

УДК: 519.8

Персонализация математических моделей в кардиологии: трудности и перспективы

Ю. В. Василевский^{1,2,3,a}, С. С. Симаков^{1,2,3,b}, Т. М. Гамилов^{1,2,3,c},
В. Ю. Саламатова^{1,d}, Т. К. Добросердова^{2,e}, Г. В. Копытов^{4,f},
О. Н. Богданов^{1,g}, А. А. Данилов^{1,2,h}, М. А. Дергачев^{1,i},
Д. Д. Добровольский^{1,j}, О. Н. Косухин^{1,k}, Е. В. Ларина^{1,l},
А. В. Мелешкина^{1,m}, Е. Ю. Мычка^{1,n}, В. Ю. Харин^{1,o},
К. В. Чеснокова^{1,p}, А. А. Шипилов^{1,q}

¹Сеченовский университет,

Россия, 119435, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 2-4

²ИВМ РАН,

Россия, 119333, Москва, ул. Губкина, д. 8

³Московский физико-технический институт,

Россия, 141701, Московская область, Долгопрудный, Институтский переулок, д. 9

⁴Балтийский федеральный университет,

Россия, 236041, Калининград, ул. Александра Невского, д. 14

E-mail: ^a yuri.vassilevski@gmail.com, ^b simakovss@ya.ru, ^c timaperm@yandex.ru, ^d salamatova@gmail.com,
^e dobroserdovatk@gmail.com, ^f gkopytov@yandex.ru, ^g bogdanov-on@yandex.ru, ^h a.a.danilov@gmail.com,
ⁱ ma.dergachev@physics.msu.ru, ^j kaktusdan@mail.ru, ^k kosuhin_oleg@mail.ru, ^l larinaelenav@gmail.com,
^m meleshkina-anna@mail.ru, ⁿ mychkaevg@mail.ru, ^o w.kharin@list.ru, ^p kchesnokova@gmail.com,
^q tabularasa86@yandex.ru

Получено 21.12.2021, после доработки — 01.03.2022.

Принято к публикации 03.03.2022.

Большинство биомеханических задач, представляющих интерес для клиницистов, могут быть решены только с помощью персонализированных математических моделей. Такие модели позволяют формализовать и связать ключевые патофизиологические процессы, на основе клинически доступных данных оценить неизмеряемые параметры, важные для диагностики заболеваний, спрогнозировать результат терапевтического или хирургического вмешательства. Использование моделей в клинической практике накладывает дополнительные ограничения: практикующие врачи требуют валидации модели на клинических случаях, быстроту и автоматизированность всей расчетной технологической цепочки от обработки входных данных до получения результата. Ограничения на время расчета, определяемые временем принятия врачебного решения (порядка нескольких минут), приводят к необходимости использования методов редукции, корректно описывающих исследуемые процессы в рамках численных моделей пониженной размерности или в рамках методов машинного обучения.

Персонализация моделей требует пациентоориентированной оценки параметров модели и создания персонализированной геометрии расчетной области и построения расчетной сетки. Параметры модели оцениваются прямыми измерениями, либо методами решения обратных

задач, либо методами машинного обучения. Требование персонализации моделей накладывает серьезные ограничения на количество настраиваемых параметров модели, которые могут быть измерены в стандартных клинических условиях. Помимо параметров, модели включают краевые условия, которые также должны учитывать особенности пациента. Методы задания персонализированных краевых условий существенно зависят от решаемой клинической задачи, зоны ее интереса и доступных клинических данных. Построение персонализированной области посредством сегментации медицинских изображений и построение расчетной сетки, как правило, занимают значительную долю времени при разработке персонализированной вычислительной модели, так как часто выполняются в ручном или полуавтоматическом режиме. Разработка автоматизированных методов постановки персонализированных краевых условий и сегментации медицинских изображений с последующим построением расчетной сетки является залогом широкого использования математического моделирования в клинической практике.

Цель настоящей работы — обзор и анализ наших решений по персонализации математических моделей в рамках трех задач клинической кардиологии: виртуальной оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий, оценки изменений системного кровотока после гемодинамической коррекции сложных пороков сердца, расчета характеристик коаптации реконструированного аортального клапана.

Ключевые слова: вычислительная биомеханика, персонализированная модель

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 21-71-30023.

© 2022 Юрий Викторович Василевский, Сергей Сергеевич Симаков, Тимур Мударисович Гамилов, Виктория Юрьевна Саламатова, Татьяна Константиновна Добросердова, Герман Васильевич Копытов, Олег Николаевич Богданов, Александр Анатольевич Данилов, Максим Алексеевич Дергачев, Данила Дмитриевич Добровольский, Олег Николаевич Косухин, Елена Владимировна Ларина, Анна Владимировна Мелешкина, Евгений Юрьевич Мычка, Василий Юрьевич Харин, Ксения Васильевна Чеснокова, Анатолий Анатольевич Шипилов

Статья доступна по лицензии Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.
Чтобы получить текст лицензии, посетите веб-сайт <http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/> или отправьте письмо в Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

UDC: 519.8

Personalization of mathematical models in cardiology: obstacles and perspectives

**Yu. V. Vassilevski^{1,2,3,a}, S. S. Simakov^{1,2,3,b}, T. M. Gamilov^{1,2,3,c},
V. Yu. Salamatova^{1,d}, T. K. Dobroserdova^{2,e}, G. V. Kopytov^{4,f},
O. N. Bogdanov^{1,g}, A. A. Danilov^{1,2,h}, M. A. Dergachev^{1,i},
D. D. Dobrovolskii^{1,j}, O. N. Kosukhin^{1,k}, E. V. Larina^{1,l}, A. V. Meleshkina^{1,m},
E. Yu. Mychka^{1,n}, V. Yu. Kharin^{1,o}, K. V. Chesnokova^{1,p}, A. A. Shipilov^{1,q}**

¹Sechenov University,
2-4 B. Pirogovskaya st., Moscow, 119435, Russia

²INM RAS,
8 Gubkin st., Moscow, 119333, Russia

³Moscow Institute of Physics and Technology (National Research University),

9 Institutskiy per., Dolgoprudny, Moscow Region, 141701, Russia

⁴Baltic Federal University,
14 Alexander Nevsky st., Kaliningrad, 236041, Russia

E-mail: ^a yuri.vassilevski@gmail.com, ^b simakovss@ya.ru, ^c timaperm@yandex.ru, ^d salamatova@gmail.com,
^e dobroserdovatk@gmail.com, ^f gkopytov@yandex.ru, ^g bogdanov-on@yandex.ru, ^h a.a.danilov@gmail.com,
ⁱ ma.dergachev@physics.msu.ru, ^j kaktusdan@mail.ru, ^k kosuhin_oleg@mail.ru, ^l larinaelenav@gmail.com,
^m meleshkina-anna@mail.ru, ⁿ mychkaevg@mail.ru, ^o w.kharin@list.ru, ^p kchesnokova@gmail.com,
^q tabularasa86@yandex.ru

Received 21.12.2021, after completion – 01.03.2022.

Accepted for publication 03.03.2022.

Most biomechanical tasks of interest to clinicians can be solved only using personalized mathematical models. Such models allow to formalize and relate key pathophysiological processes, basing on clinically available data evaluate non-measurable parameters that are important for the diagnosis of diseases, predict the result of a therapeutic or surgical intervention. The use of models in clinical practice imposes additional restrictions: clinicians require model validation on clinical cases, the speed and automation of the entire calculated technological chain, from processing input data to obtaining a result. Limitations on the simulation time, determined by the time of making a medical decision (of the order of several minutes), imply the use of reduction methods that correctly describe the processes under study within the framework of reduced models or machine learning tools.

Personalization of models requires patient-oriented parameters, personalized geometry of a computational domain and generation of a computational mesh. Model parameters are estimated by direct measurements, or methods of solving inverse problems, or methods of machine learning. The requirement of personalization imposes severe restrictions on the number of fitted parameters that can be measured under standard clinical conditions. In addition to parameters, the model operates with boundary conditions that must take into account the patient's characteristics. Methods for setting personalized boundary conditions significantly depend on the clinical setting of the problem and

clinical data. Building a personalized computational domain through segmentation of medical images and generation of the computational grid, as a rule, takes a lot of time and effort due to manual or semi-automatic operations. Development of automated methods for setting personalized boundary conditions and segmentation of medical images with the subsequent construction of a computational grid is the key to the widespread use of mathematical modeling in clinical practice.

