

УДК 612.13; 51.76; 51.72

## ПОИСК ОПТИМАЛЬНОГО РЕШЕНИЯ ЗАДАЧИ ЭМБОЛИЗАЦИИ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ МЕТОДОМ РОЯ ЧАСТИЦ

А. А. Черевко, Т. С. Гологуш, В. В. Остапенко

Институт гидродинамики им. М. А. Лаврентьева СО РАН, 630090 Новосибирск, Россия  
E-mails: cherevko@mail.ru, tatiana\_06.08@mail.ru, ostapenko\_vv@ngs.ru

С использованием одномерной модели двухфазной фильтрации, основанной на реальных клинических данных, моделируется совместное течение крови и эмболизирующей композиции внутри артериовенозной мальформации. Численные расчеты выполнены с помощью монотонной модификации схемы CABARET. С использованием модифицированного метода роя частиц — численного метода глобальной оптимизации — найдены оптимальные режимы эмболизации для реальных пациентов.

Ключевые слова: двухфазная фильтрация, схема CABARET, оптимальное управление, метод роя частиц, артериовенозная мальформация, эмболизация.

DOI: 10.15372/PMTF20210402

**Введение.** Артериовенозная мальформация (АВМ) — опасное заболевание, которое влияет на функционирование головного мозга и при котором велик риск внутримозгового кровоизлияния. АВМ является врожденной патологией развития сосудов головного мозга, при которой артериальное и венозное кровеносные русла соединены напрямую, минуя капиллярную сеть, клубком беспорядочно переплетенных вырожденных сосудов. Наличие АВМ нарушает нормальное кровоснабжение мозга. В окрестности патологии увеличивается скорость кровотока, уменьшается давление в артериальном бассейне и увеличивается давление в венозном бассейне. Понижение давления артериальной крови и прямой сброс ее в венозный бассейн приводит к ишемии близлежащего мозгового вещества. Наиболее часто АВМ становятся симптоматическими и выявляются у пациентов в возрасте 20–50 лет, причем внутричерепное кровоизлияние является наиболее распространенным клиническим проявлением АВМ, по данным [1], его частота варьируется от 30 до 82 %. Высокий риск смертности и инвалидизации вследствие внутричерепного кровоизлияния определяет опасность этой патологии [2].

В настоящее время наиболее прогрессивным методом лечения АВМ является эмболизация, которая проводится в процессе эндоваскулярной нейрохирургической операции и представляет собой исключение сосудов АВМ из кровотока путем их заполнения эмболизирующей композицией (эмболизатом). Эмболизация артериовенозных мальформаций достигается микрокатетерной доставкой агентов, таких как *N*-бутил-2-цианоакрилат или

---

Постановка и исследование задачи оптимального управления выполнены при финансовой поддержке Правительства РФ (грант № 14.W03.31.0002), разработка численной схемы и численные расчеты — при финансовой поддержке Российского научного фонда (код проекта 16-11-10033).

© Черевко А. А., Гологуш Т. С., Остапенко В. В., 2021

неадгезивный сополимер этилена и винилового спирта (ONYX) [3, 4]. По данным обследования 408 пациентов с АВМ, которые лечились эндоваскулярно, была отмечена 11 %-я частота геморрагических осложнений, связанных с лечением [5]. По данным обследования группы из 192 пациентов с тотально эмболизированной артериовенозной мальформацией, летальность за период госпитализации составила 9,3 % [6]. Таким образом, несмотря на хорошо развитую технику операций по эмболизации, по-прежнему существует риск интраоперационного разрыва сосудов. Гемодинамика, связанная с внутрочерепными АВМ, сложна и изменяется по мере изменения их морфологии и ангиоархитектуры. В связи с этим математическое моделирование процесса эмболизации АВМ является актуальной задачей.

Для проведения математического моделирования необходимо исследовать геометрическую структуру АВМ. Однако современные методы реконструкции геометрии АВМ, по данным нейровизуализации, для которой применяются компьютерная томография, магнитно-резонансная томография и церебральная ангиография, позволяют прижизненно выделять сосуды со средним диаметром не менее 0,5 мм, что не позволяет подробно описать в процессе медицинского обследования структуру АВМ, часто состоящую из большого количества сросшихся переплетенных тонких сосудов, диаметр которых может достигать 0,1 мм. Помимо этого очень важную информацию дают интраоперационные внутрисосудистые измерения гемодинамических параметров вблизи патологии. Такие измерения возможны только в достаточно крупных примыкающих к АВМ сосудах, а измерения непосредственно внутри АВМ существенно затруднены и часто невозможны. Поэтому существующие математические модели имеют упрощенный характер, однако позволяют качественно правильно описать гемодинамику рассматриваемой патологии.

Взаимодействие АВМ и кровотока в окружающих сосудах часто изучается на основе аналогии с электрическими или гидравлическими сетями (см., например, работы [7–9]). Такие модели позволяют оценить влияние различных сценариев эмболизации на перестройку кровотока и согласуются с клиническими данными о гемодинамике АВМ. Для описания совместного течения крови и эмболизата используются различные подходы. В частности, в работе [10] использовалась двухфазная модель потока для моделирования движения вязкой капли эмболизата через точку бифуркации или мультифуркации на основе безразмерных уравнений Навье — Стокса для несжимаемых жидкостей. В работе [11] предложена модель эмболизации АВМ на основе концепции двухжидкостного течения, а взаимодействие эмболизата с кровью и его затвердевание имитировалось путем увеличения вязкости одной из фаз.

В настоящей работе для описания совместного течения крови и эмболизирующей композиции внутри АВМ используется одномерная модель двухфазной фильтрации (такой подход целесообразен для описания эмболизации мелкососудистых рацемозных частей АВМ). Для верификации предложенной модели используются реальные клинические данные, полученные во время нейрохирургических операций в Национальном медицинском исследовательском центре (НМИЦ) им. Е. Н. Мешалкина. Реализация данной модели сводится к решению начально-краевой задачи для гиперболического уравнения в частных производных с невыпуклой функцией потока. Для численных расчетов применяется монотонная модификация схемы САВАРЕТ, которая с высокой точностью локализует сильные и слабые разрывы, возникающие при решении данной задачи. При этом ставится задача поиска оптимального с точки зрения безопасности и эффективности режима эмболизации АВМ. Целевой функционал и ограничения, возникающие в такой задаче оптимального управления, выбираются в соответствии с медицинскими показаниями. Для управления используется зависящая от времени функция, определяющая расход эмболизата на входе в АВМ. Оптимальные режимы эмболизации для реальных пациентов найдены с помощью

модифицированного метода роя частиц — численного метода глобальной оптимизации. Проведено сравнение оптимальных режимов эмболизации АВМ для двух пациентов.

