

На правах рукописи



Шарифуллина Татьяна Сергеевна

**Математическое моделирование кровотока в
окрестностях сердечно-сосудистых патологий
человека**

Направление 01.06.01 – «Математика и механика»
Направленность 1.1.9 – «Механика жидкости, газа и плазмы»

Текст научного доклада

Новосибирск — 2022

Общая характеристика работы

Применение методов механики жидкости и газа для решения прикладных задач медицины является актуальной темой современных исследований. Помимо прикладного значения такие исследования могут являться источником дальнейшего развития методов механики жидкости и газа. В данной работе ставится и решается задача математического моделирования патологии сосудов головного мозга. В основе предлагаемого подхода лежит математическая модель совместной фильтрации несмешивающихся жидкостей через пористую среду. В рамках моделирования пористая среда приближенно описывает фрагменты сосудистой сети, представляющие собой клубок патологических сросшихся сосудов, соединяющий артериальный и венозный кровеносные бассейны. Данная патология носит название артериовенозной мальформации. Она является одной из возможных причин возникновения у человека геморрагического инсульта, является фактором ранней инвалидизации (30-40 лет), снижения качества жизни человека и может приводить к летальному исходу. Эта патология лечится преимущественно хирургическим путем, причем наиболее широко используется метод заполнения патологии жидким твердеющим веществом (эмболическим агентом). Такое хирургическое вмешательство носит название эмболизации. Не смотря на эффективность метода, он до сих пор в некоторых случаях сопровождается непредсказуемым кровоизлиянием в головной мозг и соответствующими рисками для здоровья пациента. Это подчеркивает необходимость развития исследований в данной области.

В данной работе совместно с математическим моделированием эмболизации рассматривается задача оптимального управления этим процессом с точки зрения безопасности и эффективности. Для описания параметров потоков фильтрующихся фаз построены и исследованы математические модели, в основе которых лежат уравнения двухфазной фильтрации, и для полученных начально-краевых задач поставлена и в специальном классе управлений численно исследована задача оптимального управления. Для установления тесной связи математической постановки задачи с клиническими приложениями при определении параметров и функций, входящих в модели, используются реальные клинические данные пациентов. Такой подход представляется перспективным и ранее не применялся в данной области исследований. Результаты исследований могут быть применены для анализа хода хирургической

операции, а также ее оптимизации с целью прогнозирования возможных исходов и выработки рекомендаций для повышения безопасности проведения хирургической операции.

В связи с этим целями научно-квалификационной работы являются:

- разработать и исследовать математические модели процесса совместного течения двух несмешивающихся фаз (крови и эмболического агента) через пористую среду, описывающую патологические сосуды головного мозга;
- сформулировать и исследовать задачу оптимального управления процессом фильтрации фаз с целевым функционалом и ограничениями, определяющими эффективность и безопасность хирургического вмешательства.

В работе рассматриваются модели различного уровня идеализации с точки зрения учета физиологических факторов. Следует заметить, что эти факторы не всегда известны. Поэтому выводы, основанные на анализе всех моделей, представленных в научно-квалификационной работе, имеют самостоятельную ценность.

Основные результаты работы прошли процедуру рецензирования и опубликованы в международных и российских журналах [1–6].

Содержание работы

В научно-квалификационной работе исследуется одномерная задача совместной фильтрации двух несжимаемых жидкостей совместно с постановкой и решением в специальном классе управлений задачи оптимизации.

Во **введении** обосновывается актуальность темы исследования, приводится анализ степени разработанности данной области науки и обзор научной литературы. Формулируются цели и задачи работы, описывается ее научная новизна, теоретическая и практическая значимость, обоснована достоверность и приведена апробация результатов.

В **первой главе** описывается одномерная модель двухфазной фильтрации, приводящая к гиперболическому уравнению, выражающему квазилинейный скалярный закон сохранения с невыпуклым потоком. В данной главе также приводятся принимаемые в рамках математического описания предположения о совместном течении несжимаемых фаз, пространственных характеристиках пористой среды, реологии жидкостей и свойствах стенок. В

частности, предполагается, что обе жидкости являются ньютоновскими с постоянной вязкостью, несжимаемыми и несмешивающимися. Пористая среда рассматривается в одномерном приближении с равномерным распределением физических характеристик (пористости, проницаемости и площади поперечного сечения – кроме **параграфа 5.2**) по длине модели. Некоторые аспекты, такие как капиллярные силы, эффект адсорбции эмболического агента, свойства стенки, игнорируются.

Также в этой главе обсуждается мотивировка исследования, которая связана с проблемой, возникающей в нейрохирургии сосудов головного мозга: проведение эмболизации артериовенозной мальформации наиболее эффективным и в то же время безопасным образом. Артериовенозная мальформация (АВМ) является врожденным пороком развития сосудов головного мозга, который зачастую характеризуется наличием большого числа хаотически сросшихся тонких сосудов малых диаметров (рацемозный тип патологии), в силу чего эта разновидность патологии может адекватно описываться с помощью математической модели пористой среды. Одним из эффективных методов хирургического лечения АВМ является эмболизация – заполнение патологических сосудов эмболическим агентом с целью исключения их из кровотока.

