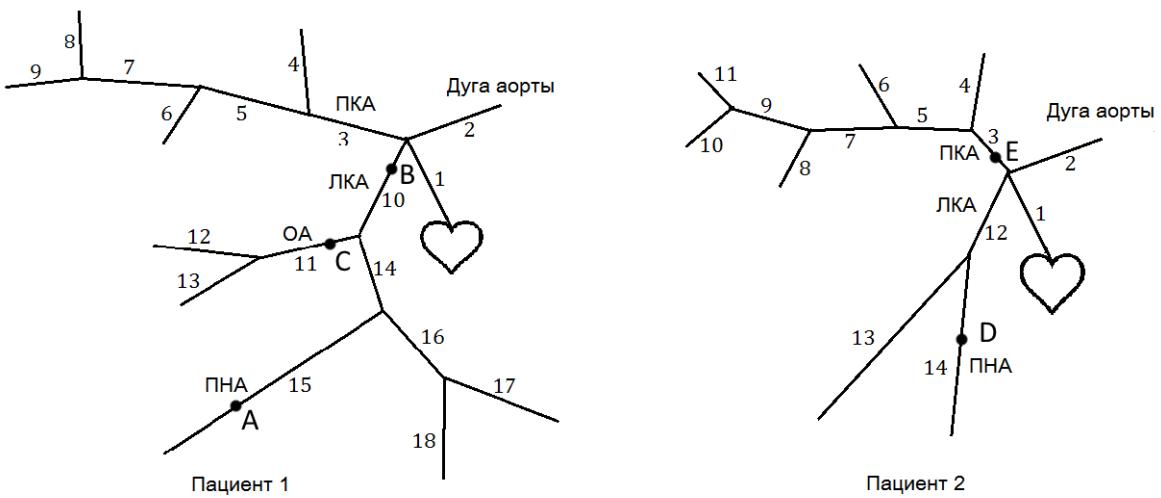


Рисунок 4.24: Схемы сетей артерий двух пациентов. ЛКА — левая коронарная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ОА — огибающая артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия. А, В, С, Д, Е — стенозы.

Для моделирования стеноза использовались данные ангиографии и медицинские диагнозы. У первого пациента было диагностировано 3 стеноза: прок-

Таблица 4.6: Параметры артериальных сетей двух пациентов (рис. 4.24). k — номер сосуда согласно рис. 4.24; l_k , см — длина; d_k , мм — диаметр; c_k , см/с — индекс пульсовой волны (2.4), R_k , дин·с/см⁵ — сопротивление (2.9). Вены имеют идентичную структуру, но индекс пульсовой волны c_k уменьшен на 20%, диаметры d_k удвоены.

Пациент 1									
k	l_k	d_k	c_k	R_k	k	l_k	d_k	c_k	R_k
1	5.28	21.7	1050	20	10	0.59	3.6	950	720
2	60.0	25.1	840	20	11	6.1	3.0	950	720
3	2.72	3.1	1200	7200	12	2.05	1.17	950	720
4	1.44	1.31	1200	7200	13	1.75	1.21	950	720
5	1.40	2.73	1200	7200	14	1.39	3.8	950	720
6	6.75	1.52	1200	7200	15	12.1	2.05	950	720
7	5.01	2.50	1200	7200	16	5.4	1.91	950	720
8	1.27	1.19	1200	7200	17	0.38	1.01	950	720
9	5.65	0.157	1200	7200	18	2.62	1.19	950	720

Пациент 2									
k	l_k	d_k	c_k	R_k	k	l_k	d_k	c_k	R_k
1	5.28	21.7	1050	20	8	7.34	1.64	1200	7200
2	60.0	25.1	840	20	9	9.9	2.92	1200	7200
3	1.22	2.5	1200	7200	10	2.36	1.66	1200	7200
4	1.28	1.55	1200	7200	11	2.67	2.14	1200	7200
5	2.22	3.57	1200	7200	12	1.35	3.6	950	720
6	2.11	1.01	1200	7200	13	11.5	2.37	950	720
7	2.26	3.28	1200	7200	14	11.6	2.74	950	720

симальная треть левой коронарной артерии (ЛКА) с перекрытием в 55%, в средней трети левой огибающей артерии (ОА) с перекрытием в 80%, в средней с трети передней левой нисходящей артерии — 50%. У второго пациента было диагностировано 2 стеноза: стеноз длиной 2 см в проксимальной части правой коронарной артерии с перекрытием в 55%, стеноз длиной в 2 см в средней

трети передней левой нисходящей артерии — 80%. Для каждого стеноза были измерены значения ФРК.

Стеноз моделировался путём разбиения сосуда на три части: проксимальную, стенозированную и дистальную (рис. 4.25). Параметры проксимальной и дистальной частей совпадают с параметрами исходного сосуда. Параметры стенозированной части модифицировались $S_{0\text{stenoed}} = (1 - \lambda)S_0$, $R_{\text{stenoed}} = \frac{1}{(1-\lambda)^2}R$, где λ — степень стеноза, S_0 — площадь сечения исходного сосуда в ненапряженном состоянии, R — сопротивление исходного сосуда. Корректировка сопротивления $R_{\text{stenoed}} = \frac{1}{(1-\lambda)^2}R$ производится из соображений обратной квадратичной зависимости гидродинамического сопротивления цилиндрической трубы от площади её сечения.

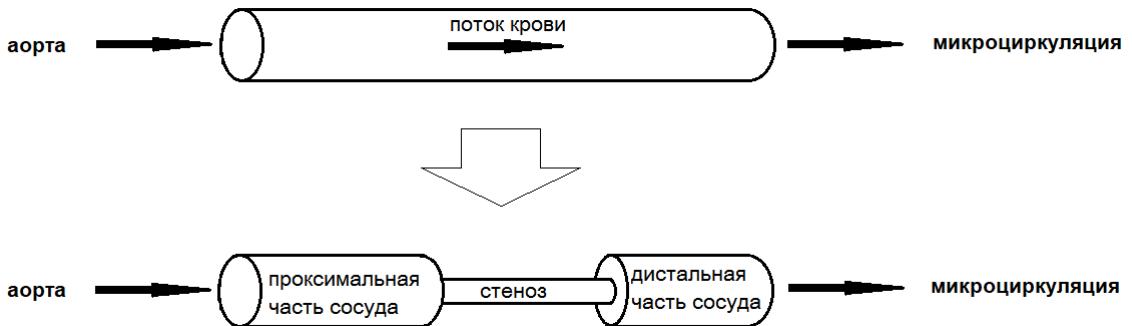


Рисунок 4.25: Модель стеноза в одномерном сосуде

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

$$FFR = \frac{\bar{P}_{\text{dist}}}{\bar{P}_{\text{aortic}}}. \quad (4.8)$$

Полнокровие моделировалось удвоением S_0 в рассматриваемом сосуде (проксимальной, дистальной и стенозированной частях), уменьшением его сопротивления R в пять раз и отключением в сосуде ауторегуляции. Все значения рассчитанных ФРК были получены при сердечном выбросе в 65 мл и 60-ти ударах сердца в минуту. В таблице 4.7 представлены значения виртуальных (рассчи-

танных) ФРК, измеренных ФРК и отклонение рассчитанного значения от измеренного.

Таблица 4.7: Измеренные и вычисленные ФРК для пяти различных стенозов (см. рис. 4.24).

Стеноз	Измеренный ФРК	Вычисленный ФРК	Ошибка
A	0.51	0.58	+14%
B	0.72	0.84	+17%
C	0.59	0.61	+3%
D	0.74	0.78	+5%
E	0.93	0.87	-5%

Точность, полученная при сравнении рассчитанных и измеренных значений ФРК для всех случаев стенозов, рассмотренных в данном разделе, является удовлетворительной. Максимальная погрешность составила 17%, что говорит о хорошем качественном, но недостаточном количественном соответствии для окончательного внедрения данной методики в клинический инструментарий. Высокую погрешность в 17% можно объяснить сложной геометрией области, в которой располагался стеноз B, а также взаимным влиянием нескольких. Вопрос взаимного влияния стенозов будет более подробно рассмотрен в разделе 4.5.5. Ввиду наличия многососудистого поражения для более детального анализа факторов, влияющих на погрешность, требуется подробная клиническая информация о процедуре измерения ФРК, которая отсутствовала в данном случае.

В случае пограничного вычисленного значения ФРК (около 0.7-0.9) результат моделирования следует подтверждать прямыми измерениями, но при вычисленных значениях ФРК меньше 0.7 или больше 0.9 можно уверенно делать вывод о необходимости хирургического вмешательства без инвазивного измерения ФРК.

Одним из ключевых принципиальных моментов, на которых основана данная методика расчёта ФРК, является использование доступных данных пациентов.

ентов (КТ и МРТ снимки, стандартные истории болезней), которые могут быть получены с помощью неинвазивных методов диагностики.

Для более надёжного обоснования данной методики виртуальной неинвазивной оценки ФРК требуется проведение статистически значимого количества расчётов и сопоставлений со значениями, измеренными напрямую по аналогии с рассмотренными случаями.

4.5.2 Исследование зависимости ФРК от режима работы сердца

В рамках данной работы была исследована зависимость ФРК от сердечного выброса. Рассматривалось три варианта сердечного выброса при постоянной частоте в 1 Гц: 65 мл, 97.5 мл и 135 мл. Возрастание сердечного выброса может объясняться физической активностью, гипертонией или стрессом. Временной профиль сердечного выброса (см. рис. 2.1) масштабировался для каждого случая. Результаты расчётов представлены в таблице 4.26.

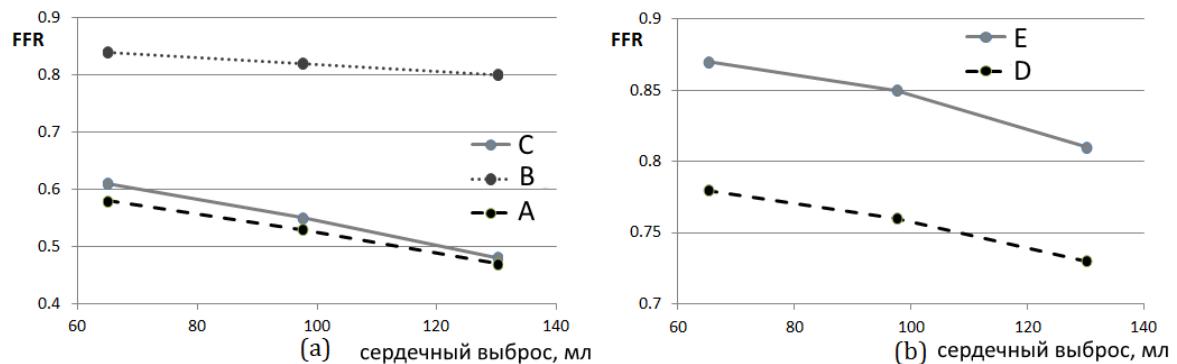


Рисунок 4.26: Рассчитанные значения FFR (ФРК) для различных сердечных выбросов. (а) — пациент 1; (б) — пациент 2. Нумерация стенозов указана на рис. 4.24.

Результаты показывают, что при увеличении интенсивности работы сердца значения ФРК понижаются. Стенозы, которые не являются гемодинамически значимыми при нормальном режиме работы сердца могут переходить в категорию гемодинамически значимых при физических нагрузках или стрессе.

По аналогичной методике были проведены исследования влияния частоты сердечных сокращений при фиксированном сердечном выбросе в 65 мл. Расчёты проводились для отдельно взятого стеноза при различных параметрах λ . Результаты опубликованы в [3] и представлены на рис. 4.27.

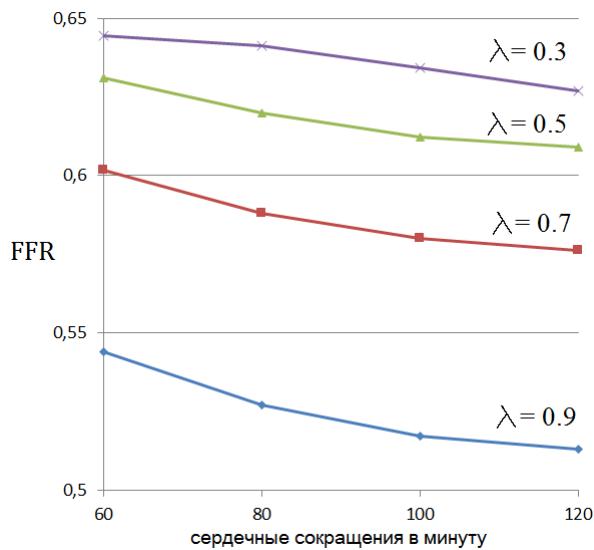


Рисунок 4.27: Рассчитанные значения FFR (ФРК) для различных частот сердечных сокращений и степеней перекрытия сосуда λ . Расчёты проводились для стеноза D (рис. 4.24).

Результаты показывают, что при увеличении интенсивности работы сердца значения ФРК понижаются. В результате стенозы, которые не являются гемодинамически значимыми в покое, могут оказаться в категории гемодинамически значимых при физической нагрузке. Данный факт важно учитывать при диагностике стенозов у спортсменов и физически активных людей. Следует отметить, что традиционный индекс оценки значимости стеноза — степень перекрытия просвета сосуда — не позволяет прийти к такому выводу, т.к. остаётся постоянным.

