

УДК 612.13; 51.76; 51.72
DOI: 10.15372/PMTF202315356

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПЕРЕСТРОЙКИ ГЕМОДИНАМИКИ В ОКРУЖЕНИИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ

А. А. Черевко, Т. С. Шарифуллина, В. А. Панарин*

Институт гидродинамики им. М. А. Лаврентьева СО РАН, Новосибирск, Россия

* Медицинский центр Дальневосточного федерального университета, Владивосток, Россия

E-mails: cherevko@mail.ru, tatiana_06.08@mail.ru, p0203@mail.ru

Предложен подход к моделированию гемодинамики в артериовенозной мальформации и ее сосудистом окружении при проведении нейрохирургической операции по эмболизации. Данный подход основан на сопряжении фильтрационной модели течения крови и эмболического агента внутри патологии с гидравлическим приближением для окружающих патологию сосудов. Математически модель описывается системой интегродифференциальных гиперболических уравнений. Для определения параметров и функций, входящих в модель, используются реальные клинические данные пациентов. На основе модели поставлена и численно исследована в специальном классе управлений задача об оптимальном управлении многоэтапной эмболизацией. Найдены оптимальные режимы эмболизации, для которых расчетные данные хорошо согласуются с клиническими. Предложенный подход может быть использован для разработки предоперационных рекомендаций об оптимальной тактике хирургического вмешательства.

Ключевые слова: двухфазная фильтрация, гидравлическая аналогия, схема SABARET, оптимальное управление, метод роя частиц, артериовенозная мальформация, эмболизация

Введение. Церебральная артериовенозная мальформация (АВМ) — порок развития сосудов головного мозга, представляющий собой клубок беспорядочно переплетенных вырощенных сосудов, соединяющих артериальное и венозное кровеносные русла напрямую (шунты), без участия капиллярной сети. По типу строения артериовенозные шунты могут быть фистульными (прямой переход артерии в вену; более крупный калибр сосудов) и рацемозными (мелкие сосуды, хаотически переплетенные и сращенные между собой). Фистульные АВМ встречаются редко, как правило, АВМ имеют рацемозное или смешанное, фистульно-рацемозное строение. В данной работе математически моделируются рацемозные АВМ или отдельные рацемозные участки (компартменты) АВМ. Отсутствие связующей капиллярной сети обуславливает более высокое, чем в норме, давление в венозной части АВМ и объясняет наиболее частое и опасное осложнение данного заболевания — внутричерепное кровоизлияние.

Одним из методов лечения АВМ является эмболизация — исключение сосудов патологии из кровотока путем их заполнения густеющим веществом (эмболическим агентом). Эмболизация АВМ проводится в процессе внутрисосудистой нейрохирургической операции [1, 2]. Несмотря на высокий уровень развития внутрисосудистых вмешательств, по-

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (код проекта 22-11-00264).

© Черевко А. А., Шарифуллина Т. С., Панарин В. А., 2024

прежнему существует риск интраоперационного или послеоперационного кровоизлияния в результате разрыва сосудов АВМ. Такие кровоизлияния происходят вследствие неблагоприятной перестройки гемодинамики в узле АВМ и (или) окружающих “здоровых” мозговых сосудах и остаются наиболее частой причиной послеоперационных осложнений. Так, в группе из 192 пациентов [3] частота данного осложнения составила от 8 до 16 % для разных категорий пациентов. Таким образом, математическое моделирование процесса эмболизации АВМ является актуальной задачей.

Наиболее распространенные способы математического моделирования гидродинамических характеристик сосудов и сосудистых патологий основаны на восстановлении геометрии методами лучевой диагностики. В работах [4, 5] структура трехмерного потока жидкости в кровеносной системе человека определялась с помощью метода магнитно-резонансной томографии. Расчет гидродинамических характеристик АВМ на основе ее внутренней геометрической структуры вызывает значительные затруднения, прежде всего, вследствие недостаточной разрешающей способности имеющихся методов лучевой диагностики (магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии, церебральной ангиографии). В связи с этим целесообразно использование осредненных характеристик гидродинамики в патологии.

В настоящей работе для описания совместного течения крови и эмболического агента внутри АВМ используется одномерная модель двухфазной фильтрации. Поскольку исследование ограничивается случаем мелкососудистых патологий с большим количеством ветвлений, представляется естественным описание процесса течения жидких фаз как фильтрации через пористую среду. Для учета изменения кровотока в окружении патологии, возникающего вследствие заполнения АВМ эмболическим агентом, одномерная модель двухфазной фильтрации сопрягается с гидравлической моделью окружающих патологию сосудов. Выбор такой модели обусловлен тем, что гидравлические модели часто используются при моделировании систем кровеносных сосудов. Они просты в реализации и их параметры легко интерпретируемы, что позволяет применять эти модели в медицинских приложениях [6–10]. В работах [11, 12] было показано, что при наличии восстановленных по клиническим данным распределения потока крови через АВМ и фильтрационных характеристик патологии основанный на двухфазной фильтрации подход обеспечивает хорошее согласование результатов расчетов и клинических данных об артериальном давлении вблизи патологии. В подходе, рассматриваемом в данной работе, в отличие от работ [11, 12], не используются клинические данные о потоке крови на входе в патологию, а проводится моделирование данного потока. Это позволяет при наличии данных о фильтрационных свойствах патологии и ее гемодинамическом окружении проводить предоперационное моделирование.

В настоящей работе для определения параметров и функций, входящих в модель, используются реальные клинические данные, полученные при проведении нейрохирургических операций в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) им. Е. Н. Мешалкина с помощью внутрисосудистого датчика [13, 14].

После определения параметров модели по клиническим данным система уравнений, описывающая двухфазную фильтрацию совместно с гидравлической моделью окружающих сосудов, решается численно. Для численного решения гиперболического уравнения в частных производных с невыпуклой функцией потока, возникающего при моделировании двухфазной фильтрации, применяется модификация метода CABARET, обеспечивающая сохранение монотонности разностного решения. Это позволяет с высокой точностью локализовать сильные и слабые разрывы, возникающие при решении данной задачи. Решение уравнений гидравлической части модели сводится к решению нелинейной системы алгебраических уравнений методом Ньютона.

С целью сравнения модельной и клинической гемодинамики на основе полученной модели ставится задача определения оптимального с точки зрения безопасности и эффективности режима эмболизации АВМ. Целевой функционал и ограничения, возникающие в такой задаче оптимального управления, выбираются в соответствии с медицинскими показаниями. В качестве управления используется зависящая от времени функция, определяющая расход эмболического агента на входе в АВМ. Оптимальные режимы эмболизации для реальных пациентов находятся с помощью модифицированного метода роя частиц — численного метода глобальной оптимизации.

