

XII КОНФЕРЕНЦИЯ ПО МАТЕМАТИЧЕСКИМ МОДЕЛЯМ И ЧИСЛЕННЫМ МЕТОДАМ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

Тимофеев Александр Евгеньевич (МФТИ), Симаков Сергей Сергеевич
(МФТИ, Сеченовский Университет), Тельшев Дмитрий Викторович
(Сеченовский Университет, МИЭТ)

**Моделирование сердечно-сосудистой системы пациента с
имплантированным аппаратом вспомогательного кровообращения**

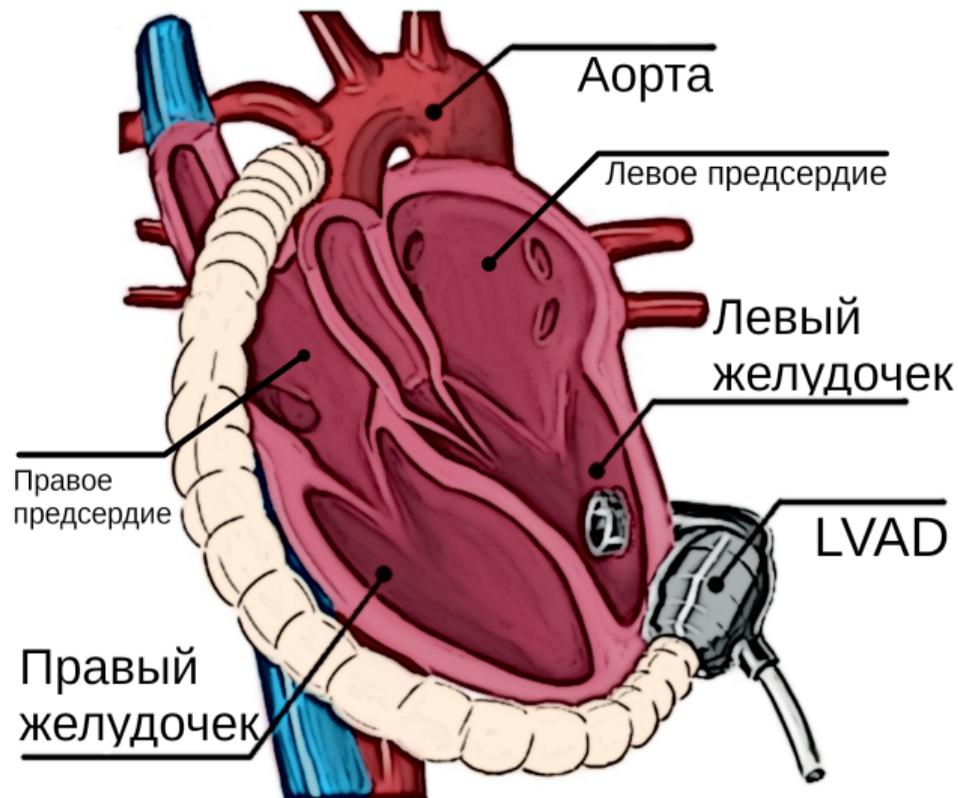
Москва, 2020

Введение

Сердечная недостаточность: сердце не снабжает организм кровью в достаточной степени.