The aim of this work is to review our solutions for personalization of mathematical models within the framework of three tasks of clinical cardiology: virtual assessment of hemodynamic significance of coronary artery stenosis, calculation of global blood flow after hemodynamic correction of complex heart defects, calculating characteristics of coaptation of reconstructed aortic valve.

Keywords: computational biomechanics, personalized model

Citation: *Computer Research and Modeling*, 2022, vol. 14, no. 4, pp. 911–930 (Russian).

This work was supported by RSF grant 21-71-30023.

© 2022 Yuri V. Vassilevski, Sergey S. Simakov, Timur M. Gamilov, Victoria Yu. Salamatova, Tatiana K. Dobroserdova, German V. Kopytov, Oleg N. Bogdanov, Alexander A. Danilov, Maxim A. Dergachev, Danila D. Dobrovolskii, Oleg N. Kosukhin, Elena V. Larina, Anna V. Meleshkina, Eugene Yu. Mychka, Vasily Yu. Kharin, Ksenia V. Chesnokova, Anatoly Shipilov

This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NoDerivs 3.0 Unported License.

To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.

Введение

Математическое моделирование в физиологии и медицине является активно развивающимся и перспективным направлением научных исследований. Широкое и успешное применение в этой области нашли разработанные ранее методы моделирования процессов механики сплошных сред, включающие течения жидкостей, газов, деформации твердых тел. Академиком О. М. Белоцерковским и его учениками и последователями, академиком А. С. Холодовым, чл.-корр. РАН И. Б. Петровым, профессором А. И. Лобановым и др., были разработаны модели волновых процессов в теле человека, включая последствия черепно-мозговой травмы, операции по удалению катаракты, модели сетевого кровотока, транспорта веществ, тромбообразования. Результаты моделирования нашли отражение во многих публикациях и сборниках трудов, в том числе в [Белоцерковский, Холодов, 2001; Белоцерковский, 2005; Белоцерковский, Холодов, 2008].

В настоящее время актуальной является разработка методов персонализированного математического моделирования, учитывающего особенности конкретного пациента. Персонализированные модели позволяют формализовать и связать ключевые патофизиологические процессы, на основе клинически доступных данных оценить неизмеряемые параметры, важные для диагностики заболеваний, спрогнозировать результат терапевтического или хирургического вмешательства. Эффективность построенной модели зависит от корректности уравнений, используемых для описания патофизиологических процессов, персонализированного задания расчетной области и физически корректных краевых условий, адекватности используемых расчетных сеток и численных методов. Важным этапом построения модели является ее верификация на известных тестовых задачах. Помимо эффективности моделей, их использование в клинической практике накладывает дополнительные ограничения: практикующие врачи требуют валидации модели на клинических случаях, быстроту и автоматизированность всей расчетной технологической цепочки от обработки входных данных до получения результата. Ограничения на время расчета (порядка нескольких минут в клинической практике) приводят к необходимости использования методов редукции, корректно описывающих исследуемые процессы в рамках численных моделей пониженной размерности или в рамках методов машинного обучения.

Персонализация моделей требует пациентоориентированной оценки параметров модели и создания персонализированной геометрии расчетной области. Параметры модели оцениваются прямыми измерениями, либо методами решения обратных задач, либо методами машинного обучения. Точность оценки параметров диктуется степенью чувствительности результата к вариации параметров. Параметры с высокой чувствительностью должны быть максимально персонализированными. Параметры со средней чувствительностью могут быть определены на основе принадлежности пациента какой-то категории (определяемой, например, полом, возрастом, образом жизни), для которой известны средние значения параметра. Параметры с низкой чувствительностью могут быть взяты средними для всей популяции. Количество параметров с высокой чувствительностью в прикладных моделях должно быть минимальным, поскольку клиническое определение возможно лишь для их узкого набора. Таким образом, в прикладных задачах моделирования в медицине требование персонализации моделей накладывает серьезные ограничения на количество задаваемых пользователем параметров модели, которые могут быть измерены в стандартных клинических условиях, а получение результата должно быть обеспечено в кратчайшие сроки, определяемые временем принятия врачебного решения в рамках той или иной процедуры.

Помимо параметров, модель оперирует краевыми условиями, которые должны учитывать особенности пациента. Методы задания персонализированных краевых условий существенно зависят от клинической постановки задачи и клинических данных. Геометрия воссоздается автоматически или полуавтоматически в рамках технологической цепочки, первым звеном которой

является сегментация трехмерных медицинских изображений, или разметка ячеек воксельной решетки согласно принадлежности различным тканям и органам. На современном уровне персонализированных расчетов построение персонализированной геометрии интересующей системы человеческого организма занимает львиную долю времени решения задачи, так как это часто делается в ручном режиме. Разработка методов постановки персонализированных краевых условий и алгоритмов автоматической сегментации медицинских изображений имеет большую научную значимость и актуальность для широкого круга биомедицинских задач.

Решение вышеперечисленных проблем достаточно полно отражено в литературе, см., например, монографии [Vassilevski et al., 2020; Quarteroni et al., 2019] и ссылки в них, спецвыпуски журналов [Volpert, 2020; Volpert, Vassilevski, 2021], труды серий конференций «Virtual Physiological Human», «Computational Methods in Biomedical Engineering», «Математические модели и численные методы в биологии и медицине».

В этой статье мы кратко опишем математические модели и наши решения по их персонализации в рамках нескольких кардиологических задач: в последующих разделах мы обсудим персонализацию модели коронарного кровотока, персонализацию модели перестройки глобального кровотока после гемодинамической коррекции сложных пороков сердца, персонализацию модели закрытия аортального клапана. Более подробно об этих моделях можно узнать в работах [Vassilevski et al., 2020; Dobroserdova et al., 2021; Liogky, Karavaikin, Salamatova, 2021].

Модель коронарного кровотока

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) может быть вызвана стенозами (сужениями) коронарных артерий, которые лечатся путем хирургического вмешательства (стентирование или шунтирование). Степень влияния стеноза на коронарный кровоток оценивается в клинике с помощью ряда гемодинамических индексов, измеряемых инвазивно [Копылов и др., 2015]: FFR (отношение давлений после и до стеноза при вазодилатации), CFR (отношение потоков до и после стеноза при медикаментозной вазодилатации), iFR (отношение давлений до и после стеноза в диастолу без медикаментозной вазодилатации). Врач принимает решение о стратегии лечения ИБС, опираясь на значения гемодинамических индексов. Достоинства и недостатки различных гемодинамических индексов обсуждены в [Liang et al., 2019; Nithiarasu et al., 2019; Liang et al., 2020]. В последние десятилетия ведется активная разработка вычислительных технологий для виртуальной оценки гемодинамических индексов с использованием методов обработки медицинских изображений и математического моделирования, что позволит проводить диагностику неинвазивно.

Подробные обзоры современных математических и численных методов моделирования кровотока в коронарных артериях представлены в работах [Vassilevski et al., 2020; Simakov, 2020; Quarteroni et al., 2019; El Khatib et al., 2019; Simakov, 2018; Bessonov et al., 2016] и др. Спектр таких моделей очень широк: от вычислительно затратных подходов, основанных на решении трехмерных уравнений Навье–Стокса в областях с твердыми стенками или подвижными стенками (FSI) до редуцированных (квазиодномерных) моделей для расчета FFR [Carson et al., 2019]. Всё чаще используются методы машинного обучения для оценки FFR по КТ-изображениям [Carson et al., 2019] или подбора параметров модели гемодинамики [Charlton et al., 2019].

В основу персонализированной модели кровотока в коронарном русле пациента, используемой в данной работе, положена одномерная модель гемодинамики в магистральных коронарных сосудах, объединенная с осредненной моделью кровотока в мелких кровеносных сосудах и в микроциркуляторном русле; здесь и далее в разделе см. ссылки на первоисточники и детали моделей и их реализаций в [Vassilevski et al., 2020]. Математическая модель представляет собой систему нелинейных уравнений в частных производных гиперболического типа, обыкновенных

дифференциальных уравнений и алгебраических уравнений. Уравнения гиперболического типа описывают динамику кровотока в каждом сегменте сосудистого русла. Обыкновенные дифференциальные уравнения могут описывать компартментные модели точечных объектов, представляющих, например, участки микрососудистого русла, камеры сердца, створки сердечных клапанов и т. д. Алгебраические уравнения задают фундаментальный закон сохранения массы и падение давления согласно закону Пуазейля при течении в бифуркации сосудов (возможно альтернативное условие непрерывности давления либо компартментное моделирование области соединения сосудов [Simakov, 2021]), а также функциональную зависимость трансмурального (черезстеночного) давления от площади сечения сосуда с коэффициентом, равным квадрату скорости пульсовой волны, характеризующей жесткость стенок сосуда. Нестационарная дифференциально-алгебраическая система решается приближенно методом дробных шагов, на каждом из которых применяются сеточно-характеристический монотонный метод первого порядка [Магомедов, Холодов, 2017] и A - и L -устойчивый метод Рунге–Кутты третьего порядка [Холодов, Лобанов, Евдокимов, 1985; Butcher, Sehnalová, 2013]. Модель может быть адаптирована для воспроизведения физиологических условий в коронарном сосудистом русле и может учитывать ауторегуляторные механизмы и периодическое сжимающее действие миокарда на мелкие кровеносные сосуды, находящиеся в нем.