Таким образом процесс эмболизации в исследуемых математических моделях описывается как процесс совместной фильтрация двух фаз: крови и эмболического агента, где последний используется для замещения крови в патологических сосудах. Указанное вытеснение, сопровождающее совместную фильтрацию, схематично изображено на Рис. 1. Суммарный расход двух фаз Q определяется как сумма Q_b – расхода крови и Q_e – расхода эмболического агента внутри патологии. Хирургическая операция обычно проводится через артерию, так что во всех моделях считается, что левая граница модели (вход) – это артерия, правая граница (выход) – это вена, и совместное течение фаз происходит слева направо.

В работе для определения параметров и функций, входящих в модели и задачи оптимизации, а также для верификации математического подхода используются клинические данные, полученные во время операций по эмболизации в Национальном медицинском исследовательском центре имени академика Е.Н. Мешалкина. Во **второй главе** представлены методы восста-

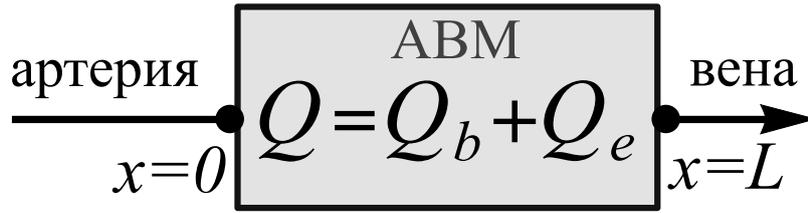


Рис. 1 — Схематичное изображение модели двухфазной фильтрации: Q_b — расход крови и Q_e — расход эмболического агента внутри патологии. Входом в модель $x = 0$ является артерия, выходом $x = L$ — вена.

новления фильтрационных характеристик реальных патологий и аппроксимации клинических данных, которые используются в качестве параметров и функций, входящих в математические модели и задачу оптимизации. Таким образом в постановках задач используются следующие фильтрационные характеристики патологий: абсолютная проницаемость пористой среды K , аналитические выражения для относительной фазовой проницаемости крови $k_b(S)$ и функции Баклея-Леверетта $f(S)$, которая задает распределение потоков фаз, а также гидродинамические и геометрические параметры, полученные путем аппроксимации клинических данных мониторинга скорости и давления кровотока внутри сосудов и данных ангиографии.

В принятых предположениях уравнение совместной фильтрации записывается в виде

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{Q(t)}{m A} \frac{\partial f(S)}{\partial x} = 0, \quad (1)$$

где $S(t,x) \in [0,1]$ — концентрации крови, $m = 1$ — пористость, A — площадь поперечного сечения патологии. **Третья глава** посвящена исследованию начально-краевой задачи для уравнения двухфазной фильтрации в модифицированном времени

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial f(S)}{\partial x} = 0, \quad t = \frac{1}{m A} \int Q(\theta) d\theta, \quad t(0) = 0. \quad (2)$$

Поскольку в начальный момент времени АВМ заполнена только кровяной

фазой начальные данные для уравнения (2) записываются в виде

$$S(0,x) = S_0(x) \equiv 1, \quad x \in [0, L], \quad (3)$$

где L – длина патологии. Характеристики гиперболического уравнения (2) в силу выбора класса функций Баклея-Леверетта распространяются в положительном направлении оси x со скоростями $c(S) = f'(S) > 0$, что верно для $S \in (0,1)$. Это означает, что для корректной постановки начально-краевой задачи для уравнения (2) на отрезке $[0,L]$ граничное условие необходимо задавать только на левой границе этого отрезка. Поступление эмболического агента на вход патологии осуществляется только через артерию и граничное условие для уравнения (2) определяется некоторой функцией времени

$$S(t,0) = g(t) \in [0,1], \quad t \in (0,T], \quad (4)$$

где T – общее время эмболизации. Для начально-краевой задачи (2) – (4) был проведен выбор метода численного расчета CABARET и его верификация. В **параграфе 3.3** приведен анализ известных аналитических решений, а также анализ численных решений в случае постановки различных кусочно-линейных граничных условий, характеризующихся образованием в решении разрывных волн повышения и понижения концентрации крови, их комбинации и распада в соответствии с критерием устойчивости разрывных волн Олейник-Лью. Также в этом параграфе приведено сравнение точных и численных решений задачи Коши, где численные решения получены двумя конечно-разностными методами: CABARET и WENO.

В **параграфе 3.4** сформулированы математические критерии эффективности и безопасности эмболизации и на их основе в **параграфе 3.5** представлен первый вариант постановки задачи оптимального управления и метод ее численного решения в специальном двухпараметрическом кусочно-линейном классе управлений. Было получено, что оптимальным сценарием для всех исследованных случаев патологий пациентов является разрывный способ введения эмболического агента, а именно полное перекрытие входного сечения АВМ эмболическим агентом, затем доведение его количества в АВМ до максимально допустимого и резкое прекращению его подачи на вход.

