

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **042942**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2023.04.06**

**(21)** Номер заявки  
**202191778**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2019.01.10**

**(51)** Int. Cl. **A61B 5/02** (2006.01)  
**A61B 5/021** (2006.01)  
**G16H 50/50** (2018.01)

---

**(54) СПЕЦИФИЧЕСКОЕ ДЛЯ ПАЦИЕНТА МОДЕЛИРОВАНИЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ**

---

**(43)** **2021.11.30**

**(86)** **PCT/EP2019/050704**

**(87)** **WO 2020/048642 2020.03.11**

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ХЕМОЛЕНС ДАЯГНОСТИКС Сп. з  
о.о. (PL)**

**(72)** Изобретатель:  
**Косиор Андрей, Мирота Крыспин,  
Тарнавски Войцех (PL)**

**(74)** Представитель:  
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,  
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)**

**(56)** KOUSERA C.A. ET AL.: "Patient-Specific Coronary Stenoses Can Be Modeled Using a Combination of OCT and Flow Velocities to Accurately Predict Hyperemic Pressure Gradients", IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, IEEE SERVICE CENTER, PISCATAWAY, NJ, USA, vol. 61, no. 6, 1 June 2014 (2014-06-01), pages 1902-1913, XP011548214, ISSN: 0018-9294, DOI: 10.1109/TBME.2014.2310954 [retrieved on 2014-05-15] abstract, page 1902, right-hand column, last paragraph page 1903, left-hand column, paragraph 2 - page 1906, left-hand column, last paragraph page 1907, left-hand column, paragraph 2 - page 1908, left-hand column, paragraph 2 figures 1-7

CHUNG JU-HYUN ET AL.: "Diagnostic Performance of a Novel Method for Fractional Flow Reserve Computed from Noninvasive Computed Tomography Angiography (NOVEL-FLOW Study)", AMERICAN JOURNAL OF CARDIOLOGY, CAHNER'S PUBLISHING CO., NEWTON, MA, US, vol. 120, no. 3, 15 May 2017 (2017-05-15), pages 362-368, XP085115531, ISSN: 0002-9149, DOI: 10.1016/J.AMJCARD.2017.04.057, abstract, page 362, column 3, last paragraph - page 363, right-hand column, paragraph 2, figures 1, 2  
US-A1-2017286628

---

**(57)** В изобретение раскрыты системы, способы и машиночитаемые носители для специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях. Примеры способов могут включать выполнение симуляций вычислительной гидродинамики с использованием специфической для пациента анатомической модели коронарной артерии, полученной на основе данных медицинской визуализации, и специфических для пациента граничных условий, полученных на основе непрерывно записываемой формы волны кровяного давления, для определения специфических для пациента гемодинамических параметров в коронарных артериях пациента.

---

**B1**

**042942**

**042942**

**B1**

### Предпосылки изобретения

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти мужчин и женщин в Соединенных Штатах, и на их долю приходится не менее 30% смертей во всем мире. Хотя медицинские достижения последних лет обеспечили важные улучшения в диагностике и лечении сердечных заболеваний, частота преждевременной заболеваемости и смертности по-прежнему высока. Одна из причин этого - отсутствие точных оценок специфических для пациента параметров, которые точно характеризуют анатомию, физиологию и гемодинамику коронарных артерий, все из которых играют важную роль в прогрессировании сердечнососудистых заболеваний.

Методы, основанные на медицинской визуализации (например, компьютерная томографическая ангиограмма), обычно используются в клинической практике для характеристики тяжести стеноза в коронарных артериях. Однако такие методы обеспечивают только анатомическую оценку, которая часто недостаточна для принятия клинических решений. В частности, анатомическая оценка тяжести стеноза коронарной артерии часто приводит к переоценке или недооценке, что в обоих случаях нежелательно. Переоценка тяжести стеноза может привести к ненужному вмешательству и последующему риску рестеноза, тогда как недооценка, скорее всего, приведет к отказу от лечения. Для точной функциональной оценки могут потребоваться измерения давления и/или потока, которые определяются инвазивно.

Было разработано несколько методов на основе вычислительной гидродинамики (CFD) для функциональной оценки заболевания коронарной артерии. Однако они, как правило, основаны на упрощенных геометрических формах коронарных артерий с общими граничными условиями, полученными на основе данных в масштабах всей популяции. Это делает такие методы непригодными для комплексной специфической для пациента оценки заболевания коронарной артерии, такой как оценка тяжести стеноза в случае стеноза коронарной артерии. Пример такого способа был раскрыт в следующем документе: Chung J.H., Lee K.E., Nam C.W., Doh J.H., Kim H.I., Kwon S.S., Shim E.B., Shin E.S. (2017) Diagnostic Performance of a Novel Method for Fractional Flow Reserve Computed from Noninvasive Computed Tomography Angiography (NOVEL-FLOW Study) *The American Journal of Cardiology*, 120(3):362-368. Это исследование было направлено на снижение сложности вычислительного способа, что привело к сокращению среднего времени предоставления результатов до 185 мин. В указанном документе граничные условия были вычислены с использованием оцененных форм волн кровяного давления, полученных в результате подгонки функции, полученной в результате исследований относительно симуляции, к экспериментальным данным, таким как систолическое кровяное давление, диастолическое кровяное давление и частота ударов сердца. Документ не раскрывает однозначно, были ли параметры систолического кровяного давления, диастолического кровяного давления и частоты ударов сердца получены неинвазивным способом. Трехмерная модель коронарных артерий была получена неинвазивным способом с помощью коронарной компьютерной томографической ангиограммы (ССТА). Способ предлагает хорошую точность по сравнению с известными способами.

Пример способа, реализующего вычисление CFD и инвазивные исследования, был раскрыт в следующем документе: Kousera C.A., Nijjer S., Torii R., Petraco R., Sen S., Foin N., Hughes A.D., Francis D.P., Xu X.Y., Davies J.E. (2014) Patient-specific coronary stenoses can be modeled using a combination of OCT and flow velocities to accurately predict hyperemic pressure gradients *IEEE Transactions on Bio-medical Engineering*, 61(6): 1902-1913. Это исследование было направлено на обеспечение специфического для пациента числового исследования, сочетающего результаты высокоточного способа воссоздания, представляющего собой оптическую когерентную томографию (ОСТ), с ангиограммой и специфическими для пациента формами волн давления и скорости. Ангиограмма, ОСТ и измерения давления проводились с использованием катетеров и, следовательно, инвазивным способом. Авторы этого исследования признали ограничения этого способа, связанные с инвазивными измерениями и с необходимостью ручной обработки данных, т.е. указанный способ не был автоматизирован. Однако в этом документе не предлагается использовать неинвазивные способы измерения. Полученные симуляции хорошо коррелировали с экспериментальными данными.

### Краткое описание графических материалов

Подробное описание приводится со ссылкой на прилагаемые графические материалы. Графические материалы предоставлены только в целях иллюстрации и просто изображают примеры вариантов осуществления настоящего изобретения. Графические материалы предоставлены для облегчения понимания настоящего изобретения и не должны рассматриваться как ограничивающие сферу, объем или применимость настоящего изобретения. На графических материалах крайняя левая цифра (крайние левые цифры) ссылочного номера может (могут) идентифицировать графический материал, на котором ссылочный номер появляется впервые. Использование одинаковых ссылочных номеров указывает на подобные, но не обязательно одинаковые или идентичные компоненты. Однако для идентификации подобных компонентов также могут использоваться разные ссылочные номера. В различных вариантах осуществления могут использоваться элементы или компоненты, отличные от тех, что проиллюстрированы на графических материалах, и некоторые элементы и/или компоненты могут отсутствовать в различных вариантах осуществления. Использование терминологии в единственном числе для описания компонента или элемента может в зависимости от контекста охватывать множественное число таких компонентов или элементов и

наоборот.

Фиг. 1 - схематическое изображение способа специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях в соответствии с одним или несколькими примерами вариантов осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 2 - блок-схема способа специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях в соответствии с одним или несколькими примерами вариантов осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 3 - примерная запись электрокардиограммы пациента.

Фиг. 4 - примерная периодограмма Ломба-Скаргла сердечного цикла пациента.

Фиг. 5 - схематическое представление трехкомпонентной модели для использования при определении граничных условий коронарного кровообращения.

На фиг. 6 проиллюстрированы четыре разные модели Виндкесселя, конкретно двух-, трех-, четырех- и пятиэлементные модели Виндкесселя (2WM, 3WM, 4WM, 5WM), подходящие для использования в модели компонентов системы кровообращения (BCS).

На фиг. 7 проиллюстрированы несколько функциональных блоков (а-с) и примерная многоблочная система (d), состоящая из функционального блока (b), для использования в модели компонентов системы кровообращения (BCS).

На фиг. 8 проиллюстрированы модель системы кровообращения (BCS), содержащая элементы большого круга и малого круга кровообращения, и ее отношение к компоненту HPV.

На фиг. 9 проиллюстрирован функциональный блок сосредоточенных параметров, содержащий параметры сопротивления, инерционности и емкости (RLC), который подходит для использования в модели компонентов системы кровообращения (BCS).

На фиг. 10 проиллюстрированы схематические изображения (а) петли давление-объем желудочка сердца, (b) давления в аорте, представленного на графике как функция времени, и (с) желудочкового объема, представленного на графике как функция времени.

На фиг. 11 проиллюстрированы функциональный блок (а) и вся модель (b) компонентов зависимости давление-объем сердца (HPV).

Фиг. 12 - график, на котором показаны воссозданные специфические для пациента объем и давление желудочка сердца во время пяти сердечных циклов.

На фиг. 13 проиллюстрирована общая концепция модели коронарного кровотока (CBF).

На фиг. 14 проиллюстрированы шесть примерных моделей, подходящих для использования в модели компонентов коронарного кровотока (CBF).

На фиг. 15 проиллюстрированы пять разных функциональных блоков (а)-(е), подходящих для использования в многосекционной модели коронарного кровотока (CBF).

На фиг. 16 проиллюстрирован набор параметров функционального блока, подходящего для использования в модели компонентов коронарного кровотока (CBF).

На фиг. 17 проиллюстрирована многослойная/многосекционная модель сосредоточенных параметров с описывающими параметрами, подходящая для использования в модели компонентов коронарного кровотока (CBF).

На фиг. 18 подробно проиллюстрирована трехкомпонентная модель для использования при определении граничных условий коронарного кровообращения, содержащая: компонент модели системы кровообращения (BCS) (малый круг и большой круг кровообращения), компонент модели зависимости давление-объем сердца (HPV) и компонент модели коронарного кровотока (CBF).

Фиг. 19 - пример трехмерной сетки части кровеносного сосуда пациента.

На фиг. 20 проиллюстрировано схематическое представление для определения граничных условий притока и оттока коронарного кровообращения.