**1. Постановка задачи.** Рассматривается совместное движение крови и эмболизата через мелкососудистую рацемозную АВМ. Такая разновидность сосудистой патологии состоит из переплетенных сросшихся стенками (взаимопроникающих) сосудов достаточно малого (до 0,1 мм) диаметра, структура патологического образования подобна губке, вследствие чего она может приближенно рассматриваться в качестве пористой среды. Такой подход к математическому описанию АВМ является достаточно новым, но не оригинальным, например в [12] АВМ также рассматривается в качестве пористой среды. Будем рассматривать пространственно-одномерный случай и полагать, что фильтрационные характеристики и поперечное сечение АВМ постоянны по ее длине и не зависят от времени, стенки АВМ непроницаемы и неподвижны. Процесс эмболизации моделируется как процесс двухфазной фильтрации несмешивающихся несжимаемых жидкостей, где вытесняемой фазой является кровь, а вытесняющей — эмболизат. Для математического описания процесса эмболизации используются закон Дарси и законы сохранения масс для каждой фазы. Получаемая в этом случае модель аналогична классической модели, применяемой для описания двухфазной фильтрации через различные пористые среды [13].

Пусть  $S(t, x) \in [0, 1]$  — локальная насыщенность АВМ кровью (концентрация крови) во время эмболизации. С учетом этого концентрация эмболизата равна  $1 - S(t, x)$ . Уравнение для  $S(t, x)$  внутри АВМ можно записать по аналогии с уравнением Баклея — Леверетта [13, 14]:

$$\frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial \psi(t, S)}{\partial x} = 0, \quad \psi(t, S) = \frac{Q(t)f(S)}{Am}, \quad x \in [0, L], \quad (1)$$

где  $L$  — длина АВМ;  $A$  — площадь поперечного сечения АВМ, полагаемая постоянной;  $m$  — пористость АВМ, которую без ограничения общности будем считать равной единице;  $Q(t) = Q_b(t, x) + Q_e(t, x)$  — суммарный объемный расход крови  $Q_b = Qf(S)$  и эмболизата  $Q_e = Q(1 - f(S))$  внутри АВМ, в силу несжимаемости фаз и неподвижности стенок АВМ не зависящий от пространственной координаты  $x$ ;  $f(S) \in C^2[0, 1]$  — функция Баклея — Леверетта, которая задает закон распределения потоков фаз внутри АВМ и удовлетворяет условиям

$$\begin{aligned} f(0) = 0, \quad f(1) = 1, \quad f'(S) > 0, \quad S \in (0, 1), \\ f''(S) > 0, \quad S \in (0, \xi), \quad f''(S) < 0, \quad S \in (\xi, 1) \end{aligned}$$

( $\xi$  — точка перегиба функции  $f(S)$ ).

В граничной точке  $x = 0$  на входе в АВМ задается расход эмболизата  $q_e(t) = Q_e(t, 0)$ , который определяется сценарием проведения операции (рис. 1). Поскольку АВМ является частью кровеносной системы, расход крови  $q_b(t) = Q_b(t, 0)$  меняется в течение операции вследствие перераспределения крови в здоровые сосуды. Функция  $q_b(t)$  задается формулами

$$q_b(t) = \bar{q}_b(\bar{S}(t)), \quad \bar{S}(t) = \frac{1}{L} \int_0^L S(t, x) dx, \quad (2)$$

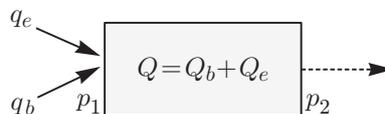


Рис. 1. Модель эмболизации АВМ

где функция  $\bar{q}_b(\bar{S})$  определяется по данным интраоперационного мониторинга. Расход смеси двух фаз определяется как сумма расходов фаз на входе:

$$Q(t) = q_e(t) + q_b(t) = q_e(t) + \bar{q}_b \left( \frac{1}{L} \int_0^L S(t, x) dx \right). \quad (3)$$

Обозначим через  $p_1$  давление крови на входе в АВМ, через  $p_2$  — давление крови на выходе из АВМ. Функция давления  $p_2(\bar{S})$  полагается известной из клинических данных. С учетом того что  $Q_b = Qf(S)$ , из закона Дарси [14] для АВМ определяется функция давления

$$p_1(t) = p_2(\bar{S}(t)) + Q(t) \int_0^L r_b(S(t, x)) f(S(t, x)) dx, \quad (4)$$

где  $r_b(S) = \eta_b / (AKk_b(S))$  — локальное сопротивление прохождению крови внутри АВМ;  $\eta_b$  — вязкость крови;  $K$  — абсолютная проницаемость АВМ;  $k_b(S)$  — относительная проницаемость крови. Давление  $p_1$  используется при задании ограничений в задаче оптимального управления и сравнивается с давлением, полученным при интраоперационном мониторинге, для верификации модели. При заданных функциях  $f(S)$ ,  $r_b(S)$ ,  $\bar{q}_b(\bar{S})$ ,  $p_2(\bar{S})$  уравнения (1), (3), (4) образуют замкнутую систему интегродифференциальных уравнений для определения концентрации крови  $S(t, x)$  внутри АВМ, расхода смеси  $Q(t)$  и давления  $p_1(t)$  на входе в АВМ.

Поскольку в начальный момент времени  $t = 0$  внутри АВМ находится только кровь, начальное значение ее концентрации равно

$$S(0, x) = 1, \quad x \in [0, L] \quad \Rightarrow \quad \bar{S}(0) = 1 \quad \Rightarrow \quad Q(0) = \bar{q}_b(\bar{S}(0)) = \bar{q}_b(1). \quad (5)$$

Из физической постановки задачи следует, что в течение всего времени проведения эмболизации  $T$  выполняется неравенство  $Q(t) > 0$ , в силу чего характеристики дифференциального уравнения (1) распространяются со скоростями  $Q(t)f'(S(t, x)) > 0$  при  $x \in (0, L)$ . Это означает, что для корректной постановки начально-краевой задачи для уравнения (1) на левой границе отрезка  $[0, L]$  необходимо задавать одно граничное условие, на правой границе этого отрезка граничных условий задавать не нужно. Поскольку процесс лечения происходит путем заполнения АВМ эмболизатом через подводящую артерию, граничное условие для  $S(t, 0)$  с учетом  $Q_b = Qf(S)$  имеет вид

$$f(S(t, 0)) = \bar{q}_b(\bar{S}(t)) / (\bar{q}_b(\bar{S}(t)) + q_e(t)), \quad (6)$$

где функция  $\bar{S}(t)$  задается интегральной формулой (2).