Поскольку артериовенозная мальформация является частью сосуди-

стой системы головного мозга, то по мере поступления эмболического агента кровотоков в окружающих патологию сосудах перестраивается. В **четвертой главе** для того, чтобы интегрально учесть перераспределение потока крови в течении операции, к модели фильтрации добавляются интегралгебраические соотношения, описывающих окружающий кровоток. Для возникающей в этом случае начально-краевой задачи поставлена задача оптимального управления и изучено влияние величины начального распределения потока крови между патологическим и здоровым кровотоком на решение задачи оптимизации в специальном классе управлений.

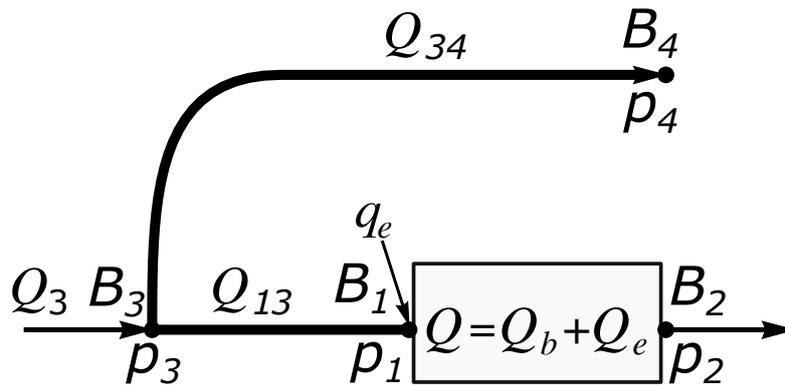


Рис. 2 — Схема модели эмболизации АВМ, сопряженная с окружающим кровотоком.

В параграфе 4.1 для постановки соответствующей начально-краевой задачи уравнение двухфазной фильтрации (1) рассматривается совместно с моделью системы кровеносных сосудов, которая в упрощенном виде позволяет учитывать перераспределение артериального потока крови вблизи патологии (рис. 2). $B_3 - B_4$, $B_3 - B_1$ — здоровые кровеносные сосуды постоянного сопротивления R_{34} , R_{13} ; $B_1 - B_2$ — участок кровеносной системы, включающий в себя пористую среду АВМ, расход эмболического агента на входе в АВМ обозначен $q_e = Q_e(t,0)$; Q_{34} и Q_{13} — потоки крови в соответствующих сосудах; Q_3 — общий расход артериальной крови, который предполагается постоянным в силу механизма ауторегуляции. Давления p_1 и p_3 изменяются в течении эмболизации, их начальные значения задаются в соответствии с клиническими данными. Давление p_4 на выходе из здорового сосуда считается постоянным, в то время как давление p_2 на выходе из АВМ с течением времени изменяется по известному из клинических данных закону. При этом p_2 зависит от распределения эмболического агента в теле АВМ и задается как

функция от средней концентрации крови в патологии $\bar{S}(t) = 1/L \int_0^L S(t,x)dx$.

Из закона гидравлического сопротивления для здоровых кровеносных сосудов получаются соотношения

$$p_3 - p_1 = R_{13}Q_{13}, \quad p_3 - p_4 = R_{34}Q_{34}. \quad (5)$$

Интегрируя закон Дарси для крови по длине пористой среды

$$p_1 - p_2 = \int_0^L r_b(S(t,x))Q_b(t,x)dx, \quad (6)$$

где $r_b(S) = \frac{\eta_b}{AKk_b(S)}$ – локальное сопротивление прохождению крови внутри АВМ, в котором η_b – вязкость крови. Исключая из уравнений (5), (6) давления p_1 и p_3 с учетом того, что $Q_{34} = Q_3 - Q_{13}$, $Q_{13} = Q_b(t,0)$ и $Q_b(t,x) = Q(t)f(S(t,x))$ получается выражение для суммарного расхода фаз

$$Q(t) = a(\bar{S}(t)) \left(R_3 f(S(t,0)) + \int_0^L r_b(S(t,x)) f(S(t,x)) dx \right)^{-1}, \quad (7)$$

где введено обозначение $a(\bar{S}(t)) = p_4 - p_2(\bar{S}(t)) + R_{34}Q_3$.

Начальное значение концентрации крови определяется, как и ранее, формулой (3), тогда с учетом того, что $f(1) = 1$, из уравнения (7) получаем начальное значение расхода крови

$$Q(0) = a(1) \left(R_3 + \int_0^L r_b(1) dx \right)^{-1}.$$

Из физической постановки задачи следует, что $Q(t) > 0$, $t \in [0, T]$ в силу чего характеристики дифференциального уравнения (1) распространяются со скоростями $Q(t)f'(S(t,x))/(m A) > 0$ и для корректной постановки начально-краевой задачи на отрезке $[0, L]$ граничное условие необходимо задавать на левой границе. Поскольку процесс лечения происходит путем заполнения АВМ эмболическим агентом через подводящую артерию (точка B_1

на рис. 2), то расход вводимого эмболического агента

$$q_e(t) = Q_e(t,0), \quad Q_e = Q(1 - f(S)), \quad Q(t) = \frac{q_e(t)}{(1 - f(S(t,0)))}$$