Индивидуализированная одномерная структура сети магистральных коронарных сосудов создается алгоритмами сегментации и последующей обработки медицинских КТ-изображений пациента [Danilov et al., 2016; Vassilevski et al., 2020]. При хорошем заполнении артерий контрастом и отсутствии контрастирования вен эти алгоритмы работают в автоматическом режиме, создавая расчетную область и обеспечивая данные для учета в модели стенозов. Результат работы таких алгоритмов показан на рис. 1.

Отметим, что пространственная структура коронарных вен не может быть восстановлена таким же образом, поэтому вены заменяются компартментной моделью Виндкесселя или предполагается, что их структура повторяет структуру коронарных артерий. Оба приближения являются допустимыми, поскольку основная роль коронарных вен в данной модели состоит в обеспечении физиологически корректной артериовенозной разницы давлений, используемой в постановке граничных условий в терминальных точках артериальной сети.

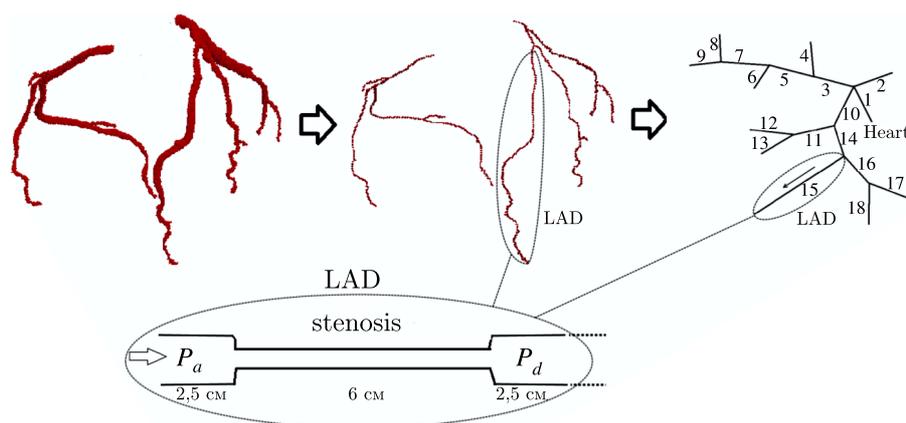


Рис. 1. Этапы построения расчетной области (сегментация, скелетонизация, граф сосудистой сети) и учет стеноза в левой передней нисходящей артерии

Граничные условия на входе в сеть (сердечный выброс) и функциональные параметры модели сосудистой сети (скорость пульсовой волны, гидродинамическое сопротивление терминального микрососудистого русла) определяются при выполнении нескольких шагов. На первом

шаге определяется временная функция сердечного выброса, которая может быть индивидуализирована за счет определения относительной длительности систолы и пикового значения кривой сердечного выброса на основе широко доступных измерений частоты сердечных сокращений (ЧСС) и минутного сердечного выброса. Наличие таких данных позволяет произвести перенормировку типичного временного профиля сердечного выброса [Gamilov et al., 2020]. Типичная временная зависимость потока крови из левого желудочка в аорту показана на рис. 2.

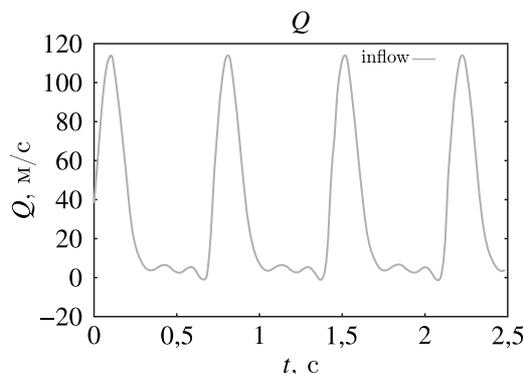


Рис. 2. Входящий поток в аорте

На втором шаге определяются терминальные сопротивления. Ранее было предложено определять сопротивления на основе средних физиологически корректных значений. С этой целью производится минимизация отклонений измеренной с помощью ультразвуковой доплерографии (УЗДГ) и рассчитанной с помощью сетевой модели линейной скорости в контрольных точках сосудов путем вариации значений сопротивлений в пределах 20% от исходно заданного значения. Данный подход позволяет достичь максимального отклонения скорости в пределах 6–10%. Недостатком метода является необходимость многократного запуска расчетов с помощью сетевой модели, однако метод хорошо себя зарекомендовал при персонализированном моделировании кровотока в церебральном отделе [Burenchev et al., 2017].

Ограниченная применимость данного подхода для сосудов коронарной сети связана с невозможностью использования УЗДГ для определения скоростей в коронарных сосудах, поэтому недавно был предложен другой подход к оценке терминальных сопротивлений на основе среднего гидродинамического сопротивления аорты R_a , суммарного сопротивления всех коронарных сосудов R_{cor} и данных о структуре сосудистой сети [Simakov et al., 2021a]. Параметр R_a обеспечивает разницу давлений $\Delta P = P_{ave} - p_{veins}$, где $p_{veins} = 8$ мм рт. ст. — венозное давление, P_{ave} — среднее артериальное давление, измеряемое у пациента. В этом подходе предполагается, что минутный коронарный кровоток составляет 5% от минутного сердечного выброса, тогда

$$R_a = \frac{\Delta P}{(1 - \beta) \cdot Q_{cor}}, \quad R_{cor} = \frac{\Delta P}{\beta Q_{cor}}, \quad (1)$$

где $\beta = 0,05$, R_{cor} — суммарное сопротивление коронарных сосудов, Q_{cor} — средний коронарный кровоток. Сопротивление R_k для каждой терминальной коронарной артерии предлагается оценивать в соответствии с законом Мюррея со степенью $p = 2,27$ [van der Giessen et al., 2011]. Пусть родительская ветвь делится на N дочерних ветвей с диаметрами d_i , $i = 1, 2, \dots, N$. Ветвь-родитель диаметром d снабжает кровью область миокарда с сопротивлением R . Каждая дочерняя ветвь с номером i и диаметром d_i снабжает кровью подобласть с сопротивлением R_i . Тогда величину R_i можно оценить как

$$R_i = R_1 \left(\frac{d_1}{d_i} \right)^p, \quad R_1 = R \sum_{i=1}^N \left(\frac{d_i}{d_1} \right)^p, \quad i = 1, 2, \dots, N. \quad (2)$$

Алгоритм, задаваемый соотношениями (2), применяется последовательно ко всем поколениям дерева коронарных артерий.

Еще один широко распространенный метод определения терминальных сопротивлений основан на распределении коронарного сопротивления R_{cor} напрямую между терминальными ветвями коронарных артерий, игнорируя диаметры промежуточных артерий. Обычно этот алгоритм модифицируют для учета коронарного доминирования [Carson et al., 2019] или сопротивления крупных артерий [Bulant et al., 2017]. Упомянутый выше рекурсивный алгоритм (1), (2) позволяет автоматически определять тип коронарного доминирования. Также он позволяет снизить погрешность вычисления фракционированного резерва кровотока с 6% до 1% по сравнению с широко распространенным методом при ухудшении качества входных данных о структуре коронарного русла [Simakov et al., 2021a].