Для разработки рекомендаций об оптимальной тактике хирургического вмешательства необходимо задать два параметра: максимально допустимое артериальное давление в течение операции и минимальное венозное давление в конце операции. В этом случае, имея данные о потоке, давлении и геометрии сосудов вблизи патологии до начала операции (предоперационные данные гемодинамики), можно определить параметры модели и рассчитать оптимальный режим эмболизации.

1. Постановка задачи. Для описания течения внутри патологии используется математическая модель двухфазной фильтрации несмешивающихся жидкостей через пористую среду, в которой вытесняемой фазой является кровь, а вытесняющей — эмболический агент. Движение каждой фазы через пористую среду описывается законом Дарси [15]

$$\frac{Q_j}{A} = -\frac{k_j K}{\eta_j} \frac{\partial p}{\partial x}, \quad j = b, e,$$

где индекс b соответствует крови, e — эмболическому агенту; Q_j — объемный расход фазы; A — площадь поперечного сечения пористой среды; k_j — относительная фазовая проницаемость; η_j — динамическая вязкость ($\eta_b = 4$ сП, $\eta_e = 18$ сП); p — статическое давление; K — абсолютная проницаемость пористой среды. Относительные фазовые проницаемости $k_j = k_j(S(t, x))$ считаются функциями $S(t, x)$ — доли крови в поперечном сечении патологии. Для описания совместной фильтрации фаз через пористую среду вводится функция потока

$$f(S) = \frac{Q_b}{Q(t)} = \frac{k_b(S)/\eta_b}{k_b(S)/\eta_b + k_e(S)/\eta_e},$$

где $Q(t) = Q_b(t, x) + Q_e(t, x)$ — суммарный расход двух фаз. Предполагаются несжимаемость фаз и недеформируемость пористой среды, поэтому $Q(t) = q_b(t) + q_e(t)$, где $q_b(t) = Q_b(t, 0)$, $q_e(t) = Q_e(t, 0)$ — расходы фаз на входе в патологию. Невыпуклая функция f , задающая распределение потоков фаз, называется функцией Баклея — Леверетта [16]. В рассматриваемой постановке эта функция задает отношение потока вытесняемой жидкости (крови) к суммарному потоку двух фаз.

Реальная нейрохирургическая операция по эмболизации артериовенозной мальформации часто включает несколько этапов, число которых будем считать равным N . Между этапами имеются паузы, во время которых эмболический агент внутри патологических сосудов загустевает и на следующих этапах эмболизации остается неподвижным. Без ограничения общности будем полагать, что длительность этих пауз равна нулю; i -й этап эмболизации происходит на временном интервале $[T_{i-1}, T_i]$, где $T_0 = 0$, $i \in \overline{1, N}$. Площадь поперечного сечения, доступного для течения фаз на i -м этапе, обозначим через $A_i(x)$, долю крови в этом поперечном сечении — через $S_i(t, x)$. На каждом этапе двухфазное течение внутри патологии описывается гиперболическим уравнением с невыпуклой функцией потока [11, 12]

$$\frac{\partial S_i}{\partial t} + \frac{Q_i}{mA_i} \frac{\partial f(S_i)}{\partial x} = 0, \quad x \in [0, L], \quad t \in [T_{i-1}, T_i], \quad (1)$$

где L — длина патологии; m — пористость; $Q_i(t)$ — суммарный расход двух фаз на i -м этапе. Будем считать, что в доступной для течения фаз части патологии все фильтрационные характеристики (пористость, проницаемости и функция Баклея — Леверетта) от этапа к этапу не меняются.

Уравнение (1) дополняется начальными и граничными условиями

$$S_i(0, x) = 1, \quad x \in [0, L]; \quad (2)$$

$$f(S_i(t, 0)) = \frac{q_b(t)}{q_e(t) + q_b(t)}, \quad t \in [T_{i-1}, T_i]. \quad (3)$$

Для описания связи между последовательными этапами эмболизации введем величину $\Psi_i = S_i A_i / A_1$ — долю крови в исходном поперечном сечении патологии площадью A_1 . Вследствие загустевания эмболического агента между этапами происходит изменение площади поперечного сечения патологии, доступного для течения фаз:

$$A_i(x) = A_1 \Psi_{i-1}(T_{i-1}, x) = A_{i-1}(x) S_{i-1}(T_{i-1}, x).$$

Начально-краевая задача для уравнения (1) ставится на основе модели процесса эмболизации, в которой наряду с совместным течением крови и эмболического агента внутри АВМ учитывается перераспределение крови в окружающие здоровые сосуды. Это перераспределение обусловлено тем, что АВМ является частью сосудистой системы головного мозга и по мере поступления эмболического агента кровотоков в окружающих патологию сосудах перестраивается вследствие увеличения гидравлического сопротивления патологии. Гидравлическое сопротивление патологии R_p определяется путем интегрирования закона Дарси по длине патологии [12]:

$$R_p(S) = \int_0^L \frac{\eta_b}{A_1 K k_b(\Psi_i(t, x))} f(\Psi_i(t, x)) dx. \quad (4)$$

Для учета перераспределения потока крови к модели фильтрации добавляется модель окружающей сосудистой сети, построенная на основе гидравлического приближения (рис. 1).

В рассматриваемой модели все свойства окружающих сосудов считаются неизменными в течение операции. На рис. 1 примыкающие к АВМ сосуды 2–3, 4–5 моделируются гладкими цилиндрическими трубками с заданными длинами и диаметрами, обладающими собственным гидравлическим сопротивлением r в соответствии с законом Вейсбаха — Дарси [17] для потери полного давления

$$\Delta P = \lambda \frac{l \rho v^2}{2d} = r q, \quad r = \frac{128 l \eta}{\pi d^4}. \quad (5)$$

Здесь $P = p + \alpha \rho v^2 / 2$ — полное давление; p — статическое давление; v — скорость; $\alpha = 2$ — коэффициент Кориолиса для течения Пуазейля; l, d — длина и диаметр сосуда; $\lambda = 64 / \text{Re}$ — коэффициент потерь на трение в течении Пуазейля; Re — число Рейнольдса; q — расход через сосуд. Для того чтобы учесть отличие сосудов от жестких прямых цилиндров, в некоторых сосудах учитываются добавочные гидравлические сопротивления. Так, для сосудов 2–3 и 4–5 вводятся сопротивления R_a, R_v , индивидуальные для каждого пациента, для которых справедлива формула

$$\Delta P = R q. \quad (6)$$

Поскольку клиническая информация о сосудах, расположенных вдали от патологии, ограничена, считается, что сосуды 2–7, 8–5, показанные штриховыми линиями на рис. 1, обладают только добавочным сопротивлением R_1, R_2 соответственно. Также будем считать,