Возможность расчёта ФРК при различных режимах работы сердца существенно расширяет возможности диагностики. Провести измерения при интенсивных нагрузках или во время стресса в клинических условиях не всегда возможно. Это связано с большими затратами и риском для пациента. Разработанная методика расчёта ФРК позволяет оценить, как данный параметр будет меняться для различных пациентов при физической нагрузке или при изменении каких-либо параметров сердечно-сосудистой системы.

4.5.3 Исследование чувствительности ФРК к эластичности сосудов

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

В качестве расчётной области брался первый пациент на рис. 4.24, имеющий три стеноза. Были проведены расчёты по определению ФРК для различных параметров c_k (см. (2.4)). Для всех сосудов значения c_k умножались на коэффициент ϵ . Значение ϵ варьировалось от 0.4 до 2.0. Значения $\epsilon < 1$ соответствуют повышенной эластичности сосудов, $\epsilon > 1$ — повышенной жёсткости. Было проведено две серии расчётов. В первой серии степени стенозов пациента брались в соответствии с историей болезни: стеноз А 50%, стеноз В 55%, стеноз С 80% (см. рис 4.24). Во второй серии расчётов стеноз А был увеличен до 95%. Это было сделано для охвата большего диапазона стенозов и проверки влияния стеноза А на стенозы В и С. Результаты представлены на рис. 4.28.

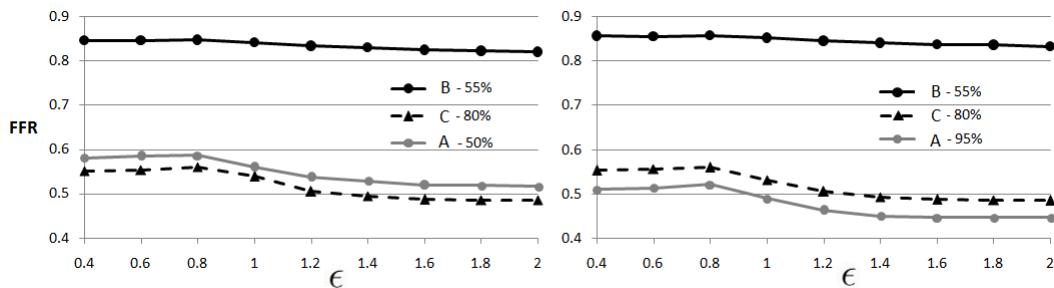


Рисунок 4.28: Значения FFR(ФРК) для различных стенозов при различных значениях c_k . Все значения c_k умножались на ϵ . Слева — случай первого пациента (рис 4.24); справа — стеноз А увеличен до 95%.

Аналогичные расчёты были проведены при фиксированном c_k при варьировании параметра γ (2.14), отвечающего за интенсивность ауторегуляции. Зна-

чения γ менялись от 0 (отсутствие ауторегуляции) до 1 (нормальная ауторегуляция). Результаты представлены на рис. 4.29.

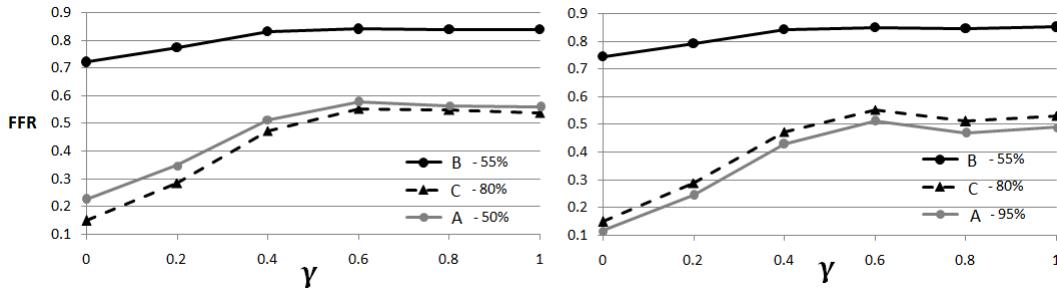


Рисунок 4.29: Значения FFR(ФРК) для различных стенозов при различных значения γ , определяющего интенсивность ауторегуляции. Слева — случай первого пациента (рис 4.24); справа — стеноз А увеличен до 95%.

Результаты расчётов при различных интенсивностях ауторегуляции показывают, что пациенты с нарушенной ауторегуляцией могут демонстрировать искажённое значение ФРК. На рис. 4.28 видно, что при увеличении индекса пульсовой волны сосудов значения ФРК незначительно падают, т.е. гемодинамическая значимость стеноза возрастает. Это важно учитывать при прописывании больному определённых препаратов, меняющих эластичные свойства сосудов, а также при оценке рисков спортивных нагрузок.

4.5.4 Сравнение ФРК и степени перекрытия просвета сосуда при различных диаметрах артерии

В серии вычислительных экспериментов проводилось сравнение ФРК для стенозов в сосудах различного диаметра, но с одинаковой степенью перекрытия. Одиночный стеноз размещался в передней нисходящей артерии (ПНК) первого пациента на рис. 4.24 (сосуд 15). Остальные стенозы удалялись. Диаметр ПНК рассматривался равным 2 мм и 3 мм. ФРК рассчитывался для различных степеней стеноза λ в диапазоне от 50% до 99%. Результаты представлены на рис. 4.30. Из рис. 4.30 можно заключить, что случаи, соответствующие различным диаметрам и одинаковой степени перекрытия λ , могут давать различные значения ФРК. При выборе в качестве метода оценки гемодинамической значимости стенозов параметр степень перекрытия λ , в случаях, в которых

$\lambda > 70\%$, должно проводиться стентирование. При выборе методики, основанной на оценке ФРК, стентирование должно проводиться при $\text{ФРК} < 0.75$, а в случае $0.75 < \text{ФРК} < 0.8$ показания к хирургическому вмешательству неоднозначны. Эти границы отмечены на рис. 4.30 вдоль горизонтальной и вертикальной осей соответственно. Это позволяет выделить области с противоречащими показаниями на основе двух упомянутых выше методик. Из рис. 4.30 следует, что в случае диаметра сосуда в 2 мм хирургическое вмешательство необходимо или возможно необходимо ($\text{ФРК} < 0.8$) даже в том случае, когда степень стеноза лежит в пределах $57\% < \lambda < 70\%$ (кривая 2 от a до b). И наоборот, для случая с диаметром в 3 мм хирургическое вмешательство не требуется или возможно не требуется ($\text{ФРК} > 0.75$) даже в том случае, когда степень стеноза лежит в пределах $70\% < \lambda < 83\%$ (кривая 1 от b до c).

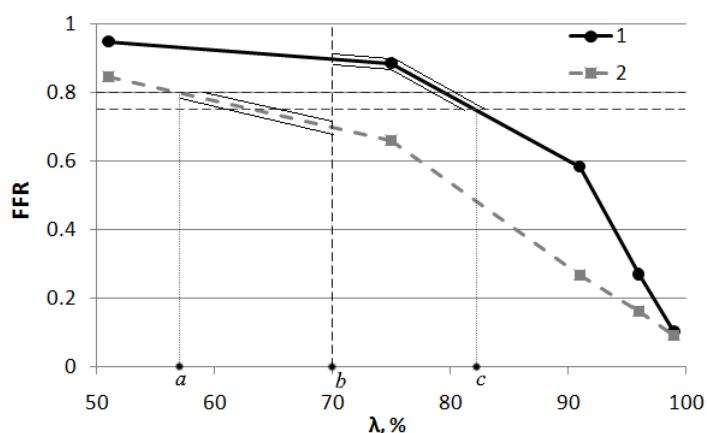


Рисунок 4.30: Сравнение ФРК для одиночных стенозов с одинаковой степенью перекрытия в ПНК. 1 — диаметр ПНК 3 мм, 2 — диаметр ПНК 2 мм.

4.5.5 Расчёт коронарной гемодинамики при многососудистом поражении коронарных артерий до и после стентирования

Множественный стеноз коронарных артерий существенно осложняет выбор стратегии лечения. В ходе серии расчётов был рассмотрен случай двух последовательных стенозов в коронарной артерии. В качестве структуры сосудов брались данные первого пациента с рис. 4.24. Все три стеноза А, В и С были удалены, в переднюю нисходящую артерию было помещено два последовательных стеноза (рис. 4.31). В данном численном эксперименте в точках ветвления

артерий с артериями и вен с венами использовалось условие непрерывности интеграла Бернулли (2.10) вместо соотношения Пуазейля (2.9). В точках стыковок с виртуальными сосудами по-прежнему использовались соотношения Пуазейля (2.9).

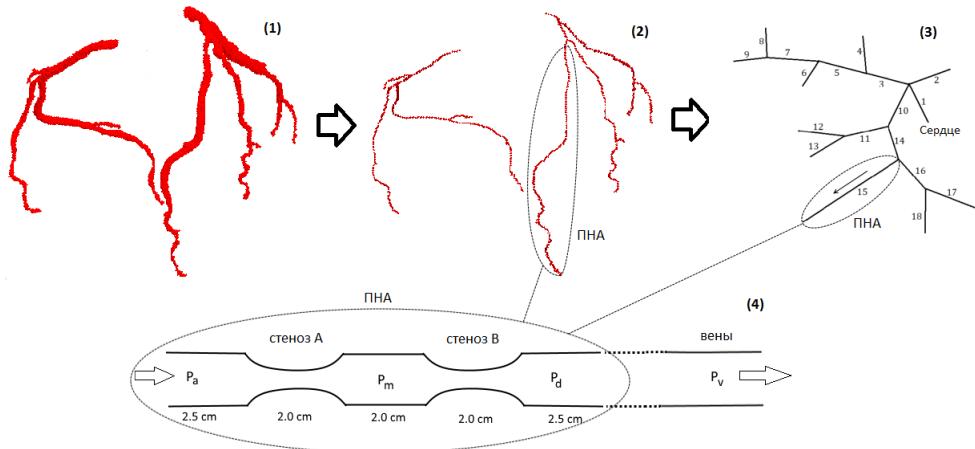


Рисунок 4.31: Реконструкция коронарной сети. (1) трёхмерная сегментация данных КТ, (2) выделение центральных линий, (3) одномерная сеть, (4) схема двух последовательных стенозов. ПНА — передняя нисходящая артерия.

В случае двух последовательно расположенных в одном сосуде стенозов уравнение (4.8) может давать неправильную оценку ФРК из-за взаимного влияния стенозов. Методика независимой оценки гемодинамической значимости каждого из стенозов в случае их последовательного расположения в одном сосуде была предложена в [123] в виде

$$FFR_A^{pred} = \frac{P_d - (P_m/P_a)P_v}{P_a - P_m + P_d - P_v}, \quad FFR_B^{pred} = 1 - \frac{(P_a - P_v)(P_m - P_d)}{P_a(P_m - P_v)}, \quad (4.9)$$

где P_a, P_d, P_m, P_v — значения среднего давления в соответствии с рис. 4.24. Представленные соотношения позволяют оценить индивидуальную гемодинамическую значимость каждого из стенозов при предполагаемом отсутствии.

Конфигурация и обозначения стенозов показаны на рис. 4.24. Степень стеноза А была фиксированной: $\lambda_A = 96\%$. Степень стеноза В λ_B изменялась в диапазоне от 50% до 99%. Значения FFR_A и FFR_B рассчитывались с помощью (4.8) и (4.9). Сравнения результатов со значением ФРК, рассчитанного по (4.8),

для случая, когда присутствует только один из стенозов А или В, представлено на рис. 4.32.

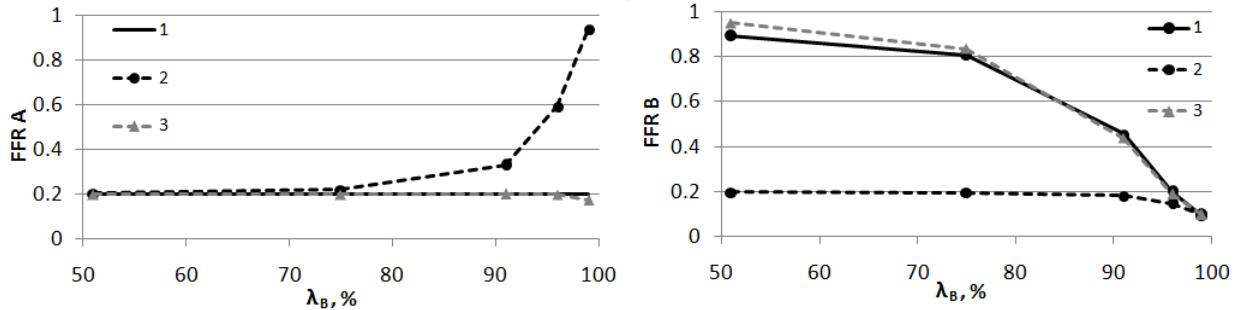


Рисунок 4.32: Сравнение FFR(ФРК) для двух последовательных стенозов, рассчитанное по (4.8) и (4.9) при различных значениях λ_B . Слева: FFR_A при варьировании λ_B ; 1 — FFR_A в случае $\lambda_B = 0\%$, 2 — FFR_A рассчитан по (4.8), 3 — FFR_A рассчитан по (4.9); Справа: FFR_B при варьировании λ_B ; 1 — FFR_B в случае $\lambda_A = 0\%$, 2 — FFR_B рассчитан по (4.8), 3 — FFR_B рассчитан по (4.9).