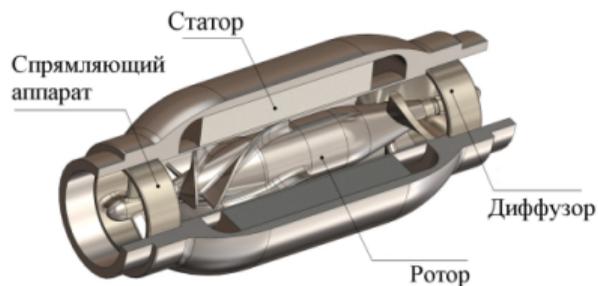
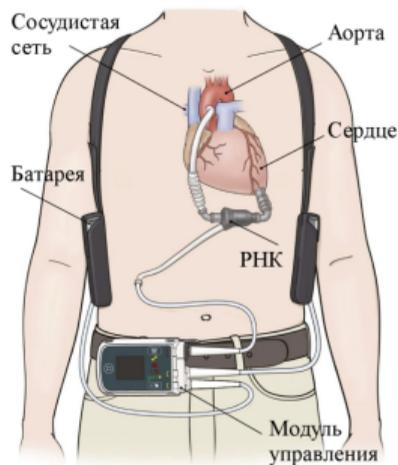
- ▶ 8 миллионов случаев сердечной недостаточности в России
- ▶ Из них 2.4 миллиона в острой форме
- ▶ Более 1 млн. госпитализаций из-за острой сердечной недостаточности в США ежегодно
- ▶ 450 000 пациентов в год погибает в США
- ▶ Пересадка донорского сердца — золотой стандарт лечения острой формы:
2000 за год в США
100 за год в России
- ▶ Число имплантаций насосов кровообращения в год:
> 2500 в США
< 20 в России

Основы строения сердца



Насосы крови Спутник

- ▶ Разработаны в России
- ▶ 3 насоса: Спутник 1, Спутник 2, педиатрический насос Спутник-Д
- ▶ Экспериментальные данные предоставлены командой разработчиков



Структурно-параметрическая идентификация имплантируемых роторных насосов крови в аппаратах вспомогательного кровообращения, Петухов Д. С.

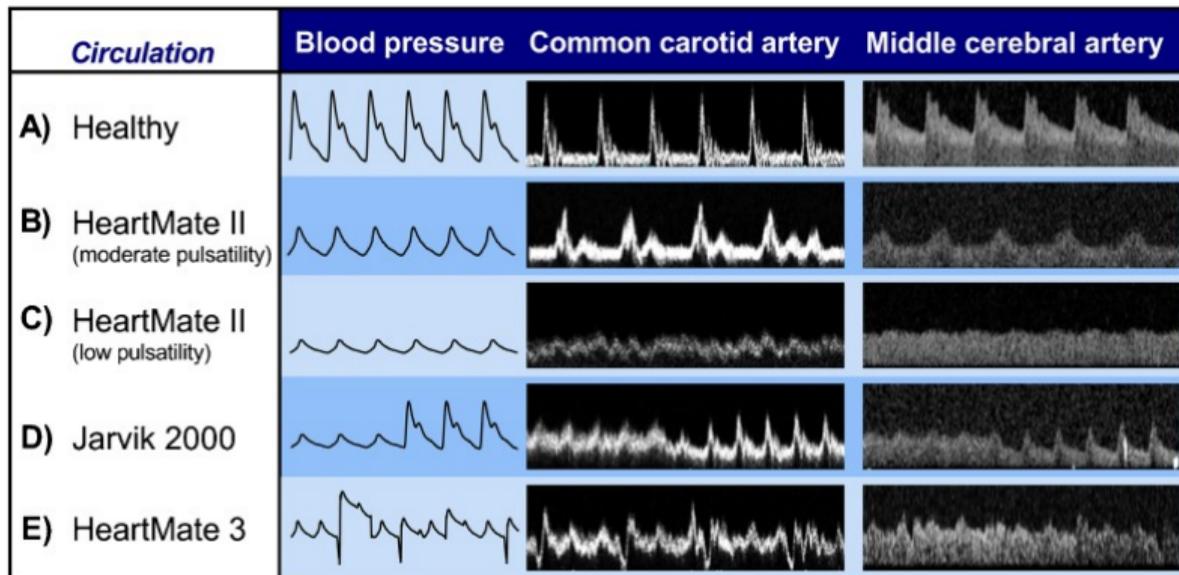
Влияние насоса на гемодинамику

Работа насоса крови определяет:

- ▶ Суммарный ударный объем через восходящую аорту (44 мл → 80 мл)
- ▶ Открытие аортального клапана (высокая скорость \Rightarrow клапан постоянно закрыт)
- ▶ Степень пульсации потока
- ▶ Распределение крови по сети сосудов?