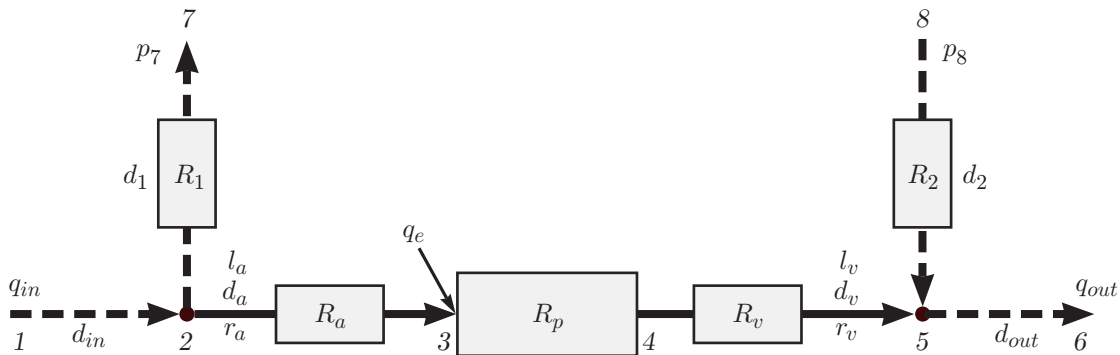


Рис. 1. Модель АВМ и ее сосудистого окружения:

1–2 — входная артерия, 2–3 — входная артерия АВМ (афферент), 3–4 — модель АВМ, 4–5 — дренирующая вена АВМ, 5–6 — выходная вена, 2–7 — артерия здорового окружения, 8–5 — вена здорового окружения; $l_a, l_v, d_a, d_v, R_a, R_v$ — длины, диаметры и добавочные сопротивления примыкающих к АВМ артерии и вены, r_a, r_v — собственные сопротивления примыкающих к АВМ артерии и вены, d_1, d_2, R_1, R_2 — диаметры и сопротивления сосудов артериального и венозного здорового окружения, $d_{in}, d_{out}, q_{in}, q_{out}$ — диаметры входного и выходного сосудов и потоки крови через них, p_7, p_8 — давление на концах здоровых сосудов, R_p — гидравлическое сопротивление патологии, изменяющееся в процессе эмболизации, q_e — поток эмболического агента на входе в патологию, задаваемый в процессе эмболизации

что сосуды 1–2, 5–6 сопротивлением не обладают. Введение диаметров этих сосудов необходимо для расчета полного давления.

В модели предполагается равенство входящего и выходящего потоков: $q_{in} = q_{out}$, которые индивидуальны для каждого пациента. На концах здоровых сосудов заданы постоянные статические давления p_7, p_8 , позволяющие учесть ауторегуляцию при перераспределении кровотока в здоровое русло в ходе эмболизации АВМ. Преимуществом такой гидравлической модели является отсутствие необходимости описания перетоков крови из здорового артериального бассейна в венозный, данные о которых клинически получить затруднительно.

Следует отметить, что, поскольку в фильтрационной части модели скорости относительно малы, в точках стыковки гидравлической и фильтрационной частей модели (точки 3, 4) принимается равенство полного давления в гидравлической части модели статическому давлению в фильтрационной части. Части гидравлической модели перед и за патологией сопрягаются через величины, рассчитываемые в фильтрационной части модели:

$$p_a - p_v = R_p Q_i; \quad (7)$$

$$q_3 = q_b, \quad q_4 = Q_i = q_b + q_e. \quad (8)$$

Здесь p_a, p_v и q_3, q_4 — давления и расходы в точках 3, 4 гидравлической модели (см. рис. 1).

Таким образом, система уравнений модели для одного этапа эмболизации включает уравнение (1) фильтрации фаз через патологию с краевыми условиями (2), (3), интегральное уравнение (4) для расчета гидравлического сопротивления патологии, уравнения (5), (6) для определения падения давления на гидравлических сопротивлениях и уравнения (7), (8) для сопряжения гидравлической и фильтрационной частей модели. Функция q_e , входящая в уравнение (1), в его граничное условие (3) и условие сопряжения (8), задается произвольно и далее играет роль управления в задаче об оптимальном управлении многоэтапной эмболизацией. Полученная система уравнений замыкается законами Кирхгофа

Таблица 1

Фильтрационные и геометрические характеристики патологии для четырех пациентов [11, 12]

| № п/п | L , см | A_1 , см ² | $K \cdot 10^6$, см ² | β |
|-------|----------|-------------------------|----------------------------------|---------|
| 1 | 2,4 | 2,28 | 0,735 | 1,18 |
| 2 | 3,0 | 1,33 | 8,353 | 1,38 |
| 3 | 4,5 | 4,71 | 7,936 | 1,17 |
| 4 | 3,0 | 1,46 | 2,304 | 1,89 |

о равенстве нулю алгебраической суммы потоков и совпадении полных давлений в точках 2 и 5 на рис. 1. Таким образом, математическая модель процесса многоэтапной эмболизации описывается цепочкой систем интегродифференциальных уравнений, в которых в качестве параметров каждой следующей задачи используются результаты решения предыдущей задачи.

После определения параметров модели по клиническим данным полученная система интегродифференциальных уравнений решается численно. Для решения гиперболического уравнения в частных производных с невыпуклой функцией потока, возникающего при моделировании двухфазной фильтрации, применяется модификация метода CABARET, обеспечивающая сохранение монотонности разностного решения, причем в отличие от [12] в данной работе краевые условия фильтрационной задачи вычисляются путем решения системы уравнений гидравлической части модели. Потоки и давления в гидравлической части модели определяются из нелинейной системы алгебраических уравнений, которая решается методом Ньютона.

2. Получение параметров модели с использованием клинических данных.

Большая часть клинических измерений гемодинамических величин и геометрических параметров проводится вблизи патологии. Полученная информация используется при построении модели. Для сосудов, находящихся вдали от патологии, используемые гидравлические и геометрические параметры характеризуют осредненные параметры сосудистой сети.

