

УДК 519.8
DOI: 10.15372/PMTF202315421

АНАЛИЗ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОДНОМЕРНЫХ СЕТЕВЫХ МОДЕЛЕЙ КРОВОТОКА ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ КОЭФФИЦИЕНТОВ В СТЕНОЗИРОВАННЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ

С. С. Симаков

Институт вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН, Москва, Россия
Московский физико-технический институт, Долгопрудный, Россия
Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова
(Сеченовский университет), Москва, Россия
E-mail: simakov.ss@phystech.edu

Проводится анализ эффективности использования одномерных сетевых моделей для виртуальной оценки гемодинамических индексов, значения которых широко используются в клинической практике для принятия решения при выборе стратегии лечения ишемической болезни сердца при стенотическом поражении коронарных артерий. Показано, что в рамках существующих подходов возможна оценка гемодинамических индексов на основе клинических данных, собранных без вмешательства в организм, с точностью, сравнимой с точностью входных данных и непосредственных измерений. Также показана важность учета состояния микроциркуляторного русла миокарда и его влияния на интерпретацию результатов моделирования и непосредственных измерений в клинике.

Ключевые слова: гиперболические уравнения, законы сохранения, коронарный кровоток, гемодинамические индексы, фракционный резерв кровотока

Введение. В последнее время достигнуты существенные успехи в разработке вычислительных моделей, описывающих гемодинамику в организме человека. Среди различных видов моделей следует выделить одномерные сетевые модели, которые, с одной стороны, позволяют описывать достаточно разветвленные сети, содержащие тысячи сосудов и покрывающие весь организм, с другой — не требуют использования значительных вычислительных ресурсов и в некоторых практических случаях являются высокоэффективными даже на персональных компьютерах. В этой связи среди наиболее важных работ советских и российских исследователей можно выделить работы [1–5], а среди зарубежных — [6–10]. Подробные обзоры указанных моделей приведены, например, в работах [11, 12].

Сердце является одним из ключевых элементов, обеспечивающих кровоток и, как следствие, жизнедеятельность организма. Физиология кровотока в коронарных сосудах существенно отличается от физиологии кровотока остальных отделов организма, поскольку большая часть коронарных сосудов погружена в периодически сжимающуюся мышцу — миокард. Поэтому требуется доработка моделей, введение в них соответствующих воздействий. Также для использования этих моделей необходимы алгоритмы определения пара-

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (код проекта 21-41-00029).

метров по данным, доступным в результате рутинной диагностики состояния конкретного пациента.

В данной работе представлен один из вариантов математической постановки задачи о кровотоке в коронарных сосудах в одномерном приближении. Проводится анализ эффективности использования этой и аналогичных моделей для оценки гемодинамической значимости стенозов в коронарном русле. Вводятся понятия гемодинамических индексов, которые в настоящее время широко используются в клинике для принятия решений при выборе стратегии лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Обсуждается проблема идентификации параметров моделей на основе данных пациентов, изучена целесообразность включения в модели данных о кровотоке в микроциркуляторной сети миокарда и их влиянии на результаты как вычислений, так и непосредственных измерений в клинике.

1. Одномерная сетевая модель коронарного кровотока. Ниже представлен один из вариантов математической постановки одномерной сетевой модели нестационарного течения вязкой несжимаемой жидкости через сеть эластичных трубок, которая в дальнейшем используется при численном моделировании коронарного кровотока и гемодинамических показателей. Подробное описание данного подхода приведено, например, в работах [13–15]. Аналогичные модели представлены, например, в [2, 6–8].

Условия сохранения массы и импульса в одномерном приближении для жидкости (крови), протекающей по упругой трубке (сосуду), могут быть представлены в виде системы нелинейных гиперболических уравнений [16]

$$\frac{\partial \mathbf{V}}{\partial t} + \frac{\partial \mathbf{F}(\mathbf{V})}{\partial x} = \mathbf{G}(\mathbf{V}); \quad (1)$$

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} A \\ u \end{pmatrix}, \quad \mathbf{F}(\mathbf{V}) = \begin{pmatrix} Au \\ u^2/2 + p(A)/\rho \end{pmatrix}, \quad \mathbf{G}(\mathbf{V}) = \begin{pmatrix} 0 \\ \psi \end{pmatrix},$$

где t — время; x — расстояние вдоль трубки (сосуда); ρ — плотность крови (постоянная величина, равная $1,06 \text{ г/см}^3$); $A(t, x)$ — площадь поперечного сечения трубки (сосуда); p — давление жидкости (крови); $u(t, x)$ — линейная скорость, осредненная по поперечному сечению; $\psi = -8\pi\mu u/A$ — сила трения; μ — динамическая вязкость жидкости (крови). Эти уравнения с высокой точностью соответствуют условиям течения в артериях и поверхностных венах. Модели, более детально учитывающие реологию крови, представлены в [11, 17].