Из рис. 4.32 видно, что значения ФРК, рассчитанные по (4.9) для обоих стенозов, практически совпадают со значениями ФРК, рассчитанными по (4.8) для случая изолированного стеноза. Таким образом, (4.9) позволяет успешно оценивать гемодинамическую значимость каждого из стенозов в отдельности даже в случае многосудистого стенотического поражения. Также из рис. 4.32 следует, что использование (4.8) напрямую может давать некорректные значения ФРК. Из левой части рис. 4.32 следует, что при использовании (4.8) стеноз А кажется гемодинамически незначимым при увеличении λ_B . Это объясняется повышением P_m в результате увеличения гидравлического сопротивления стеноза В при увеличении λ_B . В результате, разница между P_a и P_m становится меньше. Из правой части рис. 4.32 следует, что при использовании (4.8) стеноз В кажется гемодинамически значимым даже для небольших значений λ_B . Это объясняется влиянием значительного перепада давления на стенозе А, который не учитывается при использовании (4.8).

Метод оценки гемодинамической значимости стенозов с помощью ФРК является хорошим способом предварительной оценки функционального состояния кровотока после предполагаемой операции. Для случая двух стенозов несложно вывести расчётные формулы для индивидуальной гемодинамической значимости каждого стенозов [123]. В случае произвольного расположения большого

количества стенозов вывести формулу не представляется возможным. Другой проблемой является техническая сложность одновременного измерения давления в нескольких точках коронарной сети одновременно. Обе проблемы можно решить с применением разработанной методики, позволяющей виртуально устранять стенозы и рассчитывать параметры кровотока после возможной операции.

Выводы

В данной работе предложена одномерная модель гемодинамики, учитывающая внешние механические воздействия на артерии и вены. Предложены модели различных воздействий (мышечный насос, УНКП, сжатие миокарда), реализованных через внешнее давление на сосуды. Для учёта реакции сосудов на изменения давления разработана модель ауторегуляции. Результаты окклюзионного теста показывают, что предложенная модель позволяет эластичной трубке реагировать на внешние воздействия так же, как здоровый сосуд (рис. 4.4). Одним из недостатков модели ауторегуляции является дискретный характер действия. В реальном организме ауторегуляция происходит непрерывно даже внутри одного сердечного цикла. В результате эффект ауторегуляции в модели может быть замедленным. Этот недостаток не является существенным, т.к. во всех рассмотренных прикладных задачах необходимо определить параметры установившегося кровотока, а не характер перехода из одного состояния в другое. Во всех задачах характерное время протекания процессов значительно превышает время цикла перерасчётов параметров.

Из-за используемых граничных условий на входе и выходе из сети сосудов рассматриваемая модель гемодинамики не является замкнутой. Это может приводить к изменениям общего объёма крови в системе. Поэтому перед оценкой нужных гемодинамических параметров необходимо дождаться достижения квазистационарного режима, при котором объём крови в системе является постоянным. Для рассматриваемых задач это занимает 10-15 сердечных циклов. Стоит отметить, что в описанных приложениях производится моделирование кровотока в отдельном участке сосудистой системы. Замкнутость модели и общий объём крови в системе при этом не играют значительной роли. Исключением

может быть задача о моделировании кровотока при воздействии мышц. При наличии замкнутой сосудистой сети и учёте некоторых регуляторных механизмов оптимальные с точки зрения повышения потока частоты могут измениться.

При численной реализации модели одномерной гемодинамики особое внимание уделялось вопросу постановке граничных условий и дискретизации условий совместности. Сравнение порядков сходимости (рис. 3.3 и рис. 3.5) для отдельного сосуда и для сети из трёх элементов показывает, что алгоритм расчёта перераспределения потоков в точках ветвления может существенно ограничить точность расчётов даже при использовании методов высокого порядка сходимости во внутренних точках. Вопросы моделирования клапанов (венозных и лимфатических) в одномерной гемодинамики рассмотрены в работах группы, базирующейся в МГУ [102, 124].

Применение разработанной модели гемодинамики для исследования ряда прикладных задач показывает высокий потенциал предложенной методики. Существование оптимальной частоты работы мышечного насоса и её соответствие реальной частоте бега атлетов является важным свойством сосудистой системы. Для исследования причинно-следственная связь подобного соответствия требуются дополнительные клинические исследования, а также замыкание артериальной и венозной сетей в модели и учёт многих регуляторных факторов (барорефлекс, потребление кислорода). Моделирование венозных клапанов через повышенную силу трения может приводить к энергетическим потерям, несвойственным реальной системе. Исследование диссипации энергии на реальных клапанах является сложной задачей, не рассматриваемой в рамках данной работы.

Использование модели для оценки ФРК, а также для исследования кровотока при стенозе бедренной артерии и УНКП позволяют сделать несколько выводов. Во-первых, одномерная модель способна оценивать гемодинамические параметры и предсказывать их изменения после хирургического вмешательства. Во-вторых, для более надёжного обоснования предложенной методики требуется проведение статистически значимого количества расчётов и сопоставление со

значениями, измеренными напрямую в соответствии со специально разработанными протоколами. Этот шаг потребует разработки эффективного алгоритма подбора параметров модели на основе набора данных, доступных при стандартных диагностических процедурах. В-третьих, применение разработанных методик существенно расширяет возможности диагностики. Провести измерения при интенсивных нагрузках или во время стресса в клинических условиях не всегда возможно. Это связано с большими затратами и риском для пациента. Разработанная модель позволяет оценить, как интересующий параметр (ФРК, скорость кровотока) будет меняться для различных пациентов при физической нагрузке или при варьировании некоторых условий (полнокровие, повышенное давление).

Предложенная в работе методика оценки ФРК позволяет упростить диагностику стенозов коронарных артерий и может использоваться для анализа сложных многососудистых поражений. Одним из важных достоинств методики является её низкая требовательность к вычислительным ресурсам, что делает её более доступной и простой в применении.

Заключение

В рамках данной работы была проведена модификация одномерной модели гемодинамики, позволяющая учитывать механические воздействия на сосуды. В качестве источников воздействия рассмотрены: мышечный насос, УНКП, ткани миокарда. Данная модель была использована для решения ряда клинических задач. В ходе достижения поставленной цели был решён ряд задач:

1. Разработана модификация одномерной модели гемодинамики, позволяющая учитывать механические воздействия на сосуды. В качестве частных случаев таких воздействий рассмотрены мышечный насос, УНКП и ткани миокарда.
2. Для расчёта режимов течения крови при механических воздействиях на сосуды реализована сеточно-характеристическая схема. Выведены неявные дискретизации 1 и 2 порядка точности условий совместности для корректной постановки граничных условий на областях стыковок сосудов.
3. Предложена модель ауторегуляции сосудов, позволяющая учитывать их реакцию на изменения кровяного давления при механических воздействиях.
4. Проведена апробация разработанной модели на окклюзионном тесте, гравитационном тесте и при кровотоке в нормальных условиях.
5. Разработана модель мышечного насоса с учётом венозных клапанов. На основе разработанной модели предложена методика вычисления оптимальной частоты сокращения мышц, максимизирующей поток крови через нижние конечности. Рассчитаны оптимальные частоты для атлетов различного роста.

6. Разработан программный комплекс, позволяющий проводить оценку гемодинамических параметров при стенозе в бедренной артерии и коронарном сосудистом русле.
7. Разработана методика оценки послеоперационных гемодинамических характеристик на основе дооперационных данных при устраниении стеноза бедренной артерии.
8. Разработана неинвазивная методика оценки ФРК при одиночном и множественном атеросклеротическом поражении. Исследована чувствительность ФРК к эластичным свойствам сосудов и режиму работы сердца.

Список литературы

1. Симаков С.С., Гамилов Т.М., Копылов Ф.Ю., Василевский Ю.В. Оценка гемодинамической значимости стеноза при множественном поражении коронарных сосудов с помощью математического моделирования // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2016. — Т. 162, № 7. — С. 128–132. — ВАК № 32 на 19.06.17.
2. Gamilov T.M., Kopylov P.Yu., Pryamonosov R.A., Simakov S.S. Virtual fractional flow reserve assessment in patient-specific coronary networks by 1D hemodynamic model // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. — 2015. — Vol. 30, no. 5. — Pp. 269–276. — ВАК № 222 на 19.06.17.
3. Vassilevski Y.V., Danilov A.A., Gamilov T.M. et al. Patient-specific anatomical models in human physiology // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. — 2015. — Vol. 30, no. 3. — Pp. 185–201. — ВАК № 222 на 19.06.17.
4. Simakov S., Gamilov T., Soe Y.N. Computational study of blood flow in lower extremities under intense physical load // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling. — 2013. — Vol. 28, no. 5. — Pp. 485–503. — ВАК № 222 на 19.06.17.
5. Гамилов Т.М., Симаков С.С., Холодов А.С. Роль численного эксперимента в исследовании патологий сердечно-сосудистой системы // Трансляционная медицина. — 2013. — Т. 23, № 6. — С. 5–13. — ВАК № 1270 на 07.06.17.

6. Vassilevski Y., **Gamilov T.**, Kopylov P. Personalized computation of fractional flow reserve in case of two consecutive stenoses // *ECCOMAS Congress 2016 - Proceedings of the 7th European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering*. — 2016. — Vol. 1. — Pp. 90–97.
7. **Gamilov T.**, Pryamonosov R., Simakov S. Modeling of patient-specific cases of atherosclerosis in carotid arteries // *ECCOMAS Congress 2016 - Proceedings of the 7th European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering*. — 2016. — Vol. 1. — Pp. 81–89.
8. **Gamilov T.**, Kopylov P., Simakov S. Computational simulations of fractional flow reserve variability // *Lecture Notes in Computational Science and Engineering*. — 2016. — Vol. 112. — Pp. 499–507.
9. Dobroserdova T.K., Vassilevski Y.V., **Gamilov T.M.** et al. The model of global blood circulation and applications // *IFMBE Proceedings*. — 2015. — Vol. 45. — Pp. 403–406.
10. **Gamilov T.**, Ivanov Y., Kopylov P. et al. Patient specific haemodynamic modeling after occlusion treatment in leg // *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*. — 2014. — Vol. 9, no. 6. — Pp. 85–97.
11. Personalized Anatomical Meshing of the Human Body with Applications / Y.i Vassilevski, A. Danilov, **T. Gamilov** et al. // Modeling the Heart and the Circulatory System. — Springer International Publishing, 2015. — Pp. 221–236.
12. **Gamilov T.**, Simakov S., Pryamonosov R., Ivanov Y. Modelling of circulatory system including local patient-specific regions with the example of coronary vessels // *Proceedings of 4th International Conference on Computational and Mathematical Biomedical Engineering*. — 2014. — Pp. 54–57.
13. Simakov S.S., **Gamilov T.M.**, Petersen E.V., Dukh A.S. Coronary flow remodeling by Enhanced External Counterpulsation therapy: computational study // *Proceedings Int. Conference "Instabilities and Control of Excitable*

Networks. Focus on: Cardiac Bio-physics and General Aspects of Excitable Media". — 2014. — Vol. 2. — P. 44.

14. *Simakov S., Vassilevski Y., Gamilov T. et al.* Computational multi-model framework for cardiovascular system simulation // *Proceedings of the V International Symposium on Modelling of Physiological Blood Flows.* — 2013. — Pp. 58–59.
15. *Kholodov A.S., Simakov S.S., Gamilov T.M., Soe Y.N.* Computational Model of Blood Flow Optimization in Lower Extremities During Intensive Exercise // *Proceedings Int. Conference "Instabilities and Control of Excitable Networks: From Macro-to Nano-Systems".* — 2012. — Pp. 77–82.
16. **Гамилов Т.М., Симаков С.С.** Моделирование кровотока при пассивной и активной стимуляции нижних конечностей // *Труды 56-й научной конференции МФТИ с международным участием, ФАКИ.* — 2013. — Т. 2. — С. 18–20.
17. *Сорокина Т. С.* История медицины. — Москва: Академия, 2007.
18. *Грицак Е. Н.* Популярная история медицины. — Москва: Вече, 2003.
19. *Шмидт Р., Тевс Г.* Физиология человека: учебник для вузов: в 2 ч. — Москва: Мир, 1996.
20. *Боголюбов А. Н., Штокало И.З.* История механики в России. — Киев: Наукова думка, 1987. — 392 с.
21. The Mechanics of the circulation / C.J. Caro, T.J. Pedley, R.C. Schroter, W.A. Seed. — Oxford: Oxford University Press, 1978.
22. *Педли Т.* Гидродинамика крупных кровеносных сосудов. — Москва: Мир, 1983. — 400 pp.
23. *Womersley J. R.* Method for the calculation of velocity, rate of flow and viscous drag in arteries when the pressure gradient is known // *J. Physiology.* — 1955. — Vol. 127. — Pp. 553–563.