Для численного решения начально-краевой задачи (5), (6) для системы интегродифференциальных уравнений (1), (3), (4) используем монотонную модификацию явной двухслойной по времени схемы CABARET [15] второго порядка, диссипативные и дисперсионные свойства которой детально изучены в работах [17, 18]. Данная модификация схемы CABARET, предложенная в [19], использовалась для моделирования задач гемодинамики в [16]. Основные преимущества этой схемы обусловлены тем, что она задается на компактном пространственном шаблоне и при аппроксимации линейных уравнений является обратимой по времени, а также точной при двух значениях числа Куранта  $r = 0,5; 1,0$ . Поскольку схема CABARET в линейном приближении является устойчивой при  $r \leq 1$ , как и в [19], приведенные далее численные расчеты выполнялись при значении коэффициента  $z = 0,5$  в условии устойчивости Куранта, что обеспечивает повышенную точность этой схемы в областях, в которых модуль скорости распространения характеристик точного решения близок к максимальному значению.

**2. Задача оптимальной эмболизации.** Для постановки задачи оптимальной эмболизации необходимо определить критерии эффективности операции и необходимые ограничения, следующие из медицинских показаний. Эффективность эмболизации будем определять тем, насколько полно заполняется АВМ с помощью эмболизата. Математически это условие требует минимизации функционала

$$J[q_e] = \frac{1}{L} \int_0^L S_{q_e}(T, x) dx, \quad (7)$$

где  $S_{q_e}(t, x)$  — решение начально-краевой задачи (1), (3), (5), (6) с заданным расходом эмболизата  $q_e(t)$ , который выбирается в качестве функции управления. Медицинские ограничения формулируются в виде следующих условий:

$$\max_{t \in [0, T]} p_1(t) \leq p_*; \quad (8)$$

$$S_{q_e}(t, L) = 1, \quad t \in [0, T] \quad (9)$$

( $p_*$  — заданное критическое давление на входе в АВМ). Выполнение условия (9) позволяет избежать проникания эмболизата в венозное русло, при невыполнении условий (8), (9) увеличивается риск мозгового кровоизлияния [20].

Рассмотрим решение начально-краевой задачи (1), (3)–(6), удовлетворяющее ограничениям (8), (9). Одна из возможных методик проведения операции заключается в постепенном увеличении расхода эмболизата. Затем в течение некоторого времени до завершения эмболизации достигнутый расход поддерживается постоянным. С учетом этого рассмотрим следующий режим подачи эмболизата:

$$q_e(t) = \gamma Q(0) E(t), \quad (10)$$

где  $\gamma > 0$  — заданный безразмерный параметр;  $Q(0)$  — расход крови через АВМ до операции;  $E(t)$  — заданная безразмерная функция

$$E(t) = \begin{cases} t/\tau, & 0 \leq t \leq \tau, \\ 1, & \tau < t \leq T, \end{cases} \quad (11)$$

в которой параметр  $\tau$  удовлетворяет условию  $0 < \tau \leq T$ . Расширим класс допустимых функций управления, включая в рассмотрение разрывную в начальный момент времени функцию

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

получаемую из функции (11) при  $\tau \rightarrow 0$ .

Математически задача оптимальной эмболизации формулируется следующим образом. Необходимо найти такие значения входных параметров

$$\gamma > 0, \quad \tau_1 = \tau \geq 0, \quad \tau_2 = T - \tau \geq 0, \quad (12)$$

определяющих режим подачи эмболизата (10), при которых решение начально-краевой задачи (1), (3)–(6) обеспечивает достижение абсолютного минимума функционала (7) на множестве решений, удовлетворяющих условиям (8), (9).

Для решения рассматриваемой задачи оптимального управления используется численный алгоритм, основанный на методе роя частиц [21]. Суть этого метода заключается в следующем. Задав начальное положение набора из  $N$  точек (“частиц”)  $\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_N$  в пространстве параметров (12), необходимо организовать итерационный процесс перемещения

всех частиц таким образом, чтобы через конечное число шагов они оказались в окрестности точки, доставляющей абсолютный минимум функционалу. На  $k$ -й итерации алгоритма для  $j$ -й частицы  $j \in 1, \dots, N$  определяются ее смещение  $\mathbf{v}_j$  и лучшее положение  $\mathbf{p}_j$  за все предыдущие итерации, а также наилучшее положение  $\mathbf{p}_g$  всех частиц роя в целом за все предыдущие итерации. На основе этих данных определяется положение частицы на следующей итерации алгоритма:

$$\mathbf{v}_j^{k+1} = w\mathbf{v}_j^k + c_1r_1(\mathbf{p}_j^k - \mathbf{x}_j^k) + c_2r_2(\mathbf{p}_g - \mathbf{x}_j^k), \quad \mathbf{x}_j^{k+1} = \mathbf{x}_j^k + \mathbf{v}_j^{k+1},$$

где  $r_1, r_2 \in U[0, 1]$  — равномерно распределенные случайные величины;  $w, c_1, c_2$  — числовые параметры, выбираемые в соответствии с [21]. При завершении итерационного процесса наилучшее положение всех частиц роя в целом является решением задачи минимизации.

В отличие от классического метода роя частиц, предложенного в работе [21], в расчетах использовался модифицированный метод роя частиц, заключающийся в том, что выбирается специальное начальное распределение частиц. Для этого область параметров, внутри которой выбирается начальное положение частиц, разбивалась на непересекающиеся подобласти, количество которых равно количеству частиц. Начальное положение каждой частицы выбиралось на основе равномерного распределения в своей подобласти параметров. Кроме того, на каждой итерации алгоритма для каждой частицы с некоторой вероятностью инициализировалось ее положение. Данная модификация необходима для устранения скопления частиц в областях с малыми значениями градиента функционала и для ускорения продвижения роя частиц к положению, соответствующему абсолютному минимуму.