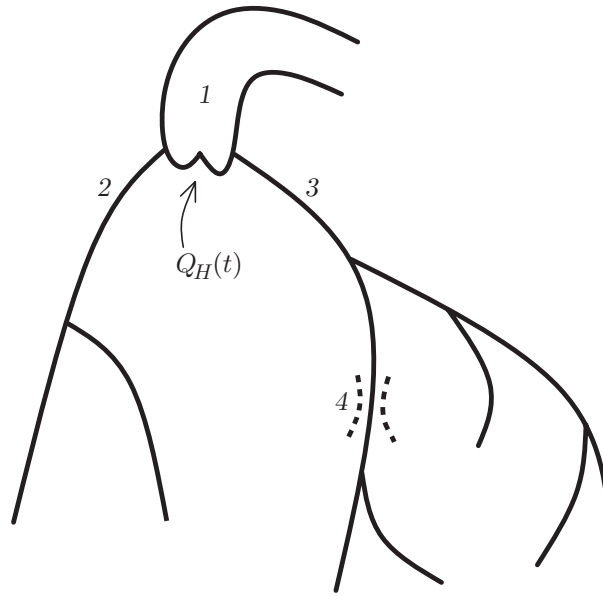
Соотношение между давлением и площадью поперечного сечения задается определяющим соотношением

$$p(A) = \rho_w c^2 F(A), \quad (2)$$

где ρ_w — средняя плотность материала стенки трубки (сосуда); c — скорость распространения малых возмущений в материале стенки трубки (сосуда); $F(A)$ — монотонная S-образная функция:

$$F(A) = \begin{cases} e^{\eta-1} - 1, & \eta > 1, \\ \ln \eta, & \eta \leq 1, \end{cases} \quad \eta = \frac{A}{\tilde{A}},$$

\tilde{A} — площадь поперечного сечения сосуда в ненапряженном состоянии. Параметр c в (2) имеет смысл скорости пульсовой волны при ненапряженном состоянии стенки сосуда [18]. Обзор подходов к выбору данной функции приведен в [19]. Результаты исследований прочностных характеристик тканей аорты человека и ее аневризмы представлены в [20].



Область интегрирования для одномерной сетевой модели кровотока:

1 — аорта, 2 — правая коронарная артерия, 3 — левая коронарная артерия, 4 — стеноз

В точках соединения сосудов ставятся условия сохранения массы и непрерывности полного давления, которые могут быть записаны в виде

$$\sum_{k_i=k_1, k_2, \dots, k_M} \varepsilon_{k_i} A_{k_i}(t, \tilde{x}_{k_i}) u_{k_i}(t, \tilde{x}_{k_i}) = 0, \quad (3)$$

$$p_{k_i}(A_{k_i}(t, \tilde{x}_{k_i})) + \frac{\rho u^2(t, \tilde{x}_{k_i})}{2} = p_{k_{i+1}}(A_{k_{i+1}}(t, \tilde{x}_{k_{i+1}})) + \frac{\rho u^2(t, \tilde{x}_{k_{i+1}})}{2}, \quad k_i = k_1, k_2, \dots, k_{M-1}.$$

Здесь k_i — номер сосуда; M — количество сосудов, соединенных между собой в рассматриваемой области; k_1, \dots, k_M — номера сосудов, соединенных между собой в рассматриваемой области; ε_{k_i} — параметр, задающий положительное направление потока в области соединения для каждого сосуда в зависимости от направления оси, определяющей пространственные координаты; $\varepsilon_{k_i} = 1$, $\tilde{x}_{k_i} = L_{k_i}$ для входящих сосудов, $\varepsilon_{k_i} = -1$, $\tilde{x}_{k_i} = 0$ для исходящих сосудов; L_{k_i} — длина сосуда с номером k_i [14, 15].

Областью интегрирования в задаче о кровотоке является сеть артерий, включающая корень аорты, аорту, левую и правую коронарные артерии и их ответвления (см. рисунок). Корень аорты представляет собой короткий сосуд длиной приблизительно 3 см, диаметр которого определяется с использованием данных компьютерной томографии пациента. Корень аорты разделяется на три ветви, включая аорту, левую коронарную артерию и правую коронарную артерию. Аорта и другие системные артерии моделируются как единый сосуд, длина которого принята равной 80 см, а диаметр — 2,17 см. Длина и диаметр аорты могут быть скорректированы на основе данных пациента, включая результаты компьютерной томографии, измерения роста, давления и (или) скорости. В случае если дополнительная информация недоступна, длины и диаметры могут быть заданы с использованием физиологически корректных значений.

В качестве граничного условия на выходе из левого желудочка задается функция времени, описывающая сердечный выброс $Q_H(t)$:

$$u(t, 0)A(t, 0) = Q_H(t). \quad (4)$$

Одним из физиологически корректных вариантов задания функции $Q_H(t)$ является следующий:

$$Q_H(t) = \begin{cases} SV\pi/(2\tau) \sin(\pi t/\tau), & 0 \leq t \leq \tau, \\ 0, & \tau < t \leq T. \end{cases}$$

Здесь SV — ударный объем левого желудочка; T — период сердечного цикла; τ — длительность систолы. Ударный объем связан с функцией сердечного выброса следующим соотношением:

$$SV = \int_0^T Q_H(t) dt,$$

сердечный выброс (систолический объем (CO)) равен [21]

$$Q_{CO} = SV \text{ HR}.$$

Параметры SV , HR , T , τ могут быть определены по данным пациента или с использованием дополнительных математических моделей [22]. Аналогом данного подхода является модель взаимодействия жидкости и стенки артерии при периодическом внешнем воздействии с различными частотами, кратными частоте сердечного цикла, использованная при моделировании массажных манипуляций [23].