24. *Matthys K.S., Alastruey J., Peiró J. et al.* Pulse wave propagation in a model human arterial network: Assessment of 1-D numerical simulations against in vitro measurements // *Journal of Biomechanics*. — 2007. — Vol. 40, no. 15. — Pp. 3476–3486.
25. *Huang W., Shen Z., Fung Y.C.* Engineering analysis of biological data: an example of blood pressure over one day // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 95. — 1998. — Pp. 1088–1091.
26. *Logana K., Balossino R., Migliavacca F. et al.* Multiscale modeling of the cardiovascular system: application to the study of pulmonary and coronary perfusion in the univentricular circulation // *Journal of Biomechanics*. — 2005. — Vol. 38. — Pp. 1129–1141.
27. *Brunette R. R.* Computer simulation of human blood flow and vascular resistance // *Comput. Bio. Med.* — 1996. — Vol. 26. — Pp. 363–369.
28. *Olufsen M., Nadi A.* On deriving lumped models for blood flow and pressure in the systemic arteries // *Math. biosciences and engineering*. — 2004. — Vol. 1. — Pp. 61–80.
29. *Heldt T, Shim EB, Kamm RD, Mark RG.* Model-based parameter estimation using cardiovascular response to orthostatic stress // *Computers in Cardiology 2001*. — 2001. — Vol. 28. — Pp. 337–340.
30. *Formaggia L., Nobile F., Quarteroni A., Veneziani A.* Multiscale modelling of the circulatory system: a preliminary analysis // *Computing and Visualization in Science*. — 1999. — Vol. 2. — Pp. 75–83.
31. *Sherwin S.J., Formaggia L., Peiro J.* Computational modelling of 1D blood flow with variable mechanical properties and its application to the simulation of wave propagation in the human arterial system // *Int J Numer Meth Fl.* — 2003. — Vol. 43, no. 6–7. — Pp. 673–700.

32. *Formaggia L., Quarteroni A., Veneziani A.* The circulatory system: from case studies to mathematical modelings // Complex Systems in Biomedicine. — Milan: Springer, 2006. — Pp. 243–287.
33. Математические модели квази-одномерной гемодинамики / В.Б. Кошелев, С.И. Мухин, Н.В. Соснин, А.П. Фаворский. — Москва: МАКС Пресс, 2010. — 114 с.
34. *Абакумов М.В., Гаврилюк К.В., Есикова Н.Б. и др.* Математическая модель гемодинамики сердечно-сосудистой системы // Дифференциальные уравнения. — 1997. — Т. 33, № 7. — С. 892–898.
35. *Абакумов Н.В., Ашметиков И.В., Есикова Н.Б. и др.* Методика математического моделирования сердечно-сосудистой системы // Математическое моделирование. — 2000. — Т. 12. — С. 106 – 117.
36. *Симаков С.С., Холодов А.С., Евдокимов А.В.* Методы расчета глобального кровотока в организме человека с использованием гетерогенных вычислительных моделей // Медицина в зеркале информатики. — Москва: Наука, 2008. — С. 124–170.
37. *Mehmood Obaid Ullah, Mustapha Norzieha, Shafie Sharidan.* Unsteady two-dimensional blood flow in porous artery with multi-irregular stenoses // Transport in porous media. — 2012. — Vol. 92, no. 2. — Pp. 259–275.
38. *Yakhot A., Grinberg L., Nikitin N.* Modeling rough stenosis by an immersed-boundary method // Journal of Biomechanics. — 2005. — Vol. 38. — Pp. 1115–1127.
39. *Xiao N., Humphrey J.D., Figueroa C.A.* Multi-scale computational model of three-dimensional hemodynamic within a deformable full-body arterial network // J. Comput. Phys. — 2013. — Vol. 244. — Pp. 22–40.
40. *Crosetto P., Reymond P., Deparis S. et al.* Fluid-structure interaction simulation of aortic blood flow // Computers and Fluids. — 2011. — Vol. 43, no. 1. — Pp. 46–57.

41. Barker A.T., Cai X.-C. Scalable parallel methods for monolithic coupling in fluid-structure interaction with application to blood flow modeling // *Journal of Computational Physics*. — 2010. — Vol. 229, no. 3. — Pp. 642–659.
42. Hassani K. Study of Left Ventricle Pressure-Volume Loops in Renal Stenosis Case Using Equivalent Electrica Circuit // *J Comput Sci Syst Biol.* — 2010. — Vol. 3(4). — Pp. 76–69.
43. Hales S. Statistical essays: containig Haemostatics. — London, Innys, Manny & Woodward, 1733.
44. Frank O. Die Grundfurm des arteriellen Pulses. Erste Abhandlung. Matematische Analyse. // *Zeitschrift Biologie*. — 1899. — Vol. 37. — Pp. 483–526.
45. Hassani K., Navidbakhsh M., Rostami M. Simulation of the cardiovascular system using equivalent electronic system. // *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*. — 2006. — Vol. 150, no. 1. — Pp. 105–112.
46. Huang P.G., Muller L.O. Simulation of one-dimensional blood flow in networks of human vessels using a novel TVD scheme // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. — 2015. — Vol. 31, no. 5.
47. Mynard J.P., Davidson M.R., Penny D.J., Smolich J.J. A simple, versatile valve model for use in lumped parameter and one-dimensional cardiovascular models // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. — 2012. — Vol. 28, no. 6-7. — Pp. 626–641.
48. Dobroserdova T., Olshanskii M., Simakov S. Multiscale coupling of compliant and rigid walls blood flow models // *International Journal for Numerical Methods in Fluids*. — 2016. — Vol. 82, no. 12. — Pp. 799–817.
49. Kapo K., Педли Т., Штомпер P. Механика кровообращения. — Москва: Мир, 1981. — 624 с.

50. *Olufsen M.* Structured tree outflow condition for blood flow in larger systemic arteries // *Am. J. Physiol.* — 1999. — Vol. 267. — Pp. H257–H258.
51. *Pedley T.J.* Mathematical modelling of arterial fluid dynamics // *J. of engineering mathematics.* — 2003. — Vol. 47. — Pp. 419–444.
52. *Холодов А.С.* Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ // Компьютерные модели и прогресс медицины. — Москва: Наука, 2001. — С. 127–163.
53. *Keijser J.M.T., Leguy C.A.D., Huberts W. et al.* A 1D pulse wave propagation model of the hemodynamics of calf muscle pump function // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering.* — 2015. — Vol. 31, no. 7. — Pp. 1–20.
54. *Čanić S., Kim E.H.* Mathematical analysis of the quasilinear effects in a hyperbolic model blood flow through compliant axi-symmetric vessels // *Mathematical Methods in the Applied Sciences.* — 2003. — Vol. 26, no. 14. — Pp. 1161–1186.
55. *Мухин С.И., Меняйлова М.А., Соснин Н.В., Фаворский А.П.* Аналитическое исследование стационарных гемодинамических течений в эластичной трубке с учётом трения // *Дифференциальные уравнения.* — 2003. — Т. 43, № 7. — С. 987–991.
56. *Астраханцева Е.В., Гидаспов В.Ю., Ревизников Д.Л.* Математическое моделирование гемодинамики крупных кровеносных сосудов // *Математическое моделирование.* — 2005. — Т. 17, № 8. — С. 61–80.
57. *Toro E.F., Saviglia A.* Simplified blood flow model with discontinuous vessel properties: Analysis and exact solutions // *Modeling, Simulation and Applications.* — 2012. — Vol. 5. — Pp. 19–39.
58. *Spiller C., Toro E.F., Vázquez-Cendón M.E., Contarino C.* On the exact solution of the Riemann problem for blood flow in human veins, including col-

lapse // *Applied Mathematics and Computation.* — 2017. — Vol. 303. — Pp. 178–189.

59. Калинкин Н.Н. Уравнения математической физики. — Москва: Наука, 1978. — 512 с.
60. Куликовский А.Г., Погорелов Н.В., Семенов А.Ю. Математические вопросы численного решения гиперболических систем уравнений. — Москва: ФИЗМАТЛИТ, 2001. — 608 с.
61. Müller L.O., Parés C., Toro E.F. Well-balanced high-order numerical schemes for one-dimensional blood flow in vessels with varying mechanical properties // *Journal of Computational Physics.* — 2013. — Vol. 242. — Pp. 53–85.
62. Müller L.O., Blanco P.J. A high order approximation of hyperbolic conservation laws in networks: Application to one-dimensional blood flow // *Journal of Computational Physics.* — 2015. — Vol. 300. — Pp. 423–437.
63. Formaggia L., Lamponi D., Quarteroni A. One-dimensional models for blood flow in arteries // *Journal of Engineering Mathematics.* — 2003. — Vol. 47, no. 3-4. — Pp. 251–276.
64. Vassilevski Y.V., Salamatova V.Y., Simakov S.S. On the elasticity of blood vessels in one-dimensional problems of hemodynamics // *Computational Mathematics and Mathematical Physics.* — 2015. — Vol. 55, no. 9. — Pp. 1567–1578.
65. Dhadwal A., Wiggs B., Doerschuk C.M., Kamm R.D. Effects of anatomic variability on blood flow and pressure gradients in the pulmonary capillaries // *J. Appl. Physiol.* — 1997. — Vol. 83. — Pp. 1711–1720.
66. Pozrikidis C. Numerical simulation of blood flow through microvascular capillary networks // *Bulletin of Mathematical Biology.* — 2009. — Vol. 71, no. 6. — Pp. 1520–1541.
67. Simakov S.S., Kholodov A.S., Evdokimov A.V. Matter transport simulations using 2D model of peripheral circulation coupled with the model of large ves-

- sels // *Proceedings of II International Conference on Computational Bioengineering*. — 2005. — Vol. 1. — Pp. 479–490.
68. Gorodnaova N.O., Kolobov A.V., Mynbaev O.A., Simakov S.S. Mathematical modeling of blood flow alteration in microcirculatory network due to angiogenesis // *Lobachevskii Journal of Mathematics*. — 2016. — Vol. 37, no. 5. — Pp. 541–549.
 69. Bunicheva A.Y., Menyailova M.A., Mukhin S.I. et al. Studying the influence of gravitational overloads on the parameters of blood flow in vessels of greater circulation // *Mathematical Models and Computer Simulations*. — 2013. — Vol. 5, no. 1. — Pp. 81–91.
 70. Adiputra Y., Chen S.-L. Clinical relevance of coronary fractional flow reserve: Art-of-state // *Chinese Medical Journal*. — 2015. — Vol. 128, no. 10. — Pp. 1399–1406.
 71. Zarins T.K., Taylor C.A., Min J.K. Computed fractional flow reserve (FFTCT) derived from coronary CT angiography // *J Cardiovasc Transl Res*. — 2013. — Vol. 6, no. 5. — Pp. 708–714.
 72. Morris P.D., Ryan D., Morton A.C. et al. Virtual fractional flow reserve from coronary angiography: Modeling the significance of coronary lesions. Results from the VIRTU-1 (VIRTUAL fractional flow reserve from coronary angiography) study // *JACC: Cardiovascular Interventions*. — 2013. — Vol. 6, no. 2. — Pp. 149–157.
 73. Bernad E.S., Bernad S.I., Craina M.L. Hemodynamic parameters measurements to assess severity of serial lesions in patient specific right coronary artery // *Bio-Medical Materials and Engineering*. — 2014. — Vol. 24, no. 1. — Pp. 323–334.
 74. Taylor C.A., Fonte T.A., Min J.K. Computational fluid dynamics applied to cardiac computed tomography for noninvasive quantification of fractional flow

- reserve: Scientific basis // *Journal of the American College of Cardiology*. — 2013. — Vol. 61, no. 22. — Pp. 2233–2241.
75. Zhang J.M., Luo T., Tan S.Y. et.al. Hemodynamic analysis of patient-specific coronary artery tree // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. — 2015. — Vol. 31, no. 4. — P. e02708.
 76. Rajani R., Wang Y., Uss A. et.al. Virtual fractional flow reserve by coronary computed tomography - Hope or hype? // *EuroIntervention*. — 2013. — Vol. 9, no. 2. — Pp. 277–284.
 77. Boileau E., Nithiarasu P. One-dimensional modelling of the coronary circulation. Application to noninvasive quantification of fractional flow reserve (FFR) // *Lecture Notes in Computational Vision and Biomechanics*. — 2015. — Vol. 21. — Pp. 137–155.
 78. Lau K.D., Figueroa C.A. Simulation of short-term pressure regulation during the tilt test in a coupled 3D–0D closed-loop model of the circulation // *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*. — 2015. — Vol. 14, no. 4. — Pp. 915–929.
 79. Кошелев В.Б., Мухин С.И., Соколова Т.В. и др. Математическое моделирование гемодинамики сердечно-сосудистой системы с учетом влияния нейрорегуляции // *Математическое моделирование*. — 2007. — Т. 19, № 3. — С. 15–28.
 80. Alastruey J., Moore S.M., Parker K.H. et al. Reduced modelling of blood flow in the cerebral circulation: Coupling 1-D, 0-D and cerebral auto-regulation models // *International Journal for Numerical Methods in Fluids*. — 2008. — Vol. 56, no. 8. — Pp. 1061–1067.
 81. Spronck B., Martens E., Gommer E., van de Vosse F. A lumped parameter model of cerebral blood flow control combining cerebral autoregulation and neurovascular coupling // *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. — 2012. — Vol. 303. — Pp. H1143–H1153.