**3. Задание функций, входящих в начально-краевую задачу, на основе клинических данных.** Функции  $f(S)$ ,  $r_b(S)$ ,  $p_2(\bar{S})$ ,  $\bar{q}_b(\bar{S})$ , входящие в начально-краевую задачу (1), (3)–(6), и величина  $p_*$  задаются на основе клинических данных, полученных в ходе мониторинга гемодинамических параметров во время нейрохирургических операций в НМИЦ им. Е. Н. Мешалкина [22] с помощью аппарата Philips ComboMap с датчиком Philips ComboWire (диаметр датчика — 0,36 мм, длина датчика — 1,85 м), который позволяет измерять скорость и давление кровотока внутри различных сосудов головного мозга вблизи патологии. Таким способом получены значения давления и скорости на входе в АВМ (в артерии) до, во время и после проведения операции по эмболизации, а также на выходе из АВМ (в вене) до и после проведения операции. Следует отметить, что при современном уровне развития медицинской техники невозможно измерить значения скорости и давления кровотока внутри сосудов АВМ. При дальнейших расчетах не делается предположений о вариации фильтрационных параметров, они считаются всюду постоянными по длине АВМ и используются средние значения фильтрационных параметров.

Используются данные операций, в которых достигалась тотальная эмболизация АВМ, т. е. в конце операции объем АВМ был практически полностью заполнен эмболизатом. Это позволяет, зная объем эмболизата, вводимого в течение операции, определить среднюю концентрацию крови  $\bar{S}$  в моменты интраоперационных измерений. Для получения геометрических параметров АВМ (длины  $L$ , поперечного сечения АВМ  $A$  и поперечного сечения входной артерии) использовались данные ангиографических исследований.

На основе клинических данных определяются зависимости измеряемых величин от средней концентрации крови  $\bar{S}$ . Для этого по данным  $i$ -го измерения в момент времени  $t_i$  восстанавливаются средняя по объему концентрация крови  $\bar{S}(t_i)$  в теле АВМ; объемный расход крови  $q_b(t_i)$  на входе в АВМ, вычисляемый путем умножения скорости, полученной с помощью датчика, на площадь поперечного сечения артерии в точке, где расположен датчик; перепад давления  $\Delta p(t_i) = p_1(t_i) - p_2(t_i)$  между артериальным и венозным концами патологии.

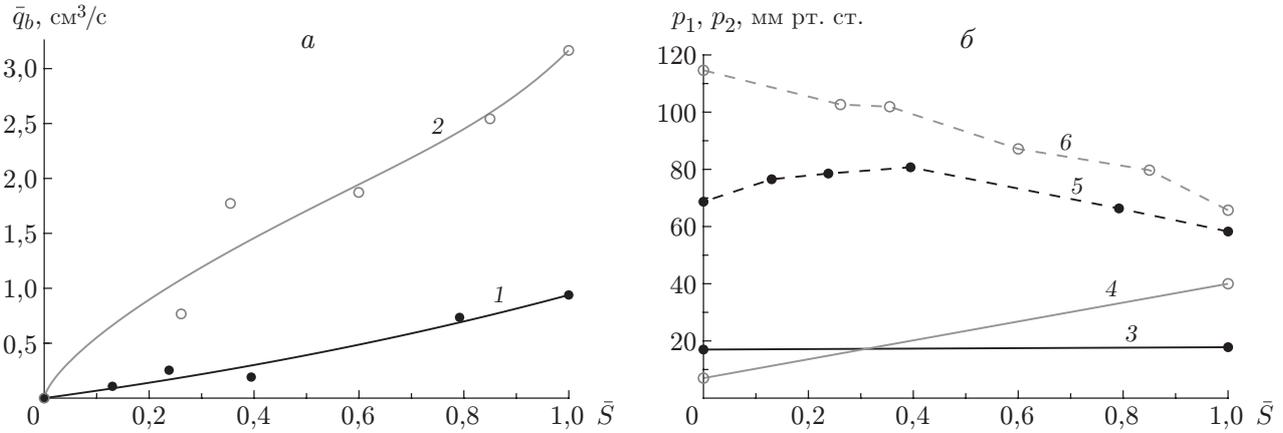


Рис. 2. Зависимости расхода крови (а) и давления на входе и выходе (б) от средней концентрации крови:

точки — данные интраоперационных измерений, сплошные линии — их аппроксимации методом наименьших квадратов; 1, 3, 5 — пациент P1, 2, 4, 6 — пациент P2; 3, 4 —  $p_2$ , 5, 6 —  $p_1$

Давление  $p_2(\bar{S})$  на венозном конце АВМ во время операции определяется путем линейной интерполяции значений этого давления до и после операции. Зависимость  $\bar{q}_b(\bar{S})$  определяется по клиническим данным с помощью метода наименьших квадратов. Значения  $p_1(\bar{S}(t_i))$  и зависимости  $p_2(\bar{S})$ ,  $\bar{q}_b(\bar{S})$  приведены на рис. 2. Давления на венозном конце АВМ  $p_2(\bar{S})$  получены до и после операции.

С учетом законов Дарси для двух фаз и равенства  $Q_b = Qf(S)$  функция Баклея — Леверетта

$$f(S) = \frac{k_b(S)/\eta_b}{k_b(S)/\eta_b + k_e(S)/\eta_e} \tag{13}$$

полностью определяется относительными фазовыми проницаемостями крови  $k_b(S)$  и эмболизата  $k_e(S)$ , а также вязкостью крови  $\eta_b$  и эмболизата  $\eta_e$ . Далее используются известные вязкости крови [23] и распространенного эмболизата ONYX18 [4]:  $\eta_b = 4$  сП,  $\eta_e = 18$  сП.

Для приближенного определения параметров, получаемых из клинических данных, будем полагать, что в каждый момент времени в течение операции эмболизат равномерно распределен в АВМ:

$$\bar{S}(t) = S(t, x), \quad x \in [0, L]. \tag{14}$$

Тогда зависимость между падением давления и объемным расходом крови в теле АВМ можно приближенно описать с помощью закона Дарси

$$q_b = KA \frac{k_b \Delta p}{\eta_b L}, \tag{15}$$

где  $K$  — постоянная абсолютная проницаемость пористой среды, которая вычисляется по данным мониторинга до начала эмболизации при  $t = 0$ , когда через АВМ течет только кровь, в силу чего  $\bar{S}(0) = 1$ ,  $k_b(\bar{S}(0)) = 1$ . С учетом этого из соотношения (15) получаем

$$K = \frac{\bar{q}_b(\bar{S}(0))\eta_b L}{A \Delta p(\bar{S}(0))}. \tag{16}$$

С учетом формулы (16) из закона Дарси (15) находим выражение для относительной проницаемости крови

$$k_b(\bar{S}(t_i)) = \frac{\bar{q}_b(\bar{S}(t_i)) \Delta p(\bar{S}(0))}{\bar{q}_b(\bar{S}(0)) \Delta p(\bar{S}(t_i))}, \tag{17}$$