с учетом формулы (7) задает нестандартное интегральное граничное условие

$$f(S(t,0)) = (a(\bar{S}(t)) + R_3 q_e(t))^{-1} \left(a(\bar{S}(t)) - q_e(t) \int_0^L r_b(S(t,x)) f(S(t,x)) dx \right), \quad (8)$$

в котором граничное значение концентрации крови $S(t,0)$ зависит от значений этой концентрации на всем отрезке $[0, L]$. Поскольку знаменатель в формуле (8) не может быть отрицательным, и по определению $f(S) \geq 0$, то из формулы (8) следует ограничение на возможный расход эмболического агента $q_e(t)$

$$q_e(t) \leq a(\bar{S}(t)) \left(\int_0^L r_b(S(t,x)) f(S(t,x)) dx \right)^{-1}. \quad (9)$$

Это ограничение является естественным, поскольку перепад давления между артериальным и венозным бассейнами не может обеспечить фильтрацию сколь угодно большого количества эмболического агента через патологию.

В дальнейших постановках задач оптимального управления используется давление на входе в патологию $p_1(t)$, оно с учетом (6) и соотношения $Q_b = Q f(S)$ определяется по формуле

$$p_1(t) = p_2(\bar{S}) + Q(t) \int_0^L r_b(S(t,x)) f(S(t,x)) dx.$$

В параграфе 4.2 приводится численный метод CABARET адаптированный для данной постановки начально-краевой задачи.

В параграфе 4.3 представлена постановка задачи оптимального управления и ее численное решение в специальном кусочно-линейном классе управлений. Для постановки задачи оптимального управления критерием эффективности эмболизации выбрана остаточная доля крови внутри патологии в конце операции. Математически это условие требует нахождения оптималь-

ного расхода эмболического агента $q_e(t)$, при котором достигается минимум функционала

$$\mathbf{J} = 1/L \int_0^L S_{q_e}(T, x) dx, \quad (10)$$

где $S_{q_e}(t, x)$ – решение начально-краевой задачи (1), (3), (7), (8) с заданным $q_e(t)$. При этом медицинские ограничения требуют выполнения следующих условий

$$\max_{t \in [0, T]} p_1 \leq p_*, \quad (11)$$

$$S_{q_e}(t, L) = 1, \quad t \in [0, T]. \quad (12)$$

Первое из этих условий означает, что давление p_1 на артериальном конце АВМ не превышает заданного критического давления p_* (в данной постановке было выбрано равным 80 мм рт.ст.), а второе условие позволяет избежать проникновения эмболического агента в венозное русло. Нарушение этих условий увеличивает риск кровоизлияния в головной мозг из-за разрывов сосудов в окрестности патологии.

Одна из возможных методик проведения операции заключается в поддержании некоторой величины расхода эмболического агента, а затем постепенном его снижении: сценарий подачи эмболического агента специального вида $q_e(t) = \gamma Q(0) E(t)$, где γ - безразмерный параметр, $E(t)$ - безразмерная функция, которая имеет следующий вид

$$E(t) = \begin{cases} 1 & , \quad 0 < t < \tau_1, \\ 1 - (t - \tau_1)/\tau_2 & , \quad \tau_1 \leq t < \tau_1 + \tau_2, \\ 0 & , \quad \tau_1 + \tau_2 \leq t, \end{cases} \quad (13)$$

где $\tau_1 > 0$, $\tau_2 > 0$, $\tau_1 + \tau_2 = T$. Расширим класс управлений, включая в рассмотрение разрывные функции

$$E(t) = \begin{cases} 1 & , \quad 0 < t < \tau_1 \\ 0 & , \quad \tau_1 \leq t, \end{cases} \quad (14)$$

получаемые из непрерывных функций (13) при $\tau_2 \rightarrow 0$.

Поиск экстремума функционала (10) основывается на вычислении его значения на сетке в трехмерном пространстве управляющих параметров τ_1 ,

T и γ , с отбором режимов, не нарушающих ограничения (9), (11), (12). Минимум функционала определяется на сеточных данных, а изображение поверхностей целевого функционала и ограничений осуществлено на основе интерполяции сеточных данных. Кроме этого, для изучения вопроса о влиянии на процесс фильтрации исходного распределения кровотока между здоровым окружением и патологией, все расчеты проведены при трех различных значениях начального потока через здоровый сосуд $Q_{34}(0) = k_{34} Q(0)$, где $k_{34} \in \{0.5, 1, 1.5\}$.