82. *Johnson P.C.* Autoregulation of blood flow // *Circ Res.* — 1986. — Vol. 59. — Pp. 482–495.
83. *Капелько В.И.* Регуляция кровообращения // *Соросовский образовательный журнал.* — 1999. — № 7. — С. 79–84.
84. Blausen gallery 2014 // *Wikiversity Journal of Medicine.* — 2014. — P. 14. — DOI:10.15347/wjm/2014.010.
85. *VanBavel E., Wesselman J.P., Spaan J.A.* Myogenic Activation and Calcium Sensitivity of Cannulated Rat Mesenteric Small Arteries // *Circ Res.* — 1998. — Vol. 82(9). — Pp. 210–220.
86. *Кудряшов H.A., Чернявский И.Л.* Численное моделирование процесса ауторегуляции в артерии // *Механика жидкости и газа.* — 2008. — Т. 1. — С. 38–56.
87. *Bonetti P.O., Barsness G.W., Keelan P.C. et.al.* Enhanced external counter-pulsation improves endothelial function in patients with symptomatic coronary artery disease // *Journal of the American College of Cardiology.* — 2003. — Vol. 41, no. 10. — Pp. 1761–1768.
88. *Ozawa E.T., Bottom K.E., Xiao X., Kamm R.D.* Numerical simulation of enhanced external counterpulsation // *Annals of Biomedical Engineering.* — 2001. — Vol. 29, no. 4. — Pp. 284–297.
89. *Lueptow R.M., Karlen J.M., Kamm R.D., Shapiro A.H.* Circulatory model studies of external cardiac assist by counterpulsation // *Cardiovascular Research.* — 1981. — Vol. 15, no. 8. — Pp. 443–455.
90. *Xu L., Wu X., Zhang Y., Yuan H.* The optimization study on time sequence of enhanced external counter-pulsation in AEI-CPR // *Journal of Computers.* — 2009. — Vol. 4, no. 12. — Pp. 1243–1248.
91. *Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Webb D.J.* Pulse wave analysis and arterial stiffness // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 1998. — Vol. 32(3). — Pp. S33–37.

92. *Otsuki T., Maeda S., Iemitsu M. et al.* Relationship Between Arterial Stiffness and Athletic Training Programs in Young Adult Men // *Am J Hypertens.* — 2003. — Vol. 146. — Pp. 168–174.
93. *Sala R., Rossel C., Encinas P., Lahiguera P.* Continuum of Pulse Wave Velocity from Young Elite Athletes to Uncontrolled Older Patients with Resistant Hypertension // *J. Hypertens.* — 2010. — Vol. 28. — P. 19.216.
94. *Ismail M., Gee M.W., Wall W.A.* CFD challenge: Hemodynamic simulation of a patient-specific aortic coarctation model with adjoint-based calibrated windkessel elements // *Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics).* — 2013. — Vol. 7746 LNCS. — Pp. 44–52.
95. *Ganong W. F.* Review of Medical Physiology. — Stanford, CT: Appleton and Lange, 1999.
96. *Vassilevski Yu., Simakov S., Salamatova V. et al.* Numerical issues of modelling blood flow in networks of vessels with pathologies // *Russ J Numer Anal M.* — 2012. — Vol. 26(6). — Pp. 605–622.
97. *Парфенов А.С.* Экспресс-диагностика сердечно-сосудистых заболеваний // *Mир измерений.* — 2008. — Т. 6. — С. 74–82.
98. *College OpenStax.* Anatomy and Physiology, Connexions Web site. — <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2015.
99. *Rowell L. B.* Human Cardiovascular Control. — Oxford: Oxford University Press, 1993. — 500 pp.
100. *Ландau Л.Д., Либшиц Е.М.* Теория упругости. — Москва: Наука. Гл. ред. физ.-мат. лит., 1987. — 248 с.
101. *Ogneva I.V., Ushakov I.B.* The transversal stiffness of skeletal muscle fibers and cardiomyocytes in control and after simulated microgravity // *Atomic*

Force Microscopy Investigations into Biology — From Cell to Protein / Ed. by Christopher L. Frewin. — InTech, 2012. — Pp. 325–353.

102. Мозохина А. С., Мухин С. И., Кошелев В. Б. Квази-одномерный подход к моделированию течения лимфы по лимфатической системе // Препринт MAKC-Пресс. — 2017. — С. 1–20.
103. Aguado-Sierra J., Parker K.H., Davies J.E. et al. Arterial pulse wave velocity in coronary arteries // Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference, New York City, USA, Aug 30-Sept 3. — 2006. — Pp. 867–870.
104. Vis M.A., Bovendeerd P.H.M., Sipkema P., Westerhof N. Effect of ventricular contraction, pressure, and wall stretch on vessels at different locations in the wall // American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology. — 1997. — Vol. 272, no. 6 41-6. — Pp. H2963–H2975.
105. Chen X., Luo B., Yang R., Chen L. A clinical study on coronary artery blood velocity measured by digital tracing coronary angiography // Sheng wu yi xue gong cheng xue za zhi = Journal of biomedical engineering = Shengwu yixue gongchengxue zazhi. — 2007. — Vol. 24, no. 2. — Pp. 294–298.
106. Христианович С.А. Задача Коши для нелинейных уравнений гиперболического типа // Математический сборник. — 1937. — Т. 44, № 5. — С. 871–899.
107. Годунов С.К. Уравнения математической физики. — Москва: Наука, 1979. — 392 с.
108. Toro E.F. Riemann Solvers and Numerical Methods for Fluid Dynamics. — Springer, 2009. — 724 pp.
109. Leveque R.J. Finite Volume Methods for Hyperbolic Problems. — Cambridge, 2002. — 558 pp.

110. Численное решение многомерных задач газовой динамики / С.К. Годунов, А.В. Забродин, М.Я. Иванов и др. — Москва: Наука, 1976. — 400 с.
111. Вольцингер H.E., Пясковский Р.В. Теория мелкой воды. Океанологические задачи и численные методы. — Ленинград: Гидрометеоизат, 1977. — 207 с.
112. Магомедов К.М., Холодов А.С. Сеточно-характеристические численные методы. — Москва: Наука, 1988.
113. Христианович С.А., Михлин С.Г., Девисон Б.Б. Некоторые новые вопросы механики сплошной среды. — Москва-Ленинград: Издательство АНН СССР, 1938.
114. Рябенъкий В.С. Введение в вычислительную математику. — Москва: Наука, 1994. — 336 с.
115. Березин И.С., Жидков Н.П. Методы вычислений, 3 изд. — Москва: Физматлит, 1966.
116. Zheng D., Murray A. Non-invasive quantification of peripheral arterial volume distensibility and its non-linear relationship with arterial pressure // *Journal of Biomechanics*. — 2009. — Vol. 42. — Pp. 1032–1037.
117. Plasticboy Pictures CC 2009. — <http://www.plasticboy.co.uk/store/>, May 12, 2014.
118. Bilge O., Pinar Y. A morphometric study on the superficial palmar arch of the hand // *Surgical and Radiologic Anatomy*. — 2006. — Vol. 28, no. 4. — Pp. 343–350.
119. Kuvin J.T., Patel A.R., Sliney K.A. et al. Assessment of peripheral vascular endothelial function with finger arterial pulse wave amplitude // *Am Heart J.* — 2003. — Vol. 146. — Pp. 168–174.
120. White D.P. Monitoring Peripheral Arterial Tone (PAT) to diagnose sleep apnea in the home // *J Clin Sleep Med.* — 2008. — Vol. 4, no. 1. — P. 73.

121. Levy M. N. Berne and Levy: Principles of Physiology. 4th ed. — St Louis: Elseveir, Mosby, 2006.
122. Ganz V., Hlavova A., Fronek A. et al. Measurement of blood flow in the femoral artery in man at rest and during exercise by local thermodilution // *Circulation*. — 1964. — Vol. 30. — Pp. 86–89.
123. De Bruyne B., Pijls N.H.J., Heyndrickx G.R. et al. Pressure-derived fractional flow reserve to assess serial epicardialstenoses: Theoretical basis and animal validation // *Circulation*. — 2000. — Vol. 15. — Pp. 1840–1847.
124. Borzov A.G., Mukhin S.I., Sosnin N.V. Conservative algorithm of substance transport over a closed graph of cardiovascular system // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2012. — Vol. 27, no. 5. — Pp. 413–429.

Список рисунков

1.1	Большой и малый круги кровообращения [19].	15
1.2	Кровеносный сосуд и участок цепи.	17
1.3	Строение стенки артерии [84].	25
1.4	Реакция изолированной артерии крысы на последовательные скачки давления [85].	25
1.5	Расположение манжет при УНКП	27
2.1	Границное условие на входе (профиль взят из [95].)	31
2.2	Момент расчета значений c_{new}	36
2.3	Выход значения индекса пульсовой волны c на новое значение c_{new}	36
2.4	Замедленный выход c на новое значение в течение n периодов осреднения T	37
2.5	Слева: схема гравитационного теста. Справа: зависимость сечения артерии от времени без ауторегуляции.	38
2.6	Сечение артерии ноги при гравитационном teste. Слева: ауторегуляция по потоку ($A = Q$ в (2.12)). Справа: ауторегуляция по давлению ($A = P$ в (2.12)).	39
2.7	Мышечный насос и венозные клапаны [98].	41
2.8	Ступенчатая функция P_{ext}	43
2.9	Синусоидальная функция P_{ext}	43
2.10	Прерывистая синусоида P_{ext}	43
2.11	Импульсы давления в манжетах. T_{s1} — время начала импульса для манжет, расположенных на голени; T_{s2} — на бедре; T_{s3} — на брюшной полости; T_f — время окончания импульса.	46
2.12	Схема расположения манжет. Поток в аорте при УНКП и в покое.	47

2.13 Внешнее давление, прикладываемое к терминальным коронарным артериям левого сердца (ветви ЛКА) [95].	48
3.1 Шаблоны для аппроксимации условий совместности первого порядка для левой ($i = 1$ (3.2)) и правой ($i = 2$ (3.2)) границ.	59
3.2 Шаблоны для аппроксимации условий совместности второго порядка для левой ($i = 1$ (3.2)) и правой ($i = 2$ (3.2)) границ.	63
3.3 Сеточная сходимость на изолированном сосуде для схем: схема (3.6),(3.7) с граничными условиями первого порядка (3.12),(3.10) (пунктир); схема (3.6),(3.7) с граничными условиями второго порядка (3.16),(3.14) (сплошная линия). Обе оси в логарифмической шкале.	68
3.4 Структура, использованная при оценке сеточной сходимости на бифуркации из трёх сосудов.	68
3.5 Сеточная сходимость на бифуркации из трёх сосудов для схем: схема (3.6),(3.7) с граничными условиями первого порядка (3.12),(3.10) (пунктир); схема (3.6),(3.7) с граничными условиями второго порядка (3.16),(3.14) (сплошная линия). Обе оси в логарифмической шкале.	69
4.1 Снятие электрокардиограммы (ЭКГ) и фотоплетизмограмм (ФПГ) с пальца и уха при различных положениях правой руки [116]. . . .	71
4.2 Зависимость коэффициента растяжимости от давления в эксперименте [116] (сплошная линия) и при моделировании (пунктир) . . .	75
4.3 Реакция изолированного сосуда крысы на изменения давления (экспериментальные данные из [85]). Сплошная линия — модель ауторегуляции (2.13), прерывистая линия — эксперимент.	76

4.4 А и В — РАТ-сигналы, снятые с указательного пальца, во время окклюзионного теста (взяты из [119]) у здорового пациента (А) и пациента с нарушенной функцией эндотелия (В); С и D — рассчитанное давление в артерии указательного пальца (сосуд 45 на рис. А.1) во время окклюзионного теста с ауторегуляцией (С) и без ауторегуляции (D).	78
4.5 Кровоток через правую и левую коронарные артерии в различных в сетях А, В и С. Пунктир — данные из [121]. Точечная линия — результаты расчёта на сети А без учёта особенностей коронарного кровотока.	80
4.6 Рассчитанное давление (в кПа) в венах ног при работе мышечного насоса.	81
4.7 Изменение давления в тыльной вене стопы во время ходьбы [19]. .	82
4.8 Рассчитанное давление (в кПа) в венах ног при работе мышечного насоса.	82
4.9 Возрастание потока при работе мышечного насоса в вене ноги (сосуд 38 сети вен на рис. А.1).	83
4.10 Изменение оптимальной частоты работы мышечного насоса при увеличении роста сети сосудов (рис. А.1).	84
4.11 Анализ забега спринтера для определения частоты шагов.	85
4.12 Зависимость потока от частоты шагов при расчётах на сети, соответствующему бронзовому призёру олимпиады 2008 в забеге на 100 метров (рост 175 см). Вертикальная линия — частота шагов, полученная из анализа видеозаписи забега (4,7 шагов в секунду).	85
4.13 Зависимость потока от частоты шагов у модели, соответствующей золотому призёру олимпиады 2008 в забеге на 100 метров (рост 195 см). Вертикальная линия — частота шагов, полученная из анализа видеозаписи забега (4,27 шагов в секунду).	86

