

На правах рукописи



Доль Александр Викторович

БИОМЕХАНИКА АРТЕРИЙ ШЕИ И ГОЛОВЫ

1.1.10 – Биомеханика и биоинженерия

Автореферат диссертации
на соискание ученой степени
доктора физико-математических наук

Саратов – 2025

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского».

Научный консультант: Коссович Леонид Юрьевич, лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, доктор физико-математических наук, профессор, ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского», заведующий кафедрой математической теории упругости и биомеханики

Официальные
оппоненты:

Айзикович Сергей Михайлович, доктор физико-математических наук, профессор, Донской государственный технический университет, заведующий лабораторией функционально-градиентных и композиционных материалов

Босяков Сергей Михайлович, доктор физико-математических наук, профессор, Белорусский государственный университет, декан механико-математического факультета

Кубасова Наталия Алексеевна, доктор физико-математических наук, Научно-исследовательский институт механики МГУ имени М.В. Ломоносова, ведущий научный сотрудник лаборатории биомеханики

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет"

Защита состоится 20 октября 2025 г. в 15-30 часов на заседании диссертационного совета 24.2.392.09 на базе ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, 83, 9-й учебный корпус, ауд. 18.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке им. В.А. Артисевич ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского» и на сайте: <https://sgu.ru>.

Автореферат разослан «___» июня 2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета 24.2.392.09,

канд. физ.-мат. наук, доцент

Е.Ю. Крылова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

В соответствии с данными Всемирной организации здравоохранения, основной причиной смертности в мире остаются заболевания сердечно-сосудистой системы. Аналогичная ситуация наблюдается и в России. По данным федеральной службы государственной статистики, ежегодные отчеты министерства здравоохранения свидетельствуют о существенном росте числа пациентов, у которых диагностируются болезни системы кровообращения. Так, если в 2000 году регистрировалось 17.1 пациентов на 1000 населения с впервые установленным диагнозом, относящимся к болезням сердечно-сосудистой системы, то уже в 2015 году таких случаев регистрируется 31.2. При этом по данным исследователей из Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения, смертность от болезней системы кровообращения составляет 28% у мужчин и 31% у женщин.

Среди всех болезней системы кровообращения на втором месте по смертности после инфаркта миокарда стоят инсульт и другие цереброваскулярные болезни, от которых ежегодно умирает 10-11 % населения.

Принято различать ишемический и геморрагический инсульты, отличающиеся по патогенезу развития повреждения головного мозга. Ишемический инсульт характеризуется, в первую очередь, повреждением вещества головного мозга вследствие уменьшения притока крови. Геморрагический инсульт характеризуется повреждением вещества головного мозга вследствие излияния крови.

По данным клинической статистики, до 80-90% нетравматических субарахноидальных (то есть происходящих под паутинной оболочкой головного мозга) кровоизлияний (САК) в Российской Федерации происходят из-за разрыва внутричерепных аневризм. Последствиями такого разрыва являются, как правило, неврологические расстройства различной степени тяжести или смерть пациента (смертность при субарахноидальном кровоизлиянии составляет порядка 40-50%). При этом следует отдельно отметить, что САК часто встречаются у людей работоспособного возраста (40-60 лет).

Аневризмы, как правило, не имеют ярко выраженной симптоматики, поэтому часто диагностируются уже непосредственно после разрыва или же при существенном увеличении их размеров. Профилактическое наблюдение и выявление аневризм на ранних стадиях затруднено, так как для их выявления необходимо проводить томографическое обследование с введением контрастного вещества (P. Drapikowski, Z. Domagala), а данный метод является дорогостоящим, некомфортным для пациента и имеет ряд противопоказаний, поэтому врач назначает такое исследование лишь в тех случаях, когда выявить причину неудовлетворительного состояния не удастся с использованием прочего диагностического оборудования (УЗИ, рентгенография, компьютерная томография). В связи с этим аневризмы виллизиева круга (ВК) во многих случаях не диагностируются практически до момента разрыва (N. Horie с соавт.; U.A. Khan и др.).

В последние годы во многих исследовательских работах, посвященных изучению аневризм сосудов головного мозга, отмечается, что одной из причин образования аневризмы служит атеросклероз сонных артерий (СА) (G. Espinosa с соавт.; Y. Li с соавт.; I.C. Denton и др.).

Диагностирование атеросклероза проводится с помощью ряда стандартных медицинских процедур, не требующих больших финансовых и временных затрат. При этом основным методом диагностики является ультразвуковая доплерография, доступная практически в любой современной клинике. Таким образом, выявив закономерности и связи между атеросклерозом сонных артерий и образованием аневризм, можно прогнозировать появление и локализацию аневризмы у конкретного пациента, опираясь на особенности строения его сосудистого русла, информацию по атеросклеротическим отложениям и данные о характере кровотока на входе в ВК.

Моделированием поражения атеросклерозом сонных артерий в последние десятилетия занимались многие научные группы, причем ряд авторов делал упор на численные расчеты гемодинамики бифуркации артерий шеи (Р. Ху с соавт.; Коссович Л.Ю, Каменский А.В. с соавт. и др.), часть отдельно моделировали атеросклеротические бляшки (S. Yang с соавт.). Также большой пласт работ посвящен исследованию гемодинамики сосудов виллизиева круга (Чупахин А.П. с соавт.; Василевский Ю.В. с соавт.; M.S. Alnaes с соавт.; M.A. Lazzaro и др.) с учетом различных вариантов строения, с разными постановками задач и механическими свойствами стенок. Существуют также работы и описаны клинические случаи с сочетанием аневризм сосудов головы и наличием синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания (S.A. Cornelissen с соавт.; R. Santschi Don с соавт. и др.). При этом комплексных исследований, подразумевающих оценку влияния сочетанных патологий на риск образования аневризм артерий головы и отрыва атеросклеротических бляшек, на данный момент не проводилось.

В работах, посвященных исследованиям механических свойств сосудов виллизиева круга (Иванов Д.В., Фомкина О.А. и др.), сонных артерий (G.A. Holzapfel с соавт.; S.D. Williamson и др.), атеросклеротических бляшек и фиброзных покрышек (S.R.H. Barrett с соавт.; E.M. Cunnane с соавт. и др.) исследования, как правило, проводятся на образцах, подвергавшихся долгому хранению, перевозке в лабораторию и иногда заморозке. При этом экспериментов на только что удаленных тканях с минимально изменившимися свойствами практически не встречается. А наиболее приближенные к естественным свойства артерий – один из шагов на пути к персонализированному моделированию. Кроме того, не встречается работ с построенными регрессионными зависимостями свойств атеросклеротических бляшек и единиц Хаунсфилда, которые также могли бы позволять рассчитывать свойства этих объектов для конкретного пациента, как, к примеру, было сделано в рамках задач в области травматологии и ортопедии (Bessonov L.V., Kossovich L. Yu. с соавт.; J. Ramirez и др.).

Таким образом, проблема персонализированной оценки риска образования аневризм и отрыва атеросклеротической бляшки при сочетанной патологии артерий шеи и головы на сегодняшний день остается нерешенной и актуальной с точки зрения биомеханики и медицины.

Актуальность обозначенной проблемы определяется приоритетными направлениями развития науки и техники «Науки о жизни», критическими технологиями «Технологии снижения потерь от социально значимых заболеваний», а также «Биомедицинские и ветеринарные технологии» из перечней, утвержденных Указом Президента Российской Федерации № 899 от 7 июля 2011.

Более того, министр здравоохранения РФ Мурашко М.А. на Европейской конференции ВОЗ по борьбе с неинфекционными заболеваниями с использованием решений в области цифрового здравоохранения. в 2021 году заявил, что «... Для нашей

страны формат развития цифровой персонализированной медицины является на сегодняшний день приоритетным. ...». Он также добавил, что «...в рамках цифровой трансформации в России формируется новый проект - цифровой профиль пациента. Это персонализированный профиль с выработкой персональных подходов и рекомендаций для пациента. ... это может сочетаться с программами по скринингу неинфекционных заболеваний, формированию профиля риска для пациента и сопровождению пациентов, уже имеющих хронические неинфекционные заболевания». Таким образом, пациенто-ориентированный подход к лечению в ближайшее время будет оставаться одним из основных направлений в области повышения качества оказания медицинских услуг.

Степень разработанности темы исследования

По данным литературы, сочетанная патология, связанная с наличием атеросклеротических отложений в СА и аневризм сосудов виллизиева круга, встречается у 1.9-3.2 % населения. Аневризмы протекают бессимптомно и часто обнаруживаются при ангиографическом обследовании пациентов, имеющих стенозы СА.

Описана также связь стеноза сонных артерий и наличия у пациентов синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания.

Атеросклероз СА, по мнению многих научных групп, занимающихся исследованием патологий артериального русла, может служить одной из основных причин образования аневризм в сосудах головы, так как сужение просвета сонной артерии влечет изменение объемного кровотока и, как следствие, перераспределение потоков крови в виллизиевом круге за счет его компенсаторных функций. Именно это может служить отправной точкой к формированию аневризм.

По данным литературы известно, что не исследован механизм влияния стенозов сонных артерий на процесс возникновения и роста аневризм артерий ВК. Однако описаны клинические случаи, показывающие наличие такой связи, и, кроме того, существует ряд предположений практикующих врачей, также подтверждающих ее наличие.

В исследовании рассматривается проблема разработки комплексной методики оценки риска развития аневризм в артериях виллизиева круга и отрыва атеросклеротических бляшек в сонных артериях при сочетанных патологиях сосудистого русла конкретного пациента, основанной на биомеханическом моделировании с учетом индивидуальных геометрических особенностей рассматриваемой артериальной системы, персонализированной оценки входных кровотоков, а также пациент-ориентированных механических свойств атеросклеротических бляшек. Также исследуется подход к применению методики в рутинной клинической практике при выборе системной тактики наблюдения и лечения врачом-специалистом.

Объектом исследования данной работы являлись кровеносные сосуды шеи (общая сонная (ОСА), внутренняя сонная (ВСА) и наружная сонная (НСА) артерии) и головы (сосуды виллизиева круга, включающие передние, средние и задние мозговые артерии, а также задние (ЗСА) и переднюю соединительные (ПСА), а также базилярную (БА) артерии).

Предметом исследования являлась гемодинамика артерий шеи и головного мозга при типовых граничных условиях на входе и выходе из сосудистого русла, а также биомеханические модели системы «стенка-кровь» комплекса артерий шеи и головы.

Предлагаемые в работе методы оценки риска, основанные на анализе полей напряжений и объемных кровотоков, могут применяться при оценке патологических состояний любых участков артериального русла.

Цель исследования

Цель данного исследования состоит в разработке биомеханических основ для создания системы поддержки принятия врачебных решений в хирургии артерий шеи и головы.

Задачи исследования

1. Разработать методику численного моделирования артерий шеи и головы с использованием персонифицированного подхода.

2. На основе анализа литературных данных и с помощью натуральных экспериментов определить механические характеристики исследуемых объектов и физиологические граничные условия для постановки задачи биомеханики о движении крови в системе артерий шеи и головы.

3. Провести ряд численных экспериментов и показать наличие связи между различными типами сочетанных патологий виллизиева круга и атеросклеротического поражения СА с процессом формирования аневризм артерий головного мозга и увеличением риска отрыва бляшек.

4. Разработать методологию и дерево решений для выбора тактики лечения при сочетанной патологии артерий шеи и головы с учетом пациент-ориентированного подхода.

5. Разработать и апробировать на конкретном клиническом случае систему поддержки принятия врачебных решений для планирования тактики лечения при сочетанных патологиях артерий шеи и головы.

Научная новизна состоит в следующем

1. Впервые проведена модификация метода фронтального роста с использованием рекурсивной реализации алгоритма. Модифицированный метод использован в рамках методики полуавтоматического построения пациент-ориентированных геометрических моделей артерий человека (п. 1 паспорта специальности 1.1.10).

2. Разработана концепция и создан прототип мобильного испытательного стенда для проведения одноосных испытаний на растяжение и сжатие с целью определения модуля Юнга и предела прочности образца непосредственно в медицинском учреждении. Проведена верификация и апробация мобильного стенда в рамках медицинской организации (п. 1 паспорта специальности 1.1.10).

3. Впервые проведены эксперименты по определению механических свойств артериальных стенок, покрышек атеросклеротических бляшек и самих бляшек непосредственно после хирургического вмешательства в рамках клиники. Полученные механические свойства использованы при численном моделировании гемодинамики артериальной системы шеи и головы (п. 1 паспорта специальности 1.1.10).

4. Построены регрессионные зависимости, связывающие модули Юнга атеросклеротических бляшек и значения чисел Хаунсфилда (оттенков серого цвета на томограммах). Данные зависимости позволяют определять пациент-ориентированные свойства бляшек в целом и их отдельных участков в случае неоднородной структуры (п. 8 паспорта специальности 1.1.10).

5. Показано, что наиболее приближенным к физиологическим условиям является тип граничных условий типа Windkessel. Впервые проведена верификация численной модели артерии с данным типом граничных условий на реальном

испытательном стенде, показано хорошее соответствие результатов расчета гемодинамики и натурного эксперимента (п. 2 паспорта специальности 1.1.10).

6. Проведено исследование механических свойств стенок сонных артерий и отдельных компонентов атеросклеротических бляшек методом сдвиговой эластографии. Показано, что методика исследования данным методом оказалась недостаточно точной и в ряде случаев (для твердых бляшек) неприменимой (п. 1 паспорта специальности 1.1.10).

7. Выявлен ряд показателей, по которым может проводиться сравнение нормального строения артериальной системы сосудов шеи и головы с вариантами, содержащими патологии. К основным характеристикам, по которым проводилось сравнение, относятся касательные и эквивалентные напряжения в стенке и атеросклеротических бляшках (при их наличии), объемные кровотоки на различных участках системы, а также параметры OSI и TAWSS, представляющие собой интегральные характеристики касательных напряжений (п. 2 паспорта специальности 1.1.10).