В результате решения задачи оптимизации было обнаружено, что по мере увеличения перетока крови в здоровые сосуды (увеличения коэффициента перетока k_{34}) патологические сосуды могут быть заблокированы эмболическим агентом в большей степени, другими словами, достигается меньшая доля крови внутри патологии в конце операции. При этом найденные оптимальные управления либо являются разрывными (14), либо разрывный режим отличается по значению функционала от оптимального менее чем на 1% и поэтому с достаточной точностью может быть выбран в качестве оптимального с точки зрения практики. Расположение поверхности уровня и ограничений в этом случае представлены на рис. 3. В случае уменьшения перетока крови в здоровые сосуды (уменьшение k_{34}) патология в большей степени влияет на сосудистую систему головного мозга процесс эмболизации осуществляется менее эффективно, а в пространстве параметров имеется целое семейство режимов близких по значению функционала к оптимальному (рис. 4(а)). С практической точки зрения это дает дополнительную возможность учесть большее количество ограничений на оптимальное управление. Кроме того, оптимальный сценарий эмболизации во всех рассмотренных случаях характеризуется как приближением эмболического агента к венозному концу патологии $x = L$, то есть к поверхности, ограничивающую область нарушения ограничения (12), так и к поверхностям одного из оставшихся ограничений (9) или (11), единственный встретившийся случай влияния на решение задачи оптимизации ограничения (9) представлен на рис. 4(б). В дальнейшем результат о разрывности при $t = T$ оптимальных управлений использован при задании кусочно-линейного класса управлений в постановках задач, рассматриваемых в следующей главе.

В пятой главе перераспределения потока крови на входе в патологию

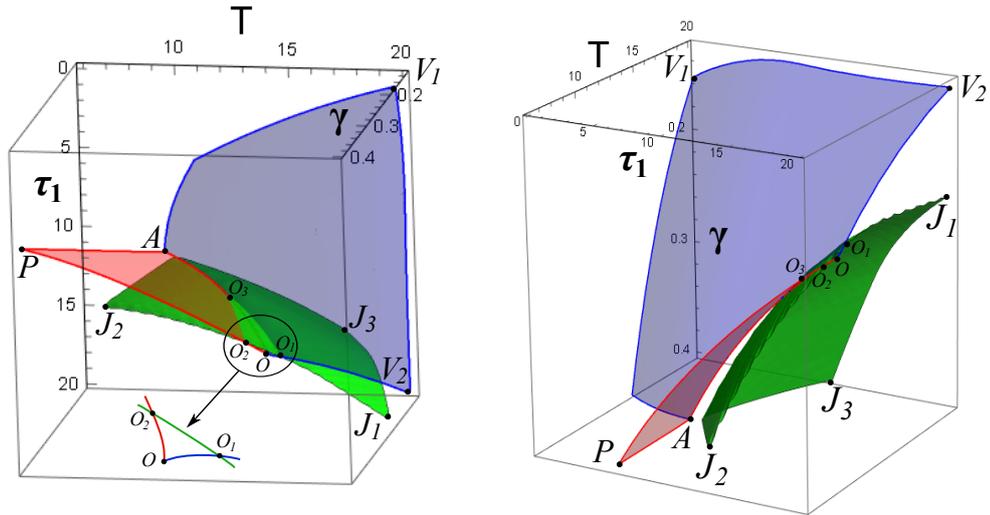


Рис. 3 – Поверхность ограничения (11) OPA , поверхность ограничения (12) OAV_1V_2 и поверхность уровня функционала $J_1J_2J_3$ со значением $\mathbf{J} - \mathbf{J}_{opt} = 0.01$ в пространстве параметров (τ_1, T, γ) для пациента К при $k_{34} = 1.5$. Точка O – искомое оптимальное управление.

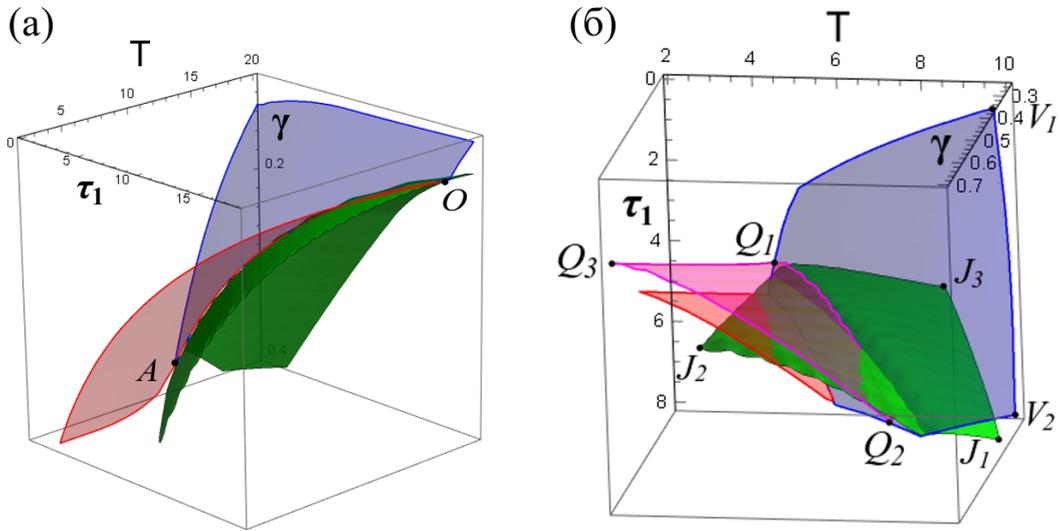


Рис. 4 – В пространстве параметров (τ_1, T, γ) изображены: поверхность ограничения (9) $Q_1Q_2Q_3$, поверхность ограничения (12) OAV_1V_2 , и поверхность уровня функционала $J_1J_2J_3$ (а) со значением $\mathbf{J} = \mathbf{J}_{opt}$ для пациента К при $k_{34} = 0.5$; (б) со значением $\mathbf{J} - \mathbf{J}_{opt} = 0.01$ для пациента Р при $k_{34} = 1.5$.