На третьем шаге производится уточнение значений эластичности стенок сосудов. Приемлемое начальное приближение значений скорости пульсовой волны может быть получено из следующих соображений. Известны средние физиологические значения скоростей пульсовых волн c_0 на разных участках артериального русла. Индивидуальная корректировка значения c_0 основана на следующей зависимости от возраста пациента y :

$$c_0(y) = \begin{cases} c_a, & y < y_a, \\ c_a + (y - y_a) \frac{c_b - c_a}{y_b - y_a}, & y_a \leq y \leq y_b, \\ y_b, & y > y_b, \end{cases}$$

где $y_a = 20$ лет, $y_b = 80$ лет, c_a — средняя физиологическая скорость на участке артериального русла. Информация о стиле жизни и наличии системных хронических заболеваний позволяет сделать дополнительную корректировку за счет умножения ранее полученного значения на корректирующий множитель. Корректирующий множитель получается перемножением коэффициентов α_{hyper} , α_{smoke} , α_{sport} [Vassilevski et al., 2020]. Множитель α_{hyper} зависит от среднего систолического давления пациента p_{syst} и, таким образом, от наличия у него гипертонии:

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

где $p_{norm} = 120$ мм рт. ст. Множитель α_{smoke} зависит от интенсивности употребления табака. Например, известно [Mahmud, Feely, 2003], что у умеренных курильщиков (менее 10 сигарет в день, курение менее 10 лет) $\alpha_{smoke} = 1,2$, а у заядлых курильщиков (более 20 сигарет в день, курение более 10 лет) $\alpha_{smoke} = 1,5$. Множитель α_{sport} для спортсменов — $\alpha_{sport} = 1$, для стаеров — $\alpha_{sport} = 0,6$, для тяжелоатлетов — $\alpha_{sport} = 1,5$, для пловцов — $\alpha_{sport} = 0,9$.

По аналогии с описанным выше алгоритмом определения терминальных сопротивлений вариация полученного после всех корректировок значения c_0 в пределах 15% позволяет получить отклонение измеренных с помощью УЗДГ и вычисленных с помощью сетевой модели скоростей в контрольных точках, не превышающее 4–7%. Как было уже отмечено, метод вариации параметра не может быть использован из-за невозможности измерения скоростей в контрольных точках для коронарных сосудов.

Персонализация модели коронарного кровотока за счет идентификации ее функциональных параметров (скорость пульсовой волны и сопротивление терминального микрососудистого русла) проводится также методами оптимизации и машинного обучения [Gamilov, Alastruey, Simakov, 2020]. Оценка скорости пульсовой волны в аорте может быть выполнена с использованием четырехслойной нейронной сети, обученной на синтетической базе данных пульсовых волн [Charlton et al., 2019]. База данных сформирована по данным 4374 моделей гемодинамики,

откалиброванных для пациентов определенной возрастной группы. Нейронная сеть использует в качестве входных параметров возраст пациента, ЧСС, ударный объем, систолическое, диастолическое и среднее давления в левой плечевой артерии. При тестировании сети на данных ста двадцати пациентов УКБ № 1 при Первом МГМУ им. И. М. Сеченова среднее отклонение вычисленных значений плечево-лодыжечной скорости пульсовой волны от измеренных составило 15 %.

Используемые в технологии виртуальной оценки гемодинамического индекса стеноза коронарной артерии FFR выбор начального приближения и процедура идентификации скорости пульсовой волны обеспечивают достаточную точность, поскольку чувствительность индекса FFR к жесткости стенки не является очень высокой: изменения скорости на 50 % приводят к изменениям индекса FFR порядка 5 % [Vassilevski et al., 2020; Gognieva et al., 2021]. Этот замечательный факт позволяет персонализировать параметры жесткости коронарных сосудов на основе отнесения пациента к той или иной категории. Учет характеристик стеноза при виртуальной оценке его гемодинамической значимости обеспечивается за счет вставки в модель виртуального сосуда меньшего сечения (см. рис. 1). Длина и диаметр виртуального сосуда определяются геометрией стеноза и устанавливаются врачом на основе данных коронарной ангиографии.

Постановка персонализированных граничных условий в терминальных артериях гемодинамической модели является важной проблемой персонализации модели коронарного кровотока, поскольку из данных компьютерной ангиографии нельзя получить информацию о сопротивлении участка микрососудистого русла. Пространственное распределение концентрации контраста в микроциркуляторном русле миокарда, полученного с помощью перфузионной компьютерной томографии (ПКТ), позволяет повысить уровень персонализации модели и дать значения сопротивления участка микрососудистого русла напрямую или менее опосредованно [Simakov et al., 2021a; Simakov et al., 2021b]. Для этого необходимо совместить медицинские изображения разной модальности, что требует разработки новых методов обработки изображений и конструирования моделей коронарного кровотока.

Отметим, что виртуальные оценки гемодинамических индексов обладают общими недостатками: при выраженном кальцинозе сосудов они неинформативны; предполагают нормальное функционирование микроциркуляторного русла, поэтому недостоверно отражают степень нарушения перфузии миокарда у пациентов с инфарктом; недостоверно отражают степень значимости стенозов у пациентов с многососудистым поражением. Учет других типов КТ-исследования (например, перфузионной КТ) при дальнейшем развитии методов виртуальной оценки гемодинамических индексов является наиболее перспективным направлением исследований.

Модель глобального кровотока после гемодинамической коррекции сложных пороков сердца

Коррекция врожденных пороков сердца проводится хирургическим путем в несколько этапов, последним из которых является операция Фонтена. Результатом этой операции является выключение правой части сердца из кровотока: нижняя и верхняя полые вены (НПВ и ВПВ) напрямую соединяются с правой и левой легочными артериями (ПЛА и ЛЛА). Такое соединение сосудов называется полным кавапульмональным соединением (ПКПС), а полученная система кровообращения — кровообращением Фонтена. Наиболее популярной и безопасной методикой формирования ПКПС считается создание двунаправленного кавапульмонального анастомоза в модификации экстракардиального кондуита. Несмотря на всеобщее признание эффективности данного паллиативного лечения, у некоторых пациентов развиваются осложнения, в том числе в отдаленном периоде. Было показано [Marino et al., 2017], что отклонение параметров послеоперационных потоков крови от оптимальных существенно ухудшает качество жизни пациента.

Причинами осложнений считаются нарушения кровотока: как правило, пациенты с кровообращением Фонтена имеют повышенное центральное венозное давление, высокое легочное сопротивление, меньшее заполнение левого предсердия. Особенности созданной геометрии ПКПС являются причинами большинства возможных нарушений кровотока, поэтому предоперационный персонализированный расчет кровообращения Фонтена формирует основу для операции с благоприятным исходом.

На сегодняшний день для оптимизации ПКПС разработаны локальные трехмерные модели течения крови, основанные на уравнениях Навье–Стокса [Trusty et al., 2018; Zelicourt et al., 2016]. Сосудистая геометрия до операции строится на основе доступных КТ- или МРТ-данных пациента. Результаты исследования 4D FLOW МРТ, УЗИ сосудов, внутрисосудистого измерения давления датчиками и других исследований могут использоваться для постановки граничных условий и задания функциональных параметров модели. В моделях создаются и тестируются возможные послеоперационные конфигурации сосудов.

Фундаментальная проблема предсказательного моделирования заключается в существенном послеоперационном перераспределении кровотока на границах рассматриваемой области ПКПС, поэтому использование локальных моделей с граничными условиями на основе измеренных до операции скоростей не имеет смысла. Более того, локальные модели кровотока не могут учитывать сопутствующие патологии пациента, оценить послеоперационное центральное давление, проанализировать кровоток в печени (нарушение работы печени — частое осложнение после операции Фонтена), изменение гемодинамики при физических нагрузках, изменение гемодинамики в сердце. Пациентоориентированная модель глобального кровообращения может ответить на все эти вопросы, однако трехмерную версию такой модели создать не представляется возможным. Квазиодномерная (1D) модель глобального кровообращения отвечает на поставленные вопросы. Она может быть персонализирована методами, описанными в предыдущем разделе. Однако корректный учет ПКПС в 1D-модели невозможен без разработки специальных условий в точках соединения ВПВ, ПЛА, ЛЛА и кондуита. Поэтому в качестве основы для предсказательного моделирования операции Фонтена нами разработана двухмасштабная 1D–3D-модель кровообращения Фонтена, где область ПКПС считается трехмерной областью с неподвижными границами, а большой круг кровообращения представлен графом сосудистой сети [Dobroserdova et al., 2021]. Ниже мы кратко обсудим подход к персонализации такой модели.

До операции Фонтена пациенты проходят исследование 4D FLOW МРТ, в ходе которого визуализируется трехмерное поле кровотока в зоне ПКПС, а также определяется зависимость потока, скорости и площади поперечного сечения от времени в течение сердечного цикла в выбранных поперечных срезах сосудов. МРТ-исследования в области грудной клетки в данном случае позволяют получить необходимые индивидуальные данные для воспроизведения структур артериальной и венозной сетей. Поперечные сечения аорты, НПВ, ВПВ, ПЛА, ЛЛА и кондуита, в которых определяются потоки, скорости, площади как функции от времени, представлены на рис. 3.