8. Впервые выполнено численное моделирование гемодинамики участка артериальной системы шеи и головы с различными вариантами сочетанных патологий, включающих поражение сонных артерий атеросклерозом, наиболее часто встречающиеся аномалии строения виллизиева круга и нарушенный кровоток в базилярной артерии. В ходе расчетов выявлены варианты, существенно отличающиеся от нормы и, как следствие, отнесенные к случаям с повышенным риском отрыва бляшек и образования аневризм (п. 2 паспорта специальности 1.1.10).

9. Выявлены наиболее значимые факторы, существенно повышающие риск образования аневризм и отрыва атеросклеротических бляшек. Показано: существенное влияние ипсилатеральных стенозов ВСА ($r = 0.25$) и типа кровотока в БА ($r = -0.28$) на риск образования аневризм в ЗСА; существенное влияние стенозов ВСА с обеих сторон ($r = 0.41$) и типа кровотока в БА ($r = 0.33$) на риск образования аневризм в ПСА; существенное влияние типа ВК ($r = -0.34$), типа кровотока ($r = 0.22$) и ипсилатерального стеноза ВСА ($r = 0.45$) на риск отрыва бляшек (п. 8 паспорта специальности 1.1.10).

10. Впервые предложены теоретические основы и методы практической реализации для системы поддержки принятия решений при сочетанной патологии участка сосудистого русла «сонные артерии-базилярная артерия-виллизиев круг», учитывающей пациент-ориентированные особенности геометрии сосудов, а также персонифицированные особенности входных граничных условий. Разработан прототип системы и проведено обучение нейросети на предварительно сформированной выборке. На основе предложенных методов и разработанного прототипа проведена оценка рисков отрыва бляшек и образования аневризм для конкретного клинического случая с сочетанной патологией артерий шеи и головы (п. 2 паспорта специальности 1.1.10).

Практическая значимость результатов работы

Результаты исследования легли в основу разработки системы поддержки принятия врачебных решений при сочетанной патологии участка сосудистого русла «сонные артерии-базилярная артерия-виллизиев круг», программ для обработки томограмм «Контур КТ 2D» и «Контур КТ 3D», а также испытательных стендов: стенда для моделирования движения жидкости по системе сосудов и мобильного стенда для проведения экспериментов на растяжение и сжатие. Получены патенты и свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ и баз данных:

- Система поддержки принятия врачебных решений при сочетанной патологии артерий шеи и головы "Виллисон" (RU 2023680959 от 07.10.2023).
- Программа для распознавания контуров объектов на срезах компьютерной томограммы "Контур КТ 2D" (RU 2021669321 от 26.11.2021).
- Программа для распознавания контуров объектов на срезах компьютерной томограммы "Контур КТ 3D" (RU 2021668315 от 12.11.2021).
- Способ прогнозирования опасности эмбологенного разрыва нестабильной каротидной атеросклеротической бляшки (RU 2723741 C1 от 17.06.2020).
- Способ прогнозирования опасности эмбологенного разрыва каротидной атеросклеротической бляшки (RU 2729733 C1 от 11.08.2020).
- Программа для обработки сигналов испытательного стенда "Vessel Volume Flow" (RU 2022619188 от 19.05.2022).
- Управляющий скрипт для мобильного испытательного стенда MC-3 (RU 2024661169 от 16.05.2024).
- База данных прочностных свойств губчатой костной ткани (RU 2024622484 от 05.06.2024).

Часть результатов работы послужила основой нескольких глав монографии «Биомеханическое моделирование» (в соавторстве с Ивановым Д.В.).

Результаты диссертационной работы внедрены в учебную деятельность механико-математического факультета и факультета фундаментальной медицины и биомедицинских технологий ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», а также в практическую деятельность Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова.

Положения и результаты, выносимые на защиту

1. Модернизированная методика построения трехмерных геометрических моделей участков сосудистого русла с использованием комбинированного подхода, включающего применение разработанного на основе модифицированного метода фронтального роста программного обеспечения и ручное моделирование позволяет быстро и с высокой степенью точности строить геометрические твердотельные модели артерий шеи и головы.

2. Спроектированный и разработанный автором мобильный стенд, реализующий эксперименты по одноосному растяжению и сжатию, дает возможность исследовать механические характеристики стенок сосудов, атеросклеротических бляшек и покрышек бляшек непосредственно в клинике сразу после хирургического изъятия тканей.

3. Разработанный и собранный автором испытательный стенд для оценки динамики кровотока, изготовленный на основе насоса, имитирующего работу искусственного сердца, аппаратной платформы Arduino и модифицированных крыльчатых расходомеров, позволяет верифицировать граничные условия для постановки задач биомеханики крупных артериальных сосудов.

4. Построенная регрессионная зависимость между модулем Юнга и значениями чисел Хаунсфилда позволяет неинвазивно определять персонифицированные механические характеристики атеросклеротических бляшек на основе компьютерной томограммы.

5. Разработанная методология принятия решений в случае наличия патологий в участке сердечно-сосудистой системы, содержащем сонные артерии и виллизиев круг, включающая анализ данных об имеющихся патологиях у конкретного пациента,

обеспечивает выявление на этапе диагностики потенциально опасных клинических случаев с повышенным риском образования аневризм и отрыва атеросклеротических бляшек.

6. Разработанный подход к оценке напряженно-деформированного состояния атеросклеротической бляшки при персонифицированном биомеханическом моделировании, включающий трехмерное моделирование и уточняющий двумерный расчет потенциально опасных участков артериального русла, пораженного атеросклерозом, позволяет оценить риск разрыва покрышки бляшки.

7. Наиболее значимые факторы, существенно повышающие риск образования аневризм и отрыва атеросклеротических бляшек, позволяют проводить оценку состояния пациента в клинической практике и планировать стратегию лечения с использованием реализованной системы поддержки принятия врачебных решений.

Методология и методы исследования

В ходе работы применялись:

- методы создания трехмерных твердотельных геометрических моделей объектов с использованием системы автоматизированного проектирования SolidWorks;
- методы проведения натурных экспериментов по определению механических характеристик мягких и твердых тканей посредством их одноосного растяжения и сжатия на универсальной испытательной машине Instron 3342, а также мобильного испытательного стенда МС-3;
- метод проведения натурных экспериментов по исследованию течения жидкости по системе разветвляющихся сосудов на испытательном стенде;
- метод сдвиговой эластографии на УЗИ аппарате Mindray Resona 7;
- статистические методы обработки полученных в ходе расчетов числовых данных;
- методы обработки данных медицинского диагностического оборудования (КТ, УЗИ) с использованием специализированных программ Mimics, RadiAnt, а также специально разработанных программных продуктов «Контур КТ 2D» и «Контур КТ 3D»;
- методы конечных элементов и конечных объемов, реализованные в специализированном программном обеспечении Ansys;
- методы объектно-ориентированного программирования с использованием языков программирования Python и Delphi;
- методы обучения нейронных сетей с использованием библиотек TensorFlow и Keras.

Достоверность результатов

Достоверность результатов, полученных в рамках диссертационной работы, обусловлена корректностью постановок задач и применения численных методов решения. Полученные в исследовании результаты согласуются с данными, опубликованными в литературе: совпадают как качественные, так и количественные показатели. Кроме того, достоверность результатов подтверждается соответствием численных расчетов натурным экспериментам на испытательных стендах и разрывных машинах. Также достоверность подтверждается апробацией результатов на реальном клиническом случае.

Апробация работы

Результаты диссертационной работы были представлены на всероссийских и международных симпозиумах, научных школах и конференциях:

Summer School 2014 «6th Summer School on Biomechanics: Trends in Modeling and Simulation» (Австрия, Грац, 2014);

Всероссийская научная школа-семинар «Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине» (Россия, Саратов, 2015, 2023);

Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Практическая биомеханика» (Россия, Саратов, 2015, 2017);

Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic and Surgical Guidance Systems XVIII (USA, San Francisco, 2020);

Международная конференция «Современные проблемы механики сплошной среды» (Россия, Ростов-на-Дону, 2020, 2023);

XIV Всероссийская конференция с международным участием «Биомеханика-2020» (Россия, Пермь, 2020);

XVIII Всероссийская школа «Математическое моделирование и биомеханика в современном университете» (Россия, Дивноморское, 2024);

Международная конференция «Механика биомедицинских материалов и устройств» (Россия, Пермь, 2023);

Всероссийский симпозиум «Биомеханика-2024» (Россия, Москва, 2024);

Всероссийский симпозиум «Биомеханика-2025» (Россия, Москва, 2025).

Также результаты исследований, выполненных в рамках диссертационной работы, докладывались на научных семинарах: на кафедре математической теории упругости и биомеханики ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского»; на кафедре вычислительной математики, механики и биомеханики ФГАОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»; в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Минздрава России.

Диссертация соответствует паспорту специальности 1.1.10 «Биомеханика и биоинженерия» по пунктам 1, 2, 8: Изучение физико-механических свойств и структуры биологических макромолекул, клеток, биологических жидкостей, мягких и твердых тканей, отдельных органов и систем (физико-математические науки); изучение закономерностей движения биологических жидкостей, тепло- и массопереноса, напряжений и деформаций в клетках, тканях и органах (физико-математические науки); изучение механических основ и проявлений процессов роста, развития и адаптации биологических объектов (физико-математические науки).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, семи глав, заключения, приложений и списка литературы. Общий объем работы составляет 294 страницы, включая 95 рисунков, 34 таблицы, 38 страниц списка литературы, содержащего 306 ссылок.

Публикации по теме диссертации

Материалы диссертационного исследования опубликованы в 50 работах: 36 статей в рецензируемых журналах, в том числе 14 из них из списка, рекомендованного ВАК; 7 свидетельств о регистрации программ для ЭВМ, баз данных и патентов; 1 монография (в соавторстве); 9 статей в сборниках трудов конференций и тезисов.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел анализ существующей литературы по теме диссертационного исследования, осуществил постановку задач, разработал методы и подходы к их решению, а также провел ряд экспериментов и выполнил анализ результатов, в том числе:

- на основе анализа описанных в литературе данных определены наиболее часто встречающиеся патологии системы артерий шеи и головы, а также их сочетания в реальной клинической практике;
- с использованием рекурсивной процедуры модифицирован метод фронтального роста, включенный в методику полуавтоматического моделирования кровеносных сосудов;
- на основе данных компьютерной томограммы с контрастированием построены геометрические твердотельные модели артерий шеи и головы;
- разработана макетная схема стенда для исследования динамики жидкости по системе разветвляющихся сосудов на основе насоса, моделирующего работу искусственного сердца, а также разработано управляющее программное обеспечение для стенда;
- проведены эксперименты по проливке пластиковой модели сонной артерии, выращенной на 3D-принтере, получены графики объемных расходов на выходах их участка, на основе которых верифицированы граничные условия, необходимые для наиболее приближенного к реальности моделирования гемодинамики участков артериального русла;
- разработана схема мобильного испытательного стенда для одноосного растяжения и сжатия образцов, собран его рабочий образец и разработано программное обеспечение для управления стендом и обработки получаемых с его помощью выходных данных;
- на мобильном стенде проведены эксперименты по растяжению сосудистых стенок и покрышек атеросклеротических бляшек, а также по сжатию атеросклеротических бляшек, определены модули Юнга исследуемых структур, составлена база данных механических характеристик;
- получена регрессионная зависимость между модулями Юнга и числами Хаунсфилда атеросклеротических бляшек;
- проведено биомеханическое моделирование 145 вариантов сочетанной патологии артериальной системы сосудов шеи и головы, получены полу касательных и нормальных напряжений на стенках и бляшках, а также посчитаны массовые кровотоки на различных участках сосудистого русла в систолическую и диастолическую фазы сердечного цикла;
- на основе анализа полученных в результате моделирования величин выявлены варианты сочетаний патологических состояний, повышающие риск образования аневризм сосудов виллизиева круга и отрыва атеросклеротических бляшек;
- на основе описанных в литературе клинических случаев сформирована база данных для обучения нейросети, определяющей риски отрыва бляшек и образования аневризм;
- посредством матриц корреляции выявлены признаки, оказывающие наибольшее влияние на повышение риска образования аневризм и отрыва атеросклеротических бляшек;

- на языке python с использованием библиотек pyQT, TensorFlow и Keras написана система поддержки принятия врачебных решений, позволяющая определять риски образования аневризм и отрыва бляшек в артериальной системе сосудов шеи и головы.

Автор принимал непосредственное участие в формулировке и обсуждении результатов исследования, написании научных статей, подготовке текстов и презентаций докладов на семинарах, симпозиумах и конференциях. Выводы диссертационного исследования сформулированы автором лично.

КРАТКОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **Главе 1** представлен обзор литературы по теме диссертации. Обзор литературы в основном посвящен вопросам патологических изменений, возникающих в системе артериальных сосудов шеи и головы, их диагностике, лечению и взаимосвязи. Рассмотрены механические факторы, которые, по мнению научного сообщества, являются ключевыми в вопросах прогнозирования возникновения патологических состояний кровеносных сосудов. Проанализированы основные методы создания геометрических моделей участков сосудистого русла. Описаны работы с различными типами граничных условий, применяющихся при моделировании гемодинамики. Рассмотрены вопросы создания экспериментальных стендов, исследования механических свойств биологических тканей и численного моделирования участков артериального русла. Показаны варианты применения систем поддержки принятия врачебных решений в области сердечно-сосудистой хирургии.

Исследования, которые легли в основу данной работы, выполнялись в рамках проектов Российского научного фонда, а также Фонда Владимира Потанина.