Граничные условия на выходе из сети формулируются в предположении, что конечная артерия с индексом k соединена с резервуаром венозного давления $p_v = 8$ мм рт. ст. через гидравлическое сопротивление R_k . Условие для разности давлений может быть задано в виде закона Пуазейля

$$p_k A_k - p_v = R_k A_k u_k, \quad (5)$$

где p_k , A_k , u_k — давление крови, площадь поперечного сечения и осредненная линейная скорость кровотока в концевой точке сосуда. Сопротивление R_k определяется с использованием закона Мюррея и итерационного алгоритма, подробно описанного в [14].

Система нелинейных гиперболических уравнений (1) в каждом сосуде может быть численно решена с помощью сеточно-характеристического метода [24]. Система нелинейных алгебраических уравнений в областях соединения сосудов (3), в корне аорты (4) и в концевых точках терминальных артерий (5) решается методом Ньютона, в котором в качестве начального приближения используются значения, полученные на предыдущем временном слое. В результате вычислительный алгоритм представляет собой вариант схемы с расщеплением, в которой последовательно вычисляются значения гемодинамических параметров во внутренних точках сосудов, а затем в точках вблизи областей их соединения, в точке входа и точках выхода.

В [25, 26] предложен и апробирован вариант граничных условий, в котором точка соединения сосудов рассматривается как упругий резервуар, описываемый точечной динамической моделью. Такой подход позволяет более корректно с математической точки зрения описать предельный переход, когда от магистрального сосуда отходит боковой сосуд, диаметр которого стремится к нулю.

Аналогичный подход в более обобщенном виде использовался при решении ряда сетевых динамических задач, в которых исследуются транспортные, энергетические и компьютерные сети, а также системы вентиляции [27].

2. Оценка гемодинамических коэффициентов в стенозированных коронарных артериях. Ниже вводится понятие гемодинамических индексов, используемых при выборе стратегии лечения ИБС.

2.1. *Гемодинамические индексы.* ИБС является одной из основных причин инвалидности или смертности в мире. Ее доля в общем числе всех смертей составляет 12,8 %. Распространенной причиной ИБС является стеноз коронарных артерий — сужение просвета сосуда в результате атеросклероза. Атеросклероз представляет собой хроническое воспаление стенки сосуда, которое математически может быть описано как реакционно-диффузионная волна, скорость распространения которой зависит от концентрации холестерина и процесса свертывания моноцитов. В работе [28] представлены усовершенствованные модели этих процессов, а также приведен обзор моделей, описывающих взаимодействие кровотока и атеросклеротических бляшек в сосудистой сети.

Важной задачей современной сердечно-сосудистой хирургии является определение гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий. Это позволяет сделать выбор между неинвазивным лечением с помощью лекарственных препаратов и инвазивным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ). В современных клинических методах оценки функциональной тяжести эпикардального коронарного стеноза используется набор гемодинамических индексов, которые представляют собой безразмерные показатели: FFR — фракционный резерв кровотока, CFR — резерв коронарного кровотока и iFR — мгновенный коэффициент отсутствия волн [29, 30].

Показатель FFR — отношение среднего артериального давления за стенозом (в дистальной части) к среднему давлению в аорте при максимальном расширении сосудов (гиперемии) пациента за счет введения сосудорасширяющих препаратов. Индекс FFR позволяет оценить максимально возможное восстановление давления в крупных магистральных коронарных артериях после проведения ЧКВ. Параметр CFR — отношение величины коронарного кровотока при гиперемии к величине коронарного кровотока в состоянии покоя [30]. Индекс CFR также позволяет оценить максимально возможное восстановление кровотока в крупных коронарных артериях после проведения ЧКВ. Этот индекс более информативен по сравнению с FFR. Однако для его измерения необходимо использовать сложную методику, которая во многих клиниках недоступна [31]. Коэффициент iFR рассчитывается как отношение среднего дистального коронарного давления к среднему давлению в аорте за так называемый безволновой период в диастоле [32]. При использовании этого индекса основным преимуществом является отсутствие необходимости принимать сосудорасширяющие препараты, что приводит к уменьшению дискомфорта, испытываемого пациентами, и стоимости процедуры по сравнению с методиками, основанными на использовании индексов FFR и CFR [29, 33]. Однако высокоточные измерения iFR требуют точного определения безволнового интервала, что существенно затруднено вследствие невысокого качества данных и влияния человеческого фактора.

Для измерения трех указанных выше показателей в клинике требуется использовать инвазивные дорогостоящие процедуры, при этом возможны побочные эффекты. Например, для измерения FFR и iFR требуется вмешательство с использованием катетера [34]. При измерении CFR необходима цифровая субтракционная кинемангиография с коронарной катетеризацией, доплеровская эхокардиография или позитронно-эмиссионная томография [31]. В настоящее время предприняты попытки проведения неинвазивной оценки FFR, CFR и iFR с помощью математического моделирования коронарного кровотока. Ряд таких вычислительных моделей представлен в работах [35–38]. Примеры моделирования на основе данных конкретного пациента приведены в [14, 39–41]. Погрешности, возникающие при использовании таких методик, составляют приблизительно 7–10 %.