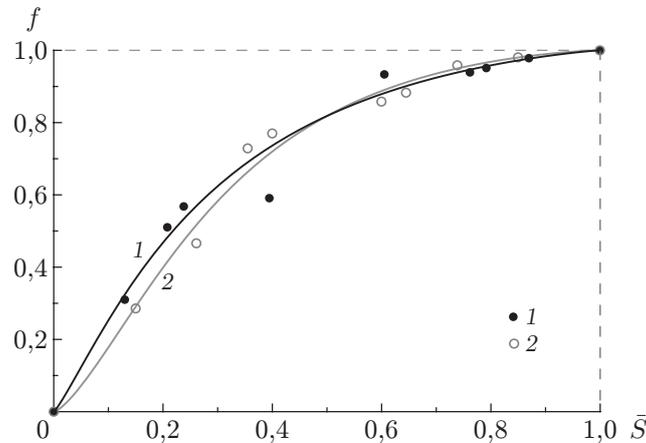


Рис. 3. Функции Баклея — Леверетта, построенные по клиническим данным: 1 — пациент P1, 2 — пациент P2; точки — клинические данные, линии — аналитическое приближение с использованием модели Кори

из которого следует, что определенная таким образом относительная проницаемость крови не зависит от вязкости крови и эмболизата, а также от геометрических свойств АВМ.

Для аналитической аппроксимации относительной фазовой проницаемости крови применяется модель Кори [24], из которой с учетом равномерности распределения эмболизата в АВМ (14) следует

$$k_b(\bar{S}) = k_b(S) = S^\alpha, \quad \alpha > 1.$$

Для нахождения параметра  $\alpha$  методом наименьших квадратов используются данные, полученные по формуле (17) при интраоперационных измерениях. Будем полагать, что относительные проницаемости эмболизата  $k_e(S)$  и крови  $k_b(S)$  удовлетворяют условию симметрии

$$k_e(S) = k_b(1 - S). \quad (18)$$

В этом случае функция Баклея — Леверетта (13) принимает вид

$$f(S) = \frac{S^\alpha/\eta_b}{S^\alpha/\eta_b + (1 - S)^\alpha/\eta_e}. \quad (19)$$

На рис. 3 приведены значения функции Баклея — Леверетта для двух пациентов, полученные из клинических данных по формуле (13), в которой относительная проницаемость крови определяется по формуле (17), а относительная проницаемость эмболизата — по формуле (18). Линиями показаны приближенные функции Баклея — Леверетта, полученные по формуле (19) и используемые во всех дальнейших расчетах.

В качестве критических давлений  $p_*$  были выбраны максимальные значения давления, полученные при интраоперационном мониторинге реального пациента.

**4. Оптимальные режимы эмболизации для реальных пациентов.** Поиск оптимального режима эмболизации с использованием модифицированного метода роя частиц проведен для двух пациентов, клинические данные которых приведены на рис. 2, 3. В таблице представлены результаты 10 оптимизационных расчетов для каждого пациента. Значения целевого функционала близки (значения средней концентрации крови в конце эмболизации различаются не более чем на 0,6 %), однако положения точек, соответствующие оптимальному режиму в пространстве параметров  $\tau_1$ ,  $\tau_2$ ,  $\gamma$ , различны.

Для всех оптимизационных решений в таблице проведено сравнение поведения давления на артериальном конце АВМ, полученного путем численного решения, с поведением

Оптимальные режимы эмболизации и значения функционала

Пациент P1				Пациент P2			
$\tau_1$	$\tau_2$	$\gamma$	$J$	$\tau_1$	$\tau_2$	$\gamma$	$J$
1,300 08	4,508 43	0,318 17	0,226 42	3,944 97	1,618 37	0,739 94	0,190 25
3,382 37	3,472 14	0,318 41	0,225 45	3,848 32	1,600 53	0,755 63	0,187 77
0,709 39	4,807 88	0,318 01	0,226 15	0,000 10	3,530 79	0,754 63	0,187 80
6,049 16	2,086 15	0,322 32	0,223 79	0,081 84	3,474 71	0,757 56	0,188 74
2,111 14	4,101 82	0,318 73	0,225 22	4,050 68	1,493 29	0,757 19	0,187 54
1,763 92	4,276 08	0,318 59	0,225 39	3,628 89	1,778 36	0,738 62	0,191 09
0,005 86	5,164 79	0,317 95	0,225 89	4,445 29	1,386 24	0,735 09	0,191 54
7,083 14	1,379 82	0,334 22	0,225 12	4,348 08	1,348 72	0,756 79	0,187 46
6,306 49	1,872 65	0,329 08	0,220 79	2,140 00	2,467 62	0,752 68	0,188 82
4,371 51	2,948 30	0,320 66	0,224 09	5,150 23	0,934 25	0,757 38	0,189 69

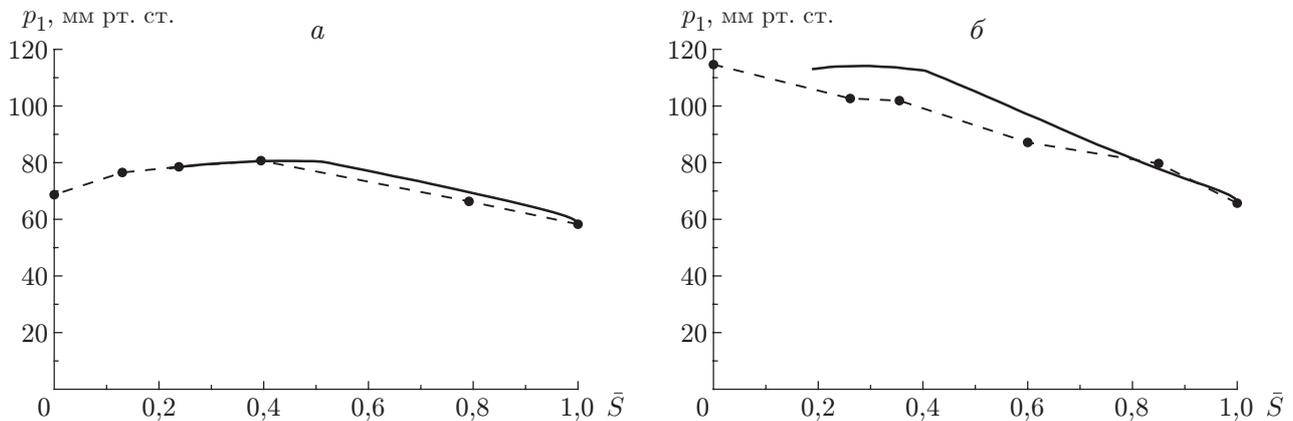


Рис. 4. Зависимости давления на артериальном конце АВМ от средней концентрации крови:

*а* — режим эмболизации с параметрами  $\tau_1 = 6,306\,49$ ,  $\tau_2 = 1,872\,65$ ,  $\gamma = 0,329\,082$  для пациента P1, *б* — режим эмболизации с параметрами  $\tau_1 = 5,150\,23$ ,  $\tau_2 = 0,934\,25$ ,  $\gamma = 0,757\,38$  для пациента P2; линии — численное решение, точки — клинические данные, полученные во время операции

давления, полученного во время операции. По данным 10 расчетов оптимальных режимов эмболизации, средние относительные погрешности восстановления клинического давления для пациента P1 составляют  $1,1 \div 5,2\%$ , для пациента P2 —  $6,9 \div 13,0\%$ . На рис. 4 для пациентов P1 и P2 представлены характерные зависимости давления от средней концентрации крови. Видно, что поведение расчетного и клинического давлений качественно совпадает, аналогичное поведение наблюдается для остальных режимов, приведенных в таблице. На рис. 5, *а* представлен один из оптимальных режимов эмболизации, на рис. 5, *б* — соответствующие распределения концентрации крови внутри АВМ в различные моменты времени. Результаты расчетов методом роя частиц (см. таблицу) показывают, что оптимальный режим эмболизации, получаемый путем минимизации функционала (7) с учетом ограничений (8), (9), достигается при различных значениях входных параметров  $\tau_1$ ,  $\tau_2$ ,  $\gamma$ , которые приблизительно расположены на одной прямой  $l$ , построенной методом наименьших квадратов в трехмерном пространстве этих параметров (рис. 6).

На рис. 7 приведены результаты численных расчетов для начально-краевой задачи (1), (3)–(6) с входными параметрами  $\tau_1$ ,  $\tau_2$ ,  $\gamma$ , которым соответствуют 115 различных точек

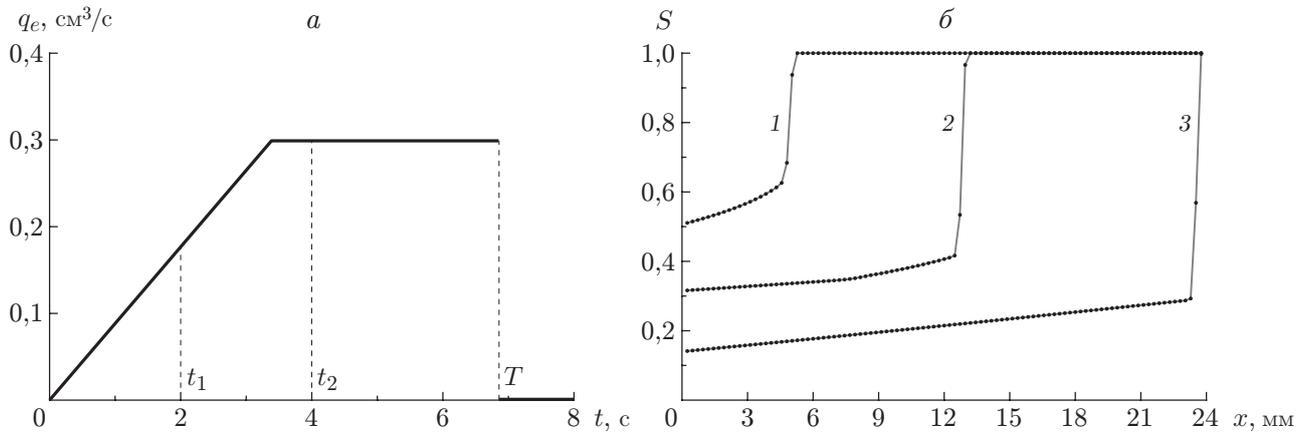


Рис. 5. Зависимость расхода эмболизата  $q_e$  на входе в АВМ от времени (*a*) и распределения концентрации крови  $S(t, x)$  во время эмболизации внутри АВМ в различные моменты времени (*б*) в случае режима эмболизации для пациента P1 при  $\tau_1 = 3,382\,37$ ,  $\tau_2 = 3,472\,14$ ,  $\gamma = 0,318\,41$ :

1 —  $t = t_1$ , 2 —  $t = t_2$ , 3 —  $t = T$

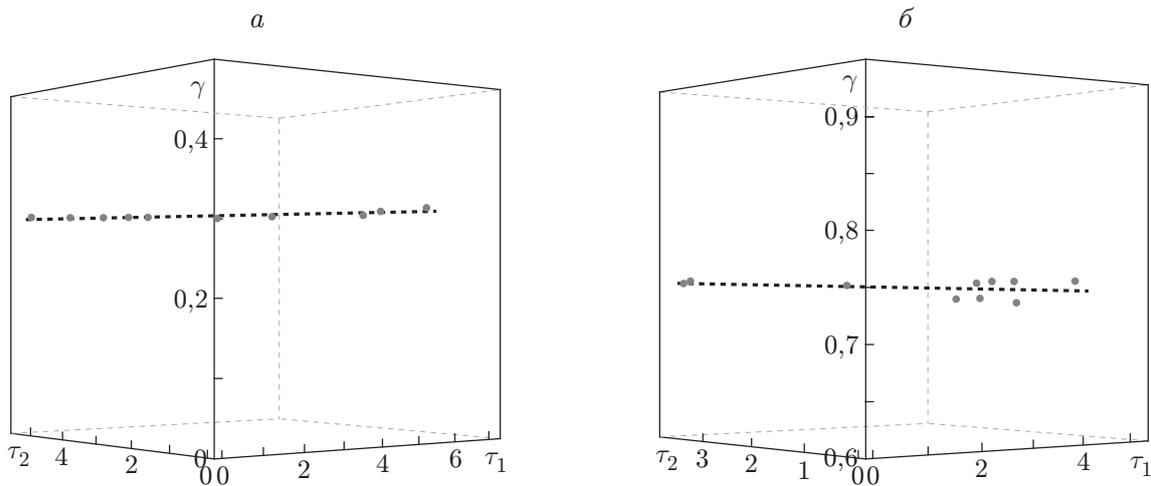


Рис. 6. Отрезки прямых  $l$  (штриховые линии), на которых среднеквадратичное отклонение точек от оптимальных режимов в пространстве параметров минимально:

*a* — пациент P1 (среднеквадратичное отклонение равно 0,016), *б* — пациент P2 (среднеквадратичное отклонение равно 0,010)

на прямой  $l$ , расположенных на одинаковом расстоянии друг от друга. Из рис. 7 следует, что для точек прямой  $l$  средняя концентрация крови в конце операции остается практически постоянной (среднеквадратичное отклонение равно 0,0014 для пациента P1 и 0,00056 для пациента P2). Среднее значение концентрации крови для точек прямой  $l$  незначительно отличается от значений средней концентрации крови, полученных методом роя частиц (максимальное отклонение равно 0,0038 для пациента P1, 0,0027 для пациента P2). Необходимые ограничения (8), (9) в каждой точке на прямой  $l$  либо выполнены, либо нарушаются незначительно (давление превышает критическое на 0,37 мм рт. ст. для пациента P1 и не превышает критическое значение для пациента P2), время нахождения эмболизата в вене составляет порядка 0,1 с для обоих пациентов. Поскольку минимум целевого функ-

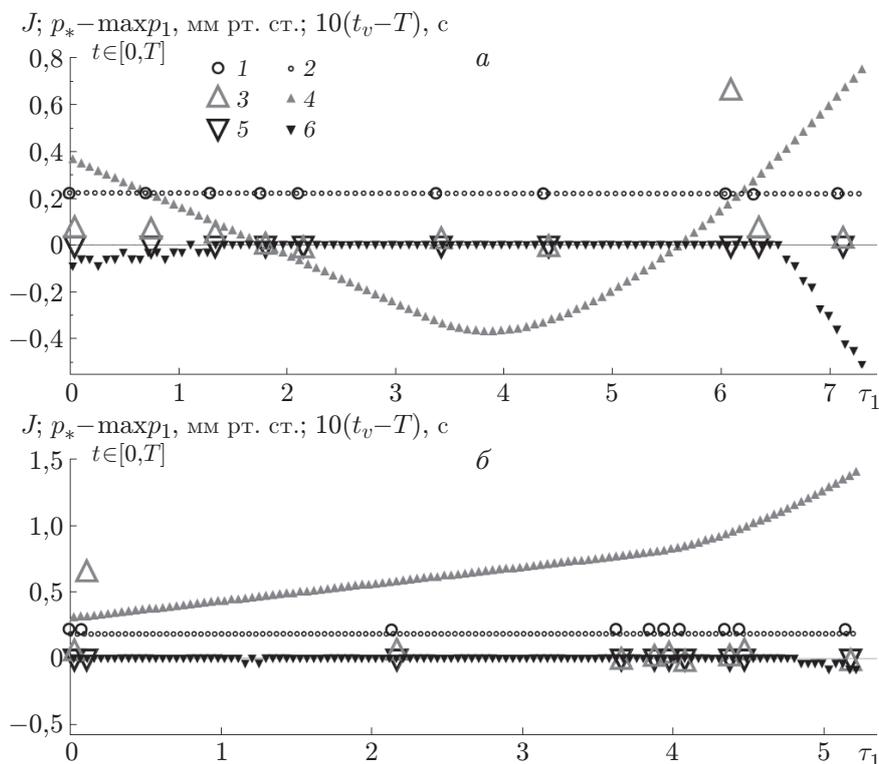


Рис. 7. Зависимости средней концентрации крови в конце эмболизации  $J$  (1, 2), разности максимально допустимого давления  $p_*$  и максимума давления  $\max_{t \in [0, T]} p_1$ , полученного в процессе расчета (отрицательные значения соответствуют нарушению ограничения по давлению) (3, 4), а также разности между временем достижения эмболизатом венозного конца АВМ  $t_v$  и полным временем эмболизации  $T$  (отрицательные значения соответствуют нарушению запрета на попадание эмболизата в вену) (5, 6) от параметра  $\tau_1$ :  $a$  — пациент P1,  $b$  — пациент P2; 1, 3, 5 — данные, полученные с помощью метода роя частиц, 2, 4, 6 — данные, полученные вдоль прямой  $l$  в пространстве параметров

ционала (7) достигается на целом интервале прямой  $l$ , появляется возможность выбора оптимального режима для удовлетворения дополнительных требований, которые могут возникать во время нейрохирургической операции.

**Заключение.** В работе с использованием методов математического моделирования построены оптимальные режимы эмболизации артериовенозных мальформаций головного мозга. На основе одномерной модели двухфазной фильтрации в приближении Баклея — Леверетта [13, 14] описано совместное течение крови и эмболизирющей композиции внутри артериовенозной мальформации. Для интегродифференциальной системы, имеющей место при постановке начально-краевой задачи в рамках этой модели, рассмотрена задача оптимального управления, в которой роль функции управления играет расход эмболизата на входе в АВМ. Для решения такой задачи разработана монотонная модификация схемы SABARET [16, 19], которая с высокой точностью локализует сильные и слабые разрывы, возникающие в решении. Целевой функционал и ограничения, возникающие в задаче оптимального управления эмболизацией, выбираются в соответствии с медицинскими показаниями. Для нахождения оптимальных режимов эмболизации в конкретных клинических случаях используется специальная модификация метода роя частиц [21]. При проведении численных расчетов используются клинические данные реальных пациентов, полученные во время нейрохирургических операций в НМИЦ им. Е. Н. Мешалкина [22].

Для полученных оптимальных режимов эмболизации расчетное и клиническое давления достаточно хорошо согласуются. Диапазон средних относительных погрешностей восстановления клинического давления для 10 расчетов оптимальных режимов эмболизации пациента P1 составляет  $1,1 \div 5,2$  %, для пациента P2 —  $6,9 \div 13,0$  %. Следует отметить, что для рассмотренных клинических случаев в конце нейрохирургической операции достигается практически полная эмболизация АВМ (средняя концентрация крови в конце операции близка к нулю). В то же время для оптимальных режимов, полученных в результате численного решения задачи оптимальной эмболизации, доля неэмболизированной части АВМ составляет  $18 \div 23$  % (см. таблицу). Это обусловлено тем, что рассматриваемая модель описывает одноэтапное и непрерывное введение эмболизата, а на практике эмболизат вводится в несколько этапов в зависимости от состояния пациента и общего хода нейрохирургической операции. Более точно воспроизвести результаты клинических измерений можно путем последовательного решения нескольких начально-краевых задач, причем для каждой следующей задачи в качестве начальных данных должен использоваться результат решения предыдущей задачи с учетом сформировавшегося переменного сечения неэмболизированной части АВМ. Это означает, что необходимо дальнейшее совершенствование предложенной модели эмболизации АВМ, в том числе с целью более полного учета физиологических особенностей кровеносной системы.