В рамках проекта Российского научного фонда «Уточнение и верификация биомеханической задачи о кровотоке в крупных артериях человека» (проект 20-71-00131), который выполнялся с 2020 по 2022 гг., диссертантом, выступавшим в качестве руководителя, был получен ряд результатов по формулировке и верификации граничных условий на выходах из артерий при численном решении задач гемодинамики.

В 2021 и 2022 гг. диссертант являлся победителем программы «Академический десант», а в 2023 и 2024 годах программы «Профессиональное развитие» фонда Владимира Потанина, в рамках которых им была выполнена большая часть экспериментов по определению механических характеристик артериальных стенок и атеросклеротических бляшек, проведена сборка и апробация мобильного испытательного стенда, поведена верификация результатов, полученных на испытательном стенде для исследования динамики кровотока. Кроме того, благодаря программам «Академический десант» и «Профессиональное развитие» основные результаты диссертации были представлены на ведущих конференциях, симпозиумах, а также семинарах Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова и Пермского национального исследовательского политехнического университета.

Глава 2 содержит описание основных методов и инструментов, использованных в ходе работы над диссертацией.

Раздел 2.1 содержит описание методов создания геометрических моделей исследуемых участков артериальной системы. Геометрические модели артерий

создавались в системе автоматизированного проектирования SolidWorks с использованием специально разработанных продуктов «Контур КТ 2D» и «Контур КТ 3D».

В программе «Контур КТ 2D» инструментом «Метод фронтального роста» на снимках КТ строились кривые, соответствующие границе поперечного сечения сосуда, выбранного пользователем. Далее инструментом «Сохранить кривую в файл» полученная кривая сохранялась в файл в формате .slscriv, соответствующем формату хранения кривых в САПР SolidWorks. Построенные контуры инструментом SolidWorks «Бобышка по сечениям» объединялись в твердое тело.

В программе «Контур КТ 3D» инструментом «Фронтальный рост 3D» создавалось облако точек, соответствующее поверхности артериальных стенок на рассматриваемом участке сосудистого русла. Облако точек в формате .xyz импортировалось в САПР SolidWorks, где инструментом «ScanTo3D» на его базе создавалась поверхностная модель, которая использовалась как основа для ручного создания твердотельной геометрии.

Отдельные участки, построенные на основе импортированных контуров, объединялись между собой инструментом «Бобышка по траектории». Достроенные участки артерий объединялись в единое твердое тело инструментом «Скомбинировать тела».

В случае моделирования только участка сонной артерии с бифуркацией исходными данными могут служить не снимки КТ с контрастированием, а результаты УЗИ. В рамках работы такой участок строился на данных, полученных на аппарате Mindray Resona 7 в клинике Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского.

В разделе 2.2 описаны основные уравнения и инструменты для численного моделирования.

Решение задач биомеханики системы артерий шеи и головы было выполнено в программном пакете Ansys. При решении задач в постановке с упругими стенками решалась связанная задача: для расчета перемещений стенки применялся метод конечных элементов (модуль Mechanical), для расчета движения жидкости применялся метод конечных объемов (модуль CFX). Оба модуля связывались посредством инструмента System Coupling, который итеративно передавал в модуль CFX значения перемещений стенки, а в модуль Mechanical значения усилий в точках на границе «стенка-кровь».

С точки зрения математической постановки, решалась система уравнений, приведенная ниже. Все уравнения записаны в декартовой системе координат.

Течение крови описывалось системой уравнений Навье-Стокса (1):

$$\rho \left(\frac{\partial v_i}{\partial t} + \frac{\partial v_i}{\partial x_j} v_j \right) = f_i - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \eta v_i, \quad \text{div} \vec{v} = 0, \quad (1)$$

где ∂ – знак частной производной, v_i – компоненты вектора скорости крови, x_j – декартовы координаты, p – давление крови, η – коэффициент динамической вязкости крови, индексы i, j пробегает значения от 1 до 3.

Движение стенки сосуда описывалось уравнениями Навье-Ламе:

$$\rho_1 \frac{\partial^2 \bar{u}}{\partial t^2} = \bar{F} + (\lambda + \mu) \frac{\partial \theta}{\partial x_i} + \mu \nabla^2 \bar{u}, \quad (2)$$

где $\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x_i^2}$ – оператор Лапласа в декартовой системе координат; ρ_1 – плотность стенки, $\bar{u}(u, v, w)$ – вектор перемещений, \bar{F} – вектор внешних сил, λ, μ – коэффициенты Ламе, характеризующие механические свойства материала среды, θ – объемное расширение.

На поверхности контакта жидкости (крови) и внутренней поверхности артерии задавались условия прилипания:

$$v_i = \frac{\partial u_i}{\partial t},$$

где v_i – компоненты вектора скорости крови, u_i – компоненты вектора перемещений стенки.

Со стороны крови на стенку действует сила, представляющая собой силы вязкости и давление $\vec{F} = \vec{F}_0$.

$$\vec{F}_0 = -\vec{n}(-pI + \eta(\nabla\vec{u} + (\nabla\vec{u})^T)),$$

где \vec{n} – вектор внешней нормали к границе; η – коэффициент динамической вязкости крови; p – давление крови; I – единичная матрица; T – символ транспонирования.

На границе объемов крови и стенки ставились условия равенства перемещений в узлах:

$$dx = u_1, dy = u_2, dz = u_3,$$

где dx, dy, dz перемещения узла сетки.

На торцах артерий задавалась жесткая заделка.

На внешней границе стенки задавалось нулевое давление.

В качестве начальных условий задавались нулевые скорости и давление крови, так как информации о начальных полях распределения этих величин не было.

На входе в сосуд задавался профиль скорости крови. Граничные условия на выходах более подробно описаны в главе 3.

В случае моделирования деформации сосуда с атеросклеротической бляшкой в 2D решалась задача статики упругого тела в постановке плоского деформированного состояния. Движение стенки сосуда описывалось уравнениями Навье-Ламе, при этом считаем, что все точки сечения не перемещаются вдоль оси сосуда:

$$u_1 = u_1(x_1, x_2), u_2 = u_2(x_1, x_2), u_3 = 0.$$

Здесь u_1, u_2, u_3 – перемещения в направлении осей системы координат, ось x_3 которой направлена по оси сосуда.

Раздел 2.3 посвящен статистическим методам обработки данных. Для обработки результатов экспериментов на сжатие образцов использовался инструмент «Линия тренда» в программе Excel, представляющий собой линейную аппроксимацию набора точек. Уравнение линии тренда может быть использовано для определения тангенса угла наклона линейного участка графика «напряжения-деформации», который равен модулю Юнга исследованного образца.

При обработке результатов испытаний для проверки, является ли распределение полученных модулей Юнга нормальным, использовался тест Шапиро-Уилка.

Для проверки, является ли распределение полученных значений касательных и эквивалентных напряжений на поверхностях бляшек нормальным, использовался тест Колмогорова-Смирнова.

Для оценки влияния признаков на результат использовалась матрица регрессии. Раздел 2.4 посвящен натурным экспериментам по определению модулей Юнга.

Эксперименты по сжатию атеросклеротических бляшек и растяжению образцов артериальных стенок с целью определения модуля Юнга проводились на универсальной испытательной машине Instron 3342 с нагрузочной ячейкой до 500 Н (точность от $\pm 0,5\%$ показания вплоть до 1/100 допустимой нагрузки на датчик), а также на мобильном испытательном стенде.

Механические свойства стенок сосудов и компонентов атеросклеротических бляшек могут определяться также методом сдвиговой эластографии. В данном методе упругость мягкой ткани вычисляется по скорости прохождения через нее поперечной сдвиговой волны.

Раздел 2.5 посвящен исследованию сеточной сходимости. Во всех задачах численного моделирования движения крови по системе кровеносных сосудов (Ansys CFX), а также при расчете напряженно-деформированного состояния сосудистых стенок и атеросклеротических бляшек (Ansys Mechanical) исследовалась сеточная сходимость. Количество элементов вычислительной сетки подбиралось так, чтобы результаты моделирования отличались друг от друга не более чем на 5%.

В разделе 2.6 описана методика расчета констант модели Муни-Ривлина с помощью встроенных инструментов Ansys.

В разделе 2.7 описаны инструменты для создания приложений. В рамках работы использовались языки программирования Delphi и Python, а также среды разработки Embarcadero Delphi, PyCharm, ArduinoIDE, инструмент QT Designer и открытые библиотеки TensorFlow и Keras.

В **Главе 3** были решены следующие задачи: математическая постановка задачи гемодинамики участка артериального русла; разработка мобильного испытательного стенда для верификации граничных условий; выбор граничных условий на входе в рассматриваемый участок артериального русла; выбор граничных условий на стенке; определение основных типов граничных условий на выходах из моделируемого участка и выбор наиболее физиологичного варианта; численное и натурное моделирование движения жидкости по участку сосудистого русла, верификация граничных условий.

В разделе 3.1 приведена основная система уравнений, описывающая связанную задачу теории упругости и гидродинамики.

Движение крови по сосуду с упругими стенками описывается уравнениями Навье-Стокса (3):

$$\rho \left(\frac{\partial v_i}{\partial t} + \frac{\partial v_i}{\partial x_j} v_j \right) = f_i - \frac{\partial p}{\partial x_i} + \eta v_i, \quad \text{div} \bar{v} = 0, \quad (3)$$

где v_i – компоненты вектора скорости крови \bar{v} ; x_j – пространственные координаты; p – давление крови; η – коэффициент динамической вязкости крови.

Движение упругой стенки артерии описывается уравнениями движения:

$$\rho_1 \frac{\partial^2 \bar{u}}{\partial t^2} = \rho_1 \bar{F} + \nabla \sigma, \quad (4)$$

где ρ_1 – плотность стенки; $\bar{u}(u_i)$ – вектор перемещений; \bar{F} – вектор внешних массовых сил (в рамках данного исследования внешние массовые силы отсутствовали).

Связь между компонентами тензора деформаций и вектора перемещений определяется соотношениями Коши (5) и уравнениями сплошности Сен-Венана (6):

$$\frac{1}{2} \left(\frac{\partial u_i}{\partial x_j} + \frac{\partial u_j}{\partial x_i} \right) = \varepsilon_{ij}, \quad (5)$$

$$\left(\frac{\partial^2 \varepsilon_{ik}}{\partial x_j \partial x_l} + \frac{\partial^2 \varepsilon_{jl}}{\partial x_i \partial x_k} - \frac{\partial^2 \varepsilon_{il}}{\partial x_j \partial x_k} - \frac{\partial^2 \varepsilon_{jk}}{\partial x_i \partial x_l} \right) = 0. \quad (6)$$

Здесь и далее индексы i, j, k, l пробегает значения от 1 до 3.

Связь тензора напряжений с тензором деформаций определяется формулой Грина (7):

$$\sigma_{ij} = \frac{\partial W}{\partial \varepsilon_{ij}}, \quad (7)$$

где W представляет собой упругий потенциал (удельную работу деформации).

Для решения задачи в перемещениях система уравнений (4) – (7) может быть преобразована к системе уравнений Навье-Ламе (2).

На торцах артерий задавалась жесткая заделка. На внешней границе стенки задавалось нулевое давление. В качестве начальных условий задавались нулевые скорости и давление крови.

Раздел 3.2 посвящен выбору граничных условий на входах и выходах из артериальной системы.

Графики скоростей и давлений на входе в сосуд были получены по данным ультразвукового исследования (УЗИ) здорового пациента (рисунок 1).

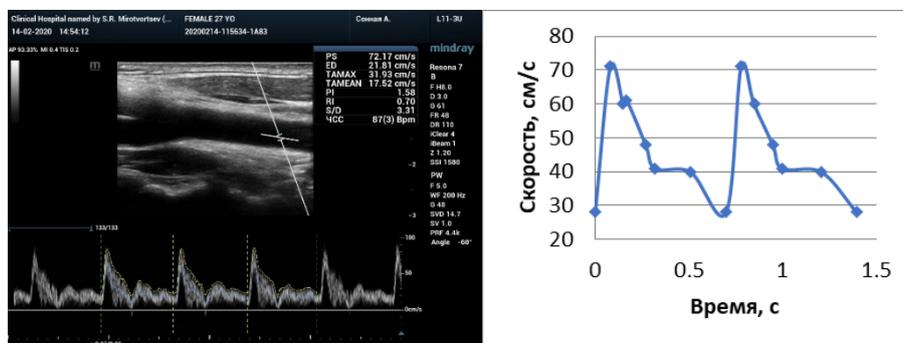


Рисунок 1 – График скорости в общей сонной артерии по данным УЗИ (слева); заданный в качестве граничных условий график скорости (справа)

По данным УЗИ этого же пациента строилась модель участка сонной артерии с узлом бифуркации. В системе Ansys Workbench решалась связанная нестационарная задача о движении крови по этому участку. Стенка предполагалась однородной линейно-упругой и изотропной с модулем Юнга 0.41 МПа и коэффициентом Пуассона 0.4. Задавались граничные условия (ГУ) трех типов (таблица 1).

Таблица 1. Типы граничных условий

Тип 1	Тип 2	Тип 3
Вход в ОСА - скорость Выход ВСА и НСА – нулевые давления	Вход в ОСА - давление Выходы ВСА и НСА – давление с запаздыванием относительно входного	Входе в ОСА - скорость Выходы ВСА и НСА - Windkessel

В третьем типе граничных условий на выходах ВСА и НСА ставилось граничное условие типа Windkessel, с математической точки зрения представляющее собой следующее выражение (8):

$$Q(t) = \frac{P(t)}{R} + C \frac{dP}{dt}, \quad R = \frac{8\eta l}{\pi r^4}, \quad (8)$$

где P – давление, заданное на выходном сечении; R – сопротивление нижележащих по течению крови артерий; Q – объемный кровоток через выходное сечение; C – коэффициент податливости стенок, равный отношению изменения объема к перепаду давления; η – вязкость крови; l – длина рассматриваемого участка; r – радиус выходного сечения. При этом в силу малости изменения объема рассматриваемого участка вторым слагаемым в первом уравнении (3.6) можно пренебречь.