2.2. *Идентификация параметров пациентов.* Для проведения персонализированного компьютерного моделирования коронарного кровообращения необходимо идентифицировать параметры, специфичные для конкретного пациента. Одним из решений этой проблемы является предварительный расчет с использованием различных типичных наборов

физиологических значений для виртуального пациента. В [42–45] предварительно сгенерированные базы данных использовались для анализа процесса распространения пульсовой волны и влияния заболеваний артерий на гемодинамику. В работе [46] база данных виртуальных пациентов адаптирована для разработки новых диагностических методик. В [45] выполнена валидация существующих методологий.

Персонализация одномерных моделей коронарного кровотока, способных вычислять коэффициенты FFR, CFR и iFR на основе индивидуальных данных конкретного пациента [47], требует обработки большого объема данных. Современные методы машинного обучения позволяют повысить точность оценки FFR как для виртуальных, так и для реальных пациентов [48, 49]. В других подходах детально разрабатываются методы идентификации отдельных параметров пациента, используемых для настройки вычислительной модели и определяющих конечный результат. Методика автоматической сегментации структуры коронарных сосудов по данным коронарной компьютерной томографии была разработана в [50]. В [14] представлен рекурсивный алгоритм вычисления коэффициентов гидравлического сопротивления в терминальных точках сосудистого русла. Этот алгоритм позволяет снизить чувствительность модели к качеству входных данных. Другие аспекты структурной и функциональной персонализации обсуждаются в работе [19].

Еще одним важным компонентом численного моделирования FFR, CFR и iFR с точностью, сравнимой с точностью входных данных и точностью прямых внутрисосудистых измерений, является скорость распространения пульсовой волны (PWV) в коронарных сосудах, которая может использоваться в качестве меры их эластичности. Для непосредственного измерения PWV в коронарных сосудах требуется использовать сложные методы и оборудование, включая датчики давления и доплеровские проводники [51]. Такое оборудование и соответствующие измерения в клиниках, как правило, недоступны. Параметр PWV играет важную роль при моделировании кровотока в сосудах с точностью, сравнимой с точностью входных данных для конкретного пациента. В отличие от давления крови и частоты сердечных сокращений этот параметр редко измеряется непосредственно при клиническом обследовании. Ряд методов оценки параметра PWV для конкретного пациента представлен в работе [52]. Многие методики измерения PWV в настоящее время не стандартизованы [53]. Обычно значение параметра PWV для конкретного пациента оценивается приближенно на основе данных о его возрасте и истории болезни. Характерные значения PWV в аорте, полученные в различных исследованиях, находятся в диапазоне $4 \div 20$ м/с [54, 55]. Данные магнитно-резонансной томографии для сердечно-сосудистой системы позволяют получить оценки в диапазоне $5,5 \div 8,5$ м/с [55]. Возраст большинства пациентов, данные которых обычно используются для моделирования кровотока при сердечно-сосудистых патологиях, превышает 55 лет. Поэтому в отсутствие другой информации о пациенте используется приближенное значение 7,5 м/с [56].

Согласно клиническим исследованиям PWV в коронарных сосудах больше, чем в аорте (AoPWV), в 1,15–1,5 раза [51, 57]. В работе [47] представлен алгоритм эффективной оценки AoPWV для конкретного пациента с использованием нейронной сети. Нейронная сеть была обучена с помощью базы данных виртуальных пациентов, разработанной в [45], и затем валидирована с использованием данных виртуальных и реальных пациентов. Этот подход позволил оценить AoPWV с погрешностью, не превышающей 15 %. Преимуществом такой методики является отсутствие необходимости проведения анализа данных большого количества реальных пациентов. В методе используются легко измеряемые исходные данные: возраст, ударный объем, частота сердечных сокращений, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление. Уточнение значения PWV с помощью данного подхода в некоторых случаях позволяет уменьшить погрешность оценки индекса FFR до 3,7 %. Аналогичный подход использовался в работах [58, 59].

2.3. *Учет данных о перфузии миокарда.* Несмотря на то что методы лечения ИБС с помощью ЧКВ считаются эффективными, имеющиеся результаты свидетельствуют о том, что даже после формально успешного ЧКВ с нормальными значениями FFR непосредственно после лечения у 30–50 % пациентов сохраняется остаточная ишемия миокарда, которая является фактором риска позднего рестеноза и сердечных осложнений, повышающих вероятность повторной госпитализации или смертности. В работах [60, 61] показано, что нарушение микроциркуляции в миокарде является одним из наиболее важных факторов риска ИБС. КТ-перфузия миокарда позволяет получить подробную информацию о нарушении микроциркуляции миокарда [62]. В ряде работ изучаются показатели перфузии [63–65], а также их связь со значениями FFR, CFR и iFR [66, 67].