Влияние насоса на гемодинамику: степень пульсации потока

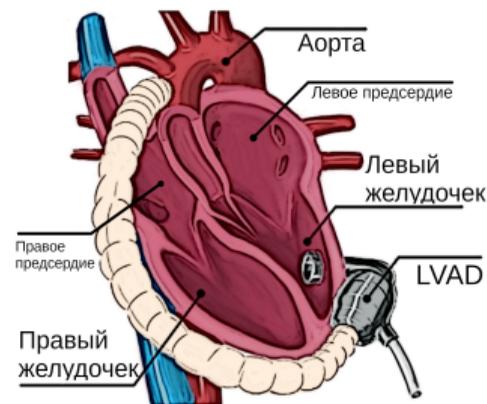
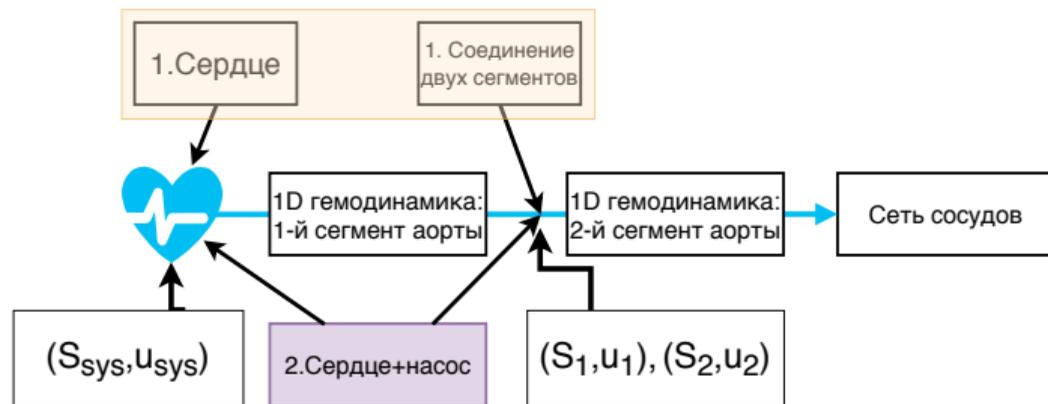
Поток крови в общей сонной и средней мозговой артериях



Castagna, Francesco, et al. "The unique blood pressures and pulsatility of LVAD patients: current challenges and future opportunities." *Current hypertension reports* 19.10 (2017): 85.

Модель кровеносной системы

- ▶ 1D модель гемодинамики на отрезках сосудов
- ▶ 0D модели для вычисления граничных условий в узлах (сердце + насос, бифуркации сосудов, терминальные узлы)