Такие данные являются крайне привлекательными для персонализации математических моделей. Однако их прямое использование может оказаться некорректным: данные 4D FLOW МРТ существенно занижают площадь поперечного сечения кондуита и имеют высокий уровень шума, достигающего нескольких десятков процентов в зоне ПКПС. Измерения 4D FLOW МРТ нужно использовать с особой осторожностью при персонализации математических моделей: мы используем лишь временной профиль потока крови в аорте, подверженный минимальному шуму (10–15%), а также соотношения осредненных по времени потоков крови в ВПВ, НПВ, ЛЛА, ПЛА (осреднение по времени уменьшает зашумленность данных).

Наш опыт построения персонализированной модели кровообращения Фонтена [Dobroserdova et al., 2021] в настоящее время ограничен одним случаем с постоперационными



Рис. 3. Поперечные срезы аорты (слева) и ПКПС (справа), в которых проводился расчет данных 4D FLOW MPT. Для ПКПС сечение 1 находится в области соединения кондуита и НПВ, сечения 2, 3 — в кондуите, сечение 4 — в ВПВ, сечение 5 — в ЛПА, сечение 6 — в ПЛА

данными для 14-летнего пациента, для которого 4D FLOW MPT- и КТ-исследования были проведены через два года после операции.

Геометрия ПКПС может быть восстановлена в пакете SimVascular [Lan et al., 2018] как на основе снимков МРТ с контрастированием, так и на основе данных КТ-ангиографии. Уровень контраста для МРТ-сканирования должен быть подобран таким образом, чтобы легочные артерии и полые вены четко просматривались во фронтальном разрезе МРТ-изображений. При сегментации по данным КТ-ангиографии такой проблемы не возникает, использование таких данных предпочтительнее в силу лучшего пространственного разрешения изображения. Для построения области ПКПС для рассматриваемого пациента использовались имеющиеся данные КТ-исследования, результат сегментации и расчетная сетка представлены на рис. 4.

Индивидуальное построение структуры сосудистой сети большого круга кровообращения для каждого пациента невозможно, поскольку КТ/МРТ-исследования проводятся только в области грудной клетки. Для построения расчетной области для 1D-модели глобального кровотока была выбрана среднестатистическая артериальная сосудистая сеть здорового взрослого человека (рис. 4, а). Данная сосудистая сеть может быть адаптирована под конкретного пациента путем умножения длин и диаметров сосудов на поправочные коэффициенты. Поскольку в данной работе рассматривается построение модели для подростка в возрасте 14 лет, то предполагается, что все сосуды имеют ту же длину, что и в среднестатистической модели взрослого. Согласно данным 4D FLOW MPT, диаметр аорты пациента составлял 75% от среднестатистического диаметра аорты взрослого человека. В связи с этим значения диаметров всех артерий большого круга кровообращения в модели пациента определялись как произведение диаметра в среднестатистической модели взрослого человека на коэффициент 0,75. Структура венозной сети была выбрана симметричной артериальной сети, за исключением различий в структуре аорты и полых вен (рис. 4, б). Диаметры всех вен определялись как произведение диаметра симметричной артерии в модели пациента на коэффициент 1,25, что соответствует осредненным по времени данным для поперечных сечений и диаметров ВПВ и НПВ, рассчитанных программой 4D FLOW MPT. Для моделирования микрососудистого русла между стыкующимися терминальными артериями и венами были добавлены виртуальные сосуды с гидродинамическим сопротивлением, обеспечивающим артериовенозную разность давлений по закону Пуазейля. Принципы построения системы уравнений глобальной сетевой динамической 1D-модели течения крови описаны в предыдущем разделе.

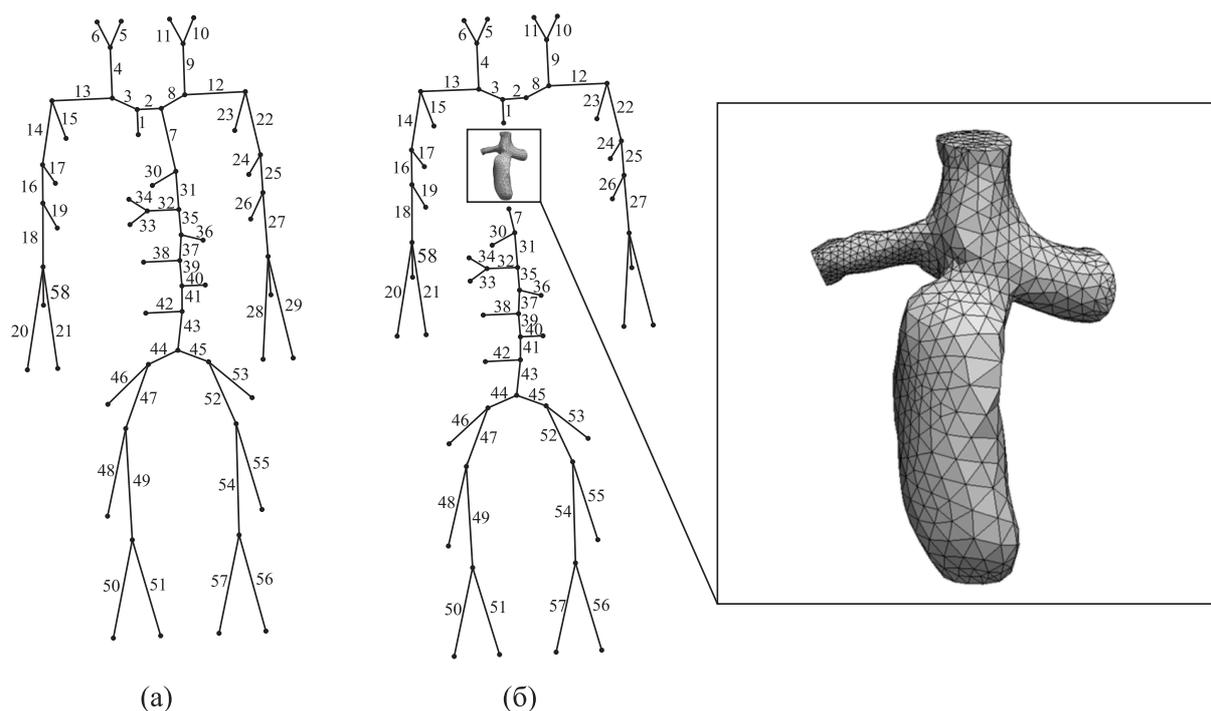


Рис. 4. Сосудистая 1D-сеть: а) артерии большого круга кровообращения; б) вены большого круга кровообращения

Для определения функциональных параметров модели необходимы дополнительные показатели гемодинамики конкретного пациента. Систолическое и диастолическое давления берутся равными 110 и 70 мм рт. ст. Центральное венозное давление предполагается близким к значению давления в правом предсердии здорового человека (5 мм рт. ст.).

Сопротивление участков микрососудистого русла влияет на среднее давление в артериях и перепад давления между артериями и венами. Оно подобрано таким образом, чтобы воспроизводить среднее манжеточное давление на руке (100 мм рт. ст.). Гидродинамические сопротивления в точках соединения сосудов определяют распределение давления внутри сосудистого дерева и подобраны так, чтобы получить референтное среднестатистическое давление в нескольких артериях [Vassilevski et al., 2020].

Скорость распространения пульсовой волны в нашем исследовании выбрана одинаковой для всех артерий (650 см/с обеспечивает референтную амплитуду давления в артерии на руке) и для всех вен (350 см/с обеспечивает корректную амплитуду колебания давления в венах). Терминальные виртуальные сосуды считаются более эластичными. Для них скорость пульсовой волны считалась равной 200 см/с.

Для корректного воспроизведения кровотока в области ПКПС важно обеспечить воспроизведение моделью потоков по нижней и верхней полым венам с высокой точностью. Для этого сопротивления участков микрососудистого русла в верхних конечностях были умножены на коэффициент $\alpha_{up} = 1,125$, а в нижних конечностях — на коэффициент $\alpha_{low} = 0,875$. Такая нормировка обеспечивает распределение потока крови из аорты между верхними и нижними конечностями, соответствующее данным 4D FLOW MPT пациента.

Представленная стратегия персонализации гемодинамической модели не позволяет с высокой точностью воспроизвести гемодинамику пациента во всем организме. Однако она просто реализуема на практике, воспроизводит необходимые параметры и паттерны кровотока и в итоге позволяет достичь хорошего количественного совпадения рассчитанных и измеренных гемоди-

намических характеристик в зоне интереса (в сосудах, подверженных хирургическому вмешательству, и в соседних с ними).