Диагностика с помощью КТ-перфузии проводится после введения йодсодержащего контраста через катетер путем визуализации миокарда левого желудочка при первом введении контрастного болюса. Йодсодержащий контраст ослабляет рентгеновское излучение пропорционально содержанию йода в тканях. Таким образом, дефекты перфузии миокарда могут быть непосредственно визуализированы как участки с сильным и слабым затуханием сигнала. Расширение сосудов за счет вазодилатации позволяет выявить большее количество нарушений перфузии, а набор данных КТ-перфузии обычно соответствует состояниям покоя и стресса (в состоянии гиперемии).

В большинстве известных математических моделей коронарного кровотока коэффициенты FFR, CFR или iFR рассчитываются независимо от состояния микрососудистого русла в миокарде. Дальнейшее развитие математических моделей коронарного кровотока связано с разработкой методов усвоения этих данных. Расчетная оценка степени тяжести ИБС с учетом таких данных выполнялась, например, в работах [15, 68, 69].

Разработан новый метод улучшения дифференциации и количественной оценки факторов риска развития клинически выявленной ишемии миокарда после ЧКВ с учетом особенностей состояния конкретного пациента путем интеграции мультимодальных медицинских изображений с вычислительной биомеханической моделью коронарного кровообращения в сочетании с системной гемодинамикой [70].

Для того чтобы показать, что метод применим для анализа состояния пациентов до и после ЧКВ, с помощью неинвазивных методов (компьютерная томография и КТ-перфузия) были собраны клинические данные. Это позволило одновременно сегментировать структуру магистральных коронарных сосудов и получить информацию о состоянии микроциркуляторного русла, омываемого кровью из этих сосудов. Следует учитывать, что качество КТ-изображений всегда ограничено количеством сосудов, доступных для включения в вычислительную модель. В данном подходе предполагается, что каждый видимый конечный сосуд снабжает кровью отдельный участок ткани левого желудочка. Алгоритм делит поверхность левого желудочка на области, связанные с концевыми точками сосудов, которые удалось сегментировать. Периферическое гидравлическое сопротивление перфузии миокарда персонализируется на основе данных КТ-перфузии пациента и декомпозиции левого желудочка по данным компьютерной томографии [71].

Одна из разработанных ранее моделей [70, 71] была модифицирована таким образом, чтобы терминальное гидродинамическое сопротивление уменьшалось с увеличением коэффициента трансмуральной перфузии. Это позволило провести моделирование и получить вычислительную оценку изменений коронарной гемодинамики до и после ЧКВ у нескольких пациентов. Были рассчитаны функциональные показатели (FFR, CFR и iFR), средний кровоток в выбранных артериях в стрессовом (гиперемизованном) и нормальном (в состоянии покоя) состояниях до ЧКВ, а также после ЧКВ в краткосрочной (непосредственно после операции) и долгосрочной (через несколько месяцев) перспективе.

Также в работах [70, 71] показано, что условно нормальные значения гемодинамических индексов в предоперационном периоде могут наблюдаться и в случаях, требующих ЧКВ. Это обусловлено нарушениями микроциркуляторного русла в расположенных ниже по течению (дистальных) зонах, вызванными увеличением их гидродинамического сопротивления. Анализ результатов позволил сделать вывод, что нормальные после ЧКВ значения FFR и iFR в краткосрочной и долгосрочной перспективе необязательно вызывают улучшение показателя CFR и долгосрочное восстановление кровотока в коронарных артериях.

Заключение. Математическое моделирование коронарного кровотока с помощью одномерных сетевых динамических моделей является перспективным для практического использования в клинике методом. В настоящее время в основном устранены математические трудности, связанные с описанием рассматриваемого процесса. Также решен ряд проблем, возникающих при определении параметров моделей с использованием ограниченного набора данных конкретного пациента, получаемых без вмешательства в организм (неинвазивно) и доступных в результате рутинного обследования, проводимого в сердечно-сосудистых центрах. Разработаны методики, позволяющие уменьшить чувствительность моделей к зашумленным данным и данным с низким разрешением. Анализ получаемых результатов показывает, что погрешность вычислительных экспериментов, в которых оценивались гемодинамические индексы, сравнима с погрешностью параметров, измеряемых у пациентов.

Однако проблему неинвазивной оценки гемодинамических индексов коронарного кровотока нельзя считать полностью решенной, поскольку неверная оценка состояния микроциркуляторного русла миокарда может приводить к существенному искажению результатов моделирования и их неверной интерпретации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григорян С. С., Саакян Ю. З., Цатурян А. К. О механизме генерации звуков Короткова // Докл. АН СССР. 1980. Т. 251, № 3. С. 570–574.
2. Абакумов М. В., Гаврилюк К. В., Есикова Н. Б. и др. Математическая модель гемодинамики сердечно-сосудистой системы // Дифференц. уравнения. 1997. Т. 33, № 7. С. 892–898.
3. Абакумов М. В., Ашметков И. В., Есикова Н. Б. и др. Методика математического моделирования сердечно-сосудистой системы // Мат. моделирование. 2000. Т. 12, № 2. С. 106–117.
4. Холодов А. С. Некоторые динамические модели внешнего дыхания и кровообращения с учетом их связности и переноса веществ // Компьютерные модели и прогресс медицины. М.: Наука, 2001. С. 127–163.
5. Бибердорф Э. А. Численное решение задачи гемодинамики методом прямых и методом ортогональной прогонки / Э. А. Бибердорф, Н. И. Попова. Новосибирск: Ин-т ядер. физики, 2009.
6. Sherwin S., Franke V., Peiró J., Parker K. One-dimensional modelling of a vascular network in space-time variables // J. Engng Math. 2003. V. 47. P. 217–250.
7. Formaggia L., Quarteroni A., Veneziani A. Cardiovascular mathematics: Modeling and simulation of the circulatory system. V. 1. Milan; N. Y.: Springer, 2009.
8. Müller L. O., Toro E. A global multiscale mathematical model for the human circulation with emphasis on the venous system // Intern. J. Numer. Methods Biomed. Engng. 2014. V. 30, N 7. P. 681–725.