Фиг. 21 - блок-схема способа специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях с использованием симуляции устойчивого состояния в соответствии с одним или несколькими примерами вариантов осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 22 - блок-схема способа специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях с использованием симуляции устойчивого состояния в соответствии с одним или несколькими примерами вариантов осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 23 - блок-схема способа специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях с использованием симуляции переходных состояний в соответствии с одним или несколькими примерами вариантов осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 24 - блок-схема способа специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях с использованием симуляции переходных состояний в соответствии с одним или несколькими примерами вариантов осуществления настоящего изобретения.

Фиг. 25 - кривая рабочих характеристик приемника (ROC), сравнивающая результаты фракционного резерва потока (FFR), полученные с использованием варианта трехкомпонентной модели, с реальными результатами.

### Подробное описание

Настоящее изобретение относится, среди прочего, к устройствам, системам, способам, машиночитаемым носителям, методам и методикам для неинвазивного специфического для пациента моделирования кровотока коронарной артерии на основе объемных данных визуализации и данных о непрерывном артериальном давлении. Объемные данные о коронарных артериях пациента могут быть собраны с использованием неинвазивных методов медицинской визуализации, таких как компьютерная томографическая ангиограмма (СТА) или магнитно-резонансная ангиограмма (МРА). Объемные данные могут быть использованы для создания анатомической модели коронарных артерий пациента, подходящей для симуляции вычислительной гидродинамики (CFD). Данные о непрерывном артериальном давлении могут быть получены с использованием неинвазивных методов. Данные о непрерывном артериальном давлении могут быть использованы для определения граничных условий для симуляции CFD. Специфические для пациента симуляции CFD могут быть выполнены с использованием анатомической модели коронарной артерии, причем граничные условия входа и выхода определены на основе данных о непрерывном артериальном давлении. Специфические для пациента гемодинамические параметры в коронарных артериях могут быть получены на основе симуляций CFD и могут быть использованы для характеристики/оценки сердечно-сосудистого заболевания, такой как функциональная оценка стеноза у пациента.

Симуляция CFD может быть выполнена с использованием специфической для пациента анатомической модели коронарной артерии, полученной на основе данных медицинской визуализации, и специфических для пациента граничных условий, полученных на основе данных о непрерывном артериальном давлении, для определения специфических для пациента гемодинамических параметров в коронарных артериях пациента. В вариантах осуществления трехкомпонентная модель может быть использована для определения граничных условий притока коронарной артерии для симуляции CFD. Трехкомпонентная модель может содержать компонент системы кровообращения (BCS), который описывает большой круг и малый круг кровообращения, компонент зависимости давление-объем камер сердца (HPV), который описывает зависимость между желудочковыми или предсердными давлением и объемом, и компонент коронарного кровотока (CBF), который описывает кровообращение коронарного дерева. Трехкомпонентная модель может обеспечивать возможность определения формы волны объемного расхода на входе коронарных артерий пациента. Определенная форма волны объемного расхода на входе коронарных артерий пациента может быть использована для определения граничных условий оттока коронарной артерии для симуляции CFD. Например, форма волны объемного расхода на входе коронарных артерий пациента может быть использована для определения формы волны объемного расхода на выходе коронарных артерий пациента с использованием закона Мюррея или подобного закона аллометрического масштабирования (см. Sherman T (1981) On connecting large vessels to small - the meaning of Murray's law. *Journal of General Physiology*, 78(4): 431-453).

Специфическое для пациента моделирование кровотока коронарной артерии в соответствии с настоящим изобретением может использовать методы, которые предоставляют преимущества над существующими способами. Например, созданная специфическая для пациента анатомическая модель может моделировать только коронарные артерии пациента. То есть созданная специфическая для пациента анатомическая модель может не предусматривать, например, воссоздание аорты пациента или оценку объема камеры сердца. Это может снизить числовую сложность и время симуляции. Дополнительно граничные условия могут быть получены на основе данных о неинвазивно измеренном непрерывном артериальном давлении. Преимущества использования данных о давлении для получения граничных условий включают простоту, с которой давление может быть измерено, относительно других параметров, как правило, используемых для определения граничных условий (например, скорость, поток массы), и надежность измерений давления, которые не искажаются погрешностью, превышающей допустимую, даже при измерении неинвазивно и в месте, удаленном от сердца.

В настоящем изобретении ссылка осуществляется на моделирование коронарных артерий и кровотока коронарной артерии. Следует понимать, что коронарные артерии могут предусматривать не только две главные коронарные артерии, но также артериальные ветви, отходящие от них, и любые бляшки, содержащиеся в них, если в контексте ясно не указано иное.

На фиг. 1 и 2 проиллюстрирован способ 100 специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях в соответствии с одним или несколькими примерами вариантов осуществления настоящего изобретения. Способ 100 может быть выполнен на компьютере или в компьютерной системе.

Компьютер может содержать один или несколько энергонезависимых машиночитаемых носителей данных, которые хранят инструкции, которые при исполнении процессором могут выполнять любое из действий, описанных в настоящем документе, для специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях. Компьютер может представлять собой или компьютерная система может содержать настольный или портативный компьютер, мобильное устройство (например, смартфон), облачную вычислительную систему, сервер или любой другой компьютер. Компьютер может содержать процессор, постоянное запоминающее устройство (ROM), оперативное запоминающее устройство (RAM), адаптер ввода/вывода (I/O) для подключения периферийных устройств (например,

устройства ввода, устройства вывода, устройства хранения данных и т.д.), адаптер пользовательского интерфейса для подключения устройств ввода, таких как клавиатура, мышь, сенсорный экран и/или другие устройства, адаптер связи для подключения компьютера к сети и адаптер дисплея для подключения компьютера к дисплею. Дисплей может быть использован для отображения любых вычисленных гемодинамических параметров пользователю (например, отображения изображений или трехмерных моделей коронарных артерий пациента, поверх которых показаны определенные гемодинамические параметры).

На этапе 102 компьютерная система может принимать специфические для пациента данные об анатомической структуре. Компьютерная система может принимать специфические для пациента данные об анатомической структуре (например, данные изображения, полученные с помощью сканера СТ или рентгеновского аппарата) по сети связи и/или от машиночитаемого носителя данных.

Специфические для пациента данные об анатомической структуре могут представлять собой двухмерные или трехмерные изображения (объемы) системы кровообращения пациента. Изображения могут содержать по меньшей мере часть или всю протяженность коронарных артерий пациента. Изображения могут содержать или не содержать другие анатомические структуры, такие как сердце, аорта пациента и т.п. Специфические для пациента данные об анатомической структуре могут быть получены неинвазивно с использованием различных неинвазивных способов медицинской визуализации. Например, данные могут быть получены с использованием компьютерной томографии (СТ), компьютерной томографической ангиограммы (СТА), магнитно-резонансной визуализации (MRI) или магнитно-резонансной ангиограммы (MRA). Альтернативно специфические для пациента данные об анатомической структуре могут быть получены с использованием различных инвазивных способов визуализации, таких как ротационная ангиограмма, динамическая ангиограмма или цифровая субтракционная ангиограмма.

Принятые специфические для пациента данные об анатомической структуре могут быть предварительно обработаны пользователем и/или компьютерной системой перед последующим использованием. Предварительная обработка может включать, например, проверку на рассовмещение, несоответствия или размытость в собранных данных изображения, проверку на наличие стентов, показанных в собранных данных изображения, проверку на наличие других артефактов, которые могут препятствовать видимости просветов коронарных артерий, проверку достаточности контраста между анатомическими структурами (например, аортой, главными коронарными артериями, другими кровеносными сосудами и другими частями пациента). Во время предварительной обработки пользователь и/или компьютерная система могут иметь возможность исправить некоторые ошибки или проблемы, связанные с данными. Предварительная обработка может также включать использование методов обработки изображения в отношении принятых специфических для пациента данных об анатомической структуре для подготовки данных к использованию при генерировании анатомической модели (например, подготовки данных к сегментированию). Обработка изображения может включать, например, регулировку уровней контраста между разными анатомическими структурами (например, сердцем, аортой, коронарными артериями, другой сосудистой сетью, атеросклеротическими бляшками и т.д.) на изображениях, сглаживание анатомических структур (например, применение сглаживающего фильтра) и т.п. На этапе 104 компьютерная система может принимать специфические для пациента физиологические данные по сети связи и/или от машиночитаемого носителя данных. Специфические для пациента физиологические данные могут включать данные о непрерывном артериальном давлении (например, непрерывно записываемую форму волны кровяного давления). Непрерывное артериальное кровяное давление является изменяющимся во времени и измеряется в режиме реального времени без каких-либо прерываний (например, непрерывно). В некоторых вариантах осуществления непрерывно записываемая форма волны кровяного давления может быть получена в течение периода времени, составляющего приблизительно одну (1) минуту, или периода времени, находящегося в диапазоне от одной (1) минуты до двух (2) минут, хотя могут быть использованы и другие непрерывные периоды времени. Данные о непрерывном артериальном давлении могут быть получены без чрескожной процедуры (например, неинвазивно). Например, данные могут быть получены с использованием монитора Nexfin™, монитора ClearSight™, монитора CNAP™, монитора Finapres® NOVA, или последующих систем (например, мониторов Finometer® и Portapres®), или других подобных неинвазивных устройств измерения непрерывного артериального давления. Альтернативно данные о непрерывном артериальном давлении могут быть получены с использованием различных инвазивных способов, таких как артериальная катетеризация. Данные о непрерывном артериальном давлении могут подвергаться обработке данных (например, обработке сигнала) для подготовки данных к использованию при определении граничных условий для симуляции CFD и/или симуляции кровотока в анатомической модели с использованием CFD. Например, сигналы давления могут быть извлечены из данных о непрерывном артериальном давлении.

Специфические для пациента физиологические данные могут включать физиологические данные, отличные от данных о непрерывном артериальном давлении, такие как электрическая активность сердца пациента, исходная частота ударов сердца, рост, вес, гематокрит, ударный объем и т.п. В целом любые физиологические данные могут подвергаться обработке данных (например, обработке сигнала) для под-

готовки данных к использованию при определении граничных условий для симуляции CFD и/или симуляции кровотока в анатомической модели с использованием CFD.

Физиологические данные могут предусматривать, например, непрерывную запись сигнала электрокардиографии (ECG) от пациента, пример чего показан на фиг. 3. Сигнал ECG может быть использован для непосредственного воссоздания временных параметров сердечного цикла, таких как варибельность частоты ударов сердца (например, кардиоинтервал). В примере по фиг. 3 вычисленный средний кардиоинтервал для записи пациента составляет 0,897 с. Кардиоинтервал может быть использован, например, при определении граничных условий для симуляции CFD.