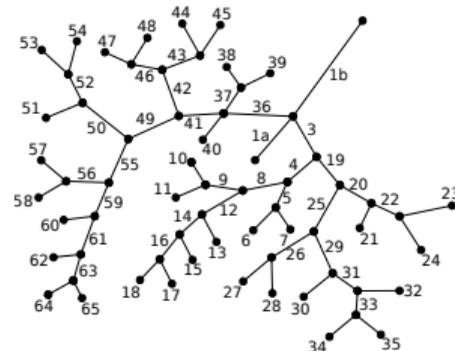
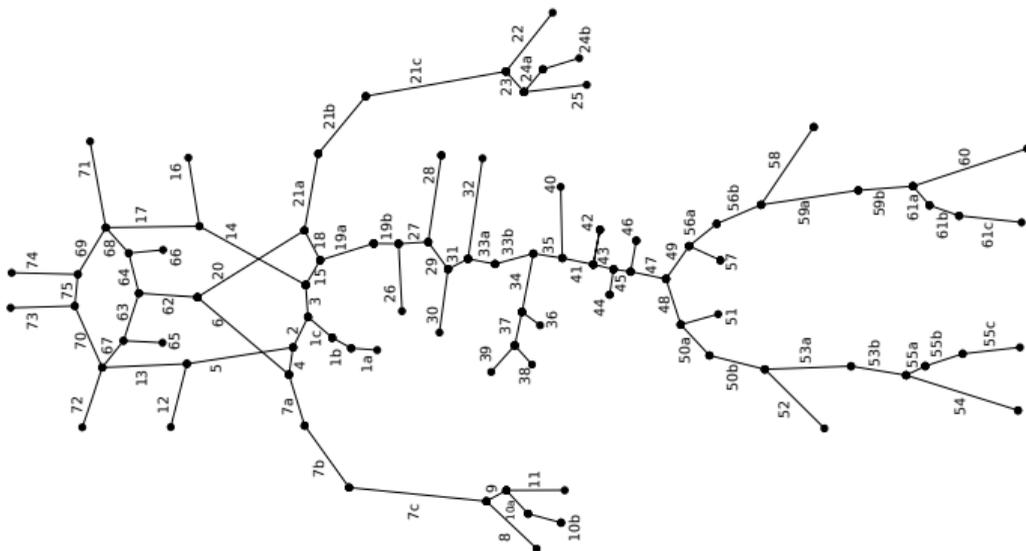
Сеть сосудов

▶ Артерии большого круга (ADAN56)

Boileau, Etienne, et al. "A benchmark study of numerical schemes for one-dimensional arterial blood flow modelling." *International journal for numerical methods in biomedical engineering* 31.10 (2015): e02732.

▶ Церебральные артерии

▶ Коронарные артерии



Одномерная гемодинамика

Модель течения идеальной жидкости в эластичной трубке

- ▶ Законы сохранения массы и импульса

$$\partial S_k / \partial t + \partial (S_k u_k) / \partial x = 0, \quad (1)$$

$$\partial u_k / \partial t + \partial (u_k^2 / 2 + p_k / \rho) / \partial x = -8\pi\mu \frac{u}{\rho A}, \quad (2)$$

t – время, x – расстояние вдоль сосуда, $S(x, t)$ – площадь сечения сосуда, $u(x, t)$ и $p(x, t)$ – осредненные по сечению скорость и давление крови, ρ – плотность крови.

Одномерная гемодинамика

Модель течения идеальной жидкости в эластичной трубке

- ▶ Эластические свойства стенки сосуда (уравнение состояния)

$$p_k(S_k) - p_{*k} = \rho c_k^2 \begin{cases} \exp(S_k/S_k^0 - 1) - 1, & S_k > S_k^0 \\ \ln(S_k/S_k^0), & S_k \leq S_k^0 \end{cases} \quad (3)$$

$S(x, t)$ – площадь сечения сосуда, $u(x, t)$ и $p(x, t)$ – осредненные по сечению скорость и давление крови, ρ – плотность крови, p_{*k} – внешнее давление в окружающих тканях, c_k – скорость распространения малых возмущений в материале стенки сосуда при $S_k = S_{k0}$.

- ▶ Модель ауторегуляции (\bar{p}_i – усредненное по x и t по i -му периоду давление)

$$c_{k,3} = c_{k,2} \sqrt{\frac{\bar{p}_2}{\bar{p}_1}} \quad (4)$$

Одномерная гемодинамика

- ▶ Начальные условия, поток $Q_0 = 0$

$$S_k(0, x) = S_k^0, \quad (5)$$

$$u_k(0, x) = Q_0/S_k^0 = 0 \quad (6)$$

- ▶ Численное решение: явная двухшаговая схема 2-го порядка по пространству и 1-го порядка по времени

Магомедов К.М., Холодов А.С. Сеточно-характеристические численные методы. — Москва: Наука, 1988.