В данной работе использованы клинические данные о скорости и давлении кровотока четырех пациентов с АВМ, полученные внутрисосудистым датчиком во время нейрохирургических операций в НМИЦ им. Е. Н. Мешалкина. Погрешности определения датчиком характеристик потока составляют: для давления — ± 3 мм рт. ст., для скорости — не более 2,2 см/с. Для указанных выше пациентов были восстановлены фильтрационные характеристики патологий (K , $k_b(S)$, $k_e(S)$, $f(S)$) с использованием метода, предложенного в работах [11, 12]. Также для построения фильтрационной части модели используются геометрические характеристики патологии и прилегающих сосудов, полученные прямым измерением на основе данных ангиографии: длина патологии L , исходная площадь поперечного сечения патологии A_1 , диаметры прилегающих сосудов d_a , d_v . Геометрические размеры измеряются на ангиографических снимках, где 1 пиксель изображения составляет $0,15 \div 0,20$ мм. Фильтрационные и геометрические характеристики патологии приведены в табл. 1 (β — параметр модели Кори в аппроксимации $k_b(S) = S^\beta$). При переходе от скоростных характеристик к потоковым предполагается, что сечение сосуда является круглым.

В табл. 2 представлены данные, измеренные внутрисосудистым датчиком: поток крови на входе АВМ q_b до операции; артериальное p_a и венозное p_v давления вблизи АВМ до и после операции. Следует отметить, что датчик измеряет статическое давление. Кроме того, максимальное давление p_a в модели достигается при полной эмболизации патологии, поэтому в качестве артериального давления после операции (см. табл. 2) выбрано

Таблица 2

Клинические данные четырех пациентов, измеренные датчиком (после операции $q_b = 0$)

| № п/п | До операции | | | После операции | |
|-------|----------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | q_b , см ³ /с | p_a , мм рт.ст. | p_v , мм рт.ст. | p_a , мм рт.ст. | p_v , мм рт.ст. |
| 1 | 0,94 | 58,26 | 17,81 | 80,71 | 16,99 |
| 2 | 3,17 | 65,70 | 40,00 | 114,63 | 7,00 |
| 3 | 6,74 | 48,32 | 24,01 | 55,00 | 19,45 |
| 4 | 1,22 | 49,47 | 16,89 | 53,16 | 13,80 |

Таблица 3

Параметры гидравлической модели эмболизации для четырех пациентов

| № п/п | d_{in} , см | d_a , см | d_v , см | l_a , см | l_v , см | r_a , мм рт.ст./ (см ³ · с) | r_v , мм рт.ст./ (см ³ · с) | R_a , мм рт.ст./ (см ³ · с) | R_v , мм рт.ст./ (см ³ · с) | R_1 , мм рт.ст./ (см ³ · с) | R_2 , мм рт.ст./ (см ³ · с) | q_{in} , см ³ /с |
|-------|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|--|--|--|--|--|--|----------------------------------|
| 1 | 0,25 | 0,24 | 0,60 | 7,00 | 9 | 2,579 | 0,085 | 11,847 | 0,018 | 9,151 | 0,837 | 3,76 |
| 2 | 0,35 | 0,25 | 0,90 | 7,00 | 9 | 2,191 | 0,017 | 3,990 | 8,814 | 8,484 | 1,719 | 7,91 |
| 3 | 0,50 | 0,38 | 0,89 | 0,36 | 9 | 0,021 | 0,018 | 0 | 0,731 | 0,135 | 0,196 | 16,85 |
| 4 | 0,25 | 0,20 | 1,02 | 0,23 | 9 | 0,174 | 0,010 | 0 | 0,509 | 2,281 | 2,065 | 3,04 |

максимальное давление, измеренное датчиком в течение операции. У второго пациента отсутствуют результаты измерений внутрисосудистым датчиком в вене, поэтому для него предполагается, что венозное давление в течение операции уменьшается с 40 до 7 мм рт. ст. по линейному закону [18]. Поскольку используются данные только тех пациентов, для которых была проведена тотальная (100 %-я) эмболизация, считается, что в конце операции поток крови через АВМ прекращен. Небольшой остаточный кровоток, фиксируемый датчиком в конце операции, возникает вследствие наличия отводящих тонких сосудов вблизи АВМ. Этот остаточный кровоток вычитается из результатов измерений, поэтому в конце операции $q_b = 0$.

На участках сосудов, находящихся вдали от патологии, общие для всех пациентов параметры гидравлической модели эмболизации имели следующие значения: $d_1 = 0,4$ мм, $d_2 = 0,5$ мм, $d_{out} = 0,7$ мм; $p_7 = 46$ мм рт. ст., $p_8 = 20$ мм рт. ст. В табл. 3 представлены индивидуальные для каждого пациента параметры: диаметры d_{in} , d_a , d_v и длины l_a , l_v сосудов, собственные r_a , r_v и добавочные R_a , R_v , R_1 , R_2 сопротивления сосудов, а также входные потоки q_{in} в гидравлической части модели.

Часть параметров гидравлической модели выбираются или оцениваются на основе клинических данных. Остальные параметры выбираются таким образом, чтобы модель точно воспроизводила клинические данные до и после операции (см. табл. 2).

Величина q_{in} оценивается с помощью отношения $k_{in} = q_{in}/q_b(0) > 1$. Коэффициент k_{in} показывает, во сколько раз входной поток модели превышает поток крови через патологию в начале операции. Если значение этого коэффициента большое, то АВМ является малопоточной по отношению к окружающему кровотоку, и наоборот. Для первого пациента выбрано значение $k_{in} = 4$, для остальных пациентов $k_{in} = 2,5$. Статические давления p_7 , p_8 на концах здоровых сосудов выбраны одинаковыми для всех пациентов и близкими к физиологической норме сосудов головного мозга. Диаметры d_1 , d_2 , d_{out} считаются одинаковыми для всех пациентов, диаметр d_{in} оценивается на основе данных о скорости кровотока и поэтому индивидуален для каждого пациента. Этих параметров достаточно для однозначного вычисления сопротивлений R_1 , R_2 по формуле (6) на основе данных, по-

лученных после операции, когда поток через патологию $q_b = 0$, вследствие чего давления в точках 3 и 4 (см. рис. 1) совпадают с давлениями в точках 2 и 5 соответственно.

Диаметры сосудов d_a, d_v индивидуальны для каждого пациента и получены на основе клинических данных ангиографии. Длины сосудов, примыкающих к патологии, оцениваются на основе данных ангиографии. Длина венозного сосуда для всех пациентов принимается равной $l_v = 9$ см. Длина артериального сосуда для двух пациентов принимается равной $l_a = 7$ см, для остальных двух $l_a < 1$ см. Такие длины сосудов обеспечивают воспроизведение клинических данных до и после операции. В соответствии с этими данными по формуле (5) однозначно определяются собственные сопротивления r_a, r_v . Затем на основе данных до операции рассчитываются добавочные сопротивления R_a, R_v путем решения двух систем алгебраических уравнений, соответствующих гидравлическим частям модели перед и за патологией.