Физиологические данные могут включать, например, динамику давления в аорте. Динамика давления в аорте может быть использована для опосредованного определения временных параметров сердечного цикла, когда сигнал ECG пациента недоступен, хотя она немного менее точная по сравнению с ECG. Алгоритм Ломба-Скаргла может быть использован для создания периодограммы Ломба-Скаргла сердечного цикла пациента на основе динамики давления в аорте, пример чего показан на фиг. 4. Алгоритм Ломба-Скаргла может быть использован для поиска и проверки значимости слабых периодических сигналов с неравномерной временной выборкой (см. Townsend RHD (2010) Fast calculation of the Lomb-Scargle periodogram using graphics processing units. *The Astrophysical Journal, Supplement Series*, Vol. 191, 247-253). В примере по фиг. 4 вычисленный кардиоинтервал для записи давления пациента с использованием алгоритма Ломба-Скаргла составляет 0,901 с. Кардиоинтервал, вычисленный с использованием алгоритма Ломба-Скаргла, немного отличается от кардиоинтервала, определенного на основе данных ECG, но разница составляет менее 0,5%. На этапе 106 компьютерная система может генерировать специфическую для пациента анатомическую модель коронарных артерий пациента на основе принятых специфических для пациента данных об анатомической структуре. Специфическая для пациента анатомическая модель может представлять собой трехмерную геометрическую модель коронарных артерий пациента. Созданная специфическая для пациента анатомическая модель может моделировать только коронарные артерии пациента. То есть созданная специфическая для пациента анатомическая модель может не предусматривать, например, воссоздание сердца, аорты, сосудистой сети, не связанной с коронарной артерией, пациента или других тканей. Принятые специфические для пациента данные об анатомической структуре (например, анатомические изображения) могут включать области переменной оптической плотности, которые соответствуют разным анатомическим структурам, таким как аорта, главные коронарные артерии, коронарные артериальные ветви, миокард и т.п. Местоположения поверхностей анатомической структуры могут быть определены на основе контраста (например, относительно темных и светлых участков) между разными анатомическими структурами. Контраст между анатомическими структурами может также обеспечивать выборочное моделирование некоторых анатомических признаков (например, коронарных артерий) с одновременным исключением других анатомических признаков из сгенерированной модели (например, сердца).

Процесс образования специфической для пациента анатомической модели в целом называется сегментированием. Сегментирование может быть выполнено автоматически компьютерной системой с вводом пользователя или без него. Чтобы сгенерировать специфическую для пациента анатомическую модель, коронарные артерии могут быть сегментированы в специфические для пациента данные об анатомической структуре с использованием любого подходящего способа сегментирования коронарной артерии. Способы генерирования анатомической модели коронарных артерий пациента (например, способы сегментирования коронарной артерии) описаны, например, в следующих документах: заявках на патент США № 2010/006776 и № 2012/0072190, а также патентах США № 7860290, № 7953266 и № 8315812, каждый из которых включен в настоящий документ посредством ссылки во всей своей полноте для всех целей. Сегментированные коронарные артерии могут быть просмотрены и/или исправлены компьютерной системой и/или пользователем при необходимости (например, для исправления сегментирования, если имеются какие-либо ошибки, например, пропущенные или неточные коронарные артерии или ветви, проходящие от них).

Специфическая для пациента анатомическая модель (например, трехмерная геометрическая модель) может быть представлена как поверхностная сетка. Поверхностная сетка может представлять внешнюю границу сегментированных структур, так что их форма представлена как набор соединенных вершин (например, сетка). Путем использования такого представления ограничения формы могут быть наложены с использованием показателей или статистики формы на основе сетки. Деформируемая модель, такая как активная сеточная модель (АММ) (см. Dufour, A. et al., *Segmenting and tracking fluorescent cells in dynamic 3-D microscopy with coupled active surfaces*. *IEEE Transactions on Image Processing*, 14(9), 1396-1410, 2005; Dufour, A. et al., J.-C. *3-D active meshes: fast discrete deformable models for cell tracking in 3-D time-lapse microscopy*. *IEEE Transactions on Image Processing*, 20(7), 1925-1937, 2011), может представлять собой начальную точку для создания специфической для пациента анатомической модели. АММ представляет собой трехмерное расширение активной контурной модели (АСМ), используемой в методах анализа изображения (см. Kass, M. et al., *Active contour models*. *Int. J. of Computer Vision* 1(4), 321-331, 1988). В способах на основе АММ сегментированные структуры могут быть представлены как закрытые поверхности (передние части, сетки), которые усовершенствуются со скоростью, вычисляемой как на основе

данных, зависящих от изображения, так и на основе геометрических свойств, не зависящих от изображения.

В вариантах осуществления процесс образования специфической для пациента анатомической модели может включать, например, сегментирование видимых бляшек в коронарных артериях с использованием способа на основе АММ, выбор компьютером и/или пользователем корневых точек (например, начальных точек) для левой и правой коронарных артерий, сегментирование коронарных артерий с использованием способа на основе АММ и выбранных корневых точек, а также подтверждение и/или исправление геометрии сегментированных бляшек и артерий.

После сегментирования пользователь и/или компьютерная система может осуществлять последующую обработку специфической для пациента анатомической модели для подготовки модели к симуляциям CFD. Это может включать, например, определение центральных линий для коронарных артерий и их ветвей, определение площадей поперечного сечения коронарных артерий и их ветвей, создание моделей границ притока (например, границ, через которые поток направляется в коронарные артерии) и границ оттока (например, границ, через которые поток направляется из коронарных артерий и/или ветвей коронарных артерий) так, что границы притока и границы оттока перпендикулярны определенным центральным линиям, что тем самым позволяет применять граничное условие и сглаживает модель (например, сглаживает какие-либо гребни, точки и т.д.). Последующая обработка специфической для пациента анатомической модели может быть просмотрена и/или исправлена компьютерной системой и/или пользователем при необходимости. На этапе 108 компьютерная система может определять граничные условия для симуляции вычислительной гидродинамики (CFD) кровотока в анатомической модели. По меньшей мере некоторые из граничных условий могут быть определены с использованием принятых специфических для пациента физиологических данных, таких как принятые данные о непрерывном артериальном давлении. Граничные условия могут включать граничные условия притока и оттока коронарного кровообращения.

Трехкомпонентная модель, проиллюстрированная на фиг. 5, может быть использована при определении граничных условий коронарного кровообращения. Трехкомпонентная модель может содержать компонент системы кровообращения (BCS), который описывает большой круг и малый круг кровообращения, компонент зависимости давление-объем сердца (HPV), который описывает сердечную петлю давление-объем, и компонент коронарного кровотока (CBF), который описывает кровообращение коронарной артерии (см. фиг. 5). Каждый из компонентов BCS, HPV и CBF может быть выбран из различных моделей каждого компонента, которые обсуждены более подробно ниже. Трехкомпонентная модель может приниматься как ввод формы волны давления  $p_{sa}(t)$ , которая может быть получена на основе специфической для пациента непрерывной записи артериального давления (например, специфических для пациента данных о непрерывном артериальном давлении). Примерный вариант осуществления трехкомпонентной модели показан на фиг. 18.

Трехкомпонентная модель может быть использована для непосредственного определения граничных условий притока, например, формы волны объемного расхода на входе коронарных артерий пациента (см. фиг. 20). Трехкомпонентная модель может быть использована для опосредованного определения граничных условий оттока, например, формы волны объемного расхода на выходе коронарных артерий пациента (см. фиг. 20). Например, форма волны объемного расхода на входе коронарных артерий пациента может быть использована для определения формы волны объемного расхода на выходе коронарных артерий пациента с использованием аллометрического закона масштабирования (ALS), такого как закон Мюррея, который описывает зависимость между кровотоком и радиусом сосуда (см. фиг. 20) (см. Freund J. et al., (2012) Fluid flows and forces in development: functions, features and biophysical principles. *Development*, 139(7): 1229-1245; Newberry M. et al., VM (2015) Testing foundations of biological scaling theory using automated measurements of vascular networks. *Public Library of Science Computational Biology*, 11(8):e1004455; Sherman T. (1981) On connecting large vessels to small - the meaning of murray's law. *Journal of General Physiology*, 78(4):431-453; Algranati D. et al. (2010) Mechanisms of myocardium-coronary vessel interaction. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 298, No. 3, H861-H873). Согласно закону Мюррея кровоток пропорционален  $r^3$  в каждом сосуде системы Мюррея.

Компонент системы кровообращения (BCS) описывает большой круг и малый круг кровообращения. Кровообращение может быть смоделировано, например, с использованием двух-, трех-, четырех- и пятиэлементных сосредоточенных функциональных блоков Виндкесселя (2WM, 3WM, 4WM, 5WM), которые показаны на фиг. 6 (см. Garcia D. et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 106, No. 1, 113-121; Li J. K.-J. (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York; Ostadfar A (2016) *Biofluid mechanics. Principles and applications*. Elsevier; Pappano A et al. (2013) *Cardiovascular physiology*. Elsevier; Stergiopoulos N. et al. (1996) Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. *American Journal of Physiology*, Vol. 270, No. 6, Pt. 2, H2050-H2059; Westerhof N et al. (2009) The arterial windkessel. *Medical & Biological Engineering & Computing*, Vol. 47, No. 2, 131-141; Zamir M. (2005) *The physics of coronary blood flow*. Springer-Verlag). Малый круг и большой круг кровообращения могут быть смоделированы в предпочтительном варианте осуществления с использованием одной из моделей сосредоточенных парамет-

ров, показанной на фиг. 7, тогда как общее кровообращение может быть смоделировано с использованием многосекционной модели, показанной на фиг. 8.

В варианте осуществления компонент модели системы кровообращения (например, модель большого круга и малого круга кровообращения) построен на основе функционального блока сосредоточенных параметров RLC сопротивление (R) - инерционность (L) - емкость (C), показанного на фиг. 9. В функциональном блоке сосредоточенных параметров по фиг. 9 входы (in) и вывод (out) блока связаны во времени (t)

$$q_{in} = C \frac{dp_{in}}{dt} + q_{out},$$

$$p_{in} = R \cdot q_{out} + L \frac{dq_{out}}{dt} + p_{out},$$

где q - расход и p - давление протекающей крови в выбранной секции.