В результате анализа полученных полей скорости было показано, что наиболее близким к эталонному характеру движения крови оказывается вариант с третьим типом ГУ (рисунок 2).

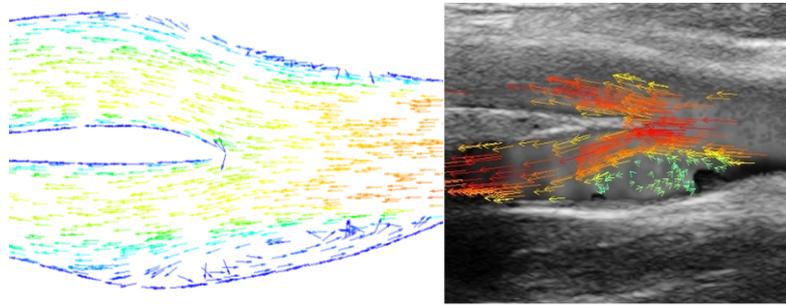


Рисунок 2 – Поле скоростей в систолическую фазу в модели с ГУ типа Winkessel (слева) и векторное поле скоростей, полученное на аппарате УЗИ с помощью функции векторного картирования (справа).

Качественно схожими с эталонными оказались и графики скоростей в точках, расположенных в НСА и ВСА (синим цветом показаны графики, полученные по УЗИ).

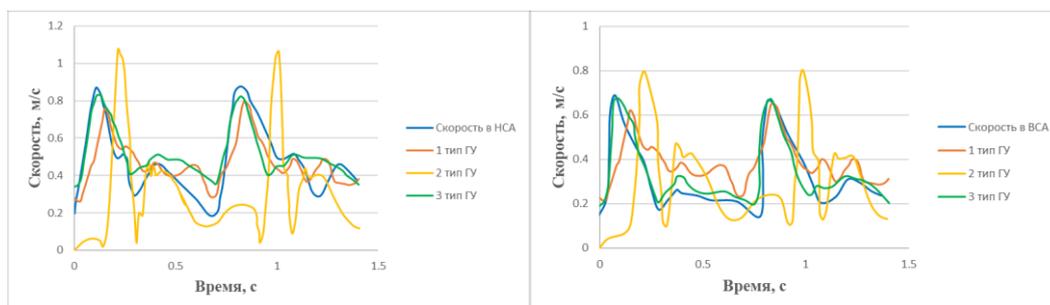


Рисунок 3 – Визуализация скорости кровотока в точке в НСА (слева) и ВСА (справа).

Раздел 3.3 посвящен разработке экспериментального стенда, позволяющего оценить скорости движения жидкости на входе и выходах из исследуемого участка артериального русла (рисунок 4).

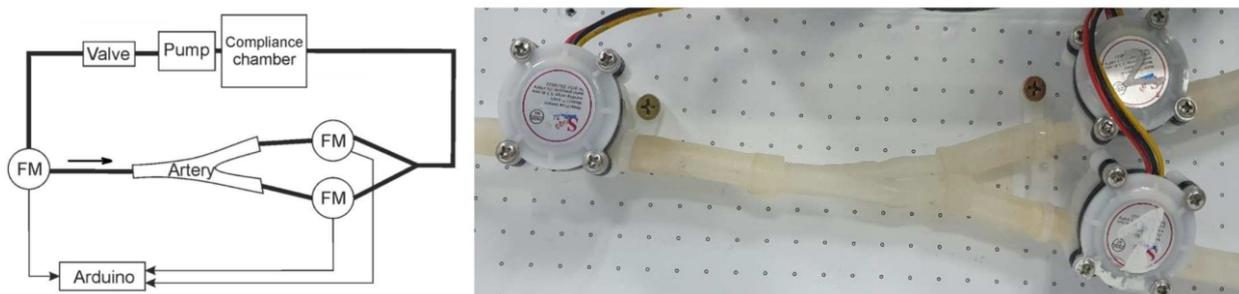


Рисунок 4 – Схема стенда (слева) и установленная на стенде модель артерии (справа)

Раздел 3.4 посвящен верификации ГУ с помощью спроектированного стенда. Был проведен натурный эксперимент по проливке воды по участку сонной артерии,

выращенной на 3D-принтере (рисунок 4, справа). Для численного моделирования аналогичного участка артериального русла в качестве входного граничного условия был взят объемный расход, полученный в результате обработки данных первого расходомера. В результате получали графики расходов жидкости на выходах из ветвей ВСА и НСА. Полученные графики расхода сравнивались с графиками, полученными по данным расходомеров на испытательном стенде. В среднем разница между измеренными и рассчитанными в Ansys CFX значениями расходов составила не более 6%. Таким образом, показано, что ГУ типа Windkessel подходят для наиболее приближенного к реальности численного моделирования гемодинамики.

В Главе 3 приведена основная система уравнений, которая решается при моделировании гемодинамики артерий шеи и головы в постановке с упругими стенками.

Рассмотрены три типа граничных условий на выходах из артериального русла. Проведено численное моделирование гемодинамики сонной артерии с тремя типами ГУ.

Впервые проведено качественное сравнение результатов численного моделирования с постановкой трех типов граничных условий с результатами векторного картирования на аппарате Resona Midray, выбран оптимальный тип граничных условий – условия Windkessel.

Приведено описание процесса создания и калибровки испытательного стенда для исследования движения жидкости по системе кровеносных сосудов.

Проведена верификация выбранного типа граничных условий Windkessel на испытательном стенде.

В Главе 4 были решены следующие задачи: проработка методики ручного создания моделей артерий на основе КТ; частичная автоматизация двумерного моделирования участков артерий; частичная автоматизация моделирования артерий в 3D; изучение возможности полной автоматизации процесса создания геометрических моделей артерий; создание итоговых моделей артерий шеи и головы на основе комбинированного подхода к моделированию.

В разделе 4.1 описаны основные этапы методики ручного создания моделей артерий виллизиева круга, основанной на использовании данных КТ с контрастированием. На первом этапе трехмерного моделирования участка артериальной системы в программный продукт Mimics загружаются результаты КТ в формате DICOM, после чего выбирается диапазон оттенков серого цвета, соответствующий рентгеновской плотности крови с контрастным веществом. Все лишние элементы («шум») убираются вручную встроенными инструментами Mimics, после чего модель сохраняется в формате STL и импортируется в САПР SolidWorks, где создаются плоские эскизы с замкнутыми контурами в виде сплайнов или окружностей, описывающих поперечные сечения артерий. Полная геометрия виллизиева круга получалась после создания всех необходимых поперечных сечений.

Раздел 4.2 посвящен описанию методики частичной автоматизации методики создания геометрических моделей в 2D. Частично автоматизирован может быть процесс обработки отдельно взятого среза томограммы, на котором видно поперечное сечение артерии. Для обработки двумерных изображений и построения контуров

объектов в данной работе за основу был взят и модифицирован метод двумерного фронтального роста.

В рамках метода делается предположение, что на обрабатываемом рисунке всегда присутствуют сам искомый объект и фон. Для начала работы алгоритма пользователю необходимо отметить на изображении пиксель (точку старта), который точно лежит в подобласти объекта. Цвет этого пикселя в дальнейшем берется за критерий определения принадлежности пикселей подобластям фона или объекта.

После начала работы стартовый пиксель в соответствующей ячейке массива помечается как проверенный (поле типа byte в записи принимает значение 1), и начинается проверка соседей данного пикселя по ребрам (соседи по вершинам, то есть «по диагонали», в рамках алгоритма не проверяются). Если цвет соседа в рамках критерия подобия оказывается близок к исходному пикселю (то есть критерий подобия выполнен), то соседний пиксель становится стартовым, и из него запускается рекурсивный метод фронтального роста. Если критерий подобия не выполняется, то соответствующему полю массива объекта присваивается значение true (пиксель проверен), и происходит проверка следующего соседа. Выход из рекурсии происходит, когда у текущего пикселя не остается не проверенных соседей. Здесь под критерием подобия понимается схожесть оттенка серого цвета исходного и соседнего пикселя.

В среде Embarcadero Delphi была разработана программа «Контур КТ 2D» (свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, рег. номер №RU 2021669321 от 26.11.2021 г.), реализующая описанный выше метод (рисунок 5).



Рисунок 5 – Интерфейс приложения для обработки томограмм

При последовательной обработке с помощью данной программы срезов КТ может быть получен набор кривых, которые далее могут импортироваться в программный комплекс SolidWorks.

Раздел 4.2 посвящен описанию методики частичной автоматизации методики создания геометрических моделей в 3D. Для сложно разнесенного в пространстве сосудистого русла метод рекурсивного фронтального роста был реализован в трехмерной постановке (реализован в виде программы «Контур КТ 3D», свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, рег. номер №RU 2021669321 от 26.11.2021 г.). В результате работы метода данные о геометрической модели сосудов представляются в виде набора срезов. При этом алгоритм реализуется аналогично случаю 2D, но с проверкой по критерию подобия не по ребрам, а по граням условного объемного вокселя. На практике удобным оказалось построение с помощью данного

метода именно облака точек поверхности модели и дальнейшего создания инструментами SolidWorks на базе этого облака поверхностной модели.

Раздел 4.4 содержит соображения о вопросе полной автоматизации процесса моделирования артерий, который на сегодняшний день не решен.

Раздел 4.5 посвящен описанию использования комбинированного подхода к созданию итоговых моделей для исследования. В качестве основы для моделирования были использованы данные КТ с контрастированием пациента со здоровыми сонными артериями и замкнутым виллизиевым кругом без патологий. Результат моделирования здорового виллизиева круга и участков общих сонных артерий с узлом бифуркации представлен на рисунке 6. В итоговой модели была учтена симметрия относительно сагиттальной плоскости (рисунок 6в) Также на рисунке 6 представлены модели с различными характерными патологиями, построенные в рамках апробации описанного подхода к моделированию.

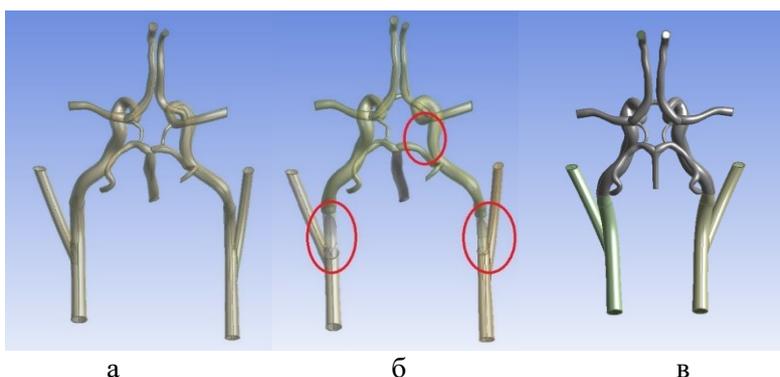


Рисунок 6 – Геометрические модели: а – модель артерий шеи и головы; б – модель с атеросклерозом ВСА слева и справа, отсутствует ПСА; в – симметричная относительно сагиттальной плоскости модель

Всего в рамках работы было построено 45 модификаций модели, отличающихся различными комбинациями патологий (таблица 2).

Таблица 2. Модели виллизиева круга с различными сочетаниями патологий

Варианты строения виллизиева круга		Варианты стенозов ВСА	
1	Замкнутый	1	Обе артерии в норме («норма»)
2	Отсутствует правая ЗСА	2	Стеноз правой 30 %
3	Отсутствует левая ЗСА	3	Стеноз правой 70 %
4	Отсутствуют обе ЗСА	4	Стеноз левой 30 %
5	Отсутствует ПСА	5	Стеноз левой 70 %
		6	Стеноз правой 30 %, стеноз левой 30 %
		7	Стеноз правой 30 %, стеноз левой 70 %
		8	Стеноз правой 70 %, стеноз левой 30 %
		9	Стеноз правой 70 %, стеноз левой 70 %

К выводам по Главе 4 можно отнести следующее.

Впервые реализован метод рекурсивного двумерного фронтального роста, проработана и апробирована методика его практического применения в задачах моделирования участков артериальной системы.

Впервые реализован метод рекурсивного трехмерного фронтального роста. Использование метода при моделировании позволило сократить время на предварительную обработку томограмм.

Разработаны программные продукты «Контур КТ 2D» и «Контур КТ 3D», реализующие разработанные методы.

Построены трехмерные модели сонных артерий и виллизиева круга.

Глава 5 посвящена исследованию механических свойств артерий шеи и головы.

В данной главе решались следующие задачи: выбор моделей материалов для артерий и атеросклеротических бляшек; проверка возможности применения методики сдвиговой эластографии для определения модуля Юнга артериальных стенок и компонентов атеросклеротических бляшек; разработка мобильного стенда для исследования механических характеристик атеросклеротических бляшек, а также участков сосудистых стенок; апробация мобильного стенда и верификация результатов на универсальной испытательной машине; проверка межэкспертной надежности разработанного мобильного стенда; проведение серии экспериментов по исследованию механических характеристик атеросклеротических бляшек, покрышек бляшек, патологически измененных и здоровых сосудистых стенок; построение зависимости модуля Юнга атеросклеротических бляшек от чисел Хаунсфилда на КТ.