На основе результатов численных расчетов построено однопараметрическое семейство оптимальных режимов эмболизации, для которых с достаточной для практики точностью наблюдается совпадение значений целевого функционала (7) при различных оптимальных режимах эмболизации. Для этих режимов эмболизации показано, что прекращение подачи эмболизата происходит одновременно с выполнением ограничений (8), (9). В дальнейшем предложенный подход планируется использовать для совершенствования методики и повышения безопасности проведения нейрохирургических операций.

Авторы выражают благодарность Г. В. Алексееву за консультации по использованию метода роя частиц.

## ЛИТЕРАТУРА

1. **Mast H., Mohr J. P., Osipov A., et al.** 'Steal' is an unestablished mechanism for the clinical presentation of cerebral arteriovenous malformations // *Stroke*. 1995. V. 26, N 7. P. 1215–1220.
2. **Duong D. H., Hartmann A., Isaacson S., et al.** Arteriovenous malformations of the brain in adults // *New England J. Medicine*. 1999. V. 340, N 23. P. 1812–1818. (Arteriovenous malformation study group).
3. **Solomon R. A., Connolly E. S. (Jr)** Arteriovenous malformations of the brain // *New England J. Medicine*. 2017. V. 376, N 19. P. 1859–1866.
4. **Maimon S., Strauss I., Frolov V., et al.** Brain arteriovenous malformation treatment using a combination of Onyx and a new detachable tip microcatheter, SONIC: short-term results // *Amer. J. Neuroradiol.* 2010. V. 31, N 5. P. 947–954.
5. **Baharvahdat H., Blanc R., Termechi R., et al.** Hemorrhagic complications after endovascular treatment of cerebral arteriovenous malformations // *Amer. J. Neuroradiol.* 2014. V. 35, N 5. P. 978–983.
6. **Брусаянская А. С., Кривошапкин А. Л., Орлов К. Ю. и др.** Сравнение результатов и выявление предикторов неблагоприятного исхода после эндоваскулярной эмболизации у больных с разными типами течения артериовенозных мальформаций головного мозга // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2019. Т. 23, № 1. С. 54–60.

7. **Guglielmi G.** Analysis of the hemodynamic characteristics of brain arteriovenous malformations using electrical models: baseline settings, surgical extirpation, endovascular embolization, and surgical bypass // *Neurosurgery*. 2008. V. 63, N 1. P. 1–11.
8. **Litao M. L. S., Pilar-Arceo C. P. C., Legaspi G. D.** AVM compartments: Do they modulate transnidial pressures? An electrical network analysis // *Asian J. Neurosurg.* 2012. V. 7, N 4. P. 174–180.
9. **Telegina M. N., Chupakhin A. P., Cherevko A. A.** Local model of arteriovenous malformation of the human brain // *J. Phys.: Conf. Ser.* 2013. V. 410, N 1. 012001.
10. **White A. H., Smith F. T.** Computational modelling of the embolization process for the treatment of arteriovenous malformations (AVMs) // *Math. Comput. Modell.* 2013. V. 57, N 5/6. P. 1312–1324.
11. **Orlowski P., Summers P., Noble J. A., et al.** Computational modelling for the embolization of brain arteriovenous malformations // *Medic. Engng Phys.* 2012. V. 34, N 7. P. 873–881.
12. **Lv X., Wu Z., Li Y.** Arteriovenous malformation in the brain: a theoretical study explaining the behavior of liquid embolic agents during endovascular treatment // *Neuroradiol. J.* 2013. V. 26, N 6. P. 661–668.
13. **Buckley S. E., Leverett M. C.** Mechanism of fluid displacement in sands // *Trans. AIME.* 1942. V. 146, N 1. P. 107–116.
14. **Басниев К. С.** Подземная гидромеханика / К. С. Басниев, И. Н. Кочина, В. М. Максимов. М.: Недра, 1993.
15. **Karabasov S. A., Goloviznin V. M.** Compact accurately boundary-adjusting high-resolution technique for fluid dynamics // *J. Comput. Phys.* 2009. V. 228, N 19. P. 7426–7451.
16. **Cherevko A. A., Gologush T. S., Petrenko I. A., Ostapenko V. V.** Numerical modeling process of embolization arteriovenous malformation // *AIP Conf. Proc.* 2017. V. 1893, N 1. 030123.
17. **Головизнин В. М., Самарский А. А.** Разностная аппроксимация конвективного переноса с пространственным расщеплением временной производной // *Мат. моделирование*. 1998. Т. 10, № 1. С. 86–100.
18. **Головизнин В. М., Самарский А. А.** Некоторые свойства разностной схемы “Кабаре” // *Мат. моделирование*. 1998. Т. 10, № 1. С. 101–116.
19. **Остапенко В. В., Черевко А. А.** Применение схемы КАБАРЕ для расчета разрывных решений скалярного закона сохранения с невыпуклым потоком // *Докл. АН.* 2017. Т. 476, № 5. С. 518–522.
20. **Kader A., Young W. L., Pile-Spellman J., et al.** The influence of hemodynamic and anatomic factors on hemorrhage from cerebral arteriovenous malformations // *Neurosurgery*. 1994. V. 34, N 5. P. 801–808.
21. **Poli R., Kennedy J., Blackwell T.** Particle swarm optimization // *Swarm Intelligence*. 2007. V. 1, N 1. P. 33–57.
22. **Хе А. К., Черевко А. А., Чупахин А. П. и др.** Мониторинг гемодинамики сосудов головного мозга // *ПМТФ*. 2017. Т. 58, № 5. С. 7–16.
23. **Caro C. G.** The mechanics of the circulation / C. G. Caro, T. J. Pedley, R. C. Schroter, W. A. Seed. Oxford: Oxford Univ. Press, 1978.
24. **Brooks R. H., Corey A. T.** Hydraulic properties of porous media and their relation to drainage design // *Trans. ASAE.* 1964. V. 7, N 1. P. 26–28.

*Поступила в редакцию 29/VI 2020 г.,  
после доработки — 24/IX 2020 г.  
Принята к публикации 26/X 2020 г.*