Для постановки граничных условий на выходе из трехмерной области ПКПС (ПЛА и ЛЛА) мы используем условие Пуазейля, задающее поток пропорциональным перепаду давления между ПКПС (в диапазоне 10–15 мм рт. ст.) и легочным микрососудистым руслом (7 мм рт. ст.). Коэффициенты гидродинамического сопротивления подбираются последовательными приближениями [Dobroserdova et al., 2021] таким образом, чтобы распределение потоков между ПЛА и ЛЛА, полученного из исследования 4D FLOW MPT (в рассматриваемом случае в ЛЛА — 47 %, в ПЛА — 53 %) соответствовало вычисленному.

В качестве граничного условия на входе в аорту используется временной профиль потока в сечении 4 аорты (см. рис. 3, слева), взятый из данных 4D FLOW MPT. Исходный профиль отнормирован на коэффициент, равный отношению суммы измеренных осредненных по времени потоков в нижней и верхней полых венах и потока в сечении 4 аорты. Это позволило обеспечить равенство втекающего и суммарного вытекающего из системы объема крови. Итоговый профиль потока, задаваемого в качестве граничного условия на входе в аорту, представлен на рис. 2.

Построенная модель количественно воспроизводит осредненные по времени потоки крови на границах области ПКПС, линии тока крови внутри области ПКПС, измеренное внутрисосудистым датчиком давление. Кроме того, модель позволяет оценивать системные гемодинамические характеристики, в том числе центральное венозное давление, разницу давлений между печеночными артериями и венами, а также перераспределение кровотока у пациентов при физических нагрузках [Dobroserdova et al., 2021].

Двухмасштабная 1D–3D-модель кровотока, включающая большой круг кровообращения и ПКПС, требует постановки граничных условий на входе в аорту и выходах из легочных артерий. Добавление легочного круга кровообращения и модели левой части сердца делает разработанную модель замкнутой, снизит требования к количеству и качеству персонифицированных данных, избавит от необходимости итерационного подбора гидродинамического сопротивления легочного микрососудистого русла.

Степень персонализации граничных условий модели может быть увеличена при наличии измерений давления внутрисосудистым датчиком в области ПКПС, УЗДГ-исследований и т. п. Несмотря на всю привлекательность, данные 4D FLOW MPT должны использоваться с осторожностью для настройки математической модели, поскольку подвержены зашумлению. В нашем случае для построения модели использовались только осредненные по времени данные и временной профиль потока в аорте, имеющий приемлемый шум 15 %.

Перспективным направлением исследований видится замена двухмасштабной 1D–3D-модели на редуцированную 1D-модель гемодинамики, в которой будут учтены трехмерные характеристики кровотока на границах ПКПС, углы и расстояния стыковки, диаметры ВПВ, ПЛА, ЛЛА, кондуита.

Другим перспективным направлением является оптимизация геометрии ПКПС, направленная на минимизацию гидродинамических сопротивлений легких и ПКПС, минимизацию диссипации энергии в ПКПС, сбалансированное распределение потоков крови между правым и левым легкими, исключение областей с повышенным или пониженным напряжением на сосудистую стенку. Вышеперечисленные критерии могут приводить к разным оптимальным геометриям, поэтому окончательное решение о выборе тактики лечения должны принимать врачи с учетом анамнеза пациента [Trusty et al., 2018].

Модель закрытия реконструированного аортального клапана

Для пациентов со значительным аортальным стенозом или регургитацией аортального клапана перспективной является реконструкция сердечного клапана из тканей самого пациен-

та. Непосредственно во время операции вырезается часть перикарда пациента (аутоперикарда) необходимого размера, который химически обрабатывается и из которого «выкраиваются» и «вшиваются» в положение аортального клапана новые створки для клапана. На данный момент створки вырезаются по шаблону, предложенному доктором С. Озаки [Ozaki et al., 2011; Baird, Marathe, Pedro, 2020], согласно измеренным расстояниям между точками комиссур клапана (точками схождения створок на корне аорты). Шаблон предполагает существенно больший размер, чем нативный клапан, что, с одной стороны, гарантирует большую зону коаптации (смыкания) клапанов, но, с другой стороны, размер створок может оказаться сильно избыточным для нормального функционирования клапана. Оптимизация формы шаблона створок на основе КТ-изображений сердца пациента до операции позволит сократить время операции и обеспечить оптимальную для пациента зону коаптации. Для этого необходима персонализированная модель закрытия аортального клапана, в которой должны быть учтены индивидуальные особенности анатомии корня аорты пациента и которая может делать расчет в оперативном режиме.

Наиболее общая и вычислительно затратная модель взаимодействия жидкости и упругой структуры (fluid-structure interaction, FSI) сравнивалась в [Sturla et al., 2013] с соответствующей механической (структурной) моделью, в которой створки клапана аппроксимировались оболочечной моделью несжимаемого гиперупругого трансверсально изотропного материала. Оказалось, что геометрические характеристики коаптации аортального клапана по уровню и длине были практически одинаковыми в структурной модели и FSI-модели (разница составила 0,1 мм). Поэтому с точки зрения исследования характеристик коаптации створок клапана для оптимизации его формы зачастую моделируют только деформирование створок аортального клапана под действием диастолического давления без учета течения крови. Используемая нами модель закрытого состояния аортального клапана базируется на методе гиперупругих узловых сил [Vassilevski, Salamatova, Lozovskii, 2017; Salamatova, 2019], который позволяет удобно описывать и эффективно рассчитывать механическое поведение мягких тканей, характеризуемое большими деформациями, в рамках широкого спектра упругих моделей: мембранных [Salamatova, Liogky, 2020], оболочечных [Vassilevski, Liogky, Salamatova, 2021], полных трехмерных [Salamatova, 2019]. В случае редуцированной мембранной модели метод обеспечивает быстроту счета и адекватность полученных коаптационных и других геометрических характеристик нового клапана в закрытом состоянии практически в режиме онлайн [Liogky, Karavaikin, Salamatova, 2021]. Метод гиперупругих узловых сил представляет собой вариант метода конечных элементов с кусочно-линейными базисными функциями, который позволяет получить все формулы в аналитическом и компактном представлении для любого гиперупругого материала. Закрытое состояние реконструированного аортального клапана может быть рассчитано как мембранной, так и оболочечной моделью деформации створок. Обе модели показывают примерно совпадающие зоны коаптации, несмотря на разные прогибы створок [Vassilevski, Liogky, Salamatova, 2021], что вызвано разным учетом способа пришивания створок к корню аорты.

Персонализация модели закрытия реконструированного аортального клапана должна учитывать индивидуальные особенности анатомии корня аорты пациента и упругие свойства аутоперикарда после его химической обработки в ходе операции. Метод гиперупругих узловых сил позволяет учесть практически любые выявленные свойства аутоперикарда, однако в настоящее время нет достаточно надежных экспериментальных данных даже о физиологических средних свойствах человеческого перикарда (химически необработанного и обработанного). Поэтому о персонализации модели упругих свойств аутоперикарда говорить еще рано.

Для построения геометрической модели аортального клапана пациента используются методы автоматической обработки медицинских изображений компьютерной томографической ангиографии (КТ-ангиография) [Vassilevski et al., 2020]: метод Isoperimetric distance trees и фильтр сосудистости Франжи. В результате применения этих методов внутренняя поверхность аорты

представлена воксельной маской. Разметка анатомических ориентиров корня аорты (линии крепления створок и комиссуры) проводится врачом в полуавтоматическом режиме: программа представляет возможную разметку, а врач может эту разметку быстро скорректировать. Точки комиссур определяют область соединения створок аортального клапана, линия крепления которых полностью определяется синусами Вальсавы корня аорты (см. рис. 5).