- ▶ Дискретизация условий совместности вдоль характеристики, покидающей отрезок, со 2-м порядком по пространству и 1-м порядком по времени

$$u(t, x_0) = \alpha(t, x_0)S(t, x_0) + \beta(t, x_0) \quad (7)$$

Гамилов Тимур, Математическое моделирование кровотока при механических воздействиях на сосуды, 2017

0D модель бифуркации сосудов

- ▶ Закон сохранения массы

$$\sum_{k=k_1, k_2, \dots, k_M} \varepsilon_k S_k(t, \tilde{x}_k) u_k(t, \tilde{x}_k) = 0 \quad (8)$$

- ▶ Закон Бернулли для каждой из пар сосудов (i, j)

$$p_i(S_i(t, \tilde{x}_i)) + \frac{\rho u_i^2(t, \tilde{x}_i)}{2} = p_j(S_j(t, \tilde{x}_j)) + \frac{\rho u_j^2(t, \tilde{x}_j)}{2}, \quad (9)$$

- ▶ Условие совместности для каждого из сосудов

$$u_k(t, \tilde{x}_k) = \alpha_k(t, \tilde{x}_k) S_k(t, \tilde{x}_k) + \beta_k(t, \tilde{x}_k) \quad (10)$$

- ▶ Граничные условия $(S_1, u_1), (S_2, u_2)$.

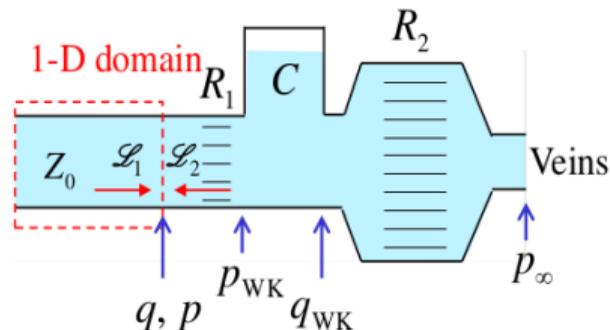
Модель Windkessel в терминальном узле

- ▶ Условие совместности

$$u(t, x_0) = \alpha(t, x_0)S(t, x_0) + \beta(t, x_0) \quad (11)$$

- ▶ 3-х элементная модель Windkessel

$$\begin{aligned} \frac{dq}{dt} &= \frac{1}{R_1} \left(\frac{dp}{dt} - \frac{dp_{WK}}{dt} \right) \\ \frac{dp_{WK}}{dt} &= \frac{q}{C} \left(1 + \frac{R_1}{R_2} \right) - \frac{p - p_\infty}{R_2 C} \end{aligned} \quad (12)$$



$q = S(t, x_0)u(t, x_0)$ – входящий поток, p – давление на конце сосуда в терминальном узле, p_∞ – центральное венозное давление.

- ▶ Для коронарных сосудов: только R_1 , и в систолу рост R_1 в 3 раза.

0D модель сердца

- ▶ Закон сохранения массы для камер левого сердца

$$\begin{aligned}\frac{dV_{lv}}{dt} &= Q_{mi} - Q_{av}, \\ \frac{dV_{la}}{dt} &= Q_{pv} - Q_{mi}.\end{aligned}\tag{15}$$

- ▶ Потоки из легочных вен в предсердие (Q_{pv}), через митральный (Q_{mi}) и аортальный (Q_{av}) клапаны

$$L(g)\frac{dQ}{dt} + \alpha(g)Q + \beta(g)Q|Q| = \Delta P\tag{16}$$

$g(\theta) = \{\theta^{min} \leq \theta \leq \theta^{max}, 0 \leq g(\theta) \leq 1\}$ – гладкая монотонная функция открытия клапана на угол θ . Для закрытого клапана $g(\theta^{min}) = 0$, для полностью раскрытого клапана $g(\theta^{max}) = 1$.