3. Задача оптимального управления эмболизацией. Для сравнения модельной и клинической гемодинамики с использованием построенной модели ставится и численно решается задача нахождения оптимального с точки зрения безопасности и эффективности режима подачи эмболического агента. Для этого рассматривается задача оптимального управления для системы интегродифференциальных уравнений, описывающих многоэтапную эмболизацию, в которой роль управления играет функция $q_e(t)$, а целевой функционал и ограничения задают критерий эффективности и условия безопасности операции, следующие из медицинских показаний.

Эффективность эмболизации определяется степенью заполнения патологии с помощью эмболического агента в конце операции и величиной уменьшения потока крови через патологию между этапами эмболизации. Решение этой задачи сводится к минимизации функционала

$$J = \bar{S}(T_N) + \sum_{i=1}^N \alpha_i \frac{q_b(T_i)}{q_b(T_{i-1})}, \quad \sum_{i=1}^N \alpha_i = 1, \quad \alpha_i > 0, \quad (9)$$

где $\bar{S}(t)$ — доля крови в патологии на текущем этапе операции:

$$\bar{S}(t) = \frac{1}{L} \int_0^L \Psi_i(t, x) dx, \quad t \in [T_{i-1}, T_i].$$

На каждом этапе эмболизации вводятся ограничение на рост давления в артериальной части патологии и запрет на наличие эмболического агента в вене, кроме того, для обеспечения корректности модели предполагается, что поток крови на входе в патологию не может быть отрицательным:

$$\max_{t \in [T_{i-1}, T_i]} p_a(t) \leq p_*, \quad i \in \overline{1, N}; \quad (10)$$

$$S_i(t, L) = 1, \quad t \in [T_{i-1}, T_i], \quad i \in \overline{1, N}; \quad (11)$$

$$q_b(t) \geq 0, \quad t \in [0, T_N] \quad (12)$$

(p_* — максимально допустимое артериальное давление вблизи АВМ). Нарушение условий (10), (11) увеличивает риск мозгового кровоизлияния [19], а нарушение условия (12) не физиологично. В данной работе значение p_* выбирается равным максимальному значению давления, измеренного датчиком. Такой выбор максимально допустимого давления в ограничении (10) приводит к автоматическому выполнению условия (12), и наоборот. При использовании другого способа определения параметров гидравлической части модели эти ограничения могут не совпадать.

Для численного решения задачи об оптимальном введении эмболического агента на каждом этапе эмболизации рассматриваются управления специального вида

$$q_e(t) = \gamma_i q_b(0) E_i(t), \quad \gamma_i > 0, \quad t \in [T_{i-1}, T_i], \quad i = \overline{1, N}; \quad (13)$$

$$E_i(t) = \begin{cases} (t - T_{i-1})/\theta_i, & T_{i-1} \leq t \leq T_{i-1} + \theta_i, \quad \theta_i > 0, \\ 1, & T_{i-1} + \theta_i \leq t < T_i, \\ 0, & t = T_i. \end{cases} \quad (14)$$

Этот класс допустимых управлений расширяется за счет включения разрывных при $t = T_{i-1}$ функций

$$E_i(t) = \begin{cases} 0, & t = T_{i-1}, \\ 1, & T_{i-1} \leq t < T_i, \\ 0, & t = T_i, \end{cases} \quad (15)$$

получаемых из функций (14) при $\theta_i \rightarrow 0$.

В результате задача оптимизации сводится к нахождению управляющих параметров

$$\tau_{1i} = \theta_i \geq 0, \quad \tau_{2i} = T_i - T_{i-1} - \theta_i \geq 0, \quad \gamma_i > 0, \quad i \in \overline{1, N},$$

определяющих расход эмболического агента (13), таких что решение цепочки начально-краевых задач многоэтапной эмболизации обеспечивает достижение глобального минимума функционала (9) на множестве решений, удовлетворяющих условиям (10), (11).

Класс управлений (13)–(15) соответствует одной из возможных методик проведения нейрохирургической операции по эмболизации АВМ: на каждом этапе на промежутке времени продолжительностью τ_{1i} происходит постепенное увеличение подачи эмболического агента до значения $\gamma_i q_b(0)$, на следующем временном промежутке продолжительностью τ_{2i} поддерживается постоянная подача эмболического агента, а затем происходит резкое прекращение его подачи.

4. Численное решение задачи оптимизации. Для решения задачи оптимизации N -этапной эмболизации используется численный алгоритм, основанный на методе роя частиц [20]. Для применения этого метода задачу (9)–(11) запишем в виде функционала

$$\hat{J} = J + R \sum_{i=1}^N (I_1[S_i] + I_2[S_i]) \quad (16)$$

со штрафными слагаемыми I_1 и I_2 , где $I_1[S_i] = 0$ при выполнении ограничения (10) и $I_1[S_i] = 1$ при его нарушении; $I_2[S_i] = 0$ при выполнении ограничения (11) и $I_2[S_i] = 1$ при его нарушении. Расчеты проводились при $R = 1000$ в формуле (16). В расчетах параметры α_i целевого функционала (9) принимаются равными друг другу. Модификация (16) целевого функционала позволяет применить метод роя частиц при наличии заранее неизвестного участка границы допустимой области управляющих параметров, задаваемой ограничениями (10), (11).

Предложенный алгоритм отличается от классического метода роя частиц, рассматриваемого в работе [20], тем, что выбирается специальное начальное распределение частиц и на каждой итерации алгоритма для каждой частицы с вероятностью $P = 0,15$ задается ее положение [12]. Данная модификация необходима для более полного исследования области допустимых параметров, а также для устранения скопления частиц в областях локальных минимумов с малыми значениями градиента функционала и ускорения продвижения роя частиц к глобальному минимуму.

Численное решение задачи оптимизации с использованием модифицированного метода роя частиц было проведено для четырех пациентов. В соответствии с работами [20, 21] выбирались следующие параметры алгоритма роя частиц: $w_1 = 0,9$, $w_2 = 0,5$, $c_1 = c_2 = 1,49$. Использовался рой из 64 частиц, число итераций для метода роя частиц выбиралось равным 200. При решении задачи оптимизации для N -этапной эмболизации ($N > 1$) наблюдается неединственность оптимального управления: в пространстве параметров \mathbb{R}^{3N} глобальный минимум функционала достигается не в изолированных точках, а на множествах. Следует отметить, что с точки зрения приложений эта особенность решения является преимуществом, поскольку позволяет удовлетворить дополнительным медицинским ограничениям. Оптимальный режим подачи эмболического агента считается найденным, если в конце операции доля крови $\bar{S}(T_N)$ составляет менее 5 % (тотальность операции) и выполнено хотя бы одно из ограничений (10) и (11), в противном случае количество этапов эмболизации увеличивается.