4.14 Зависимость потока от частоты шагов у модели, соответствующей спортсмену-спринтеру ростом 132 см. Вертикальные линии — диапазон характерных частот шагов атлетов-спринтеров, участвовавших во Всемирных Играх Карликов.	87
4.15 Связь оптимальной частоты шагов с геометрическими размерами сети сосудов.	87
4.16 Зависимость потока от частоты шагов у модели, соответствующей спортсмену-стайеру ростом 175 см. Вертикальные линии — характерные частоты шагов победителя забега на 10 км олимпиады 2012: левая линия — в середине дистанции, правая линия — в конце дистанции.	88
4.17 Слева направо: трёхмерная структура сосудов нижних конечностей, полученная с помощью сегментации МРТ снимков; центральные линии; схема сети одномерных артерий. Схема сети одномерных сосудов представлена для левой ноги.	90
4.18 Рассчитанные и измеренные скорости кровотока до и после операции. Номера сосудов соответствуют схеме на рис. 4.18.	94
4.19 Точки измерения средних давления и потока в правой коронарной артерии (ПКА) и левой коронарной артерии (ЛКА).	95
4.20 Изменения среднего давления и среднего кровотока в левой и правой коронарных артериях при УНКП с учётом особенностей коронарного кровообращения (а) и без него (б).	96
4.21 Изменения среднего давления и среднего кровотока в левой и правой коронарных артериях при УНКП для различных значений индекса пульсовой волны c_k	97
4.22 Изменения среднего давления и среднего кровотока в аорте, левой и правой коронарных артериях при УНКП для различных режимов ауторегуляции ($\gamma = 1$ — нормальная ауторегуляция, $\gamma = 0$ — отсутствие ауторегуляции).	98

4.23 Процесс получения сети коронарных сосудов (справа) из трёхмерных воксельных структур (слева) через центральные линии (по центру) [2].	99
4.24 Схемы сетей артерий двух пациентов. ЛКА — левая коронарная артерия; ПКА — правая коронарная артерия; ОА — огибающая артерия; ПНА — передняя нисходящая артерия. А, В, С, Д, Е — стенозы.	100
4.25 Модель стеноза в одномерном сосуде	102
4.26 Рассчитанные значения FFR (ФРК) для различных сердечных выбросов. (а) — пациент 1; (б) — пациент 2. Нумерация стенозов указана на рис. 4.24.	104
4.27 Рассчитанные значения FFR (ФРК) для различных частот сердечных сокращений и степеней перекрытия сосуда λ . Расчёты проводились для стеноза D (рис. 4.24).	105
4.28 Значения FFR(ФРК) для различных стенозов при различных значениях c_k . Все значения c_k умножались на ϵ . Слева — случай первого пациента (рис 4.24); справа — стеноз А увеличен до 95%.	106
4.29 Значения FFR(ФРК) для различных стенозов при различных значения γ , определяющего интенсивность ауторегуляции. Слева — случай первого пациента (рис 4.24); справа — стеноз А увеличен до 95%.	107
4.30 Сравнение ФРК для одиночных стенозов с одинаковой степенью перекрытия в ПНК. 1 — диаметр ПНК 3 мм, 2 — диаметр ПНК 2 мм.	108
4.31 Реконструкция коронарной сети. (1) трёхмерная сегментация данных КТ, (2) выделение центральных линий, (3) одномерная сеть, (4) схема двух последовательных стенозов. ПНА — передняя нисходящая артерия.	109

4.32 Сравнение FFR(ФРК) для двух последовательных стенозов, рассчитанное по (4.8) и (4.9) при различных значениях λ_B . Слева: FFR_A при варьировании λ_B ; 1 – FFR_A в случае $\lambda_B = 0\%$, 2 – FFR_A рассчитан по (4.8), 3 – FFR_A рассчитан по (4.9); Справа: FFR_B при варьировании λ_B ; 1 – FFR_B в случае $\lambda_A = 0\%$, 2 – FFR_B рассчитан по (4.8), 3 – FFR_B рассчитан по (4.9). 110

A.1 Сеть одномерных артерий большого круга кровообращения. Параметры сосудов указаны в табл. A.1. Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в два раза. Параметры c_k (2.4) подбираются в соответствии с задачей. 142

C.1 Схема упрощённой сети сосудов большого круга кровообращения (сосуды 1-19) и сети А коронарных сосудов (сосуды 20-82). 20-49 – правая коронарная артерия и её ветви, 50-82 – левая коронарная артерия и её ветви 145

C.2 Структура коронарных сосудов для сети В (20-22 – правая коронарная артерия и ее ветви, 23-27 – ЛКА и ее ветви) и сети С (20-24 – ПКА и ее ветви, 25-41 – ЛКА и ее ветви). Обе сети присоединяются к аорте сети большого круга кровообращения (сосуды 1-19 на рис. C.1). 146

D.1 Структура работы расчётной части программного комплекса. Каждый из прямоугольных элементов реализован виде одно или нескольких программных модулей. 150

D.2 Программа для отображения результатов расчётов. 151

Список таблиц

2.1	Принятые и отброшенные варианты модели ауторегуляции (2.12) при расчете на изолированном сосуде	35
2.2	Параметры УНКП для каждого каскада манжет (рис. 2.11).	46
4.1	Характерные скорости давления в реальных и смоделированных сосудах. Номера сосудов приведены в соответствие с рис. A.1; арт. — артерия, Р.сосуд — реальный сосуд, P_{ave} — среднее давление, u — максимальная по времени и средняя по сечению скорость.	74
4.2	Зависимость коэффициента растяжимости D и PWV от давления при расчётах на одномерной сети (рис. A.1)	74
4.3	Зависимость коэффициента растяжимости D и PWV от давления в эксперименте [116]	75
4.4	Параметры сети артерий левой ноги (рис. 4.17). k — номер сосуда; l_k — длина, см; d_k — диаметр, см; c_k — индекс пульсовой волны, см/с; R_k — сопротивление, дин·с/см ⁵ ; * — сосуд со стенозом, ** — сосуд без стеноза.	93
4.5	Средние давления и потоки в отсутствие контрпульсаций. P_{ave} — среднее давление, мм рт ст; Q_{ave} — средний поток, мл/мин; ПКА — правая коронарная артерия; ЛКА — левая коронарная артерия.	96
4.6	Параметры артериальных сетей двух пациентов (рис. 4.24). k — номер сосуда согласно рис. 4.24; l_k , см — длина; d_k , мм — диаметр; c_k , см/с — индекс пульсовой волны (2.4), R_k , дин·с/см ⁵ — сопротивление (2.9). Вены имеют идентичную структуру, но индекс пульсовой волны c_k уменьшен на 20%, диаметры d_k удвоены.	101

4.7 Измеренные и вычисленные ФРК для пяти различных стенозов (см. рис. 4.24)	103
A.1 Параметры артериальной сети большого круга кровообращения (рис. A.1). k — номер сосуда; L_k , см — длина; d_k , см — диаметр; R_k , дин·с/см ⁵ — сопротивление. Венозная сеть имеет идентичную структурту, но диаметры вен увеличены в полтора раза. Параметры c_k (2.4) подбираются в соответствии с задачей.	143
B.1 Скорости кровотока в различных сосудах левой ноги до и после операции по удалению стеноза. Схема сосудов представлена на рис. 4.17	144
C.1 Параметры сосудов упрощённой сети большого круга кровообра- щения (рис. C.1). Сеть построена с помощью анатомической базы данных [117]. k — номер сосуда; L_k , см — длина; d_k , см — диаметр; k , см/с — индекс пульсовой волны; R_k , кдин·с/см ⁵ — сопротивле- ние. Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в полтора раза, а параметр c_k уменьшен на 20 %.	146
C.2 Параметры сосудов сети А артерий коронарной области (рис. C.1). Сеть А построена с помощью анатомической базы данных [117]. k — номер сосуда; L_k , см — длина; d_k , см — диаметр; k , см/с — ин- декс пульсовой волны; R_k , кдин·с/см ⁵ — сопротивление. Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в полтора раза, а параметр c_k уменьшен на 20 %.	147
C.3 Параметры сосудов сетей В и С артерий коронарной области (рис. C.1). Обе сети построены на основе МРТ-снимков реальных пациентов. k — номер сосуда; L_k , см — длина; d_k , см — диаметр; k , см/с — индекс пульсовой волны; R_k , кдин·с/см ⁵ — сопротивле- ние. Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в полтора раза, а параметр c_k уменьшен на 20 %.	148

Список сокращений и терминов

Ауторегуляция — способность сосуда подстраиваться под изменения параметров кровотока, таких как давление и поток крови.

Барорефлекс (барорецепторный рефлекс) — увеличение или уменьшение частоты сердечных сокращений в зависимости от изменений артериального давления, выявляемых специфическими рецепторами (барорецепторами) в крупных сосудах, преимущественно аорте и сонных артериях.

Вазодилататор — препарат, расширяющий и расслабляющий кровеносные сосуды.

Дистальный — находящийся дальше по течению сердца.

Инвазивный — термин, используемый для характеристики методов исследования или лечения, связанных с проникновением через естественные внешние барьеры организмы (кожа, слизистая оболочка) с помощью различных хирургических инструментов.

Коронарный — относящийся к сосудам, снабжающим кровью сердце.

Мышечный насос — сокращения и расслабления скелетных мышц, способствующие движению крови по венам и содействующие работе сердца; движению крови от сердца препятствуют венозные клапаны.

Неинвазивный — термин, используемый для характеристики методов исследования или лечения, во время которых не происходит проникновения через естественные внешние барьеры организма (кожа, слизистая оболочка) с помощью различных хирургических инструментов.

Окклюзия — сужение или пережатие сосуда.

Проксимальный — находящийся ближе по течению к сердцу.

Стеноз — стойкое сужение просвета любой полой анатомической структуры организма (кровеносных сосудов).

Трансмуральное давление — разница между внутренним давлением крови на стенку сосуда и внешним давлением тканей, окружающих её.

УНКП — усиленные наружные контрпульсации. УНКП — процедура интенсификации кровотока с помощью каскадов манжет, расположенных на нижних конечностях.

ФРК — фракционированный резерв кровотока, англ. FFR — fractonal flow reserve. В различных работах встречаются обозначения: фракционный резерв кровотока, РРК, регионарный резерв кровотока. ФРК — метод оценки степени тяжести стеноза коронарных артерий, основанный на измерении кровяного давления дистально и прокимально относительно стеноза.

FFR — fractional flow reserve, см. ФРК.

Приложение А

Сеть одномерных сосудов большого круга кровообращения

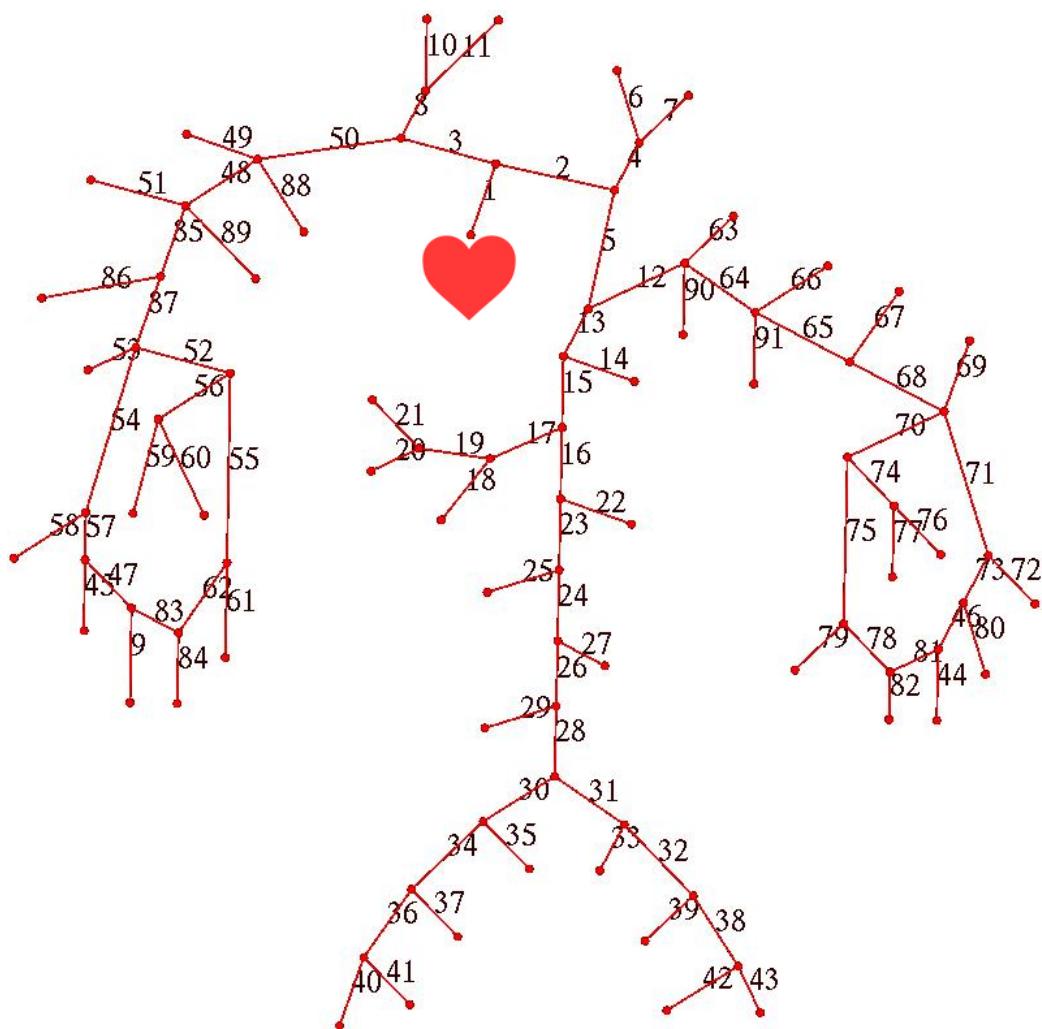


Рисунок А.1: Сеть одномерных артерий большого круга кровообращения. Параметры сосудов указаны в табл. А.1. Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в два раза. Параметры c_k (2.4) подбираются в соответствии с задачей.