0D модель сердца

- ▶ Функция открытия клапана

$$\begin{aligned}g_{av}(\theta_{av}) &= \frac{(1 - \cos \theta_{av})^2}{(1 - \cos \theta_{av}^{max})^2}, \theta_{av}^{min} \leq \theta_{av} \leq \theta_{av}^{max}, \\g_{mi}(\theta_{mi}) &= \frac{(1 - \cos \theta_{mi})^2}{(1 - \cos \theta_{mi}^{max})^2}, \theta_{mi}^{min} \leq \theta_{mi} \leq \theta_{mi}^{max}, \\g(\theta) &= \begin{cases} 0, \theta < \theta^{min}, \\ 1, \theta > \theta^{max}. \end{cases}\end{aligned}\tag{17}$$

- ▶ Второй закон Ньютона для движения клапанов (сила трения, сила давления, сила сопротивления клапанов при максимальных углах)

$$\begin{aligned}\frac{d^2\theta_{av}}{dt^2} &= -K_{av}^f \frac{d\theta_{av}}{dt} + (P_{lv} - P_{sas}) K_{av}^p \cos \theta_{av} - F_{av}^r(\theta_{av}), \\ \frac{d^2\theta_{mi}}{dt^2} &= -K_{mi}^f \frac{d\theta_{mi}}{dt} + (P_{la} - P_{lv}) K_{mi}^p \cos \theta_{mi} - F_{mi}^r(\theta_{mi}).\end{aligned}\tag{18}$$

0D модель сердца

- ▶ Модель сердца определяет граничные условия (S_{sys}, u_{sys}) в начале отрезка аорты

$$\begin{aligned} Q_{av} &= S_{sys} u_{sys}, \\ u_{sys} &= \alpha S_{sys} + \beta, \\ P_{av} &= p(S_{sys}) \end{aligned} \tag{19}$$

- ▶ Итоговая система уравнений для модели сердца

$$\begin{cases} \dot{y}_1 = g(y_1, y_2, t), \\ f_i(y_1, y_2, t) = 0, \quad i = 1, \dots, 4, \end{cases} \tag{20}$$

$$\begin{aligned} y_1 &= (V_{lv}(t), \dot{V}_{lv}(t), V_{la}(t), \dot{V}_{la}(t), \theta_{av}(t), \dot{\theta}_{av}(t), \theta_{mi}(t), \dot{\theta}_{mi}(t), Q_{av}, Q_{mi}, Q_{pu}), \\ y_2 &= (S_{sys}(t), u_{sys}(t), P_{lv}(t), P_{av}(t), P_{la}(t)). \end{aligned}$$

- ▶ Дискретизация неявным методом Эйлера и решение методом Ньютона.

0D модель насоса

Для модели сердца с насосом левого желудочка, определяющей граничные условия (S_{sys}, u_{sys}) , (S_1, u_1) , (S_2, u_2) , необходима модель насоса

$$P_{ao} - P_{lv} = aQ_p^2 + bQ_p\omega + c\omega^2 + d\frac{dQ_p}{dt} + \begin{cases} 0, & Q_p > e\omega \\ R_{rec}(Q_p - e\omega)^2, & Q_p \leq e\omega \end{cases} - H_{per}, \quad (21)$$

Q_p – поток через насос, P_{ao} – аортальное давление в точке присоединения трубки насоса, ω – скорость вращения, H_{per} – модель периферийных трубок насоса

$$H_{per} = -L_{per}\frac{dQ}{dt} + \begin{cases} -R_{per}Q_p^2, & Q_p \leq 0 \\ R_{per}Q_p^2, & Q_p > 0 \end{cases} \quad (22)$$

Boës, Stefan, et al. "Hydraulic characterization of implantable rotary blood pumps." IEEE Transactions on Biomedical Engineering 66.6 (2018): 1618-1627.

А также...