определяется путем аппроксимации реальных клинических данных о динамике скорости кровотока в течении операций. Кроме того, в данной главе процесс эмболизации описывается с учетом многоэтапности процесса введения эмболического агента. Это связано с тем, что реальная нейрохирургическая операция по эмболизации артериовенозной мальформации часто происходит в несколько этапов. Между этими этапами делаются временные паузы, во время которых течение эмболического агента внутри патологических сосудов останавливается и на следующих этапах эмболизации он остается неподвижным. Для удобства математического моделирования предполагается, что длительность этих временных пауз равна нулю.

В параграфе 5.1 исследуется математическая модель эмболизации для случая одноэтапной подачи эмболического агента на вход АВМ, что приводит к новой постановке начально-краевой задачи.

В параграфе 5.2 приведена математическая модель многоэтапного процесса, представляющая собой цепочку интегро-дифференциальных систем уравнений, в которой решение каждой последующей задачи определяется на основе решения предыдущей задачи. Таким образом математическое описание процесса фильтрации двух фаз на i -ом этапе эмболизации, где $i \in \overline{1, N}$, происходит на временном интервале $[T_{i-1}, T_i]$, где $T_0 = 0$. Поперечное сечение доступное для течения фаз на i -ом этапе обозначим через $A_i(x)$, долю этого поперечного сечения занятого кровью обозначим через $S_i(t, x)$ (концентрация крови), а долю исходного поперечного сечения $A_1 = A$ занятого кровью обозначим через $\Psi_i = S_i A_i / A_1$. Из-за затвердевания эмболического агента между этапами происходит изменение доли поперечного сечения патологии доступного для течения фаз

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

чем устанавливается связь между последовательными этапами эмболизации. Начально-краевая задача для i -ого этапа эмболизации на временном интервале $[T_{i-1}, T_i]$ задается уравнениями

$$\frac{\partial S_i}{\partial t} + \frac{Q_i}{m A_i} \frac{\partial f(S_i)}{\partial x} = 0, \quad (15)$$

$$Q_i(t) = q_e(t) + q_b(\bar{S}_i(t)), \quad (16)$$

$$p_1(t) = p_2(\bar{S}_i(t)) + Q_i(t) \int_0^L r_b(\Psi_i(t,x)) f(\Psi_i(t,x)) dx, \quad (17)$$

$$\bar{S}_i(t) = \frac{1}{L} \int_0^L \Psi_i(t,x) dx, \quad r_b(\Psi_i(t,x)) = \frac{\eta_b}{A_1 K k_b(\Psi_i(t,x))}, \quad (18)$$

со следующими начальными и граничными условиями

$$S_i(0,x) = 1, \quad x \in [0,L], \quad (19)$$

$$f(S_i(t,0)) = \frac{q_b(\bar{S}_i(t))}{q_e(t) + q_b(\bar{S}_i(t))}, \quad t \in [T_{i-1}, T_i]. \quad (20)$$

Начально-краевые задачи для систем (15)–(20) на каждом этапе эмболизации используют известные функции $k_b(S)$, $p_2(\bar{S})$, $q_b(\bar{S})$, $f(S)$ и $r_b(S)$, построенные по клиническим данным. В рассмотренной модели влияние окружающих здоровых сосудов на кровоток через патологию учитывается заданием функций q_b и p_2 , аппроксимированных на основе измерений вблизи патологии. В **пункте 5.2.2** представлен адаптированный к данной постановке задачи алгоритм численного расчета CABARET.

В **пункте 5.2.3** сформулирована задача оптимального управления многоэтапным процессом эмболизации, которая решается численно в специальном кусочно-линейном классе управлений. Для задачи оптимального управления многоэтапной эмболизацией в качестве целевого функционала, как и ранее, используется доля крови в патологии в конце последнего \mathbf{N} -ого этапа операции, которая теперь выражается через величину доли исходного поперечного сечения занятого кровью Ψ_N

$$\mathbf{J}_N = \frac{1}{L} \int_0^L \Psi_N(T_N, x) dx, \quad \Psi_N = \frac{S_N A_N}{A_1}, \quad (21)$$

где S_N – решение задачи (15)–(20) на \mathbf{N} -ом этапе эмболизации с управлением $q_e(t)$, которое задается на промежутке $t \in [0, T_N]$. При этом ограничения на каждом этапе эмболизации имеют вид

$$\max_{t \in [T_{i-1}, T_i]} p_1(t) \leq p_*, \quad i \in \overline{1, \mathbf{N}}, \quad (22)$$

$$S_i(t, L) = 1, \quad t \in [T_{i-1}, T_i], \quad i \in \overline{1, \mathbf{N}}. \quad (23)$$