9. **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 // *Intern. J. Numer. Methods Fluids*. 2008. V. 56, N 8. P. 1061–1067.
10. **Alastruey J., Parker K. H., Peiró J., Sherwin S. J.** Analysing the pattern of pulse waves in arterial networks: a time-domain study // *J. Engng Math*. 2009. V. 64, N 4. P. 331–351.
11. **Bessonov N., Sequeira A., Simakov S., et al.** Methods of blood flow modelling // *Math. Modell. Natur. Phenomena*. 2016. V. 11, N 1. P. 1–25.
12. **Симаков С. С.** Современные методы математического моделирования кровотока с помощью осредненных моделей // *Компьютер. исслед. и моделирование*. 2018. Т. 10, № 5. С. 581–604.
13. **Vassilevski Yu.** Personalized computational haemodynamics: models, methods, and applications for vascular surgery and antitumor therapy / Yu. Vassilevski, M. Olshanskii, S. Simakov, A. Kolobov, A. Danilov. S. l.: Elsevier, 2020.
14. **Simakov S., Gamilov T., Liang F., Kopylov P.** Computational analysis of haemodynamic indices in synthetic atherosclerotic coronary networks // *Mathematics*. 2021. V. 9, N 18. 2221.
15. **Simakov S. S., Gamilov T. M., Liang F., et al.** Numerical evaluation of the effectiveness of coronary revascularization // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modell.* 2021. V. 36, N 5. P. 303–312.
16. **Simakov S.** Spatially averaged haemodynamic models for different parts of cardiovascular system // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modell.* 2020. V. 35, N 5. P. 285–294.
17. **Виндбергер У., Нуар Л.** Альтернативное представление о крови и плазме крови в сосудистой системе // *ПМТФ*. 2022. Т. 63, № 6. С. 43–50.
18. **Matthys K. S., Alastruey J., Peiró J., et al.** Pulse wave propagation in a model human arterial network: assessment of 1D numerical simulations against in-vitro measurements // *J. Biomech*. 2007. V. 40, N 15. P. 3476–3486.
19. **Василевский Ю. В., Саламатова В. Ю., Симаков С. С.** Об эластичности сосудов в одномерных моделях гемодинамики // *Журн. вычисл. математики и мат. физики*. 2015. Т. 55, № 9. С. 1567–1578.
20. **Липовка А. И., Карпенко А. А., Чупахин А. П., Паршин Д. В.** Исследование прочностных свойств сосудов абдоминального отдела аорты: результаты экспериментов и перспективы // *ПМТФ*. 2022. Т. 63, № 2. С. 84–93.
21. **Barrett K. E.** Ganong's review of medical physiology. 23rd ed. / K. E. Barrett, S. M. Barman, S. Boitano, H. Brooks. S. l.: McGraw-Hill, 2010.
22. **Gamilov T., Kopylov Ph., Serova M., et al.** Computational analysis of coronary blood flow: The role of asynchronous pacing and arrhythmias // *Mathematics*. 2020. V. 8, N 8. 1205.
23. **Се Ю. Ц., Ли М. Л., Ли Л. П.** Численное моделирование взаимодействия жидкости и стенки артерии при периодическом внешнем воздействии // *ПМТФ*. 2023. Т. 64, № 2. С. 10–17.
24. **Магомедов К. М.** Сеточно-характеристические численные методы / К. М. Магомедов, А. С. Холодов. М.: Наука, 2018.
25. **Simakov S. S., Gamilov T. M., Liang F., et al.** Validation of boundary conditions for coronary circulation model based on a lumped parameter approach // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modell.* 2023. V. 38, N 3. P. 161–172.
26. **Симаков С.** Новые граничные условия для одномерных сетевых моделей гемодинамики // *Журн. вычисл. математики и мат. физики*. 2021. Т. 61, № 12. С. 2109–2124.
27. **Холодов Я. А.** Разработка сетевых вычислительных моделей для исследования нелинейных волновых процессов на графах // *Компьютер. исслед. и моделирование*. 2019. Т. 11, № 5. С. 777–814.
28. **El Khatib N., Kafi O., Sequeira A., et al.** Mathematical modelling of atherosclerosis // *Math. Modell. Natur. Phenomena*. 2019. V. 14, N 6. 603.