Дополнительные уравнения для модели сердце+насос

- ▶ Новый закон сохранения массы для левого желудочка

$$\dot{V}_{lv} = Q_{mi} - Q_{av} - Q_p \quad (23)$$

- ▶ Закон сохранения массы в точке подсоединения насоса к аорте

$$S_1 u_1 + S_2 u_2 = Q_p \quad (24)$$

- ▶ Условия совместности в точке подсоединения насоса к аорте

$$u_1 = \alpha_1 S_1 + \beta_1, \quad u_2 = \alpha_2 S_2 + \beta_2 \quad (25)$$

- ▶ Закон Бернулли для потоков через насос и оба отрезка аорты

$$p_1(S_1) + \frac{\rho u_1^2}{2} = p_2(S_2) + \frac{\rho u_2^2}{2} \quad (26)$$

$$p_1(S_1) + \frac{\rho u_1^2}{2} = P_{ao} + \frac{\rho(Q_p/S_p)^2}{2} \quad (27)$$

Настройка модели сердца

Характеристики здорового и больного сердца при дилатационной кардиомиопатии в терминальной стадии (DCM)

Характеристика	Норма	DCM	Норма(модель)	DCM(модель)
Конечно-систолический объем, ml	40	215	42	227
Конечно-диастолический объем, ml	120	259	121	275
Ударный объем, V_{SV} , ml	80	44	79	48
Систолическое давление, mmHg	120	83	124	81
Диастолическое давление, mmHg	80	55	76	47

Настройка модели сердца

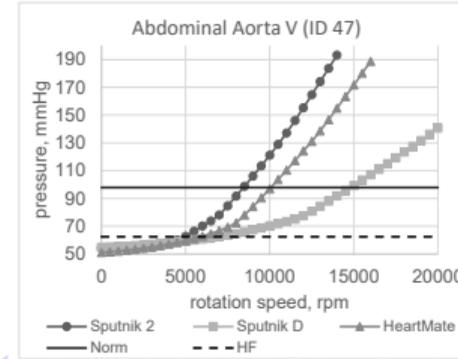
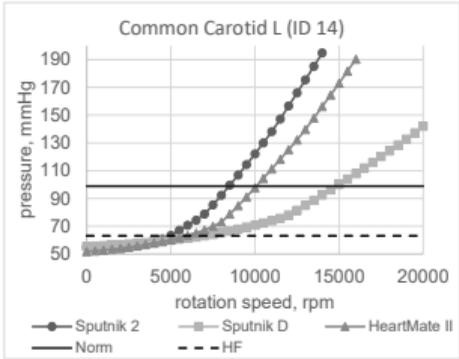
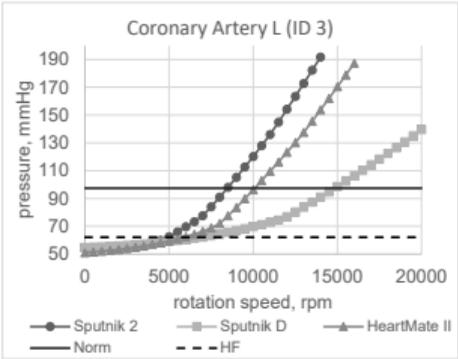
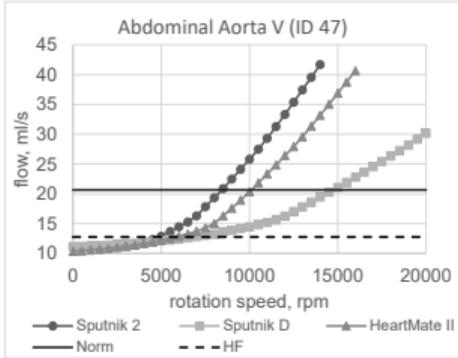
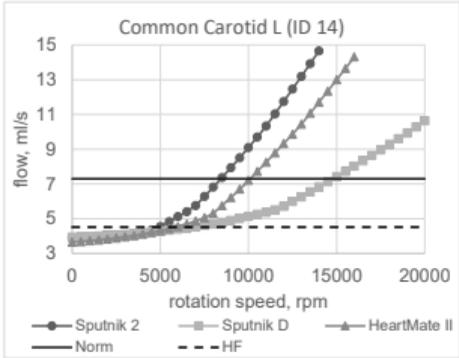
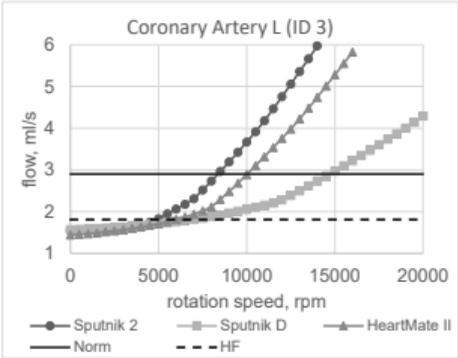
Различие в параметрах между моделями здорового и больного сердца