Управление специального вида на каждом этапе выбирается следующим образом $q_e(t) = \gamma_i Q_i(T_{i-1}) E_i(t)$, где $\gamma_i > 0$, $t \in [T_{i-1}, T_i]$, $i = \overline{1, \mathbf{N}}$,

$$E_i(t) = \begin{cases} (t - T_{i-1})/\theta_i, & T_{i-1} \leq t \leq T_{i-1} + \theta_i, \\ 1, & T_{i-1} + \theta_i \leq t \leq T_i - \varepsilon, \\ (T_i - t)/\varepsilon, & T_i - \varepsilon \leq t \leq T_i. \end{cases} \quad (24)$$

Расширим класс допустимых управлений разрывными функциями

$$E_i(t) = \begin{cases} 0, & t = T_{i-1}, \\ 1, & T_{i-1} \leq t \leq T_i - \varepsilon, \\ (T_i - t)/\varepsilon, & T_i - \varepsilon \leq t \leq T_i, \end{cases} \quad (25)$$

получаемые из функций (24) при $\theta_i \rightarrow 0$. В результате задача оптимизации сводится к нахождению управляющих параметров

$$\gamma_i > 0, \quad \tau_{1i} = \theta_i \geq 0, \quad \tau_{2i} = T_i - T_{i-1} - \theta_i - \varepsilon \geq 0, \quad i \in \overline{1, \mathbf{N}}, \quad (26)$$

определяющих расход эмболического агента $q_e(t)$, при которых решение цепочки начально-краевых задач обеспечивает глобальный минимум функционала (21) на множестве решений, удовлетворяющих условиям (22) и (23).

В **пункте 5.2.4** описан и применен численный метод поиска решения задачи оптимизации, способный эффективно исследовать пространство управляющих параметров высокой размерности - модифицированный метод роя частиц, в котором учет ограничений обеспечивается добавлением к функционалу штрафных слагаемых.

В **пункте 5.2.5** показано, что для полученных решений задачи оптимизации наблюдается достаточно хорошее качественное (рис. 5) и количественное согласование расчетного и клинического давлений; средние относительные погрешности восстановления клинического давления для случая двух этапов эмболизации пациентов К - 1.3%, S - 4.0%, для случая трех этапов пациентов P₂ - 5.2%, С - 6.9%, К₂ - 5.8%. На основании результатов можно заключить, что предложенная математическая модель многоэтапной эмболизации с достаточной точностью воспроизводит клинические данные.

В **заключении** приведены основные результаты работы.