29. **Götberg M., Christiansen E. H., Gudmundsdottir I. J., et al.** iFR-SWEDEHEART investigators. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI // *New England J. Med.* 2019. V. 376, N 19. P. 1813–1823.
30. **Gould K. L., Kirkeeide R. L., Buchi M.** Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity // *J. Amer. College Cardiol.* 1990. V. 15, N 2. P. 459–474.
31. **Vassali G., Hess O. M.** Measurement of coronary flow reserve and its role in patient care // *Basic Res. Cardiology.* 1998. V. 93, N 5. P. 339–353.
32. **Sen S., Escaned J., Malik I. S., et al.** Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study // *J. Amer. College Cardiol.* 2012. V. 59, N 15. P. 1392–1402.
33. **Davies J. E., Sen S., Dehbi H.-M., et al.** Use of the instantaneous wave-free ratio or fractional flow reserve in PCI // *New England J. Med.* 2017. V. 376, N 19. P. 1824–1834.
34. **Pijls Nico H. J., de Bruyne B., Peels K., et al.** Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses // *New England J. Med.* 1996. V. 334, N 26. P. 1703–1708.
35. **Zheng D., Weiwei C., Hao G., et al.** A one-dimensional hemodynamic model of the coronary arterial tree // *Front. Physiol.* 2019. V. 10. 853.
36. **Mynard J. P., Penny D. J., Smolich J. J.** Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation // *Amer. J. Physiol. Heart Circulat.* 2014. V. 306, N 4. P. H517–H528.
37. **Kamangar S., Badruddin I. A., Govindaraju K., et al.** Patient-specific 3D hemodynamics modelling of left coronary artery under hyperemic conditions // *Med. Biol. Engng Comput.* 2017. V. 55, N 8. P. 1451–1461.
38. **Lu M. T., Ferencik M., Roberts R. S., et al.** Noninvasive FFR derived from coronary CT angiography: Management and outcomes in the PROMISE trial // *JACC Cardiovasc. Imag.* 2017. V. 10, N 11. P. 1350–1358.
39. **Gognieva D., Mitina Y., Gamilov T., et al.** Noninvasive assessment of the fractional flow reserve with the CT FFRc 1D method: Final results of a pilot study // *Global Heart.* 2021. V. 16, N 1. 837.
40. **Carson J. M., Pant S., Roobottom C., et al.** Noninvasive coronary CT angiography-derived fractional flow reserve: A benchmark study comparing the diagnostic performance of four different computational methodologies // *Intern. J. Numer. Methods Biomed. Engng.* 2019. V. 35, N 10. e3235.
41. **Carson J. M., Roobottom C., Alcock R., Nithiarasu P.** Computational instantaneous wave-free ratio (IFR) for patient-specific coronary artery stenoses using 1D network models // *Intern. J. Numer. Methods Biomed. Engng.* 2019. V. 35, N 11. e3255.
42. **Charlton P. H.** Pulse wave database. [Electron. resource]. Режим доступа: <https://peterhcharlton.github.io/pwdb/pwdb.html>.
43. **Reavette R. M., Sherwin S. J., Tang M., Weinberg P. D.** Comparison of arterial wave intensity analysis by pressure-velocity and diameter-velocity methods in a virtual population of adult subjects // *Proc. Inst. Mech. Engrs. H.* 2020. V. 234, N 11. P. 1260–1276.
44. **Jones G., Parr J., Nithiarasu P., Pant S.** A physiologically realistic virtual patient database for the study of arterial haemodynamics // *Intern. J. Numer. Methods Biomed. Engng.* 2021. V. 37, N 10. e3497.
45. **Charlton P. H., Mariscal H. J., Vennin S., et al.** Modeling arterial pulse waves in healthy aging: A database for in silico evaluation of hemodynamics and pulse wave indexes // *Amer. J. Physiol. Heart Circul. Physiol.* 2019. V. 317. P. H1062–H1085.