5. Результаты расчетов. Для каждого пациента после определения количества этапов эмболизации решены три задачи оптимизации. В силу неединственности оптимального управления полученные в расчетах оптимальные режимы различаются, но для каждого пациента они соответствуют значению целевого функционала \hat{J} с точностью до 0,5 %, что свидетельствует о сходимости метода. Следует отметить, что для всех полученных оптимальных режимов в конце операции выполнялись оба ограничения (10), (11).

В табл. 4 приведены оптимальные режимы эмболизации для четырех пациентов. Для каждого пациента указан один из полученных оптимальных режимов: оптимальное значение целевого функционала \hat{J} , достигнутая в конце операции доля крови $\bar{S}(T_N)$, количество расчетных этапов операции N и соответствующий набор управляющих параметров $(\tau_{11}, \tau_{21}, \gamma_1, \dots, \tau_{1N}, \tau_{2N}, \gamma_N)$.

На рис. 2, 3 для оптимальных режимов, указанных в табл. 4, представлены оптимальные режимы введения эмболического агента $q_e(t)$, а также реализующиеся в этих случаях расходы крови через патологию $q_b(1 - \bar{S})$, значения артериального $p_a(1 - \bar{S})$ и венозного $p_v(1 - \bar{S})$ давления, а также клинические данные. Резкое уменьшение артериального давления и одновременное возрастание потока крови через патологию обусловлены паузами между периодами введения эмболического агента, во время которых исчезает добавочное давление, обеспечивающее движение эмболического агента через патологию. Из рис. 2, 3 следует, что результаты расчета расхода крови и давления хорошо согласуются с клиническими измерениями. Это свидетельствует об адекватности предложенной модели.

На рис. 4 приведены распределения потоков крови и давления в сети сосудов для третьего пациента в различные моменты времени: до операции, по окончании первого этапа и после завершения второго этапа операции. Видно, что эмболизация вызывает увеличение гидравлического сопротивления патологии и значительную перестройку кровотока в ее окружении.

Заключение. Предложенный подход, основанный на сопряжении фильтрационной модели течения крови и эмболического агента внутри патологии с гидравлическим приближением для окружающих патологию сосудов, позволяет построить модель на основе клинических данных пациентов. Построенная модель учитывает ауторегуляцию при перераспределении кровотока в здоровое кровеносное русло в ходе эмболизации и в то же время не требует описания перетоков крови из здорового артериального бассейна в венозный, данные о которых получить в клинических условиях затруднительно.

С использованием модели поставлена и численно исследована в специальном классе управлений задача оптимального управления многоэтапной эмболизацией. Получены оптимальные режимы эмболизации, для которых расчетные данные хорошо согласуются с клиническими. Это свидетельствует об адекватности предложенного подхода для описа-

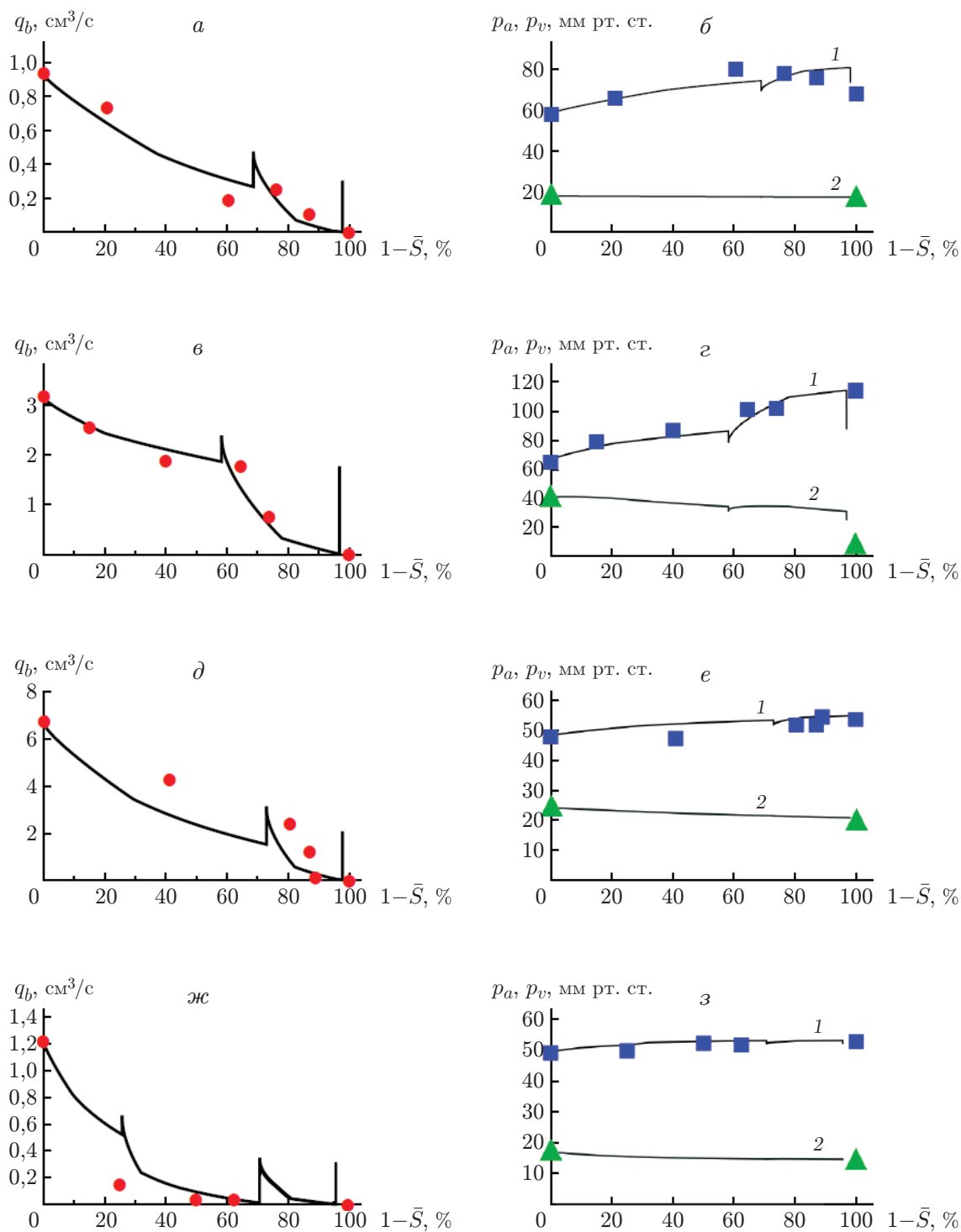


Рис. 2. Зависимости потока крови через патологию q_b (а, в, д, ж), артериального давления p_a (1) и венозного давления p_v (2) (б, з, е, з) от доли эмболического агента в патологии $1 - \bar{S}$:

а, б — первый пациент, в, з — второй пациент, д, е — третий пациент, ж, з — четвертый пациент; линии — результаты расчета, точки — клинические данные

Таблица 4

Оптимальные значения функционала и параметры оптимального управления
в случае N -этапной эмболизации четырех пациентов

| № п/п | \hat{J}_N | $\bar{S}(T_N)$ | N | $(\tau_{11}, \tau_{21}, \gamma_1, \dots, \tau_{1N}, \tau_{2N}, \gamma_N)$ |
|-------|-------------|----------------|-----|---|
| 1 | 0,588 | 0,021 | 2 | (16,908, 7,183, 0,255, 4,553, 2,511, 0,355) |
| 2 | 0,771 | 0,026 | 2 | (2,113, 2,069, 0,234, 0,689, 0,330, 0,720) |
| 3 | 0,579 | 0,021 | 2 | (7,391, 5,501, 0,250, 1,850, 1,566, 0,315) |
| 4 | 0,695 | 0,043 | 3 | (6,055, 5,139, 0,113, 1,640, 5,095, 0,274, 2,852, 2,091, 0,255) |

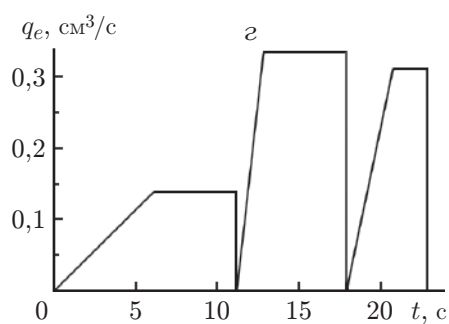
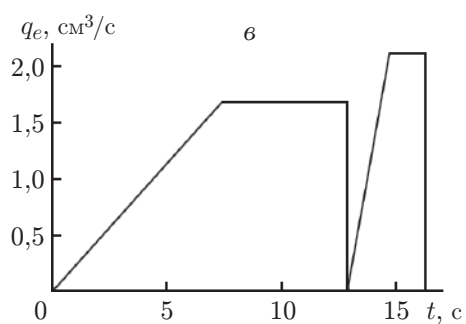
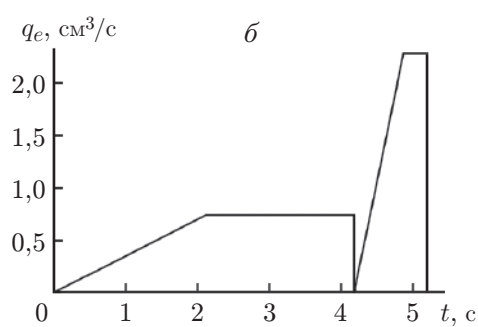
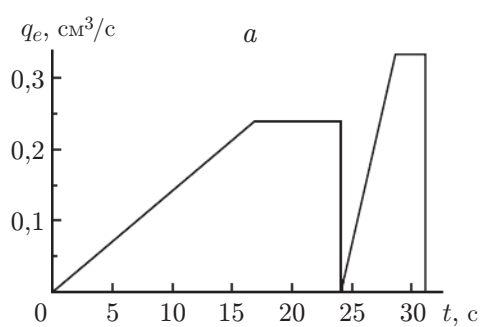


Рис. 3. Оптимальные режимы подачи эмболического агента:

a — первый пациент, $б$ — второй пациент, $в$ — третий пациент, $г$ — четвертый пациент

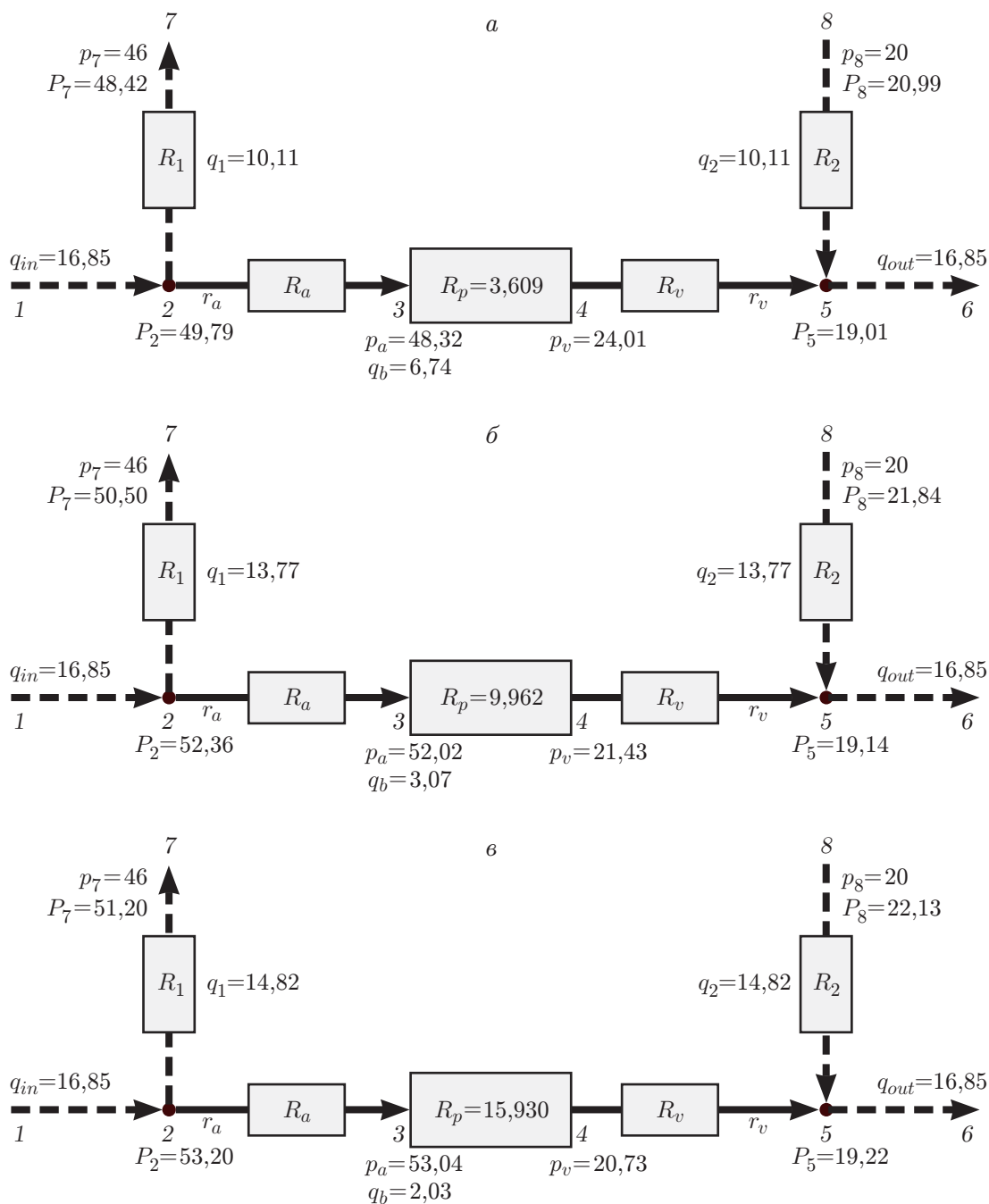


Рис. 4. Гемодинамические параметры оптимального режима эмболизации третьего пациента:

а — до операции, *б* — по окончании первого этапа операции, *в* — после завершения второго этапа операции; единицы физических величин: $[q] = 1 \text{ см}^3/\text{с}$, $[p] = 1 \text{ мм рт. ст.}$, $[P] = 1 \text{ мм рт. ст.}$, $[R] = 1 \text{ мм рт. ст.}/(\text{см}^3 \cdot \text{с})$, $[r] = 1 \text{ мм рт. ст.}/(\text{см}^3 \cdot \text{с})$

ния гемодинамики артериовенозной мальформации и ее окружения в процессе эмболизации.

Предложенный подход может быть использован для разработки предоперационных рекомендаций об оптимальной тактике хирургического вмешательства. Для этого должны быть заданы максимально допустимое артериальное давление в течение операции и минимальное венозное давление в конце операции. Это позволяет, имея данные о потоке, давлении и геометрии сосудов вблизи патологии до начала операции (предоперационные данные гемодинамики) и используя предложенный метод определения параметров гидравлической и фильтрационной частей модели, рассчитать оптимальный режим эмболизации.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Solomon R. A., Connolly E. S. (Jr.)** Arteriovenous malformations of the brain // New England J. Medicine. 2017. V. 376, N 19. P. 1859–1866.
2. **Maimon S., Strauss I., Frolov V., et al.** Brain arteriovenous malformation treatment using a combination of Onyx and a new detachable tip microcatheter, SONIC: short-term results // Amer. J. Neuroradiol. 2010. V. 31, N 5. P. 947–954.
3. **Брусаянская А. С., Кривошапкин А. Л., Орлов К. Ю. и др.** Сравнение результатов и выявление предикторов неблагоприятного исхода после эндоваскулярной эмболизации у больных с разными типами течения артериовенозных мальформаций головного мозга // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2019. Т. 23, № 1. С. 54–60.
4. **Паршин Д. В., Куянова Ю. О., Кислицин Д. С. и др.** О влиянии потокперенаправляющего стента на гемодинамику церебральных аневризм // ПМТФ. 2018. Т. 59, № 6. С. 5–14.
5. **Хе А. К., Ванина В. С., Черевко А. А. и др.** Использование метода магнитно-резонансной томографии для исследования трехмерной структуры течения в моделях кровеносных сосудов // ПМТФ. 2019. Т. 60, № 2. С. 84–92.
6. **Guglielmi G.** Analysis of the hemodynamic characteristics of brain arteriovenous malformations using electrical models: baseline settings, surgical extirpation, endovascular embolization, and surgical bypass // Neurosurgery. 2008. V. 63, N 1. P. 1–11.
7. **Litao M. L. S., Pilar-Arceo C. P. C., Legaspi G. D.** AVM compartments: Do they modulate transnidial pressures? An electrical network analysis // Asian J. Neurosurg. 2012. V. 7, N 4. P. 174–180.
8. **Telegina M. N., Chupakhin A. P., Cherevko A. A.** Local model of arteriovenous malformation of the human brain // J. Phys.: Conf. Ser. 2013. V. 410, N 1. 012001.
9. **Nagasawa S., Kawanishi M., Tanaka H., et al.** Haemodynamic study of arteriovenous malformations using a hydraulic model // Neurolog. Res. 1993. V. 15, N 6. P. 409–412.
10. **Golovin S. V., Khe A. K., Gadyshina K. A.** Hydraulic model of cerebral arteriovenous malformations // J. Fluid Mech. 2016. V. 797. P. 110–129.
11. **Черевко А. А., Гологуш Т. С., Остапенко В. В.** Поиск оптимального решения задачи эмболизации артериовенозной мальформации методом роя частиц // ПМТФ. 2021. Т. 62, № 4. С. 9–21.
12. **Sharifullina T., Cherevko A., Ostapenko V.** Optimal control problem arising in mathematical modeling of cerebral vascular pathology embolization // Sci. Rep. 2022. V. 12, N 1. 1302.
13. **Кривошапкин А. Л., Панарин В. А., Орлов К. Ю. и др.** Алгоритм предупреждения гемодинамических кровоизлияний при эмболизации церебральных артериовенозных мальформаций // Сиб. науч. мед. журн. 2013. Т. 33, № 6. С. 65–73.

14. **Хе А. К., Черевко А. А., Чупахин А. П. и др.** Мониторинг гемодинамики сосудов головного мозга // ПМТФ. 2017. Т. 58, № 5. С. 7–16.
15. **Басниев К. С.** Подземная гидромеханика / К. С. Басниев, И. Н. Кочина, В. М. Максимов. М.: Недра, 1993.
16. **Buckley S. E., Leverett M. C.** Mechanism of fluid displacement in sands // Trans. AIME. 1942. V. 146, N 01. P. 107–116.
17. **Башта Т. М.** Гидравлика, гидромашины и гидроприводы / Т. М. Башта, С. С. Руднев, Б. Б. Некрасов, О. В. Байбаков, Ю. Л. Кирилловский. М.: Машиностроение, 1982.
18. **Miyasaka Y., Kurata A., Tokiwa K., et al.** Draining vein pressure increases and hemorrhage in patients with arteriovenous malformation // Stroke. 1994. V. 25, N 2. P. 504–507.
19. **Kader A., Young W. L., Pile-Spellman J., et al.** The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations // Neurosurgery. 1994. V. 34, N 5. P. 801–808.
20. **Poli R., Kennedy J., Blackwell T.** Particle swarm optimization // Swarm Intelligence. 2007. V. 1, N 1. P. 33–57.
21. **Omranpour H., Ebadzadeh M. M., Ghidary S. S., et al.** Dynamic particle swarm optimization for multimodal function // IAES Intern. J. Artific. Intelligence. 2012. V. 1, N 1. P. 1–10.

*Поступила в редакцию 1/VIII 2023 г.,
после доработки — 1/VIII 2023 г.
Принята к публикации 4/VIII 2023 г.*