Таблица А.1: Параметры артериальной сети большого круга кровообращения (рис. А.1).
 k — номер сосуда; L_k , см — длина; d_k , см — диаметр; R_k , дин·с/см⁵ — сопротивление.

Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в полтора раза.

Параметры c_k (2.4) подбираются в соответствии с задачей.

k	L_k	d_k	R_k	k	L_k	d_k	R_k	k	L_k	d_k	R_k
1	4.0	2.76	10	32	14.4	0.57	1	63	5.0	0.8	500
2	2.0	2.56	1	33	5.0	0.48	100	64	5.0	0.85	100
3	3.4	1.25	1	34	14.4	0.57	1	65	6.0	0.6	100
4	20.8	0.74	1000	35	5.0	0.48	100	66	8.0	0.6	500
5	5.2	2.0	1	36	44.3	0.42	1	67	8.0	0.35	500
6	17.6	0.5	100	37	12.6	0.4	100	68	5.0	0.35	100
7	17.7	0.74	100	38	44.3	0.42	1	69	4.0	0.32	500
8	17.7	0.74	100	39	12.6	0.4	100	70	6.0	0.43	100
9	7.0	0.15	100	40	32.1	0.37	100	71	23.0	0.31	100
10	17.6	0.47	3000	41	34.3	0.28	100	72	6.0	0.43	100
11	17.7	0.46	3000	42	34.3	0.28	100	73	2.0	0.27	10000
12	8.0	1.1	100	43	32.1	0.37	100	74	2.0	0.2	1000
13	5.2	2.0	10	44	7.0	0.15	300	75	17.0	0.3	100
14	8.0	0.55	1000	45	7.0	0.15	100	76	8.0	0.2	1000
15	10.4	1.96	10	46	1.5	0.17	100	77	8.0	0.2	1000
16	5.3	1.56	10	47	1.5	0.17	100	78	2.0	0.26	100
17	2.0	0.78	100	48	5.0	0.85	100	79	4.0	0.13	500
18	6.6	0.46	1000	49	5.0	0.8	500	80	7.0	0.15	100
19	1.0	0.45	1000	50	8.0	1.1	100	81	1.5	0.17	100
20	6.3	0.55	100	51	8.0	0.6	500	82	7.0	0.15	500
21	7.1	0.36	1000	52	6.0	0.43	1	83	1.5	0.17	100
22	5.9	0.74	100	53	4.0	0.32	500	84	7.0	0.15	500
23	1.0	1.26	1	54	23.0	0.31	100	85	6.0	0.6	100
24	1.0	1.14	1	55	17.0	0.3	100	86	8.0	0.35	500
25	3.2	0.65	100	56	2.0	0.2	1000	87	5.0	0.53	100
26	10.6	0.94	1	57	2.0	0.27	10000	88	5.0	0.6	3000
27	3.2	0.45	100	58	6.0	0.17	100	89	5.0	0.4	3000
28	1.0	0.86	1	59	8.0	0.2	1000	90	5.0	0.6	3000
29	5.0	0.32	100	60	8.0	0.2	1000	91	5.0	0.4	3000
30	6.0	0.65	1	61	4.0	0.13	500				
31	6.0	0.65	1	62	2.0	0.26	100				

Приложение В

Стеноз бедренной артерии. Измеренные и рассчитанные скорости кровотока до и после операции

Таблица В.1: Скорости кровотока в различных сосудах левой ноги до и после операции по удалению стеноза. Схема сосудов представлена на рис. 4.17

Точки измерения (рис. 4.17)	Пиковая скорость кровотока (см/с)			
	до операции		после операции	
	измерения	модель	измерения	модель
3 - бедренная артерия	148	149	150	155
4 - поверхностная бедренная арт.	48	54	65	70
12 - глубокая артерия бедра	103	93	69	83
5 - стеноз	выше 300	340	-	71
7 - поверхностная бедренная арт.	-	67	98	86
9 - подколенная артерия	52	56	72	72

Приложение С

Упрощённая сеть большого круга кровообращения. Варианты сетей коронарных сосудов

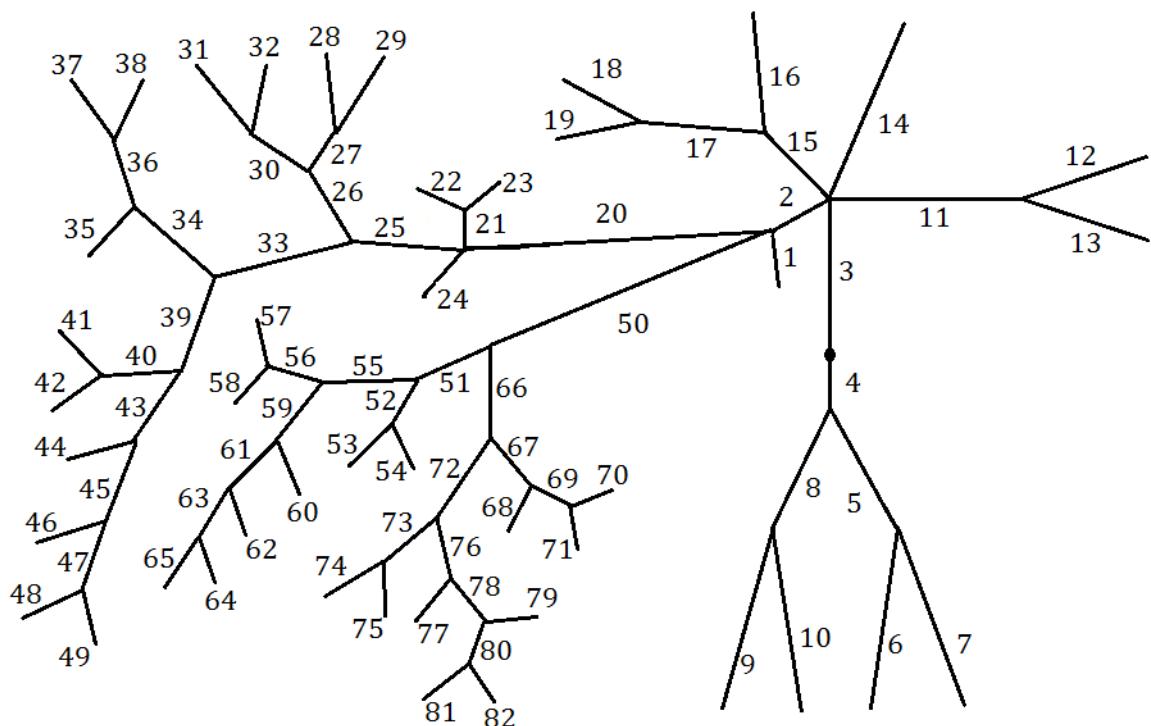


Рисунок С.1: Схема упрощённой сети сосудов большого круга кровообращения (сосуды 1-19) и сети А коронарных сосудов (сосуды 20-49). 20-49 – правая коронарная артерия и её ветви, 50-82 – левая коронарная артерия и её ветви

Таблица С.1: Параметры сосудов упрощённой сети большого круга кровообращения (рис. C.1). Сеть построена с помощью анатомической базы данных [117]. k — номер сосуда; L_k , см — длина; d_k , см — диаметр; c_k , см/с — индекс пульсовой волны; R_k , кдин·с/см⁵ — сопротивление. Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в полтора раза, а параметр c_k уменьшен на 20 %.

Упрощённая сеть большого круга кровообращения									
k	l_k	d_k	c_k	R_k	k	l_k	d_k	c_k	R_k
1	5.28	21.7	1050	0.2	11	56.4	9.73	700	0.2
2	7.97	25.2	840	0.2	12	27.3	15.1	700	1
3	30.7	22.1	700	0.2	13	50.2	8.8	700	1
4	14.0	22.1	700	0.2	14	39.8	15.7	700	1
5	85.7	11.7	700	0.2	15	11.5	11.3	700	0.2
6	83.1	14.7	700	1	16	35.1	13.5	700	1
7	66.1	11.3	700	1	17	51.2	9.1	700	0.2
8	84.5	11.6	700	0.2	18	52.8	8.6	700	1
9	66.1	11.3	700	1	19	50.2	8.7	700	1
10	83.1	14.7	700	1					

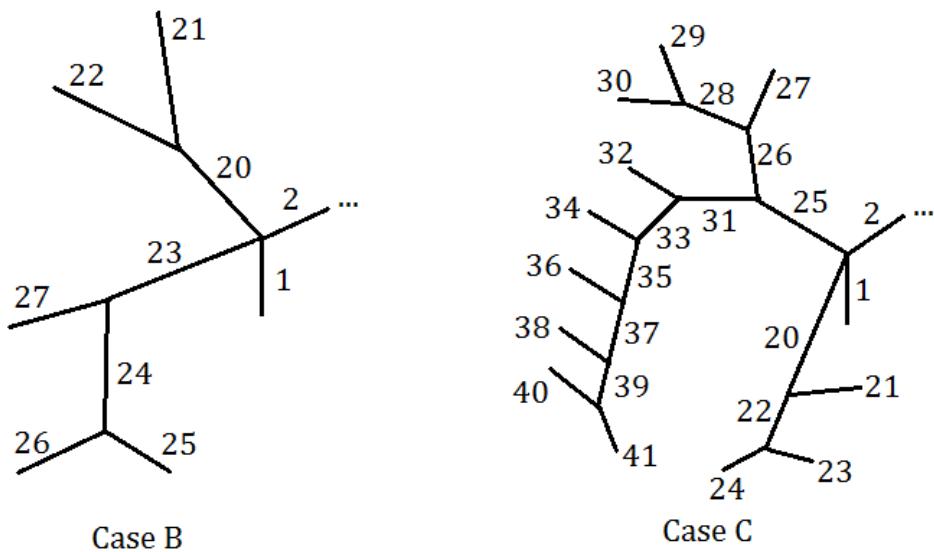


Рисунок С.2: Структура коронарных сосудов для сети В (20-22 – правая коронарная артерия и ее ветви, 23-27 – ЛКА и ее ветви) и сети С (20-24 – ПКА и ее ветви, 25-41 – ЛКА и ее ветви). Обе сети присоединяются к аорте сети большого круга кровообращения (сосуды 1-19 на рис. C.1).

Таблица С.2: Параметры сосудов сети А артерий коронарной области (рис. С.1). Сеть А построена с помощью анатомической базы данных [117]. k — номер сосуда; L_k , см — длина; d_k , см — диаметр; c_k , см/с — индекс пульсовой волны; R_k , кдин·с/см⁵ — сопротивление. Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в полтора раза, а параметр c_k уменьшен на 20 %.