46. **Wang T., Jin W., Liang F., Alastruey J.** Machine learning-based pulse wave analysis for early detection of abdominal aortic aneurysms using in silico pulse waves // *Symmetry*. 2021. V. 13. 804.
47. **Gamilov T., Liang F., Kopylov Ph., et al.** Computational analysis of hemodynamic indices based on personalized identification of aortic pulse wave velocity by a neural network // *Mathematics*. 2023. V. 11, N 6. 1358.
48. **Carson J. M., Chakshu N. K., Sazonov I., Nithiarasu P.** Artificial intelligence approaches to predict coronary stenosis severity using non-invasive fractional flow reserve // *Proc. Inst. Mech. Engng. H*. 2020. V. 234, N 11. P. 1337–1350.
49. **Fossan F. E., Müller L. O., Sturdy J., et al.** Machine learning augmented reduced-order models for FFR-prediction // *Comput. Methods Appl. Mech. Engng.* 2021. V. 384. 113892.
50. **Danilov A., Ivanov Yu., Pryamonosov R., Vassilevski Yu.** Methods of graph network reconstruction in personalized medicine // *Intern. J. Numer. Methods Biomed. Engng.* 2016. V. 32, N 8. e02754.
51. **Harbaoui B., Courand P.-Y., Cividjian A., Lantelme P.** Development of coronary pulse wave velocity: New pathophysiological insight into coronary artery disease // *J. Amer. Heart Assoc.* 2017. V. 6, N 2. e004981.
52. **Milan A., Zocaro G., Leone D., et al.** Current assessment of pulse wave velocity: comprehensive review of validation studies // *J. Hypertens.* 2019. V. 37, N 8. P. 1547–1557.
53. **Filip C., Cirstoveanu C., Bizubac M., et al.** Pulse wave velocity as a marker of vascular dysfunction and its correlation with cardiac disease in children with end-stage renal disease (ESRD) // *Diagnostics (Basel)*. 2021. V. 12, N 1. 71.
54. **Shahzad R., Shankar A., Amier R., et al.** Quantification of aortic pulse wave velocity from a population based cohort: a fully automatic method // *J. Cardiovascular Magnet. Resonance*. 2019. V. 21. 27.
55. **van Hout M. J., Dekkers I. A., Westenberg J. J., et al.** Normal and reference values for cardiovascular magnetic resonance-based pulse wave velocity in the middle-aged general population // *J. Cardiovascular Magnet. Resonance*. 2021. V. 23. 46.
56. **Sutton-Tyrrell K., Mackey R. H., Holubkov R., et al.** Measurement variation of aortic pulse wave velocity in the elderly // *Amer. J. Hypertens.* 2001. V. 14, N 5. P. 463–468.
57. **Aguado-Sierra J., Parke K. H., Davies J. E., et al.** Arterial pulse wave velocity in coronary arteries // *Conf. Proc. IEEE. Engng Med. Biol. Soc.* 2006. P. 867–870. DOI: 10.1109/IEMBS.2006.259375.
58. **Tavallali P., Razavi M., Pahlevan N. M.** Artificial intelligence estimation of carotid-femoral pulse wave velocity using carotid waveform // *Sci. Rep.* 2018. V. 8, N 1. 1014.
59. **Jin W., Chowienczyk P., Alastruey J.** Estimating pulse wave velocity from the radial pressure wave using machine learning algorithms // *PLoS One*. 2021. V. 16, N 6. e0245026.
60. **Zaman M. M., Haque S. S., Siddique M. A., et al.** Correlation between severity of coronary artery stenosis and perfusion defect assessed by SPECT myocardial perfusion imaging // *Mymensingh Med. J.* 2010. V. 19, N 4. P. 608–613.
61. **Camici P. G., Magnon M.** How important is microcirculation in clinical practice? // *Europ. Heart J. Suppl.* 2019. V. 21. P. B25–B27.
62. **Seitun S., De Lorenzi C., Cademartiri F., et al.** CT myocardial perfusion imaging: A new frontier in cardiac imaging // *BioMed Res. Intern.* 2018. V. 2018. 7295460. DOI: 10.1155/2018/7295460.

63. **George R. T., Arbab-Zadeh A., Miller J. M., et al.** Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia // *Circulat. Cardiovascular Imag.* 2009. V. 2, N 3. P. 174–182.
64. **Cury R. C., Magalhes T. A., Paladino A. T., et al.** Dipyridamole stress and rest transmural myocardial perfusion ratio evaluation by 64 detector-row computed tomography // *J. Cardiovascular Comput. Tomography.* 2011. V. 5, N 6. P. 443–448.
65. **Ruiz-Muoz A., Valente F., Dux-Santoy L., et al.** Diagnostic value of quantitative parameters for myocardial perfusion assessment in patients with suspected coronary artery disease by single- and dual-energy computed tomography myocardial perfusion imaging // *IJC Heart Vasculture.* 2021. V. 32. 100721.
66. **Coenen A., Rossi A., Lubbers M. M., et al.** Integrating CT myocardial perfusion and CT-FFR in the work-up of coronary artery disease // *JACC: Cardiovascular Imag.* 2017. V. 10, N 7. P. 760–770.
67. **Ihdayhid A. R., Sakaguchi T., Linde J. J., et al.** Performance of computed tomography-derived fractional flow reserve using reduced-order modelling and static computed tomography stress myocardial perfusion imaging for detection of haemodynamically significant coronary stenosis // *Europ. Heart J. Cardiovascular Imag.* 2018. V. 19, N 11. P. 1234–1243.
68. **Ge X., Liu Y., Tu S., et al.** Model-based analysis of the sensitivities and diagnostic implications of FFR and CFR under various pathological conditions // *Intern. J. Numer. Methods Biomed. Engng.* 2021. V. 37, N 11. e3257.
69. **Lo E. W., Menezes L. J., Torii R.** On outflow boundary conditions for CT-based computation of FFR: Examination using PET images // *Med. Engng Phys.* 2020. V. 76. P. 79–87.
70. **Simakov S. S., Gamilov T. M., Danilov A. A., et al.** Personalized computational estimation of relative change in coronary blood flow after percutaneous coronary intervention in short-term and long-term perspectives // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modell.* 2022. V. 37, N 5. P. 279–291.
71. **Danilov A. A., Gamilov T. M., Liang F., et al.** Myocardial perfusion segmentation and partitioning methods in personalized models of coronary blood flow // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modell.* 2023. V. 38, N 5. P. 293–302.

*Поступила в редакцию 25/X 2023 г.,
после доработки — 25/X 2023 г.
Принята к публикации 30/X 2023 г.*