Как показано на фиг. 8, модель малого круга кровообращения содержит три секции в форме артерий ( $C=C_{pa}$ ,  $R=R_{pa}$ ,  $L=L_{pa}$ ), резервуар малого круга ( $C=0$ ,  $R=R_{pr}$ ,  $L=0$ ) и вены ( $C=C_{pv}$ ,  $R=R_{pv}$ ,  $L=0$ ), что приводит к шести уравнениям ( $3 \times 2=6$ ). Модель большого круга кровообращения содержит пять секций, а именно аорту ( $C=C_{sa}$ ,  $R=R_{sa}$ ,  $L=L_{sa}$ ), проксимальные проводящие артерии ( $C=C_{sp}$ ,  $R=R_{sp}$ ,  $L=L_{sp}$ ), дистальные мышечные артерии ( $C=C_{sd}$ ,  $R=R_{sd}$ ,  $L=0$ ), резервуар большого круга ( $C=0$ ,  $R=R_{sr}$ ,  $L=0$ ) и вены ( $C=C_{sv}$ ,  $R=R_{sv}$ ,  $L=0$ ), что приводит к десяти уравнениям ( $5 \times 2=10$ ). Полученная в результате система из шестнадцати уравнений может быть решена численно. Компонент зависимости давление-объем желудочка сердца или предсердия (HPV) описывает сердечную петлю давление-объем. Сердечный цикл состоит из четырех фаз, как показано на фиг. 10 (см. Barrett K.E. et al. (2016) Ganong's review of medical physiology, McGraw-Hill; Mohrman D. et al. (2013) Cardiovascular physiology. McGraw-Hill, Lange, New York; Pappano A. et al. (2013) Cardiovascular physiology. Elsevier). Многие разные модели могут быть использованы для изоволюметрических систолической и диастолической фаз, такие как, например, модель изменяющегося во времени эластанса (TVE), модель изменяющегося во времени комплаенса (TVC) или другие модели (см. Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. Journal of Applied Physiology, Vol. 106, No. 1, 113-121; Lankhaar J.W. et al. (2009) Modeling the instantaneous pressure-volume relation of the left ventricle: a comparison of six models. Annals of biomedical engineering, Vol. 37, No. 9, 1710-1726; Stergiopoulos N. et al. (1996) Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. American Journal of Physiology, Vol. 270, No. 6, Pt. 2, H2050-H2059). На фиг. 11 проиллюстрирован функциональный блок для построения модели (a) компонента зависимости давление-объем камер сердца (HPV); и полной многосекционной модели (b) компонента зависимости давление-объем камер сердца (HPV). В предпочтительном варианте осуществления компонент зависимости давление-объем (HPV) использует модель на основе идеи изменяющегося эластанса  $E(t)$  как обратной величины комплаенса, что может быть записано в форме

$$E(t) = \frac{1}{C(t)} = \frac{dp}{dV}.$$

Давление в камере сердца во время изоволюметрической фазы может быть описано уравнением

$$p(t) = E(t) \cdot (V(t) - V_0),$$

где  $V(t)$  - объем камеры сердца,  $V_0$  - отсечка объема.

Эластанс может быть вычислен на основе свертки функции Арчибальда Хилла

$$f_i(t_n) = t_n^{n_i} / (a_i^{n_i} + t_n^{n_i}),$$

что может быть записано в форме

$$E_n(t_n) = \frac{E(t_n) - E_{min}}{E_{max} - E_{min}} = A \cdot (f_1(t_n) \cdot (1 - f_2(t_n))),$$

где

$$t_n = \frac{t\%T}{t_{max}}, t_{max} = t @ E(t) = E_{max},$$

и T - продолжительность сердечного цикла согласно кардиоинтервалу, который может быть определен с помощью ECG или рассчитан на основе динамики давления в аорте. Типовые значения эмпирических параметров модели изменяющегося во времени эластанса предоставлены в таблице ниже (см. Stergiopoulos N. et al. (1996) Determinants of stroke volume and systolic and diastolic aortic pressure. American Journal of Physiology, Vol. 270, No. 6, Pt. 2, H2050-H2059; Faragallah G. et al. (2012) A new control system for left ventricular assist devices based on patient-specific physiological demand. Inverse Problems in Science and Engineering, Vol. 20, No. 5, 721-734).

$E_{min}$	$E_{max}$	$a_1$	$a_2$	$n_1$	$n_2$
0,06	2,31	0,303	0,508	1,32	21,9
0,06	2,00	0,700	1,170	1,90	21,9

Модель изменяющегося во времени эластанса может использоваться только во время изоволюметрических фаз сердечного цикла. Для других двух фаз сердечного цикла (фиг. 10) объем крови частично

накапливается в предсердии, тогда как остальная часть, за которой следует чрезклапанный градиент давления, вытекает. Следовательно, баланс относящегося к предсердию расхода можно описать как

$$q_{sv} = C_{RA} \frac{dp_{sv}}{dt} + q_t, q_{pv} = C_{LA} \frac{dp_{pv}}{dt} + q_m,$$

и подобным образом относящийся к желудочку расход можно описать как

$$-\frac{dV_{RV}}{dt} = q_{pa} - q_t, -\frac{dV_{LV}}{dt} = q_{sa} - q_m.$$

Одновременно с этим, чрезклапанный поток может быть описан как

$$q_m = \frac{(p_{pv} - p_{LV})}{R_{LA}} H(p_{pv} - p_{LV}), q_{sa} = \frac{(p_{LV} - p_{sa})}{R_{LV}} H(p_{LV} - p_{sa}),$$

$$q_t = \frac{(p_{sv} - p_{RV})}{R_{RA}} H(p_{sv} - p_{RV}), q_{pa} = \frac{(p_{RV} - p_{pa})}{R_{RV}} H(p_{RV} - p_{pa}),$$

где  $H$  - ступенчатая функция Хевисайда.

В вариантах осуществления процедура специфическая для пациента калибровки (PSC) может быть использована для оптимальной оценки параметров моделей HPV и BCS. Процедура может включать: (i) определение исходных приближений параметров модели на основе уровней систолического и диастолического давления, пола, возраста и частоты ударов сердца (HR) пациента (см. Barrett K.E. et al. (2016) *Ganong's review of medical physiology*, McGraw-Hill; Li J. K.-J. (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York; Pappano A. et al. (2013) *Cardiovascular physiology*. Elsevier; Zamir M. (2005) *The physics of coronary blood flow*. Springer-Verlag; Maceira A.M. et al. (2006) Reference right ventricular systolic and diastolic function normalized to age, gender and body surface area from steady-state free precession cardiovascular magnetic resonance. *European Heart Journal*, Vol. 27, Issue 23, Pages 2879-2888; Maceira A.M. et al. (2006) Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, Vol. 8, Issue 3, 417-426), (ii) осуществление исправлений на основе дополнительной информации, включая привычки относительно курения, привычки относительно фитнеса и употребление лекарственных препаратов (см. Tsanas A. et al. (2009) *The Windkessel model revisited: a qualitative analysis of the circulatory system*. *Medical Engineering & Physics*, Vol. 31, Issue 5, 581-588), (iii) разработку моделей (HPV + BCS) и (iv) калибровку параметров путем их подгонки к вычисленному давлению и текущей записи давления пациента. Таким образом, модель изменяющегося во времени эластанса (например, примененная в модели HPV) совместно с моделью кровообращения (BCS) могут быть использованы для воссоздания текущих объемов левого и правого желудочков сердца ( $V$ ) и динамики внутренних давлений ( $pv$ ) с использованием записанного давления в аорте пациента ( $p_{sa}$ ), как показано на фиг. 12.

Компонент коронарного кровотока (CBF) описывает кровообращение коронарной артерии и показан в целом на фиг. 13. Компонент CBF получен на основе нескольких выводов, сделанных на основе данных физиологии (см. Epstein S. et al. (2015) Reducing the number of parameters in 1D arterial blood flow modeling: less is more for patient-specific simulations. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 309, No. 1, H222-H234; Kheyfets V.O. et al. (2016) A zero-dimensional model and protocol for simulating patient-specific pulmonary hemodynamics from limited clinical data. *Journal of Biomechanical Engineering*, Vol. 138, Issue 12, 1-8; Maruyama Y. et al. (1994) *Recent advances in coronary circulation*. Springer-Verlag, Berlin and Heidelberg; Mohrman D. et al. (2013) *Cardiovascular physiology*. McGraw-Hill, Lange, New York; Ostadfar A. (2016) *Biofluid mechanics. Principles and applications*. Elsevier; Pappano A. et al. (2013) *Cardiovascular physiology*. Elsevier; Zamir M. (2005) *The physics of coronary blood flow*. Springer-Verlag; Algranati D. et al. (2010) Mechanisms of myocardium-coronary vessel interaction. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 298, No. 3, H861-H873; Mynard J.P. et al. (2014) Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 306, No. 4, H517-H528; Westerhof N. et al. (2006) Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiological Reviews*, Vol. 86, No. 4, 1263-1308), которые предусматривают следующее: (i) основным фактором, стимулирующим поток в коронарных артериях, является текущее давление в аорте  $p_{sa}(t)$ ; (ii) взаимодействие миокард сердца - коронарный сосуд вызывает давление, противоположное  $p_{sa}(t)$ , с эффектом дросселирования или даже реверсирования потока; и (iii) инерционный эффект крови, накопленной в артериях, незначителен. На основе вышеизложенного компонент CBF, показанный в целом на фиг. 13, является подходящим для определения граничных условий для симуляций CFD потока в коронарных артериях. Компонент CBF указывает, что поток на входе коронарной артерии  $q_0(t)$  является результатом стимулирующего давления в аорте  $p_{sa}(t)$ , дросселируемого за счет сокращения сердца и обратного накопления, причем последнее определяется в основном желудочковым давлением.

Компонент CBF описывает обычную зависимость, при которой давление действует как независимая переменная. Поскольку давление служит независимой переменной в компоненте CBF, компонент CBF и его использование в специфическом для пациента численном моделировании являются преимущественными относительно других методов определения граничных условий. Некоторые преимущества использования давления как независимой переменной включают следующее: (i) давление относительно легко

измерить по сравнению со скоростью или потоком массы, которые намного сложнее измерить; и (ii) измерения давления, даже неинвазивные и в местоположении, удаленном от сердца, не будут искажены погрешностью, превышающей допустимую.