В разделе 5.1 рассмотрен вопрос выбора моделей материалов для численных расчетов. Для сравнения скорости расчета с различными моделями материалов было проведено численное моделирование гемодинамики с использованием описанных в Главе 4 геометрических моделей участков артерий шеи и головы. При расчетах в первом случае стенки артерий считали линейно упругими изотропными с модулем Юнга 0.55 МПа и коэффициентом Пуассона 0.4. Во втором случае для стенок задавался гиперупругий материал Муни-Ривлина (5-компонентная модель). Существенной разницы в полях распределения WSS или эквивалентных напряжений отмечено не было, но модель с гиперупругим материалом считалась в 2.77 раз медленнее.

Таким образом, видится оптимальным использовать модель линейно упругого изотропного материала для моделирования гемодинамики в 3D, а при уточняющем персонализированном расчете в 2D использовать модель гиперупругого материала (5-компонентная модель Муни-Ривлина) для стенки.

В разделе 5.2. проведена проверка возможности применения методики сдвиговой эластографии для определения модуля Юнга артериальных стенок и компонентов атеросклеротических бляшек. Было показано, что методика исследования механических характеристик артериальных стенок, а также свойств отдельных компонентов атеросклеротических бляшек методом сдвиговой эластографии оказалась недостаточно точной и в ряде случаев (для твердых бляшек) неприменимой.

Раздел 5.3 посвящен разработке мобильного стенда для исследования механических свойств бляшек и стенок. Конструктивно стенд представляет собой аналог двухколонной испытательной машины. Общий вид стенда представлен на рисунке 7.

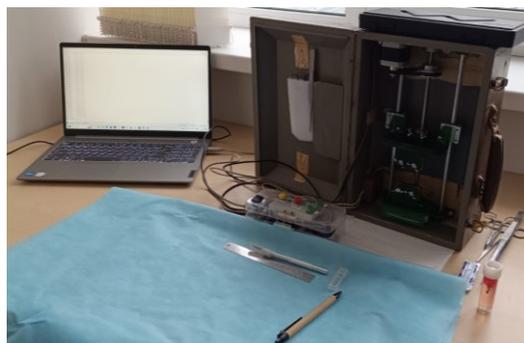


Рисунок 7 – Общий вид мобильного стенда

Стенд полностью реализует методику испытаний на растяжение и сжатие. Верификацию мобильного стенда проводили посредством универсальной испытательной машины Instron 3342 с нагрузочной ячейкой 500 Н. Результаты экспериментов, полученные в ходе верификации методики, отличались не более чем на 4.3% для сжатия и не более чем на 2 % для растяжения.

Раздел 5.4 посвящен исследованию межэкспертной надежности мобильного стенда: с привлечением трех операторов разной квалификации на серии экспериментов было показано, что вне зависимости от опыта и квалификации оператора методика и реализующий ее мобильный стенд могут применяться для испытания образцов на сжатие и определения модулей Юнга.

Раздел 5.5 содержит описание экспериментов по определению модулей Юнга атеросклеротических бляшек и участков артериальных стенок, в том числе фиброзных покрышек атеросклеротических бляшек. Все эксперименты проводились на мобильном стенде в рамках сотрудничества с ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова». Все ткани исследовались в клинике непосредственно после хирургического вмешательства.

Для экспериментов из пораженных атеросклерозом сосудов выделялись образцы правильной геометрической формы с поперечным сечением в виде круга или квадрата. Для испытаний на сжатие готовились образцы, линейный размер которых вдоль оси сжатия больше любого линейного размера поперечного сечения. Для испытаний участков артериальных стенок готовились образцы прямоугольной формы. Пример образцов приведен на рисунке 8.



Рисунок 8 – Образцы для испытаний: слева – участок бляшки; справа – участки артериальной стенки

Результаты испытаний с количеством образцов были сведены в таблицу 3. Результаты экспериментов по порядкам значений схожи с данными литературы

Таблица 3. Средние модули Юнга, пределы прочности и количество образцов.

	Количество, шт.	Средний модуль Юнга, МПа	Предел прочности, МПа
Мягкие бляшки, ВСА	40	0.30±0.17	
Твердые бляшки, ВСА	24	0.85±0.39	1.12±0.67
Стенка ВСА	14	0.32±0.24	
Стенка ОСА	8	0.49±0.30	
Покровышка бляшки	5	0.12±0.05	

В разделе 5.6 были построены регрессионные зависимости между числами Хаунсфилда и модулями Юнга, полученными в ходе экспериментов для 26 пациентов, для которых имелись КТ с контрастированием участков сосудистого русла,

пораженного атеросклерозом. Далее был построен график зависимости модулей Юнга от чисел Хаунсфилда по каждому рассмотренному случаю. По данному графику была построена регрессионная зависимость, представленная на рисунке 9. Полученная регрессионная зависимость позволяет определять механические характеристики отдельных структурных элементов бляшки по КТ.

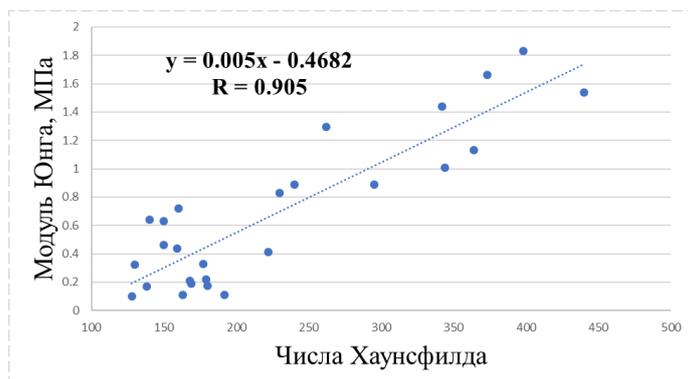


Рисунок 9 – Зависимость модулей Юнга и чисел Хаунсфилда

К выводам по Главе 5 можно отнести следующее:

Проведена серия экспериментов по определению механических характеристик кровеносных сосудов и атеросклеротических бляшек непосредственно после хирургического удаления.

Были построены регрессионные зависимости между числами Хаунсфилда и модулями Юнга, полученными в ходе экспериментов.

Методика исследования механических характеристик артериальных стенок и атеросклеротических бляшек методом сдвиговой эластографии оказалась неприменимой для задач данной работы.

Глава 6 посвящена численному моделированию гемодинамики рассматриваемой артериальной системы. В данной главе решались следующие задачи: постановка задачи о движении крови в системе сосудов шеи и головы; численный расчет в системе Ansys вариантов сочетанных патологий сосудов шеи и головы; анализ результатов расчетов; выявление комбинаций патологических состояний с повышенным риском образования аневризм и отрыва атеросклеротических бляшек.

В разделе 6.1 описана итоговая модель для расчетов, включающая 45 различных вариаций геометрических моделей, описанных в главе 4 и приведенных в таблице 2, с заданными граничными условиями типа Windkessel на выходах и скоростями на входах в ОСА (глава 3). Для задания входной скорости на входе в базилярную артерию график скорости на входе в ОСА был отмасштабирован таким образом, чтобы входной объемный кровоток в БА обеспечивал 1/3 кровоснабжения артерий ВК в норме. Пиковое значение скорости в систолу составило 56 см/с, что хорошо согласуется с данными литературы. В случае наличия у пациента синдрома позвоночно-подключичного обкрадывания и, как следствие, ретроградного кровотока в БА, пиковые значения скоростей крови в базилярной артерии могут быть сравнимы со скоростями при антеградном кровотоке, поэтому в таком случае использовался график скорости для нормального кровотока, менялось лишь направление тока крови. В случае отсутствия кровотока задавалась постоянная нулевая скорость.

Моделирование участка сосудистого русла, включающего сонные артерии и виллизиев круг, проводилось в трехмерной постановке, однако в случаях, когда был выявлен повышенный риск разрыва покрышки атеросклеротической бляшки, необходимо было проводить дополнительные расчеты напряженно-деформированного состояния участка сосуда в 2D. В случае трехмерной постановки для всех участков модели, соответствующих мягким тканям (артерии, бляшки) использовалась модель идеально упругого изотропного материала. В случае расчета в двумерной постановке стенка сонной артерии моделировалась гиперупругим материалом Муни-Ривлина (5-параметрическая модель). Модули Юнга сосудистых стенок и бляшек, а также набор констант для модели Муни-Ривлина были определены в Главе 5

Для сонных артерий модуль Юнга был взят как среднее значение, полученное в ходе экспериментов на мобильном стенде для внутренних и общих сонных артерий. Свойства материалов приведены в таблице 4.

Таблица 4. Свойства материалов

	<i>Плотность, кг/м³</i>	<i>Модуль Юнга, МПа</i>	<i>Коэффициент Пуассона</i>
Виллизиев круг	1378	0.55	0.4
Сонные артерии	1378	0.41	0.4
Бляшки мягкие	1080	0.30	0.49
Бляшки твердые	1300	0.85	0.49
Стенка СА (материал Муни-Ривлина)	C10=-0,193 МПа, C01=0,27 МПа, C20=0,04 МПа, C11=-0,192 МПа, C02=0,331 МПа		

Раздел 6.2 посвящен оценке риска образования аневризм. Для этого анализировались массовые кровотоки в обеих ЗСА и ПСА, касательные напряжения (WSS) на стенках этих артерий, средние касательные напряжения за период пульсации (TAWSS), а также oscillatory shear index (OSI). Массовые кровотоки, касательные напряжения на стенках артерий, TAWSS и OSI были выбраны для анализа как наиболее показательные и часто встречающиеся в работах, посвященных исследованию артериального русла и процессам образования и разрыва аневризм.

Риск развития аневризм оценили в передней соединительной и задних соединительных артериях, так как именно там чаще всего наблюдается их появление.

Результаты расчетов для массовых кровотоков и касательных напряжений были сведены в таблицы (для примера приведена таблица 5). Разомкнутый виллизиев круг встречается по разным данным у 60 -70 % населения и считается особенностью развития. Поэтому за эталонное или нормальное состояние сосудов ВК принимается состояние без стенозов ВСА. И уже с результатами моделирования эталона (различных вариантов нормы) могут попарно сравниваться U-критерием Манна-Уитни полученные значения для патологически измененных моделей.

Статистически значимо большие (по сравнению с эталонными) значения в таблице 5 выделены желтым, а меньшие – голубым цветом. Зеленым выделены столбцы, соответствующие эталону (норме).

В литературе показано, что повышенные и пониженные WSS становятся причиной изменения структуры стенки на клеточном уровне и могут приводить к образованию аневризм. Таким образом, статистически значимо большие или меньшие WSS на стенках могут расцениваться как факторы риска образования аневризмы в данной области.

Таблица 5. Средние WSS (в Па) на стенке ПСА в систолу

Антеградный	Норма	Правая 30%	Правая 70%	Левая 30%	Левая 70%	Правая 30%, левая 30%	Правая 30%, левая 70%	Правая 70%, левая 30%	Правая 70%, левая 70%
	Замкнутый	0.41	0.43	0.47	0.43	0.47	0.41	0.43	0.43
Без правой ЗСА	0.42	0.42	0.52	0.41	0.47	0.41	0.44	0.49	0.33
Без левой ЗСА	0.42	0.41	0.47	0.42	0.52	0.41	0.49	0.44	0.33
Без обеих ЗСА	0.42	0.42	0.49	0.42	0.49	0.41	0.50	0.50	0.39
Ретроградный	Норма	Правая 30%	Правая 70%	Левая 30%	Левая 70%	Правая 30%, левая 30%	Правая 30%, левая 70%	Правая 70%, левая 30%	Правая 70%, левая 70%
	Замкнутый	0.35	0.26	0.41	0.26	0.41	0.34	0.41	0.41
Без правой ЗСА	0.56	0.54	0.33	0.58	0.76	0.55	0.74	0.34	0.47
Без левой ЗСА	0.56	0.58	0.76	0.54	0.33	0.55	0.34	0.74	0.47
Без обеих ЗСА	0.42	0.42	0.49	0.42	0.49	0.41	0.50	0.50	0.39
Нулевой	Норма	Правая 30%	Правая 70%	Левая 30%	Левая 70%	Правая 30%, левая 30%	Правая 30%, левая 70%	Правая 70%, левая 30%	Правая 70%, левая 70%
	Замкнутый	0.41	0.43	0.47	0.43	0.47	0.41	0.43	0.43
Без правой ЗСА	0.42	0.42	0.52	0.41	0.47	0.41	0.44	0.49	0.33
Без левой ЗСА	0.42	0.41	0.47	0.42	0.52	0.41	0.49	0.44	0.33
Без обеих ЗСА	0.42	0.42	0.49	0.42	0.49	0.41	0.50	0.50	0.39

Анализ максимальных значений TAWSS и OSI на соединительных артериях и поверхностях бляшек не дал показательных результатов, так как не было выявлено статистически значимых отличий по этим величинам.

На основе анализа всех табличных данных о массовых кровотоках и касательных напряжениях были составлены таблицы с оценкой степени риска образования аневризм для каждого рассмотренного случая сочетанной патологии (таблицы 6, 7).