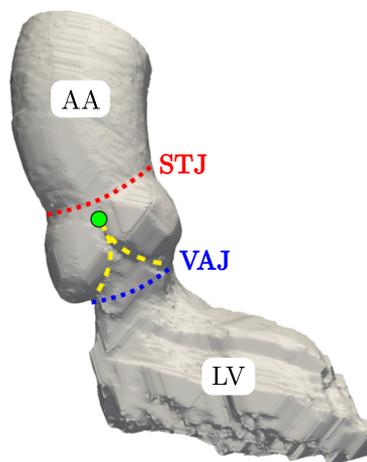


Рис. 5. Анатомия окрестностей корня аорты: AA — восходящая аорта, STJ — синотубулярный переход, VAJ — вентрикуло-аортальный переход, LV — часть левого желудочка, зеленая точка — точка комиссуры, желтая линия — линия пришивания клапана

Синусы Вальсавы представляют собой выпячивания стенки аорты и образуют седловидную поверхность, которая характеризуется отрицательной гауссовой кривизной. Для детектирования точек комиссур нативного клапана предлагается использовать данный факт и анализировать локальную топологию внутренней поверхности корня аорты. Зоны отрицательной гауссовой кривизны внутренней поверхности стенки аорты, представленной воксельной маской, могут быть рассчитаны с помощью первой и второй фундаментальных форм [Kronenberger et al., 2015].

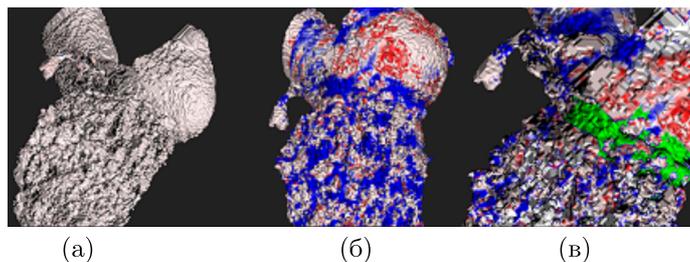


Рис. 6. а) Поверхность аорты с изображением кривизны в полном диапазоне $[-1,27; 1,45]$; б) кривизна на поверхности с применением функции ошибок $\text{erf}(x)$ с $\sigma = 0,001$; в) полоса отрицательной кривизны в корне аорты отмечена зеленым. Цветовая шкала на рисунках соответствует диапазону $[-0,01; 0,01]$, синий цвет — кривизна $-0,01$, красный цвет — кривизна $0,01$, белый цвет — нулевая кривизна

Результат вычисления гауссовой кривизны на сегментированной аорте представлен на рис. 6. Значения кривизны лежат в диапазоне $[-1,27; 1,45]$, однако 99 % граничных вокселей имеют кривизну в диапазоне $[-0,01; 0,01]$. Поэтому поверхность на рис. 6, а однотонная, с едва различимыми синими и красными участками отрицательной и положительной кривизны соответственно. Если применить к вычисленной кривизне функцию ошибки $\text{erf}\left(\frac{x}{0,001}\right)$, то распределение кривизны становится более отчетливым (см. рис. 6, б). При этом прослеживается непрерывная

область отрицательной кривизны в местах соединения синусов с аортой. Эта область характеризуется наибольшим числом связанных граней, в которых все три вершины имеют отрицательную кривизну (показано зеленым цветом на рис. 6, в). Это позволяет выделить полосу отрицательной гауссовой кривизны в области соединения синусов и аорты, в которых находятся и точки комиссур, и линии крепления нативного аортального клапана.

Таким образом, основными трудностями персонализации модели закрытия аортального клапана являются автоматизация разметки линий крепления створок клапана и оценка упругих свойств химически обработанного перикарда пациента. Перспективными направлениями исследований является построение валидированной модели упругой деформации створок из обработанного перикарда.

Заключение

В целом к ключевым современным трудностям персонализированного математического моделирования клинических задач в кардиологии можно отнести проблему индивидуальной настройки параметров модели на основе стандартных клинических данных, проблему автоматизации реконструкции структуры анатомических элементов, задачу снижения требований к вычислительным ресурсам, проблему разработки дружелюбных для врачей интерфейсов взаимодействия с моделями, а также разработку аналитических алгоритмов, преобразующих сложно структурированные результаты расчетов к понятным врачам однозначным и практически полезным выводам.

В данной работе мы обсудили требования к персонализированным математическим моделям, востребованным в клинической кардиологической практике, а также наш опыт построения таких моделей для виртуальной оценки гемодинамической значимости стенозов коронарных артерий, расчета глобального кровотока после гемодинамической коррекции сложных пороков сердца, расчета характеристик коаптации реконструированного аортального клапана.

Математические решения рассмотренных в данной работе клинических задач являются актуальными. Вычислительная технология виртуальной оценки гемодинамической значимости стенозов помогает принимать врачебное решение по стентированию в любом региональном кардиоцентре в онлайн-режиме, обеспечивая точность оценки, сравнимую с результатами прямых (инвазивных) измерений, предоставляя удобный и понятный для врачей интерфейс. Эта технология уже используется в пилотном режиме в Сеченовском университете. Технология расчета изменений системного кровообращения пациентов после операции Фонтена поможет снизить вероятность появления осложнений, которые вызваны отклонением установившегося кровотока от оптимального. Тем самым качество жизни детей, перенесших гемодинамическую коррекцию сложных пороков сердца, будет поддержано на приемлемом уровне. Вычислительная технология оценки коаптации реконструированного аортального клапана помогает принимать врачебное решение по выбору оптимального шаблона неостворок на предоперационном этапе, что минимизирует время искусственного кровообращения пациента во время операции и сопутствующие постоперационные осложнения.

Следует отметить, что использование персонализированных пространственно многомерных моделей и моделей, учитывающих различные физические процессы (например, динамику биологических жидкостей и упругость стенок ограничивающих их резервуаров), все еще требует активного привлечения специалистов математического профиля, что существенно ограничивает их прикладную ценность. Тем не менее проведенные нами численные исследования отдельных случаев показывают принципиальную возможность получения результата в виде программного комплекса, представляющего как теоретический, так и прикладной интерес для врачей соответствующих направлений и специализаций.

Дальнейшие перспективы развития и более широкого прикладного использования персонализированного математического моделирования в кардиологии связаны с усовершенствованием методов оценки параметров моделей, снижением произвола в задании трудноизмеримых или неизмеримых параметров. Накопленный нами опыт говорит о том, что развитие этих методов, скорее всего, будет связано с использованием моделей с более детальным описанием физических свойств и процессов рассматриваемых биологических систем, учетом в моделях большего количества физиологических процессов и факторов, а также с созданием и усовершенствованием нейросетей, обучаемых на синтетических данных и данных реальных пациентов. Снижению требований к вычислительным мощностям будет способствовать дальнейшее развитие методов редукции пространственно многомерных моделей к моделям меньшей пространственной размерности, использование аппарата дробных производных.

Список литературы (References)

- Белоцерковский О. М., Холодов А. С.* (ред.) Компьютерные модели и прогресс медицины. — М.: Наука, 2001. — 301 с.
Belotserkovskii O. M., Kholodov A. S. (eds.) *Komputernie modeli i progress medicini* [Computer models and medicine progress]. — Moskva: Nauka, 2001 (in Russian).
- Белоцерковский О. М.* (ред.) Компьютер и мозг: новые технологии. — М.: Наука, 2005. — 320 с.
Belotserkovskii O. M. (ed.) *Komputer i mozg: novie tehnologii* [Computer and brain: new technologies]. — Moskva: Nauka, 2005 (in Russian).
- Белоцерковский О. М., Холодов А. С.* (ред.) Медицина в зеркале информатики. — М.: Наука, 2008. — 241 с.
Belotserkovskii O. M., Kholodov A. S. (eds.) *Medicina v zerkale informatiki* [Medicine in the mirror of informatics]. — Moskva: Nauka, 2008 (in Russian).
- Копылов Ф. Ю. и др.* Роль измерения фракционированного резерва кровотока при атеросклерозе коронарных артерий // *Терапевтический архив*. — 2015. — Т. 87, № 9. — С. 106–113.
Kopylov F. Yu. et al. Rol' izmerenia frakcionirovannogo rezerva krovotoka pri ateroskleroze koronarnykh arterij [Role of fractional flow reserve measurement for patients with atherosclerosis of coronary arteries] // *Terapevricheskii Arhiv*. — 2015. — Vol. 87, No. 9. — P. 106–113 (in Russian).
- Магомедов К. М., Холодов А. С.* Сеточно-характеристические численные методы. — 2-е изд., испр. и доп. — М.: Юрайт, 2017.
Mahomedov K. M., Kholodov A. S. *Setochno-kharakteristicheskie chislennye metodi* [Grid-characteristic numerical methods]. — Moskva: Urait, 2017 (in Russian).
- Холодов А. С., Лобанов А. И., Евдокимов А. В.* Разностные схемы для решения жестких обыкновенных дифференциальных уравнений в пространстве неопределенных коэффициентов. — М.: МФТИ, 1985. — С. 49.
Kholodov A. S., Lobanov A. I., Evdokimov A. V. *Raznostnie skhemi dlya resheniya jestkikh obiknovennikh differentsialnykh uravnenii v prostranstve neopredelennikh koeffitsientov* [Numerical schemes for solving stiff ordinary differential equations in the space of undetermined coefficients]. — Moskva: MFTI, 1985. — P. 49 (in Russian).
- Baird C. W., Marathe S. P., Pedro J.* Aortic valve neo-cuspidation using the Ozaki technique for acquired and congenital disease: Where does this procedure currently stand? // *Indian J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2020. — Vol. 36. — P. 113–122.
- Bessonov N. et al.* Methods of blood flow modelling // *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*. — 2016. — Vol. 11, No. 1. — P. 1–25.
- Bulant C. A., Blanco P. J., Maso Talou G. D. et al.* A head-to-head comparison between CT- and IVUS-derived coronary blood flow models // *Journal of Biomechanics*. — 2017. — Vol. 51. — P. 65–76.
- Burenchev D. V., Kopylov F. Yu., Bykova A. A. et al.* Mathematical modelling of circulation in extracranial brachiocephalic arteries at pre-operation stage in carotid endarterectomy // *Russian Journal of Cardiology*. — 2017. — Vol. 144, No. 4. — P. 88–92.