Коронарный кровоток может быть смоделирован многими разными способами (см. Beyar R. et al. (1987) Time-dependent coronary blood flow distribution in left ventricular wall. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 252, No. 2, Pt. 2, H417-H433; Boileau E et al. (2015) One-Dimensional Modelling of the Coronary Circulation. Application to Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve (FFR). *Computational and Experimental Biomedical Sciences: Methods and Applications*, Vol. 21, 137-155; Bruinsma T et al. (1988) Model of the coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance. *Basic Res Cardiol*, 83:510-524; Burattini R et al. (1985) Identification of canine intramyocardial compliance on the basis of the waterfall model. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 13, No. 5, 385-404; Chadwick RS et al. (1990) Phasic regional myocardial inflow and outflow: comparison of theory and experiments. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 258, No. 6, H1687-H1698; Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 106, No. 1, 113-121; Holenstein R et al. (1990) Parametric analysis of flow in the intramyocardial circulation. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 18, No. 4, 347-365; Judd RM et al. (1991) Coronary input impedance is constant during systole and diastole. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 260, No. 6, H1841-H1851; Kresh JY et al. (1990) Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 258, No. 1, H262-H276; Lee J et al. (1984) The role of vascular capacitance in the coronary arteries. *Circ Res* 55: 751-762; Lee J et al. (2012) The multi-scale modelling of coronary blood flow. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 40, Issue 11, 2399-2413; Li J K-J (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York; Mynard JP et al. (2014) Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 306, No. 4, H517-H528; Marsden AL (2014) Thrombotic risk stratification using computational modeling in patients with coronary artery aneurysms following Kawasaki disease. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 13, No. 6, 1261-1276; Spaan JAE et al. (1981) Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. *Circ Res*, Vol. 49, Issue 3, 584-593, некоторые из которых показаны на фиг. 14. Модели коронарного кровотока, показанные на фиг. 14, можно обобщить следующим образом: (i) все модели имеют один истоковый элемент, обычно предполагаемый равным давлению в аорте ( $p_{sa}$ ) (см. там же); (ii) энергия истока частично рассеивается на резистивных элементах в количестве одного (c, e, f) (см. Bruinsma T et al. (1988) Model of the coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance. *Basic Res Cardiol*, 83:510-524; Burattini R et al. (1985) Identification of canine intramyocardial compliance on the basis of the waterfall model. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 13, No. 5, 385-404; Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 106, No. 1, 113-121; Holenstein R et al. (1990) Parametric analysis of flow in the intramyocardial circulation. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 18, No. 4, 347-365; Kresh JY et al. (1990) Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 258, No. 1, H262-H276; Lee J et al. (1984) The role of vascular capacitance in the coronary arteries. *Circ Res* 55:751-762; Lee J et al. (2012) The multi-scale modelling of coronary blood flow. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 40, Issue 11, 2399-2413; Li J K-J (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York; Mohrman D et al. (2013) *Cardiovascular physiology*. McGraw-Hill, Lange, New York; Sengupta D et al.; Spaan JAE et al. (1981) Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. *Circ Res*, Vol. 49, Issue 3, 584-593), двух (b) (см. Chadwick RS et al. (1990) Phasic regional myocardial inflow and outflow: comparison of theory and experiments. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 258, No. 6, H1687-H1698) или нуля (a, d) (см. Beyar R et al. (1987) Time-dependent coronary blood flow distribution in left ventricular wall. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 252, No. 2, Pt. 2, H417-H433; Boileau E et al. (2015) One-Dimensional Modelling of the Coronary Circulation. Application to Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve (FFR). *Computational and Experimental Biomedical Sciences: Methods and Applications*, Vol. 21, 137-155; Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 106, No. 1, 113-121; Judd RM et al. (1991) Coronary input impedance is constant during systole and diastole. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 260, No. 6, H1841-H1851; Li J K-J (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York; Mynard JP et al. (2014) Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 306, No. 4, H517-H528) штук; (iii) приток обычно разделяется между одиночными резистивной и емкостной ветвями, при этом некоторые модели имеют два емкостных элемента (b, f) (см. Burattini R et al. (1985) Identification of canine intramyocardial compliance on the basis of the waterfall model. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 13, No. 5, 385-404; Chadwick RS et al. (1990) Phasic regional myocardial inflow and outflow: comparison of theory and experiments. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 258, No. 6,

H1687-H1698; Li J K-J (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York; Marsden AL (2014) Thrombotic risk stratification using computational modeling in patients with coronary artery aneurysms following Kawasaki disease. *Biomechanics and Modeling in Mechanobiology*, Vol. 13, No. 6, 1261-1276; Sengupta D et al); (iv) емкостная ветвь может содержать свой собственный резистивный элемент (d) (см. Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 106, No. 1, 113-121; Judd RM et al. (1991) Coronary input impedance is constant during systole and diastole. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 260, No. 6, H1841-H1851; Li J K-J (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York) или исток как функцию внутрижелудочкового давления (с, f) (см. Burattini R et al. (1985) Identification of canine intramyocardial compliance on the basis of the waterfall model. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 13, No. 5, 385-404; Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 106, No. 1, 113-121; Kresh JY et al. (1990) Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 258, No. 1, H262-H276; Lee J et al. (2012) The multi-scale modelling of coronary blood flow. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 40, Issue 11, 2399-2413; Li J K-J (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York; Sengupta D et al.; Spaan JAE et al. (1981) Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. *Circ Res*, Vol. 49, Issue 3, 584-593), но не оба из них; (v) резистивная ветвь обычно содержит свой собственный исток, относящийся к внутрижелудочковому давлению (a, b, c, d, e) (см. Beyar R et al. (1987) Time-dependent coronary blood flow distribution in left ventricular wall. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 252, No. 2, Pt. 2, H417-H433; Boileau E et al. (2015) One-Dimensional Modelling of the Coronary Circulation. Application to Noninvasive Quantification of Fractional Flow Reserve (FFR). *Computational and Experimental Biomedical Sciences: Methods and Applications*, Vol. 21, 137-155; Bruinsma T et al. (1988) Model of the coronary circulation based on pressure dependence of coronary resistance and compliance. *Basic Res Cardiol*, 83:510-524; Chadwick RS et al. (1990) Phasic regional myocardial inflow and outflow: comparison of theory and experiments. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 258, No. 6, H1687-H1698; Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. *Journal of Applied Physiology*, Vol. 106, No. 1, 113-121; Holenstein R et al. (1990) Parametric analysis of flow in the intramyocardial circulation. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 18, No. 4, 347-365; Judd RM et al. (1991) Coronary input impedance is constant during systole and diastole. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 260, No. 6, H1841-H1851; Kresh JY et al. (1990) Model-based analysis of transmural vessel impedance and myocardial circulation dynamics. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 258, No. 1, H262-H276; Lee J et al. (1984) The role of vascular capacitance in the coronary arteries. *Circ Res* 55:751-762; Lee J et al. (2012) The multi-scale modelling of coronary blood flow. *Annals of Biomedical Engineering*, Vol. 40, Issue 11, 2399-2413; Li J K-J (2000) *The Arterial Circulation. Physical Principles and Clinical Applications*, Springer, New York; Mynard JP et al. (2014) Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. *American Journal of Physiology, Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 306, No. 4, H517-H528; Spaan JAE et al. (1981) Diastolic-systolic coronary flow differences are caused by intramyocardial pump action in the anesthetized dog. *Circ Res*, Vol. 49, Issue 3, 584-593). В целом они могут быть рассмотрены как многосекционные модели, построенные на функциональных блоках, показанных на фиг. 15.

В предпочтительном варианте осуществления коронарный кровоток смоделирован с использованием сосредоточенного функционального блока, показанного на фиг. 16. Использование модели коронарного кровотока, показанной на фиг. 16, может требовать решения следующего уравнения непрерывности потока массы:

$$R_0 C \frac{dq_0}{dt} + q_0 = C \frac{d(p_{sa} - p_c)}{dt} + \frac{(p_{sa} - p_R - p_{zf})}{R} H(p_{sa} - p_R - p_{zf}),$$

где  $H$  - ступенчатая функция Хевисайда. Дросселирующее давление  $p_R$ , а также  $p_c$  описывает взаимодействие миокард - коронарный сосуд (MVI), при этом  $p_c = k_c \cdot (CEP + SIP)$ , и  $p_R = k_R \cdot (CEP + SIP)$ . [3,4,9,14,22,25,32]. Существуют три основные гипотезы механизма пассивного взаимодействия, и описание внесосудистого давления может включать следующее (см. Algranati D et al. (2010) Mechanisms of myocardium-coronary vessel interaction. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 298, No. 3, H861-H873; Mynard JP et al. (2014) Scalability and in vivo validation of a multiscale numerical model of the left coronary circulation. *American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology*, Vol. 306, No. 4, H517-H528; Westerhof N et al. (2006) Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. *Physiological Reviews*, Vol. 86, No. 4, 1263-1308): (i) интерстициальное внеклеточное давление, вызванное полостью ( $CEP = \mu_1 \cdot p_v$ ), и (ii) внутриклеточное давление, вызванное сокращением ( $SIP = \mu_2 \cdot E_v$ ). Текущее давление в левом (или правом соответственно) желудочке сердца  $p_v$  и эластанс  $E_v$  могут быть взяты из компонента  $HPV$ , и давление нулевого расхода  $p_{zf}$  может предполагаться равным 20 мм рт. ст. или меньше.

Коронарные артерии пространственно распределены в стенке сердца и неоднородно подвержены влиянию внеклеточного давления, и кровь в них может быть дополнительно замедлена условиями физи-

ческого или фармакологического стресса, особенно гиперемией, путем введения агонистов аденозиновых рецепторов (пуринергических рецепторов P1), таких как Аденокард или Аденоскан, или более селективного агониста рецептора A2A (Регаденозона, Биоденозона). В вариантах осуществления эффект неоднородности стенки сердца (дополнительно измененной под действием стресса) может быть описан с использованием многослойной и многосекционной модели с переменным коэффициентом давления ткани (см. Garcia D et al. (2009) Impairment of coronary flow reserve in aortic stenosis. Journal of Applied Physiology, Vol. 106, No. 1, 113-121; Hostenstein R et al. (1990) Parametric analysis of flow in the intramyocardial circulation. Annals of Biomedical Engineering, Vol. 18, No. 4, 347-365; Westerhof N et al. (2006) Cross-talk between cardiac muscle and coronary vasculature. Physiological Reviews, Vol. 86, No. 4, 1263-1308), пример чего показан на фиг. 17. Согласно фиг. 17

$$\sum_{n=1}^N R_0 c_n \frac{dq_n}{dt} + \sum_{n=1}^N q_n = \sum_{n=1}^N c_n \frac{d}{dt} (p_{sa} - K_p(n) k_c (CEP + SIP)) + \sum_{n=1}^N \frac{p_{sa} - K_p(n) k_r (CEP + SIP) - p_{zf}}{R_n} H(p_{sa} - K_p(n) k_r (CEP + SIP) - p_{zf}),$$

где коэффициент давления ткани сердца имеет вид

$$K_p(n) = \left( \frac{2n-1}{2N} \right)^k.$$

В состоянии покоя внесосудистое давление снижается нелинейно с вогнутостью вниз от эндокарда к эпикарду с экспонентой  $k \sim 2,0$  или больше. В противоположность этому, при кассации любого активного коронарного сосудистого тонуса (гипотетическая максимальная коронарная дилатация) можно предположить линейную зависимость ( $k \sim 1,0$ ). Сосудорасширяющий эффект, связанный с устранением активного коронарного сосудистого тонуса, может не ограничиваться тканью и функцией сердца. В более общем плане сосудорасширение - это лишь одна из форм сердечного тропизма (хронотропизм, инотропизм, лузитропизм и многие другие). Кроме того, эндогенные и/или экзогенные медиаторы могут вызывать снижение сосудистого сопротивления и способствовать увеличению коронарного кровотока, а также кровотока в большом круге и малом круге кровообращения. В предпочтительном варианте осуществления чистые эффекты сердечного тропизма ( $E/E_{\text{так}}$ ) пуринергического рецептора (R), связывающего эндо- или экзогенных агонистов (A), могут быть смоделированы с помощью объединенного кинетического соотношения

$$\frac{E}{E_{\text{max}}} = \frac{[AR]^n}{K_E^n + [AR]^n},$$

где концентрация занятых рецепторов имеет вид

$$[AR] = \frac{[R_0][A]}{K_A + [A]}.$$

Комбинируя эти уравнения и вводя коэффициент преобразователя  $\tau = [R_0]/K_E$ , мы получаем явное соотношение

$$\frac{E}{E_{\text{max}}} = \frac{\tau^n [A]^n}{(K_A + [A])^n + \tau^n [A]^n},$$

то есть объединенную модель пуринергический рецептор-раздражитель агонизма (с использованием значений аффинности  $K_A$  и значений эффективности  $K_E$ ). На этапе 110 компьютерная система может осуществлять симуляцию кровотока в специфической для пациента анатомической модели (например, коронарных артериях) с использованием CFD и специфических для пациента граничных условий. В частности, симуляция CFD может использовать форму волны объемного расхода коронарной артерии на входах и/или выходах коронарных артерий, которая может быть определена, по меньшей мере частично, с помощью специфических для пациента данных о непрерывном артериальном давлении, как граничные условия для моделирования CFD.