Таблица 6. Оценка рисков для передней соединительной артерии

Антеградный	Норма	Правая 30%	Правая 70%	Левая 30%	Левая 70%	Правая 30%, левая 30%	Правая 30%, левая 70%	Правая 70%, левая 30%	Правая 70%, левая 70%
	Замкнутый								
Без правой ЗСА									
Без левой ЗСА									
Без обеих ЗСА									
Ретроградный	Норма	Правая 30%	Правая 70%	Левая 30%	Левая 70%	Правая 30%, левая 30%	Правая 30%, левая 70%	Правая 70%, левая 30%	Правая 70%, левая 70%
	Замкнутый								
Без правой ЗСА									
Без левой ЗСА									
Без обеих ЗСА									
Нулевой	Норма	Правая 30%	Правая 70%	Левая 30%	Левая 70%	Правая 30%, левая 30%	Правая 30%, левая 70%	Правая 70%, левая 30%	Правая 70%, левая 70%
	Замкнутый								
Без правой ЗСА									
Без левой ЗСА									
Без обеих ЗСА									

Таблица 7. Оценка рисков для задних соединительных артерий

Антеградный	Норма	Правая 30%	Правая 70%	Левая 30%	Левая 70%	Правая 30%, левая 30%	Правая 30%, левая 70%	Правая 70%, левая 30%	Правая 70%, левая 70%
	Левая ЗСА								
Замкнутый круг									
Без правой ЗСА									
Без ПСА									
Правая ЗСА									
Замкнутый круг									
Без левой ЗСА									
Без ПСА									
Ретроградный	Норма	Правая 30%	Правая 70%	Левая 30%	Левая 70%	Правая 30%, левая 30%	Правая 30%, левая 70%	Правая 70%, левая 30%	Правая 70%, левая 70%
	Левая ЗСА								
Замкнутый круг									
Без правой ЗСА									
Без ПСА									
Правая ЗСА									
Замкнутый круг									
Без левой ЗСА									
Без ПСА									
Нулевой	Норма	Правая 30%	Правая 70%	Левая 30%	Левая 70%	Правая 30%, левая 30%	Правая 30%, левая 70%	Правая 70%, левая 30%	Правая 70%, левая 70%
	Левая ЗСА								
Замкнутый круг									
Без правой ЗСА									
Без ПСА									
Правая ЗСА									
Замкнутый круг									
Без левой ЗСА									
Без ПСА									

Красным выделены ячейки с высоким, а желтым – со средним риском образования аневризм на соответствующем участке. Высокий риск соответствует случаям, для которых обе этих величины статистически значимо отличались от нормы. Средний риск соответствует случаям, для которых статистически значимо от нормы отличалась только одна из величин.

Для всех случаев с высоким риском и большинства случаев со средним риском наблюдаются зоны концентрации высоких значений OSI (около 0.5) и низких TAWSS (рисунок 10). Именно в этих участках потенциально могут образовываться аневризмы, что подтверждается описанными в литературе клиническими исследованиями.

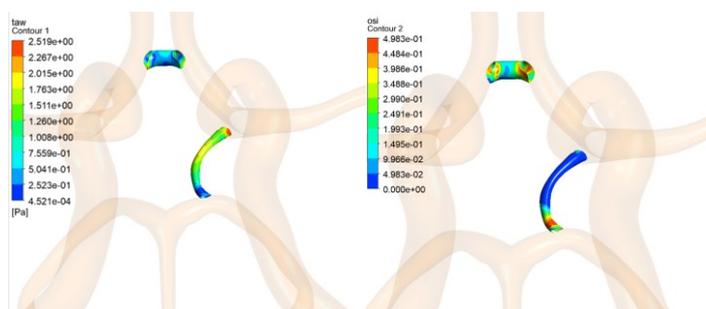


Рисунок 10 – Поля распределения TAWSS (слева) и OSI (справа) на ПСА и правой ЗСА

Выявленные случаи сочетанных патологических состояний с высоким риском образования аневризм хорошо согласуются с клиническими данными.

В разделе 6.3 рассмотрены риски отрыва атеросклеротических бляшек, при оценке которых анализировали поля эквивалентных и касательных напряжений. Анализ TAWSS и OSI в этом случае показательных результатов не дал, значимых максимумов данных величин также не наблюдалось.

Очевидно, что в случае наличия атеросклероза нельзя выбрать эталонное или «здоровое» состояние, в связи с чем было принято решение анализировать сводные выборки всех значений для каждой таблицы. Нормальность распределения выборок оценивали критерием Колмогорова-Смирнова. Распределение обеих выборок (значений касательных и нормальных напряжений) оказалось отличным от нормального, поэтому критическими значениями считали величины, выходящие за границы третьего квартиля.

В связи с тем, что и эквивалентные, и касательные напряжения позволили выявить одинаковый набор сочетанных патологий, существенно отличающихся от общей массы, было принято решение определять сам факт повышенного риска отрыва бляшки, а в соответствующих случаях делать пациент-ориентированный расчет одной или нескольких плоских моделей бляшки с более детальным разбиением ее на составляющие с конкретными свойствами. Свойства компонент бляшки на основе КТ могут быть определены по регрессионной зависимости модуля Юнга от чисел Хаунсфилда, полученной в Главе 5.

На основе анализа выборок для каждого случая был определен риск отрыва бляшки с каждой стороны (таблица 8).

Таблица 8. Оценка рисков отрыва бляшек (сокращения АК, РК, ОК соответствуют антеградному, ретроградному и отсутствующему кровотоку)

Бляшка в левой ВСА	Бляшка в правой ВСА
стеноз левой ВСА 30%, без правой ЗСА, АК, РК, ОК	стеноз правой ВСА 30%, без левой ЗСА, АК, РК, ОК
стеноз правой ВСА 30%, стеноз левой ВСА 30%, АК	стеноз правой ВСА 30%, стеноз левой ВСА 30%, АК
стеноз правой ВСА 70%, стеноз левой ВСА 30%, АК	стеноз правой ВСА 30%, стеноз левой ВСА 70%, АК
стеноз правой ВСА 30%, стеноз левой ВСА 30%, без ПСА, АК	стеноз правой ВСА 30%, стеноз левой ВСА 30%, без ПСА, АК
стеноз правой ВСА 70%, стеноз левой ВСА 70%, без обеих ЗСА, АК, РК, ОК	стеноз правой ВСА 70%, стеноз левой ВСА 70%, без обеих ЗСА, АК, РК, ОК
стеноз левой ВСА 30%, без ПСА, АК	стеноз правой ВСА 30%, без ПСА, АК
стеноз правой ВСА 30%, стеноз левой ВСА 70%, без правой ЗСА, РК	стеноз правой ВСА 70%, стеноз левой ВСА 30%, без левой ЗСА, РК
стеноз правой ВСА 70%, стеноз левой ВСА 30%, без левой ЗСА, РК	стеноз правой ВСА 30%, стеноз левой ВСА 70%, без правой ЗСА, РК
стеноз левой ВСА 70%, без правой ЗСА, РК	стеноз правой ВСА 70%, без левой ЗСА, РК
стеноз левой ВСА 70%, без ПСА, РК	стеноз правой ВСА 70%, без ПСА, РК
стеноз правой ВСА 30%, стеноз левой ВСА 30%, без правой ЗСА, ОК	стеноз правой ВСА 30%, стеноз левой ВСА 30%, без левой ЗСА, ОК

К выводам по Главе 6 можно отнести следующее.

Была проведена серия численных экспериментов по моделированию гемодинамики артерий шеи и головы при наличии сочетанных патологий и выявлены закономерности и связи между атеросклерозом сонных артерий, СППО и образованием аневризм.

Для каждой комбинации патологических состояний была определена степень риска образования аневризм в области передней и задних соединительных артерий.

Были определены комбинации патологических состояний, при которых повышается риск разрыва фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки.

Глава 7 посвящена разработке теоретических основ и методов практической реализации для системы поддержки принятия решений при сочетанной патологии участка сосудистого русла «сонные артерии-базилярная артерия-виллизиев круг». В данной главе решались следующие задачи: разработка методологии оценки рисков образования аневризм в сосудах виллизиева круга и отрыва атеросклеротических бляшек; создание программного обеспечения, реализующего методологию, т.е. системы поддержки принятия врачебных решений; обучение нейросети для оценки степени риска образования аневризм в сосудах виллизиева круга и отрыва атеросклеротических бляшек и ее апробация; проверка методологии оценки рисков на конкретном клиническом случае.

В разделе 7.1 описана методология оценки рисков образования аневризм. Опираясь на уже выполненные расчеты для комбинаций стенозов в 30 и 70%, можно построить дерево решений, позволяющее оценивать риски развития аневризм именно с позиции наличия у пациента характерного типа сужения сосуда.

Верхний уровень дерева подразумевает выбор типа виллизиева круга: замкнутый, с отсутствующей ПСА, одной из ЗСА или обеими ЗСА. Для каждого типа состояния ВК далее необходимо выбрать степень стеноза сонных артерий (не принципиальна последовательность, поэтому было принято решение определять степень сначала для левой, потом для правой артерии).



Последним этапом будет выбор типа кровотока в базилярной артерии: норма, синдром позвоночно-подключичного обкрадывания или отсутствующий кровоток в силу окклюзии базилярной или обеих позвоночных артерий.

Таким образом, двигаясь по дереву решений, можно оценить риск образования аневризм или отрыва атеросклеротической бляшки (рисунок 11).

Более детальные деревья решений для оценки риска удобнее строить отдельно на каждом потенциально опасном участке: передней соединительной, задних соединительных артериях, а также на каждой из бляшек в случае оценки риска отрыва.

Рисунок 11 – Дерево решений

Пример одной ветви такого дерева для определения риска образования аневризм на левой ЗСА представлен на рисунке 12.

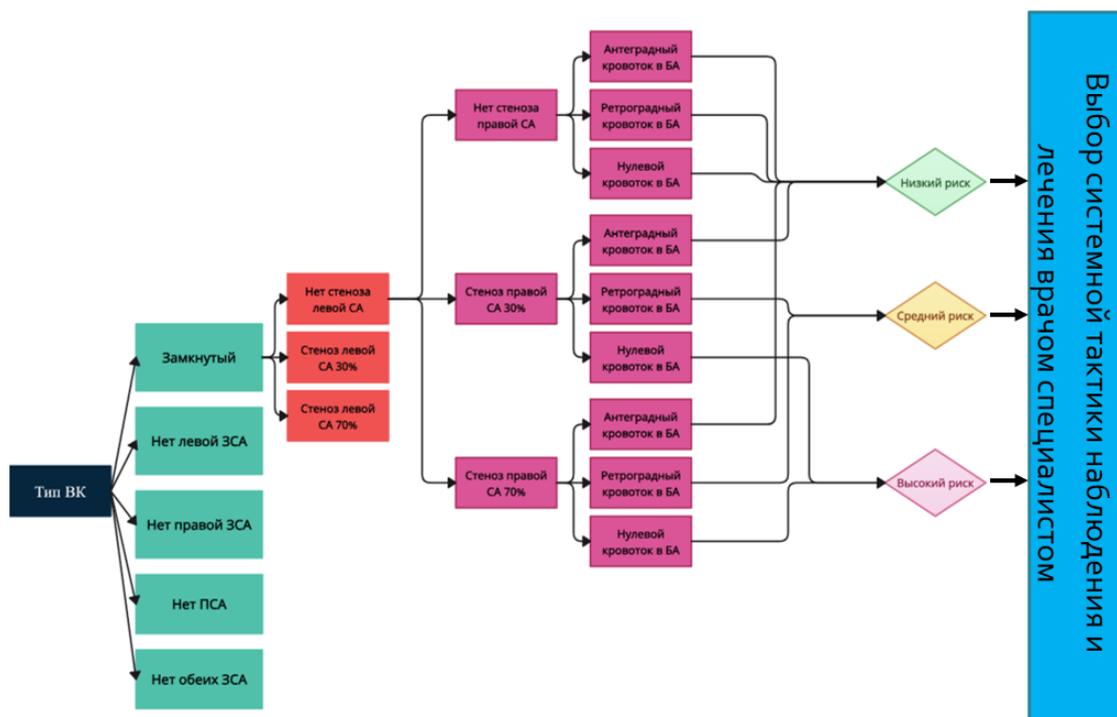


Рисунок 12 – Ветвь дерева решений

С точки зрения медицинской практики методология включает в себя несколько основных этапов.

1. При первичном обращении в клинику пациент проходит обследование сосудов шеи на аппарате УЗИ, где в штатном порядке могут быть оценены степени стеноза (при наличии) в сонных артериях, скорости кровотока в сонных и позвоночных артериях, а также состав и размер атеросклеротических бляшек.

2. Далее пациент направляется на дополнительное обследование: дуплексное сканирование сосудов головы, ангиографию или КТ с контрастированием. В ходе данных исследований определяется тип виллизиева круга.

3. При наличии указанных выше данных врач может, используя дерево решений, оценить риск развития аневризм или отрыва бляшек и использовать данную информацию для принятия решения о системной тактике наблюдения и лечения. При этом этап оценки риска отрыва бляшек может включать как оценку только по входным параметрам медицинского диагностического оборудования, так и дополнительный этап расчета в двумерной постановке.

В разделе 7.2 описан процесс программной реализации разработанной методологии. Основной идеей всей работы было создание прогнозной модели, позволяющей оценить риски развития аневризм в виллизиевом круге и отрыва атеросклеротических бляшек в сонных артериях. Данная модель и описанная методология оценки рисков может служить основой системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР). Такая система может быть полезна врачам в рутинной практике при планировании тактики лечения у пациентов с сочетанными патологиями артериального русла.

Безусловно, в клинической практике у оперирующих хирургов, как правило, не возникает сложностей при оценке рисков в случаях с гемодинамически значимыми стенозами ВСА или уже имеющимися аневризмами соединительных артерий. Но влияние, к примеру, разомкнутого ВК или наличия СППО на исход лечения в них не оценивается. Сами врачи отмечают, что сочетанная патология всегда, даже при наличии гемодинамически незначимых стенозов ВСА или аплазии одной из соединительных артерий, вызывает ряд вопросов по тактике лечения и может повлечь серьезные осложнения даже при изначальном удовлетворительном результате хирургического лечения.

Для реализации системы поддержки принятия врачебных решений на базе предложенной методологии оценки рисков на языке Python было разработано десктопное приложение «Виллисон», позволяющее на основе входных параметров о патологическом состоянии конкретного пациента получить оценку риска образования аневризм на ПСА и обеих ЗСА, а также риска отрыва бляшек с каждой стороны (при их наличии).

С точки зрения алгоритма, в программе реализовано описанное в пункте 7.1 дерево решений. Переходы по дереву решений организованы с помощью условных операторов.