Параметр	Норма(модель)	DCM(модель)
Давление в легочных венах, P_{pu} , mmHg	13	10
Левый желудочек: EDPVR, mmHg/ml	0.09	0.04
Левый желудочек: ESPVR, mmHg/ml	4	0.44
Левый желудочек: V_0 , ml	5	20
Левое предсердие: ESPVR, mmHg/ml	1.2	1.1
Параметр вязкоэластичности, R_k , s/ml	$1.5 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-4}$

Скорость насоса (*rpm*) при важных состояниях модели

Conditions	Sputnik 2	Sputnik D	HearMate II
Нет обратного тока через насос	$5.75 \cdot 10^3$	$8.5 \cdot 10^3$	$7 \cdot 10^3$
Аортальный клапан постоянно закрыт	$7 \cdot 10^3$	$12 \cdot 10^3$	$8 \cdot 10^3$
Митральный клапан постоянно открыт	$11.5 \cdot 10^3$	—	$13.5 \cdot 10^3$
Суммарный ударный объем восстановлен	$8.5 \cdot 10^3$	$15 \cdot 10^3$	10^4
Средняя скорость, давление и поток в артериях восстановлены	$8.5 \cdot 10^3$	$15 \cdot 10^3$	10^4

Средние значения скорости, давления, потока восстанавливаются при одной и той же скорости



Распределение крови по сосудам

- ▶ Для каждого сосуда усредненный поток через его середину прямо пропорционален усредненному потоку на конце восходящей аорты. Отношение данных потоков не зависит от скорости насоса и характера течения.
- ▶ Стенозы (уменьшение диаметра просвета на 90%) существенно меняют распределение крови:
 1. Лев. бедренная артерия (падение в 2.7 раз)
 2. Перед. нисходящая кор. артерия (падение в 11 раз)
 3. Общие сонные артерии (падение в 3.3 раза)
 4. Позвоночные артерии (увелич. в 6.5 раз)
 5. Наруж. сон. артерия, задн. мозг. (без изменений)
 6. Передняя и средняя мозг. артерии (падение в 1.4 раза)

Заключение

- ▶ Распределение крови относительно ударного объема не зависит от скорости насоса и характера течения.
- ▶ Стенозы существенно меняют распределение крови.
- ▶ Средние значения скорости, давления и потока в каждом из сосудов восстанавливаются при одной и той же скорости насоса.

- ▶ Simakov, S.S., Timofeev, A.E., Gamilov, T.M., Kopylov, P.Y., Telyshev, D.V. and Vassilevski, Y.V., 2020. Analysis of the impact of left ventricular assist devices on the systemic circulation. Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling, 35(5), pp.295-314.
- ▶ Simakov, S., Timofeev, A., Gamilov, T., Kopylov, P., Telyshev, D. and Vassilevski, Y., 2020. Analysis of operating modes for left ventricle assist devices via integrated models of blood circulation. Mathematics, 8(8), p.1331.

Спасибо за внимание!