Перед запуском симуляции CFD трехмерная сетка может быть создана для специфической для пациента анатомической модели вместе с отдельными моделями границы притока и оттока для обеспечения симуляции CFD (например, создания трехмерной вычислительной грид-системы для численных симуляций). Трехмерная сетка может содержать множество узлов (например, точек сетки или точек грид-системы) вдоль поверхностей специфической для пациента анатомической модели и по всей внутренней части специфической для пациента анатомической модели (см. фиг. 19). Сгенерированная сетка может быть просмотрена и/или исправлена компьютерной системой и/или пользователем при необходимости (например, для исправления искажений сетки, недостаточного пространственного разрешения в сетке и т.д.).

При симуляции CFD кровь может быть смоделирована как ньютоновская жидкость или неньютоновская жидкость, и поля потока могут быть получены путем численного решения дискретизованных уравнений баланса массы и импульса (Навье-Стокса) в предположении жесткой стенки. Численные методы решения трехмерных уравнений кровотока могут включать метод конечных разностей, метод конечного объема, спектральный метод, метод решеточных уравнений Больцмана, метод на основе частиц,

метод набора уровней, изогеометрический метод, или метод конечных элементов, или другие численные методы вычислительной гидродинамики (CFD). Дискретизованные уравнения Навье-Стокса могут быть использованы для осуществления постепенной симуляции скорости кровотока и давления в коронарных артериях с течением времени. То есть симуляция CFD может определять кровоток и давление в каждом из узлов сетчатой анатомической модели. Результат симуляций CFD может представлять собой специфическое для пациента распределение кровотока и давления в коронарных артериях пациента на основе специфической для пациента анатомии и специфических для пациента граничных условий.

На этапе 112 компьютерная система может определять один или несколько гемодинамических параметров, связанных с коронарными артериями пациента. Один или несколько гемодинамических параметров могут быть определены на основе, по меньшей мере частично, результатов симуляции CFD. Примеры гемодинамических параметров могут включать характеристики коронарной артерии, такие как кровяное давление, расход кровотока, напряжение сдвига на стенке (WSS), индекс пульсирующего сдвига (OSI), относительное время пребывания (RRT), фракционный резерв потока (FFR), резерв коронарного потока (CFR), мгновенное безволновое соотношение (iFR) и т.п. Гемодинамические параметры могут быть интерполированы по специфической для пациента анатомической модели для предоставления пользователю информации о гемодинамических параметрах по анатомической модели.

На этапе 114 компьютерная система может выводить один или несколько определенных гемодинамических параметров. Компьютерная система может, например, отображать один или несколько гемодинамических параметров или визуализаций (например, двухмерных или трехмерных изображений) одного или нескольких гемодинамических параметров. Компьютерная система может, например, представлять гемодинамические параметры как трехмерную интерактивную визуализацию. Компьютерная система может отправлять один или несколько определенных гемодинамических параметров на удаленный компьютер для отображения на удаленном компьютере.

На этапе 116 один или несколько определенных гемодинамических параметров используют для определения и/или как часть специфического для пациента плана лечения. В варианте осуществления один или несколько определенных гемодинамических параметров используют для планирования процедуры коронарной реваскуляризации при сердечно-сосудистом заболевании. Например, один или несколько определенных гемодинамических параметров могут быть использованы для определения оптимального специфического для пациента местоположения для размещения стента у пациента, которое улучшает гемодинамические условия для кровотока в коронарных артериях пациента, а затем стент располагают в определенном оптимальном местоположении. В качестве другого примера, один или несколько определенных гемодинамических параметров могут быть использованы для определения оптимальной процедуры коронарного шунтирования у пациента, которая обеспечивает лучшие гемодинамические условия для потока в коронарной артерии у пациента по сравнению с альтернативными процедурами коронарного шунтирования, а затем врач выполняет оптимальную процедуру коронарного шунтирования у пациента. В варианте осуществления один или несколько определенных гемодинамических параметров используют для обеспечения виртуального сердечно-легочного нагрузочного теста. Например, один или несколько определенных гемодинамических параметров могут включать оценку фракционного резерва потока (FFR), которая может быть использована для предоставления неинвазивной оценки фракционного резерва потока и/или насыщения крови кислородом в условиях виртуального сердечно-легочного нагрузочного теста. Хотя вышеупомянутые варианты осуществления были описаны со ссылкой на симуляцию переходных состояний кровотока через коронарные артерии, понятно, что настоящее изобретение также охватывает симуляцию устойчивого состояния кровотока через коронарные артерии.

Кровоток через коронарные артерии является пульсирующим. Его давление и скорость меняются во времени в течение одного удара сердца, и этот процесс повторяется. Самый простой способ симуляции такого потока - использовать решатель переходных состояний, но это может занять очень много времени. Использование симуляции устойчивого состояния (например, стационарной) может быть предпочтительным, поскольку ее решение занимает относительно меньше времени, но она не применима ко всем нестационарным явлениям. Чтобы воспользоваться преимуществом стационарной симуляции, коронарные артерии можно рассматривать как систему трубопроводов. В такой системе падение давления  $\Delta p$  зависит от скорости жидкости  $v$ . Для обычного потока падение давления является квадратичной функцией скорости ( $\Delta p = av^2 + bv + c$ ). Чтобы определить коэффициенты в этом уравнении, нужно найти три пары значений ( $v, \Delta p$ ). Для этого можно запустить три симуляции устойчивого состояния для различных граничных условий значений давления и скорости (вычисленных на основе расхода) и можно найти значения падения давления, соответствующие этим скоростям. Поскольку эти симуляции независимы, их можно запускать параллельно. Это позволяет значительно сократить время, необходимое для решения. Например, результаты симуляции переходных состояний, выполнение которой занимает десятки часов, могут быть получены на основе стационарной симуляции менее чем за час. Для учета эффекта инерции в уравнение для падения давления был добавлен дополнительный член (см. Bird RB et al. (1960) *Transport Phenomena*. John Wiley & Sons, New York; Young D et al. (1973) *Flow characteristics in models of arterial stenoses. II. Unsteady flow*, *Journal of Biomechanics*, Vol. 6, No. 5, 547-559; Young D et al. (1977) *Hemody-*

namics of arterial stenoses at elevated flow rates. Circulation Research, Vol. 41, No. 1, 99-107):

$$\Delta p = av^2 + bv + c + kl \frac{dv}{dt}$$

где a, b, c - коэффициенты, вычисленные на основе стационарных симуляций, k=1,2 -коэффициент инерции, l - расстояние от входа.

На фиг. 21-24 показаны низкодетализированные или высокодетализированные блок-схемы способа специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях с использованием симуляции устойчивого состояния или симуляции переходных состояний. Как показано на фиг. 21-24, имеется несколько отличий между способом на основе симуляции устойчивого состояния и способом на основе симуляции переходных состояний. Однако многие детали реализации для способа на основе симуляции устойчивого состояния могут быть применены к способу на основе симуляции переходных состояний и наоборот.

Ссылаясь на фиг. 21-22, на них показаны низкодетализированные или высокодетализированные блок-схемы способа 200 специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях с использованием симуляции устойчивого состояния.

Ссылаясь конкретно на фиг. 21, на этапе 202 получают и предварительно обрабатывают специфические для пациента анатомические данные. На этапе 204 трехмерную модель создают на основе полученных анатомических данных. На этапе 206 трехмерную модель подготавливают к численному анализу. На этапе 208 вычислительный анализ выполняют с использованием трехмерной модели. На этапе 210 получают и предварительно обрабатывают специфические для пациента данные о записи давления в периферической артерии. На этапе 212 граничные условия создают на основе данных о записи давления. На этапе 214 собирают и выводят результаты вычислительного анализа и граничные условия. На этапе 216 специфический для пациента план лечения подготавливают на основе результатов. Ссылаясь конкретно на фиг. 22, на этапе 302 изначально просматривают полученные специфические для пациента анатомические данные (например, данные СТ). На этапе 304 полученные анатомические данные подвергают обработке изображения. На этапе 306, который обозначает начало создания трехмерной модели на основе полученных анатомических данных, сегментируют бляшку. На этапе 308 выбирают корневые точки коронарных артерий. На этапе 310 сегментируют коронарные артерии. На этапе 312 проверяют качество сегментирования. На этапе 314 автоматически находят центральные линии артерий. На этапе 316 создают модели границы притока и оттока. На этапе 318 выводят и сглаживают монолитную модель. На этапе 320 подтверждают выведенную монолитную модель. На этапе 322, который обозначает начало подготовки монолитной модели к численному анализу, генерируют конечную сетку модели. На этапе 324 подтверждают сетку. На этапе 326, который обозначает начало выполнения вычислительного анализа, набор случаев CFD подготавливают к численному анализу. На этапе 328 набор случаев CFD решают путем гидродинамических симуляций. На этапе 330 подтверждают результаты симуляции. На этапе 332 изначально просматривают полученные специфические для пациента анатомические данные (например, записанные данные о давлении). На этапе 334, на котором начинается создание граничных условий на основе записанных данных о давлении, данные о давлении вводят в модель системы кровообращения. На этапе 336 результаты из модели системы кровообращения вводят в модель камер сердца. На этапе 338 результаты из модели камер сердца вводят в модель коронарного кровотока, вводы которых используют для определения граничных условий. На этапе 340 подтверждают результаты определения граничных условий. На этапе 342 собирают результаты определения граничных условий и анализа вычислительной гидродинамики. На этапе 344 выводят собранные результаты.