Интерфейс приложения разработан в пакете QT Designer. Выбор патологических состояний в сонных артериях и виллизиевом круге организован в виде переключателей. После того, как пользователь выбирает соответствующие клиническому случаю

положения переключателей и нажимает кнопку «Рассчитать», в окне «Результат» появляется описание возможных рисков, соответствующих данной комбинации патологий.

Для отработки на практике методологии оценки риска развития аневризм сосудов головы и отрыва атеросклеротических бляшек в разделе 7.3 был рассмотрен конкретный клинический случай.

Пациент мужчина, 1941 г.р. (на момент исследования 82 года) с двусторонним атеросклеротическим поражением внутренних сонных артерий (слева 49%, справа 50%, рисунок 13а). Помимо стеноза сонных артерий у пациента в ходе обследования сосудов головного мозга была обнаружена врожденная аплазия обеих ЗСА (рисунок 13б).

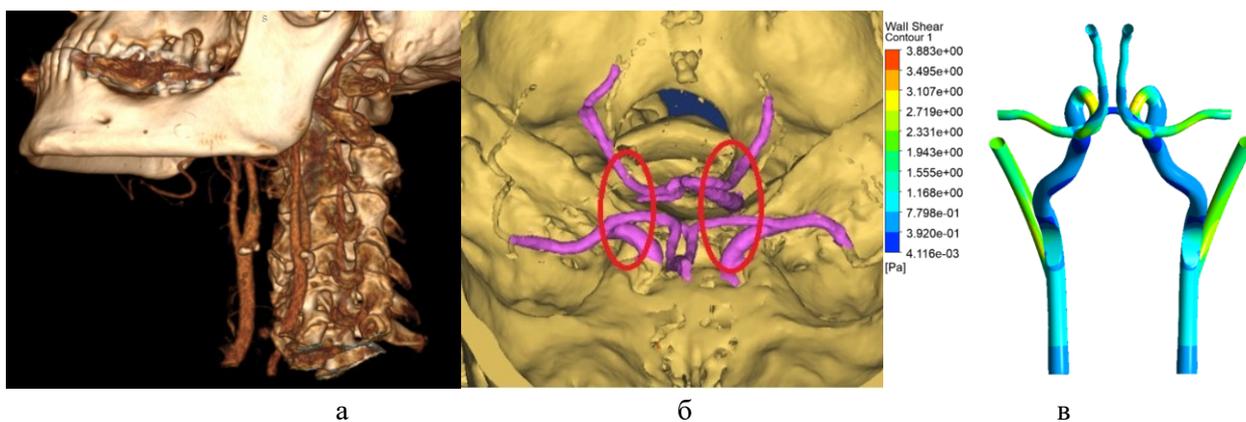


Рисунок 13 – Клинический случай: а – КТ пациента; б – визуализация аплазии артерий; в – модель

Был проведен расчет гемодинамики артериальной системы в трехмерной постановке. В плане оценки кровотоков клинический случай оказался близок к случаю гемодинамически значимого сужения ВСА. Средние WSS на стенке ПСА (рисунок 13в) оказались равными порядка 0.51 Па, что примерно соответствует случаям с асимметричным стенозом ВСА (30% и 70%). В силу того, что один из анализируемых параметров для рассмотренного клинического случая отличается от нормы, можно сделать вывод о среднем риске развития аневризм в ПСА.

На бляшках максимальные эквивалентные напряжения составили 8006 Па на каждой, что соответствует десятому децилю в общей выборке значений, полученных в Главе 6, и, соответственно, случаю с повышенным риском отрыва. Средние WSS в этом случае составили 0.99 Па, что не выходит за рамки первого и третьего квартилей, однако по максимальным эквивалентным напряжениям риск в данном случае все равно может быть оценен как повышенный. Таким образом, в данном случае требовался уточняющий расчет в 2D-постановке для обеих бляшек.

На основе среза КТ в программе SolidWorks строилась двумерная модель бляшки (рисунок 14 а, б). По регрессионной зависимости из главы 5 определялись модули Юнга отдельных участков бляшки, которые далее задавались при моделировании. В результате получали поля эквивалентных напряжений (рисунок 14в). Аналогичный расчет выполнялся для левой бляшки.

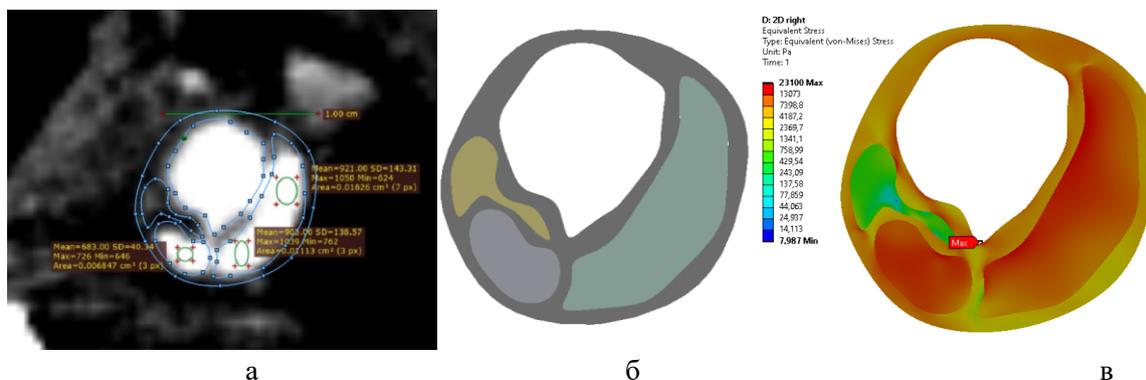


Рисунок 14 – Создание модели правой бляшки и расчет в 2D: а – обрисовка среза томограммы; б – итоговая модель; в – поле эквивалентных напряжений

По данным литературы, к разрыву фиброзной покрышки приводят напряжения в 300 кПа и более. Для правой бляшки максимум составил 23.1 кПа, для левой 141 кПа. Таким образом, риск отрыва может быть исключен посредством уточненного расчета, что и подтверждается клиническими наблюдениями: данный пациент проходит ежегодное обследование, бляшки стабильны, признаков повреждения покрышек не выявляется.

В связи с необходимостью учитывать различные значения стенозов, а не только пороговые в 30 и 70%, в разделе 7.3 было реализовано обучение нейронной сети, позволяющей расширить функционал СППВР «Виллисон» на промежуточные случаи стенозов ВСА. Для решения этой задачи была выбрана библиотека для машинного обучения TensorFlow с надстройкой в виде библиотеки Keras. Реализация проходила в среде PyCharm на языке Python.

На основе выполненных в Главе 6 расчетов получили 5 наборов данных: для отдельной оценки рисков образования аневризм в ПСА, левой и правой ЗСА, а также для оценки рисков отрыва бляшек слева и справа. На входе для обучения получалось 108 строк для ПСА, по 81 строке для ЛЗСА и ПЗСА и по 134 строки для каждой бляшки.

Перед тем, как приступить к обучению, были построены матрицы корреляций для каждого набора данных. Для всех наборов коэффициенты попарных корреляций признаков и результата оказались низкими (не превышающими 0.46). В связи с этим было сделано предположение, что для качественного обучения нейросети такого объема данных будет недостаточно. Для дополнения обучающих выборок был проведен анализ описанных в литературе клинических случаев, в результате чего в обучающие выборки были добавлены: 281 строка для ПСА, по 259 строк для правой и левой ЗСА, по 49 строк для левой и правой бляшек ВСА. Коэффициенты в новых матрицах корреляции существенно увеличились, а в результате анализа значений были получены следующие результаты:

- на оценку риска образования аневризм в ПСА существенное влияние оказывает как степень стеноза в обеих ВСА (коэффициент парной корреляции $r = 0.22$), так и характер кровотока в базилярной артерии ($r = 0.26$), при этом корреляция с типом ВК остается слабой даже при увеличении выборки ($r = 0.019$);
- для ЗСА сильно коррелирует с риском образования аневризм степень стеноза ВСА с ипсилатеральной (с одноименной) стороны (для левой ЗСА $r = 0.25$, для правой ЗСА $r = 0.24$), а также тип ВК (для левой ЗСА $r = -0.28$, для правой ЗСА $r = -0.21$);

- отдельно стоит отметить, что отрицательные коэффициенты корреляции для пар «тип кровотока в БА - результат» (для левой ЗСА $r = -0.28$, для правой ЗСА $r = -0.21$) говорят о том, что при уменьшении параметра «тип кровотока», то есть при его отсутствии или при наличии ретроградного кровотока, риск будет увеличиваться; для ПСА наблюдается обратная закономерность, так как там для типа кровотока r положительный;

- с риском отрыва бляшек также связана степень стеноза с ипсилатеральной стороны (для левой $r = 0.45$, для правой $r = 0.43$) и тип ВК (для левой $r = 0.22$, для правой $r = 0.26$);

- тип виллизиева круга оказывает существенное влияние на риск отрыва бляшек ($r = -0.34$, $r = -0.28$ для левой и правой, соответственно), но не так сильно связан с риском образования аневризм.

Дополненные выборки были использованы для обучения 5 нейросетей, каждая из которых на выходе оценивала риск развития аневризм или отрыва бляшек. В интерфейс исходной СППВР «Виллисон» были внесены изменения: добавлено два переключателя и два текстовых поля, позволяющих ввести произвольный процент стеноза в диапазоне от 0 до 100% (рисунок 15).

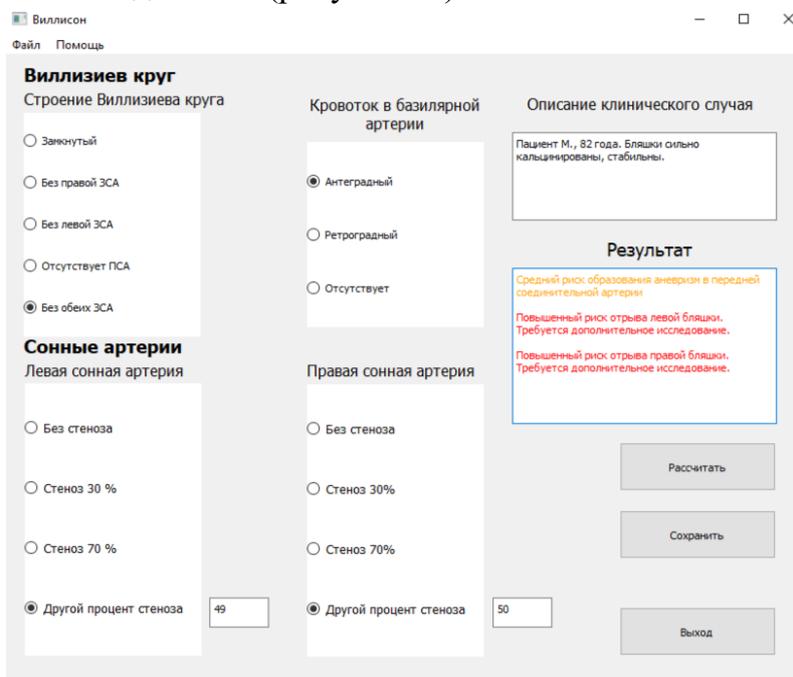


Рисунок 15 – Обновленный интерфейс СППВР «Виллисон»

На рисунке 15 показан случай оценки рисков для рассчитанного в пункте 7.3 клинического случая. Данный случай намеренно не был внесен в обучающую выборку, чтобы проверить работу нейросетей на уже полностью рассчитанном конкретном примере. Как видно, СППВР оценила риск образования аневризм ПСА как «средний», а также указала на высокий риск отрыва бляшек с обеих сторон, что полностью совпадает с полученными на основе численного моделирования результатами.

К результатам Главы 7 можно отнести следующее.

Разработана методология оценки рисков образования аневризм сосудов виллизиева круга и отрыва атеросклеротических бляшек в сонных артериях.

На основе разработанной методологии в виде десктопного приложения разработана система поддержки принятия врачебных решений «Виллисон».

Для апробации методологии оценки рисков был численно рассчитан конкретный клинический случай пациента с двусторонним атеросклеротическим поражением ВСА и аплазией обеих ЗСА.

Выявлены наиболее значимые факторы, существенно повышающие риск образования аневризм и отрыва атеросклеротических бляшек. Показано: существенное влияние ипсилатеральных стенозов ВСА и типа кровотока в БА на риск образования аневризм в ЗСА; существенное влияние стенозов ВСА с обеих сторон и типа кровотока в БА на риск образования аневризм в ПСА; существенное влияние типа ВК, типа кровотока и ипсилатерального стеноза ВСА на риск отрыва бляшек.

С использованием библиотеки TensorFlow было обучено 5 нейросетей, оценивающих риски образования аневризм и отрыва бляшек. Данные нейросети были интегрированы в СППВР «Виллисон».

Разработанная СППВР «Виллисон» может использоваться в клинической практике на этапе планирования стратегии ведения пациента и оценки рисков образования аневризм и отрыва атеросклеротических бляшек.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Патологии артерий шеи и головы в различных сочетаниях ставят сложные задачи перед сосудистыми хирургами, так как диагностика и порядок лечения таких состояний существенно сложнее отдельно взятых заболеваний, а последствия неверно выбранной тактики лечения могут оказаться катастрофическими для пациента. При этом как клиницистами, так и биомеханиками отмечается явная причинно-следственная связь между возникновением на фоне одних патологий сопутствующих им заболеваний: как правило, пациентам диагностируют стеноз сонной артерии или синдром позвоночно-подключичного обкрадывания, и уже при комплексном обследовании по этому поводу диагностируется наличие аневризм.