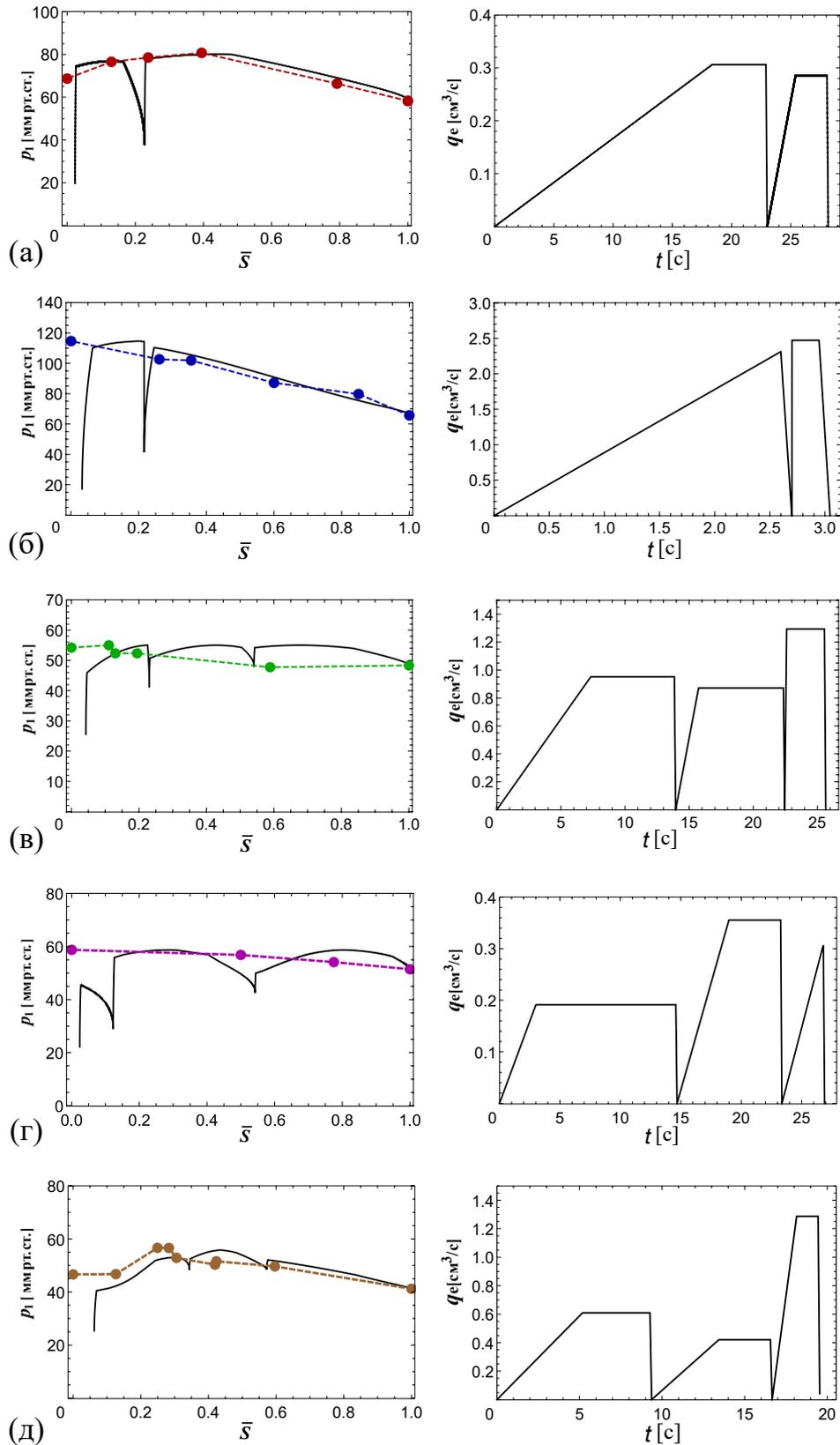


Рис. 5 — Сравнение давлений на входе в модель, измеренного в процессе нейрохирургической операции (кружки) и в результате численного расчета (сплошная линия) начально-краевой задачи (слева) при реализации найденного оптимального управления (справа) для пациентов:

(а) К, (б) S, (в) P₂, (г) С, (д) К₂.

Основные результаты

- Построены и исследованы математические модели, описывающие процесс совместной фильтрации крови и эмболического агента внутри артериовенозной мальформации с различным уровнем учета физиологических факторов.
- Для всех рассмотренных математических моделей сформулированы и в специальном кусочно-линейном классе управлений численно решены задачи оптимального управления с интегральным целевым функционалом, управлением, входящим в уравнения и граничное условие начально-краевой задачи, и ограничениями на управление, следующими из медицинских показаний.
- На основе сопряжения модели совместной фильтрации двух фаз с моделью окружающего кровотока проведен анализ влияния перераспределения крови в окружающую систему сосудов на процесс вытеснения одной фазы другой. Показано, что при увеличении начального перетока крови в здоровые сосуды удается эффективнее заблокировать патологию эмболическим агентом. При уменьшении начального перетока крови в здоровые сосуды имеется однопараметрическое семейство управлений близких по значению функционала к оптимальному. При этом среди близких к оптимальным по значению функционала управлений всегда существуют разрывные в конце операции режимы, которые располагаются вблизи границы в пространстве допустимых управляющих параметров.
- Построена математическая модель, описывающая процесс совместной фильтрации крови и эмболического агента внутри патологии и учитывающая затвердевание одной из фаз между этапами ее введения. Это позволяет более детально моделировать реальные операции, которые часто проходят в несколько этапов.
- Проведен анализ клинических данных пациентов и предложен метод восстановления фильтрационных характеристик патологий. Получены абсолютная проницаемость и относительные фазовые проницаемости реальных патологий.
- Математическая модель верифицирована на основе клинических данных. Показано, что найденные оптимальные управления демонстрируют качественное и количественное совпадение расчетного и клинического артериального давления в процессе эмболизации для 5 рассмотренных пациентов.

Публикации автора

1. *Cherevko A. A. Gologush T. S. Petrenko I. A., Ostapenko V. V.* Modeling of the optimal scenario of arteriovenous malformation embolization // *Journal of Physics: Conference Series*. — 2019. — Vol. 1268. — P. 012017.
2. *Cherevko A. A. Gologush T. S. Petrenko I. A. Ostapenko V. V. Panarin V. A.* Modelling of the arteriovenous malformation embolization optimal scenario // *Royal Society open science*. — 2020. — Vol. 7, no. 7. — P. 191992.
3. *Gologush T. S. Cherevko A. A. Ostapenko V. V.* Comparison of the WENO and CABARET schemes at calculation of the scalar conservation law with a nonconvex flux // *AIP Conference Proceedings*. — 2020. — Vol. 2293, no. 1. — P. 370006.
4. *Черевко А. А. Гологуш Т. С., Остапенко В. В.* Поиск оптимального решения задачи эмболизации артериовенозной мальформации методом роя частиц // *Прикладная механика и техническая физика*. — 2021. — Т. 62, № 4. — С. 9–21.
5. *Гологуш Т. С. Остапенко В. В., Черевко А. А.* Математическое моделирование режима эмболизации артериовенозной мальформации с перетоками на основе модели двухфазной фильтрации // *Журнал вычислительной математики и математической физики*. — 2021. — Т. 61, № 9. — С. 1571–1584.
6. *Sharifullina T. Cherevko A., Ostapenko V.* Optimal control problem arising in mathematical modeling of cerebral vascular pathology embolization // *Scientific Reports*. — 2022. — Vol. 12, no. 1. — P. 1–15.