Ссылаясь на фиг. 23-24, на них показаны низкодетализированные или высокодетализированные блок-схемы способа 400 специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях с использованием симуляции переходных состояний.

Ссылаясь конкретно на фиг. 23, на этапе 402 получают и предварительно обрабатывают специфические для пациента анатомические данные. На этапе 404 трехмерную модель создают на основе полученных анатомических данных. На этапе 406 получают и предварительно обрабатывают специфические для пациента данные о записи давления в периферической артерии. На этапе 408 граничные условия создают на основе данных о записи давления. На этапе 410 трехмерную модель подготавливают к численному анализу. На этапе 412 вычислительный анализ выполняют с использованием трехмерной модели и граничных условий. На этапе 414 выводят результаты вычислительного анализа. На этапе 416 специфический для пациента план лечения подготавливают на основе результатов. Ссылаясь конкретно на фиг. 24, на этапе 502 изначально просматривают полученные специфические для пациента анатомические данные (например, данные СТ). На этапе 504 полученные анатомические данные подвергают обработке изображения. На этапе 506, который обозначает начало создания трехмерной модели на основе полученных анатомических данных, сегментируют бляшку. На этапе 508 выбирают корневые точки коронарных артерий. На этапе 510 сегментируют коронарные артерии. На этапе 512 проверяют качество сегментирования. На этапе 514 автоматически находят центральные линии артерий. На этапе 516 создают модели границы притока и оттока. На этапе 518 выводят и сглаживают монолитную модель. На этапе 520 подтверждают выведенную монолитную модель. На этапе 522 изначально просматривают полученные специфические

ческие для пациента анатомические данные (например, записанные данные о давлении). На этапе 524, на котором начинается создание граничных условий на основе записанных данных о давлении, данные о давлении вводят в модель системы кровообращения. На этапе 526 результаты из модели системы кровообращения вводят в модель камер сердца. На этапе 528 результаты из модели камер сердца вводят в модель коронарного кровотока, вводы которых используют для определения граничных условий. На этапе 530 подтверждают результаты определения граничных условий. На этапе 532, который обозначает начало подготовки монолитной модели к численному анализу, генерируют конечную сетку модели. На этапе 534 подтверждают сетку. На этапе 536, который обозначает начало выполнения вычислительного анализа, случай CFD подготавливают к численному анализу. На этапе 538 случай CFD решают путем гидродинамической симуляции. На этапе 540 подтверждают результаты симуляции. На этапе 542 выводят результаты. Хотя варианты осуществления были описаны на языке, характерном для структурных признаков и/или методологических действий, следует понимать, что настоящее изобретение не обязательно ограничивается конкретными описанными признаками или действиями. Скорее, конкретные признаки и действия раскрыты как иллюстративные формы реализации вариантов осуществления. Условный язык, такой как, среди прочего, "может", "мог", "мог бы" или "имеет возможность", если специально не указано иное или иным образом не понимается в используемом контексте, обычно предназначен для передачи того, что определенные варианты осуществления могут содержать, тогда как другие варианты осуществления не содержат определенные признаки, элементы и/или этапы. Таким образом, такой условный язык обычно не предназначен для обозначения того, что признаки, элементы и/или этапы каким-либо образом требуются для одного или нескольких вариантов осуществления, или что один или несколько вариантов осуществления обязательно содержат логику для принятия решения с помощью ввода или подсказки пользователя или без них о том, содержатся ли эти признаки, элементы и/или этапы или должны ли они выполняться в любом конкретном варианте осуществления.

### Примеры

#### Пример 1.

Результаты из способа специфического для пациента моделирования гемодинамических параметров в коронарных артериях в соответствии с одним или несколькими примерами вариантов осуществления настоящего изобретения были сравнены с результатами из реальной жизни. В частности, инвазивно собранные данные о FFR у 30 пациентов в 3 больницах сравнивали с численно вычисленными значениями FFR с использованием одного или нескольких примерных вариантов осуществления настоящего изобретения. Статистические результаты в общем для 35 стенозов обобщены в таблице ниже и на фиг. 25.

Чувствительность	82,4%
Специфичность	88,9%
Положительная прогностическая ценность	87,5%
Отрицательная прогностическая ценность	84,2%
Точность	85,7%
Площадь под кривой ROC	0,863

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ определения гемодинамических параметров кровотока в коронарных сосудах пациента (100, 200, 400), включающий

прием специфических для пациента данных (102, 202, 302, 402, 502) об анатомической структуре и специфических для пациента физиологических данных (104, 210, 322, 406, 522), при этом данные об анатомической структуре содержат структурную информацию о коронарных артериях пациента и специфические для пациента физиологические данные содержат непрерывно записываемую форму волны кровяного давления;

генерирование анатомической модели по меньшей мере части коронарных артерий (106, 204, 306, 308, 310, 312, 314, 316, 318, 320, 404, 506, 508, 510, 512, 514, 516, 518, 520) пациента на основе, по меньшей мере частично, данных об анатомической структуре;

определение граничных условий для симуляции вычислительной гидродинамики (CFD) кровотока в анатомической модели (108, 212, 334, 336, 338, 340, 408, 524, 526, 528, 530) на основе, по меньшей мере частично, непрерывно записываемой формы волны кровяного давления;

симуляцию кровотока в анатомической модели с использованием CFD и граничных условий (110, 208, 214, 326, 328, 330, 342, 412, 536, 538, 540); и

определение одного или нескольких гемодинамических параметров, связанных с коронарными артериями пациента (112, 214, 344, 414, 542), на основе, по меньшей мере частично, симуляции,

отличающийся тем, что

непрерывно записываемая форма волны кровяного давления основана на неинвазивном измерении, при этом определение граничных условий (108, 212, 334, 336, 338, 340, 408, 524, 526, 528, 530)

включает

определение данных об объемном расходе кровотока на основе, по меньшей мере частично, модели системы кровообращения и непрерывно записываемой формы волны кровяного давления;

определение данных о давлении в желудочке на основе, по меньшей мере частично, модели зависимости давление-объем камер сердца и данных об объемном расходе кровотока;

определение данных о потоке на входе коронарной артерии на основе, по меньшей мере частично, модели коронарного кровотока, непрерывно записываемой формы волны кровяного давления и данных о давлении в желудочке; и

определение данных о потоке на выходе коронарной артерии на основе, по меньшей мере частично, закона аллометрического масштабирования и данных о потоке на входе коронарной артерии.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что данные об анатомической структуре основаны на неинвазивном измерении.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что данные об анатомической структуре основаны на компьютерной томографической ангиограмме.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что генерирование анатомической модели (106) не включает сегментирование аорты.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что анатомическая модель представляет собой модель только коронарных артерий пациента.

6. Способ по п.1, отличающийся тем, что граничные условия включают граничные условия притока для коронарных артерий пациента и граничные условия оттока для коронарных артерий пациента.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что модель системы кровообращения содержит по меньшей мере один функциональный блок сосредоточенных параметров, выбранный из функциональных блоков сосредоточенных параметров: (a) CR, (b) CRL и (c) RCRL, показанных на фиг. 7(a, b, c).

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что модель зависимости давление-объем камер сердца представляет собой модель изменяющегося во времени эластанса.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что модель коронарного кровотока содержит по меньшей мере один функциональный блок сосредоточенных параметров, выбранный из функциональных блоков сосредоточенных параметров: (a) CRp, (b) CpR, (c) RCRp, (d) CpRp и (e) RCpRp, показанных на фиг. 15(a, b, c, d, e).

10. Способ по п.1, отличающийся тем, что модель коронарного кровотока содержит множество функциональных блоков сосредоточенных параметров (e) RCpRp, показанных на фиг. 15(f).

11. Способ по п.1, отличающийся тем, что состояние коронарного потока на входе определяют на основе, по меньшей мере частично, связывающей модели блоков сосредоточенных параметров системы кровообращения и коронарного кровотока, показанной на фиг. 18.

12. Способ по п.1, отличающийся тем, что эффекты потока, относящиеся к неоднородности стенки сердца, описывают с помощью многослойной и многосекционной модели с переменным коэффициентом давления ткани.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что один или несколько гемодинамических параметров включают один или несколько гемодинамических параметров, относящихся к хронотропизму, инотропизму или луситропизму сердца, полученных с помощью объединенной модели пуринаргического рецептор-раздражитель агонизма.

14. Способ по п.1, отличающийся тем, что симуляции кровотока выполняют с использованием решателя переходных состояний или решателя устойчивого состояния.

15. Способ по п.1, отличающийся тем, что характеристики падения давления и потока в сосуде определяют с помощью подхода устойчивого состояния.

16. Способ по п.1, отличающийся тем, что один или несколько гемодинамических параметров выбирают из кровяного давления, кровотока, расхода кровотока, напряжения сдвига на стенке (WSS), индекса пульсирующего сдвига (OSI), относительного времени пребывания (RRT), фракционного резерва потока (FFR), мгновенного безволнового соотношения (iFR) и резерва коронарного потока (CFR).

17. Способ по п.1, отличающийся тем, что дополнительно включает вывод одного или нескольких определенных гемодинамических параметров.

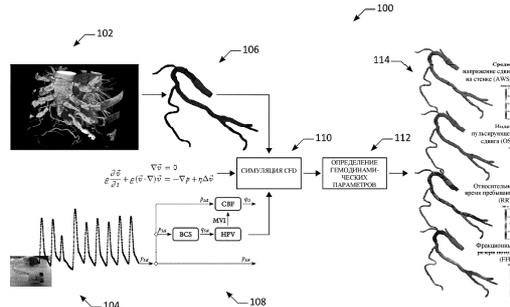
18. Способ по п.17, отличающийся тем, что вывод (214, 344, 414, 542) включает отправку одного или нескольких определенных гемодинамических параметров на дисплейное устройство.

19. Способ по п.17, отличающийся тем, что вывод (214, 344, 414, 542) включает отправку одного или нескольких определенных гемодинамических параметров на удаленный компьютер.

20. Способ по п.17, отличающийся тем, что дополнительно включает определение специфического для пациента плана (116, 216, 416) лечения на основе, по меньшей мере частично, одного или нескольких определенных гемодинамических параметров.

21. Способ по п.20, отличающийся тем, что специфический для пациента план лечения предусматривает оптимальное специфическое для пациента местоположение для размещения стента у пациента.

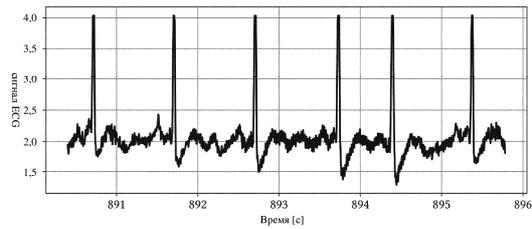
22. Способ по п.17, отличающийся тем, что один или несколько определенных гемодинамических параметров используют как часть виртуального сердечно-легочного нагрузочного теста.