В данной работе разработаны теоретические основы и методы практической реализации для системы поддержки принятия решений при сочетанной патологии участка сосудистого русла «сонные артерии-базилярная артерия-виллизиев круг». Несмотря на то, что попытки использовать системы поддержки принятия врачебных решений в сосудистой хирургии уже предпринимаются, на данный момент подобных систем, в основе которых лежало бы биомеханическое моделирование и искусственный интеллект, в мире нет.

Ниже приведены основные результаты работы.

1. Впервые предложена методология оценки рисков отрыва атеросклеротических бляшек и образования аневризм сосудов виллизиева круга на основе биомеханического моделирования при сочетанной патологии комплекса артерий шеи и головы, включающей поражение сонных артерий атеросклерозом, аплазию участков виллизиева и круга и синдром позвоночно-подключичного обкрадывания. Помимо комплексной оценки состояния пациента на основе имеющихся данных о патологиях артериальной системы в случаях с повышенным риском отрыва атеросклеротической бляшки методология включает этап уточняющего

расчета в двумерной постановке, позволяющего уточнить степень риска и скорректировать результаты.

2. Предложена методика полуавтоматического создания геометрических моделей артериального русла на основе данных медицинского диагностического оборудования с использованием методов ручного моделирования и частичной автоматизации посредством модифицированного в рамках работы метода фронтального роста. С использованием данной методики создан набор трехмерных твердотельных моделей для биомеханического моделирования.

3. Предложена концепция и проведена сборка мобильного испытательного стенда для испытаний на одноосное растяжение и сжатие. Стенд использован для проведения исследований механических характеристик артериальных стенок (здоровых и патологически измененных), а также атеросклеротических бляшек и их покрышек. В результате впервые собрана база данных механических свойств артериальных стенок, покрышек атеросклеротических бляшек и самих бляшек непосредственно после хирургического вмешательства в рамках клиники.

4. С использованием полученных данных о механических характеристиках атеросклеротических бляшек, а также данных компьютерной томографии пациентов получена регрессионная зависимость, связывающая значения модулей Юнга бляшек с числами Хаунсфилда. Такая зависимость позволяет неинвазивно определять механические свойства отдельных участков атеросклеротических отложений с использованием данных медицинского диагностического оборудования и использовать их при пациент-ориентированном биомеханическом моделировании.

5. Разработан и использован для верификации граничных условий типа Windkessel испытательный стенд на основе насоса, имитирующего работу сердца человека, для моделирования движения жидкости по системе разветвляющихся сосудов. Верификация на стенде показала, что условия на выходах из участка типа Windkessel позволяют получать результаты биомеханического моделирования гемодинамики, наиболее приближенные к реальным.

6. Впервые выполнено биомеханическое моделирование системы артерий шеи и головы с комбинацией патологий, включающих атеросклероз сонных артерий, синдром позвоночно-подключичного обкрадывания и аплазию участков виллизиева круга. Выявлен ряд показателей, которые могут быть использованы для сравнения нормального строения артериальной системы сосудов шеи и головы с патологическими вариантами. В ходе анализа результатов выявлены варианты, существенно отличающиеся от нормы: они были отнесены к случаям с повышенным риском отрыва бляшек и образования аневризм. Также с использованием статистических методов выявлены факторы, оказывающие существенное влияние на повышение риска образования аневризм и отрыва атеросклеротических бляшек.

7. Разработан прототип системы поддержки принятия врачебных решений при сочетанной патологии артерий шеи и головы. Полученная при биомеханическом моделировании выборка исходов дополнена клиническими случаями, найденными при анализе литературы, и использована при обучении нейросети для оценки рисков развития аневризм и отрыва атеросклеротических бляшек. На основе предложенной методологии и разработанного прототипа проведена оценка рисков отрыва бляшек и

образования аневризм для конкретного пациента с сочетанной патологией артерий шеи и головы, сделаны выводы о необходимости наблюдения и консервативного лечения без хирургического вмешательства, которые были подтверждены клинически.

Результаты работы внедрены в образовательную деятельность на факультете фундаментальной медицины и биомедицинских технологий, а также на механико-математическом факультете ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», а также в практическую деятельность Российского научного центра радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова.

ОСНОВНЫЕ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. **Доль, А.В.** Биомеханика артерий шеи и головы: развитие аневризм и отрыв атеросклеротических бляшек при сочетанных патологиях / А.В. Доль // Российский журнал биомеханики. – 2024. – Т. 28, № 3. – С. 25-38.
2. Паршина, И.Ф. Разработка и апробация мобильного стенда по исследованию механических свойств биологических тканей / И.Ф. Паршина, **А.В. Доль**, Д.В. Иванов, Л.В. Бессонов, Д.Н. Майстренко, М.И. Генералов // Российский журнал биомеханики. – 2024. – Т. 28, № 3. – С. 39-46.
3. **Доль А.В.** Механические свойства атеросклеротических бляшек, покрышек и стенок артериальных сосудов: испытания на мобильном стенде / А.В. Доль // Российский журнал биомеханики. – 2023. – Т. 27, № 3. – С. 81-88.
4. **Dol, A.V.** Development and approbation of a mobile test bench for mechanical uniaxial compression testing of biological tissues / A.V. Dol, A.O. Gulyaeva, A.S. Falkovich, D.N. Maystrenko, M.I. Generalov, A.V. Solovyov, D.V. Terin, M.O. Lemeshkin // Izvestiya of Saratov University. Mathematics. Mechanics. Informatics. – 2023. – Vol. 23, № 4. – P. 472–481.
5. **Доль, А.В.** Крыльчатые расходомеры как инструмент оценки кровотока в экспериментальном стенде / А.В. Доль, Д.В. Иванов, Е.С. Оленко, Н.В. Островский // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Математика. Механика. Информатика. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 506-516
6. **Доль, А.В.** Граничные условия на выходах при численном моделировании гемодинамики сонной артерии / А.В. Доль, Д.В. Иванов, А.С. Бахметьев, Д.Н. Майстренко, М.В. Единова, А.Ю. Рыкова // Российский журнал биомеханики. – 2021. – Т. 25, № 1. – С. 20-31.
7. **Доль, А.В.** Численное исследование влияния стеноза внутренних сонных артерий на гемодинамику артерий виллизиевого круга / А.В. Доль, Д.В. Иванов, А.С. Бахметьев, С.И. Киреев, Д.Н. Майстренко, А.А. Гудзь // Российский журнал биомеханики. – 2021. – Т. 25, № 4. – С. 356-368.
8. Иванов, Д.В. Aspect ratio как фактор, предсказывающий разрыв аневризм сосудов головного мозга / Д.В. Иванов, **А.В. Доль**, Л.Ю. Коссович // Российский журнал биомеханики. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 8-18.
9. **Dol, A.V.** Threshold values of morphological parameters associated with cerebral aneurysm rupture risk / A.V. Dol, O.A. Fomkina, D.V. Ivanov // Izvestiya of Saratov University. Mathematics. Mechanics. Informatics. – 2019. – Vol. 19, № 3. – P. 289-304.
10. Иванов, Д.В. Факторы разрыва аневризм сосудов головного мозга: обзор литературы / Д.В. Иванов, **А.В. Доль** // Российский журнал биомеханики. – 2018. – Т. 22, № 4. – С. 473-484.
11. Ivanov, D.V. Morphological and numerical assessment of intracranial aneurysms ruptures risk / D.V. Ivanov, **A.V. Dol** // Russian Open Medical Journal. – 2018. – Т. 7, № 3. – С. 304.
12. Иванов, Д.В. Биомеханические основы прогнозирования протекания каротидного атеросклероза / Д.В. Иванов, **А.В. Доль**, Ю.И. Кузык // Российский журнал биомеханики. – 2017. – Т. 21, № 1. – С. 29-40.
13. Иванов, Д.В. Моделирование виллизиевого круга человека в норме и при патологии / Д.В. Иванов, **А.В. Доль**, О.Е. Павлова, А.В. Аристамбекова // Российский журнал биомеханики. – 2013. – Т. 17, № 3. – С. 49-63.
14. **Dol, A.V.** Development of the semi-automatic segmentation software for 3d modeling of cerebral vessels / A.V. Dol, D.V. Ivanov // Russian Journal of Biomechanics. – 2017. – Vol. 21, № 4. – P. 448-460

Монография

Иванов, Д.В. Биомеханическое моделирование: Монография / Д.В. Иванов, **А.В. Доль**. – Издание третье, переработанное и дополненное. – Саратов: Амирит, 2025. – С. 158-162. ISBN 978-5-00207-812-7

Свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024622484 Российская Федерация. База данных прочностных свойств губчатой костной ткани: № 2024622262: заявл. 02.06.2024: опубл. 05.06.2024 / Л.В. Бессонов, **А.В. Доль**, Д.В. Иванов, Д.А. Сидоренко.
2. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2023680959 Российская Федерация. Система поддержки принятия врачебных решений при сочетанной патологии артерий шеи и головы "Виллисон": № 2023680386: заявл. 07.10.2023: опубл. 07.10.2023 / **А.В. Доль**

3. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022619188 Российская Федерация. Программа для обработки сигналов испытательного стенда "Vessel Volume Flow": № 2022618037: заявл. 03.05.2022: опубл. 19.05.2022 / **А.В. Доль**, Д.В. Иванов
4. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021668315 Российская Федерация. Программа для распознавания контуров объектов на срезах компьютерной томограммы "Контур КТ 3D": № 2021667434: заявл. 04.11.2021: опубл. 12.11.2021 / **А.В. Доль**
5. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2021669321 Российская Федерация. Программа для распознавания контуров объектов на срезах компьютерной томограммы "Контур КТ 2D": № 2021668341: заявл. 18.11.2021: опубл. 26.11.2021 / **А.В. Доль**, Д.В. Иванов
6. Патент № 2723741 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/02, G06Т 7/00. Способ прогнозирования опасности эмбологенного разрыва нестабильной каротидной атеросклеротической бляшки: № 2019139711: заявл. 04.12.2019: опубл. 17.06.2020 / Д. Н. Майстренко, Л. Ю. Коссович, Д. В. Иванов, **А.В. Доль**, К.К. Скрипаченко, А.А. Станжевский, А.В. Соловьев, А.А. Чегемов, М.С. Глостанова, М.И. Генералов, А.Н. Олещук, А.Ю. Винокуров, Д.М. Кокорин, А.А. Гудзь, С.А. Попов, А.Д. Майстренко, В.В. Боровик, П.В. Чечулов
7. Патент № 2729733 С1 Российская Федерация, МПК А61В 5/02, G06Т 7/00. Способ прогнозирования опасности эмбологенного разрыва каротидной атеросклеротической бляшки: № 2019143025: заявл. 18.12.2019: опубл. 11.08.2020 / Д. Н. Майстренко, Л. Ю. Коссович, Д. В. Иванов, **А.В. Доль**, И.В. Кириллова, А.А. Станжевский, А.В. Соловьев, А.А. Чегемов, М.С. Глостанова, М.И. Генералов, А.Н. Олещук, А.Ю. Винокуров, Д.М. Кокорин, А.А. Гудзь, С.А. Попов, А.Д. Майстренко, В.В. Боровик, П.В. Чечулов

Материалы конференций

1. Оценка риска развития аневризм при сочетанных патологиях сосудов шеи и головы **Доль А.В.**, Коссович Л.Ю. В книге: Математическое моделирование и биомеханика в современном университете. Сборник Тезисов докладов XVIII Всероссийской школы. Ростов-на-Дону, 2024. С. 25.
2. Мобильный стенд для определения механических свойств биологических тканей **Доль А.В.**, Иванов Д.В., Гуляева А.О. В книге: СОВРЕМЕННЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕХАНИКИ СПЛОШНОЙ СРЕДЫ. Тезисы докладов XXI Международной конференции. 2023. С. 38.
3. Выбор граничных условий при численном моделировании гемодинамики сонной артерии **Доль А.В.**, Иванов Д.В., Бахметьев А.С. В сборнике: БИОМЕХАНИКА-2020. Материалы XIV Всероссийской конференции с международным участием. Пермь, 2020. С. 114-119.
4. Стеноз сонных артерий как причина возникновения патологий виллизиевого круга **Доль А.В.**, Иванов Д.В. В книге: Современные проблемы механики сплошной среды. тезисы докладов XX Международной конференции. Ростов-на-Дону - Таганрог, 2020. С. 55.
5. Recognition of the objects contours in ct and mri images **Dol A.V.**, Ivanov D.V. В сборнике: Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic and Surgical Guidance Systems XVIII. 2019. С. 112291H.
6. Methods of constructing an outline simple closed contour for modeling functional spine unit on ct slice **Dol D.**, **Dol A.**, Bessonov L., Ivanov D., Beskrovny A., Falkovich A., Ostrovsky N. В сборнике: Progress in Biomedical Optics and Imaging - Proceedings of SPIE. Advanced Biomedical and Clinical Diagnostic and Surgical Guidance Systems XVIII. 2019. С. 112291Q.
7. Биомеханические факторы возникновения, роста и разрыва аневризм Иванов Д.В., **Доль А.В.** В сборнике: Практическая биомеханика. материалы докладов Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 100-летию физико-математического образования в Саратовском государственном университете. 2017. С. 33-35.
8. Основные этапы создания твердотельных моделей на базе dicom-файлов **Доль А.В.**, Иванов Д.В. В сборнике: Практическая биомеханика. материалы докладов Всероссийской конференции молодых ученых с международным участием, посвященной 100-летию физико-математического образования в Саратовском государственном университете. 2017. С. 68-70.
9. Пациенто-ориентированная гемодинамика и напряженно-деформированное состояние аневризм сосудов головного мозга Иванов Д.В., **Доль А.В.**, Полиенко А.В. В сборнике: Методы компьютерной диагностики в биологии и медицине - 2015. материалы Всероссийской молодежной конференции. Под редакцией Д.А. Усанова. 2015. С. 19-22.
- 10.