- Butcher J. C., Sehnalová P.* Predictor–corrector Obreshkov pairs // *Computing*. — 2013. — Vol. 95, No. 5. — P. 355–371.
- Carson J.M. et al.* Non-invasive coronary CT angiography-derived fractional flow reserve: A benchmark study comparing the diagnostic performance of four different computational methodologies // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. — 2019. — Vol. 35, No. 10. — P. e3235.
- Charlton P.H. et al.* Modeling arterial pulse waves in healthy aging: a database for in silico evaluation of hemodynamics and pulse wave indexes // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. — 2019. — Vol. 317, No. 5. — P. H1062–H1085.
- Danilov A. et al.* Methods of graph network reconstruction in personalized medicine // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. — 2016. — Vol. 32, No. 8. — P. e02754.
- Dobroserdova T. et al.* Two-scale haemodynamic modelling for patients with Fontan circulation // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*. — 2021. — Vol. 36, No. 5. — P. 267–278.
- El Khatib N., Kafī O. et al.* Mathematical modelling of atherosclerosis // *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*. — 2019. — Vol. 14, No. 6. — P. 2019050.
- Gamilov T., Kopylov P., Serova M. et al.* Computational analysis of coronary blood flow: The role of asynchronous pacing and arrhythmias // *Mathematics*. — 2021. — Vol. 8, No. 8. — P. 1205.
- Gamilov T., Alastruey J., Simakov S.* Linear optimization algorithm for 1D hemodynamics parameter estimation // *Proceedings of 6th ECCM and 7th ECFD*. — 2020. — P. 1845–1850.
- van der Giessen A. G., Groen H. C., Doriot P.-A. et al.* The influence of boundary conditions on wall shear stress distribution in patients specific coronary trees // *Journal of Biomechanics*. — 2011. — Vol. 44, No. 6. — P. 1089–1095.
- Gognieva D., Mitinia Y. et al.* Noninvasive assessment of the fractional flow reserve with the CT FFRc 1D method: Final results of a pilot study // *Global Heart*. — 2021. — Vol. 16, No. 1. — P. 837.
- Kronenberger M., Wirjadi O. et al.* Gaussian curvature using fundamental forms for binary voxel data // *Graphical Models*. — 2015. — Vol. 82. — P. 123–136.
- Lan H., Updegrave A., Wilson N.M., Maher G.D., Shadden S.C., Marsden A.L.* A re-engineered software interface and workflow for the open-source SimVascular cardiovascular modeling package // *Journal of Biomechanical Engineering*. — 2018. — Vol. 140, No. 2. — P. 024501.
- Liang F. et al.* Comparison of instantaneous wave-free ratio (iFR) and fractional flow reserve (FFR) with respect to their sensitivities to cardiovascular factors: A computational model-based study // *Journal of Interventional Cardiology*. — 2020. — Vol. 2020. — P. 4094121.
- Liang F. et al.* Model-based analysis of the sensitivities and diagnostic implications of FFR and CFR under various pathological conditions // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. — 2019. — Vol. 35, No. 11. — P. e3257.
- Liogky A., Karavaikin P., Salamatova V.* Impact of material stiffness and anisotropy on coaptation characteristics for aortic valve cusps reconstructed from pericardium // *Mathematics*. — 2021. — Vol. 9, No. 18. — P. 2193.
- Mahmud A., Feely J.* Effect of smoking on arterial stiffness and pulse pressure amplification // *Hypertension*. — 2003. — Vol. 41, No. 1. — P. 183–187.
- Marino B.S. et al.* Poor Fontan geometry, hemodynamics, and computational fluid dynamics are associated with worse quality of life // *Circulation*. — 2017. — Vol. 136, No. suppl 1. — P. A18082–A18082.
- Nithiarasu P. et al.* Computational instantaneous wave-free ratio (iFR) for patient-specific coronary artery stenoses using 1D network models // *International Journal for Numerical Methods in Biomedical Engineering*. — 2019. — Vol. 35, No. 11. — P. e3255.

- Ozaki S., Kawase I. et al.* Aortic valve reconstruction using self-developed aortic valve plasty system in aortic valve disease // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* — 2011. — Vol. 12. — P. 550–553.
- Quarteroni A., Dede L. et al.* Mathematical modelling of the human cardiovascular system: data, numerical approximation, clinical applications. — Cambridge University Press, 2019. — 290 p.
- Salamatova V. Yu., Liogky A. A.* Method of hyperelastic nodal forces for deformation of nonlinear membranes // *Differential Equations.* — 2020. — Vol. 56, No. 7. — P. 950–958.
- Salamatova V. Yu.* Finite element method for 3D deformation of hyperelastic materials // *Differential Equations.* — 2019. — Vol. 55, No. 7. — P. 990–999.
- Simakov S., Gamilov T. et al.* Computational analysis of haemodynamic indices in synthetic atherosclerotic coronary networks // *Mathematics.* — 2021a. — Vol. 9, No. 18. — P. 2221.
- Simakov S., Gamilov T. et al.* Numerical evaluation of the effectiveness of coronary revascularization // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling.* — 2021b. — Vol. 36, No. 5. — P. 303–312.
- Simakov S. S.* New boundary conditions for one-dimensional network models of hemodynamics // *Computational Mathematics and Mathematical Physics.* — 2021. — Vol. 61, No. 12. — P. 2102–2117.
- Simakov S. S.* Spatially averaged haemodynamic models for different parts of cardiovascular system // *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling.* — 2020. — Vol. 35, No. 5. — P. 285–294.
- Simakov S. S.* Modern methods of mathematical modeling of blood flow using reduced order methods // *Computer Research and Modeling.* — 2018. — Vol. 10, No. 5. — P. 581–604.
- Sturla F. et al.* Impact of modeling fluid-structure interaction in the computational analysis of aortic root biomechanics // *Medical engineering & physics.* — 2013. — Vol. 35, No. 12. — P. 1721–1730.
- Trusty P., Slesnick T. et al.* Fontan surgical planning: previous accomplishments, current challenges, and future directions // *J. of Cardiovasc. Trans. Res.* — 2018. — Vol. 11. — P. 133–144.
- Vassilevski Yu., Liogky A., Salamatova V.* Application of hyperelastic nodal force method to evaluation of aortic valve cusps coaptation: Thin shell vs. membrane formulations // *Mathematics.* — 2021. — Vol. 9, No. 12. — P. 1450.
- Vassilevski Yu. V., Olshanskii M. A. et al.* Personalized computational hemodynamics. Models, methods, and applications for vascular surgery and antitumor therapy. — Academic Press, 2020. — 280 p.
- Vassilevski Yu., Salamatova V., Lozovskii A.* Concise formulas for strain analysis of soft biological tissues // *Differential Equations.* — 2017. — Vol. 53, No. 7. — P. 908–915.
- Volpert V.* (ed.) Special issue «Mathematical modelling in biomedicine». — *Mathematics*, 2020. — 224 p.
- Volpert V., Vassilevski Yu.* (eds.) Special issue «Mathematical modelling in biomedicine II». — *Mathematics*, 2021.
- de Zelicourt D., Kurtcuoglu V. et al.* Patient-specific surgical planning, where do we stand? The example of the Fontan procedure // *Annals of Biomedical Engineering.* — 2016. — Vol. 44. — P. 174–186.