Сеть А коронарных артерий									
k	l_k	d_k	c_k	R_k	k	l_k	d_k	c_k	R_k
20	1.74	3.46	1200	24	52	2.45	1.78	950	7.2
21	2.35	1.84	1200	72	53	0.65	0.57	950	7.2
22	0.38	0.52	1200	72	54	1.58	0.64	950	7.2
23	0.27	0.44	1200	72	55	2.04	3.04	950	7.2
24	2.05	1.95	1200	72	56	2.76	1.96	950	7.2
25	2.42	3.26	1200	72	57	3.3	0.89	950	7.2
26	0.81	2.53	1200	72	58	1.98	0.96	950	7.2
27	1.86	1.56	1200	72	59	1.32	2.31	950	7.2
28	0.75	0.53	1200	72	60	2.66	1.11	950	7.2
29	0.62	0.48	1200	72	61	3.67	1.78	950	7.2
30	2.95	1.59	1200	72	62	2.26	0.98	950	7.2
31	0.47	0.4	1200	72	63	1.94	1.05	950	7.2
32	0.76	0.24	1200	72	64	0.97	0.46	950	7.2
33	4.53	2.57	1200	72	65	1.84	0.49	950	7.2
34	1.84	1.97	1200	72	66	3.13	3.92	950	2.4
35	1.34	1.07	1200	72	67	4.97	2.91	950	7.2
36	2.34	1.52	1200	72	68	2.16	1.3	950	7.2
37	3.17	0.72	1200	72	69	4.05	1.84	950	7.2
38	1.05	0.54	1200	72	70	2.49	0.46	950	7.2
39	4.6	1.85	1200	72	71	1.97	0.79	950	7.2
40	3.37	1.41	1200	72	72	2.47	3.02	950	7.2
41	2.34	0.6	1200	72	73	2.45	1.78	950	7.2
42	1.88	0.67	1200	72	74	1.5	1.06	950	7.2
43	2.42	1.5	1200	72	75	1.11	1.03	950	7.2
44	3.14	0.78	1200	72	76	2.58	2.39	950	7.2
45	0.66	1.34	1200	72	77	1.34	1.07	950	7.2
46	1.47	0.6	1200	72	78	0.71	1.87	950	7.2
47	0.87	1.15	1200	72	79	2.1	1.02	950	7.2
48	2.75	0.6	1200	72	80	2.22	1.44	950	7.2
49	1.23	0.42	1200	72	81	1.23	0.42	950	7.2
50	2.61	4.96	950	2.4	82	0.71	1.87	950	7.2
51	1.83	4.14	950	2.4					

Таблица С.3: Параметры сосудов сетей В и С артерий коронарной области (рис. С.1). Обе сети построены на основе МРТ-снимков реальных пациентов. k — номер сосуда; L_k , см — длина; d_k , см — диаметр; c_k , см/с — индекс пульсовой волны; R_k , кдин·с/см⁵ — сопротивление. Венозная сеть имеет идентичную структуру, но диаметры вен увеличены в полутора раза, а параметр c_k уменьшен на 20 %.

Сеть В коронарных артерий									
k	l_k	d_k	c_k	R_k	k	l_k	d_k	c_k	R_k
20	1.21	2.67	1200	24	24	5.52	2.25	950	7.2
21	7.7	2.06	1200	72	25	0.86	0.81	950	7.2
22	3.76	1.63	1200	72	26	2.45	1.18	950	7.2
23	10.2	2.85	950	2.4	27	5.23	1.21	950	7.2

Сеть С коронарных артерий									
k	l_k	d_k	c_k	R_k	k	l_k	d_k	c_k	R_k
20	3.84	3.2	950	2.4	31	2.11	3.14	1200	72
21	3.25	1.28	950	7.2	32	2.18	1.17	1200	72
22	4.56	2.43	950	7.2	33	0.14	3.1	1200	72
23	4.99	1.32	950	7.2	34	1.72	1.3	1200	72
24	3.23	1.34	950	7.2	35	1.42	2.5	1200	72
25	1.46	2.47	1200	24	36	6.98	1.48	1200	72
26	0.48	3.66	1200	72	37	0.36	2.07	1200	72
27	3.76	1.35	1200	72	38	0.47	0.95	1200	72
28	1.66	2.79	1200	72	39	3.23	1.92	1200	72
29	7.22	1.36	1200	72	40	0.74	1.05	1200	72
30	7.81	1.77	1200	72	41	0.97	1.02	1200	72

Приложение D

Программный комплекс для проведения расчётов и отображения результатов

Для проведения расчётов и отображения входных и выходных данных реализован программный комплекс. Реализация описанных методов и моделей произведена на языке FORTRAN в виде ряда программных модулей. Схема работы программы приведена на рис. D.1. Входные данные представляют собой список рёбер и узлов сети сосудов и их характеристик, информацию о длительности расчёта, используемом численном методе и необходимости подключать дополнительные модели (авторегуляция, гравитация, УНКП и т.д.). Инициализация параметров расчётной задачи включает в себя считывание входных данных, построение сети сосудов и, если необходимо, предварительные расчёты. При расчёте внутренних точек рёбер используется выбранный численный метод для выполнения шага по времени во внутренних точках рёбер. Границные точки рассчитываются отдельно в соответствии с выбранной системой уравнений в точках ветвления. Затем происходит расчёт средних и максимальных величин и, при необходимости, учитываются изменения, связанные с работой авторегуляции. После этого производится расчёт временного шага, обеспечивающего устойчивость, и производится итерация по времени. При окончании расчётов производится преобразование результатов в формат, удобные для отображения: во время расчёта данные хранятся срезами по времени, после окончания расчётов они группируются по элементам сети. В рамках данной работы были реализованы модули, связанные с расчётами во внутренних точках и в точках ветвления, модуль преобразования данных в формат для отображения, а также

добавлен модуль, отвечающий за ауторегуляцию и расчёт средних и максимальных величин.

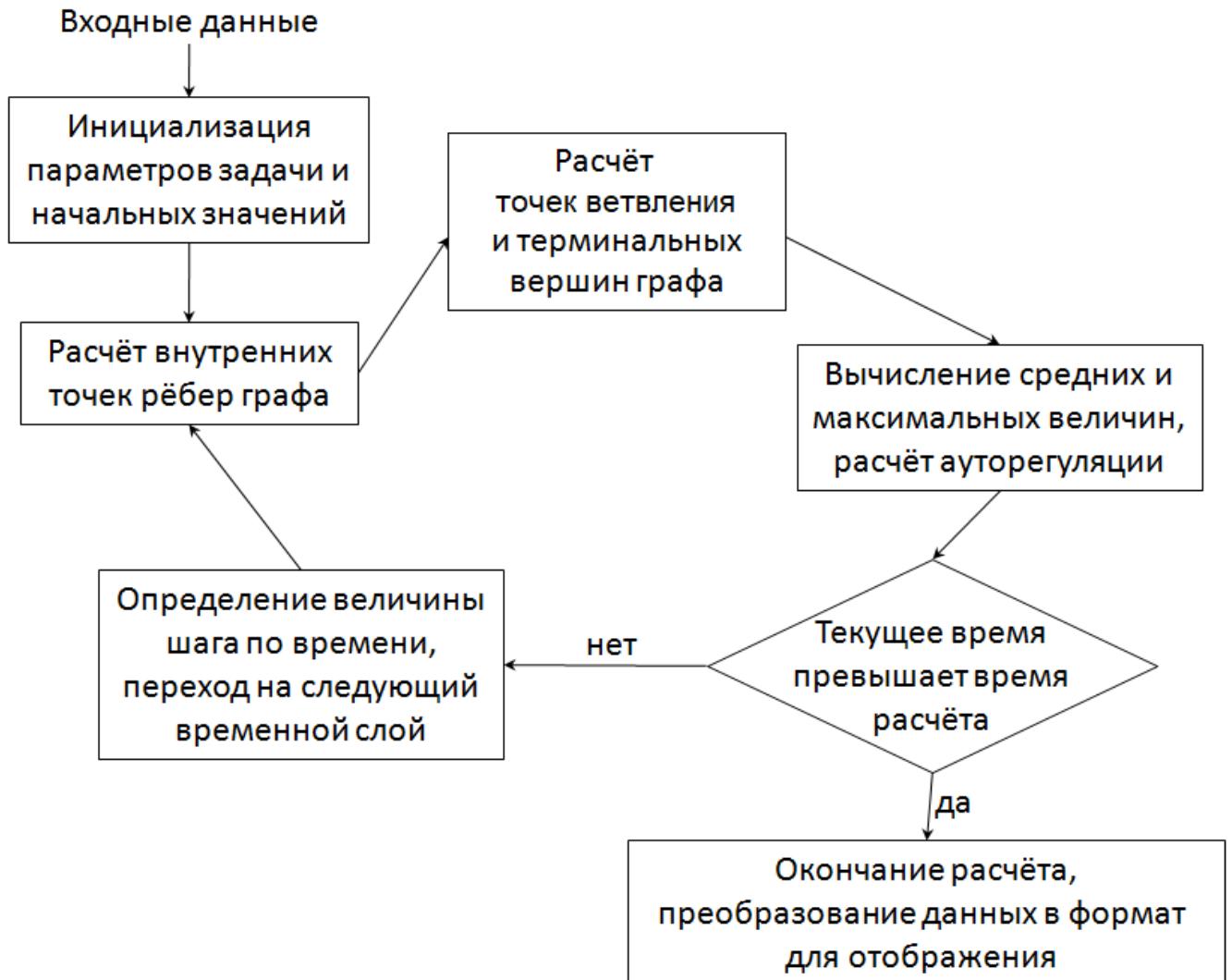


Рисунок D.1: Структура работы расчётной части программного комплекса. Каждый из прямоугольных элементов реализован виде одно или нескольких программных модулей.

Расчёт двадцати сердечных циклов (длительность цикла 1 с) коронарного кровотока на сетях сосудов, представленных на рис. C.2, занимает 6 минут 40 секунд для сети В и 8 минут 45 секунд для сети С. При этом минимальный шаг h сетки составляет 1 мм. Время расчётов обратно пропорционально h из-за условия Куранта и прямо пропорционально общему узлов в сети. Время расчёта решения системы уравнений в точках ветвлений пренебрежимо мало по сравнению со временем расчёта внутренних точек. Расчёты проводились на ПК с 8

Гбайт ОЗУ и на процессоре с тактовой частотой в 3.5 ГГц. Распараллеливания кода в рамках данной работы не проводилось.

Для отображения результатов расчётов в рамках данной работы написана программа на языке Java, позволяющая строить зависимости требуемых величин от времени и от пространственной координаты в любой точке сети сосудов (рис. D.2).

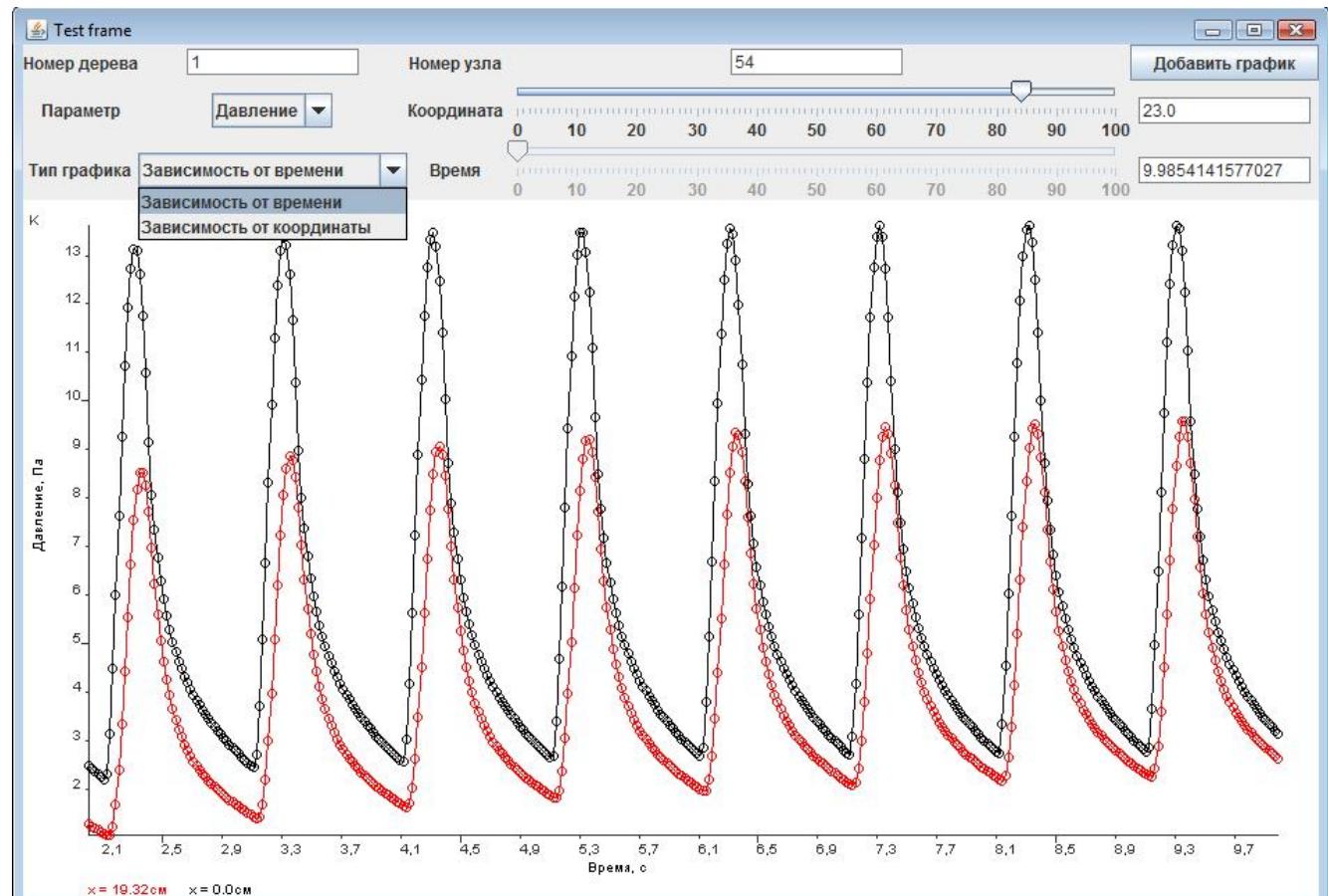


Рисунок D.2: Программа для отображения результатов расчётов.