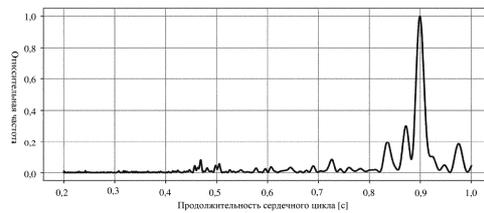
Фиг. 1



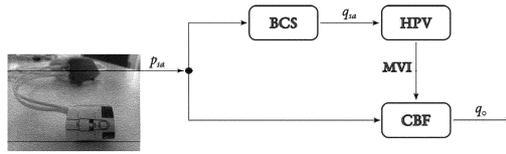
Фиг. 2



Фиг. 3

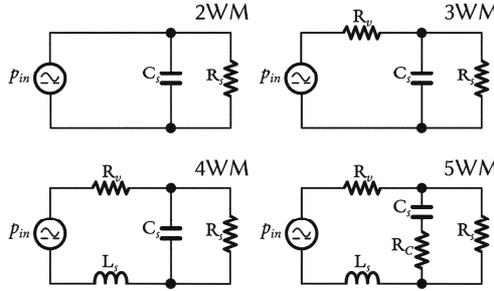


Фиг. 4

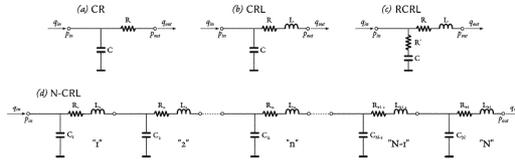


BCS - система кровообращения  
 MVI - взаимодействие миокард-сосуд  
 HPV - зависимость давление-объем сердца  
 CBF - коронарный кровоток

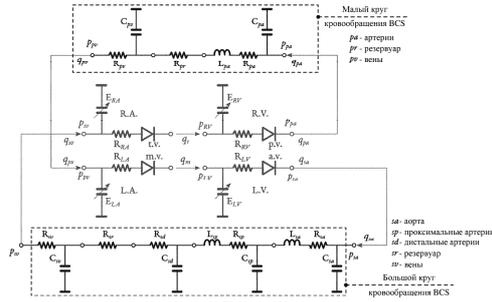
Фиг. 5



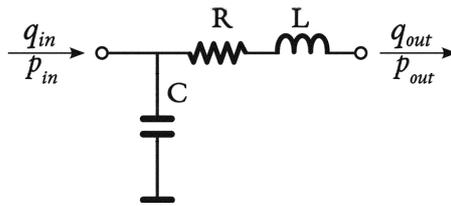
Фиг. 6



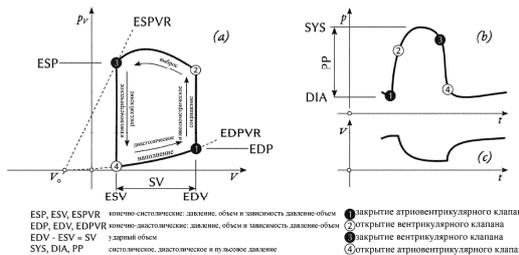
Фиг. 7



Фиг. 8

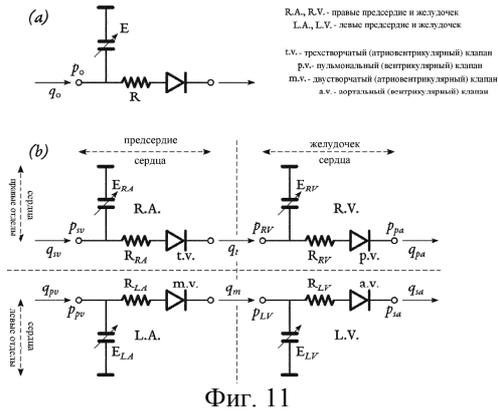


Фиг. 9

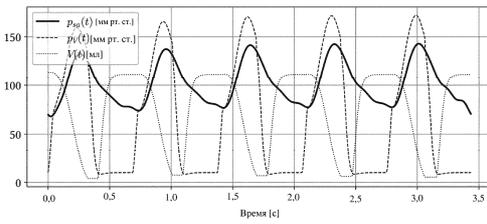


ESP, ESV, ESPVR, EDP, EDV, EDPVR - конечно-эластические: давление, объем и зависимость давление-объем  
 EDV - ESV = SV - ударный объем  
 SYS, DIA, PP - систолическое, диастолическое и пульсовое давление  
 1 - закрытие атриовентрикулярного клапана  
 2 - открытие вентрикулярного клапана  
 3 - закрытие вентрикулярного клапана  
 4 - открытие атриовентрикулярного клапана

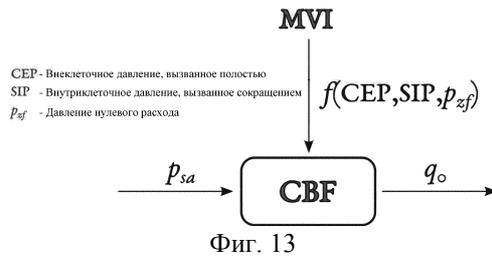
Фиг. 10



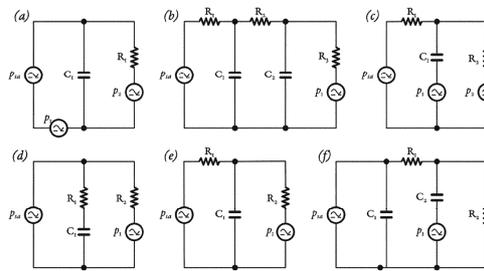
Фиг. 11



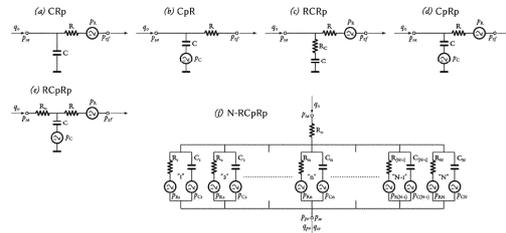
Фиг. 12



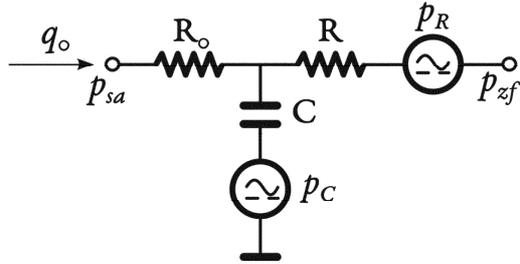
Фиг. 13



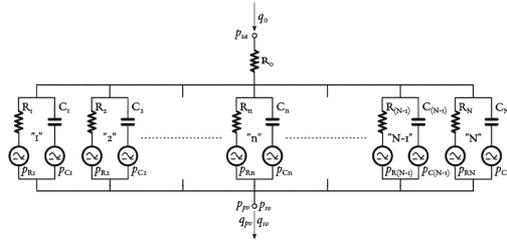
Фиг. 14



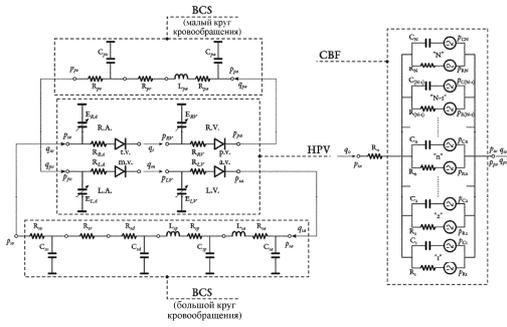
Фиг. 15



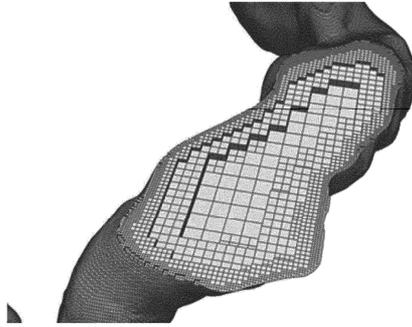
Фиг. 16



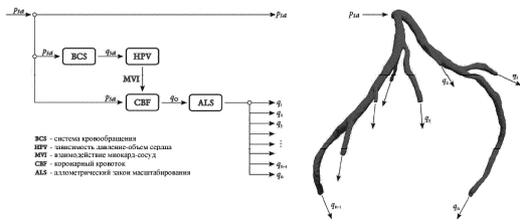
Фиг. 17



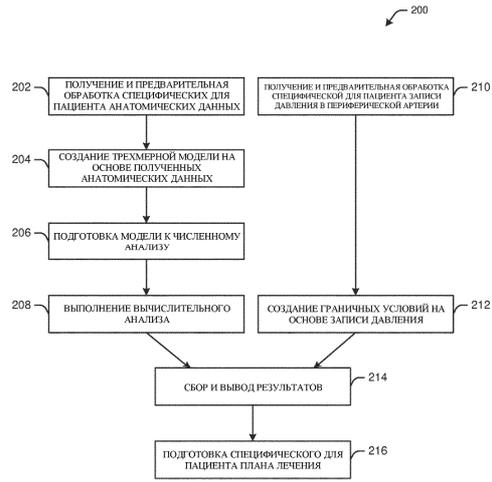
Фиг. 18



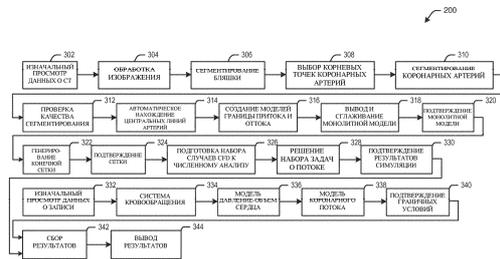
Фиг. 19



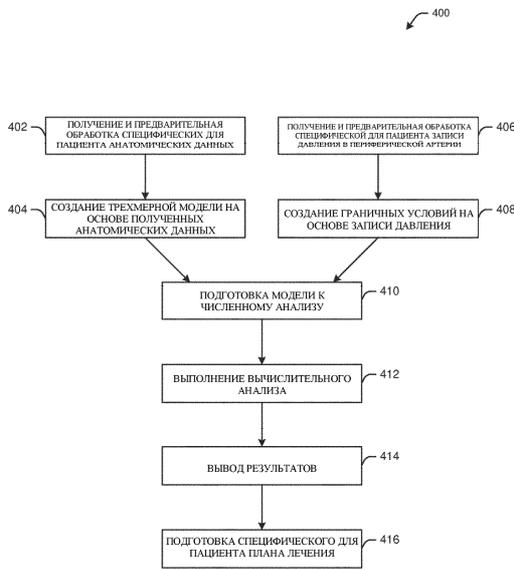
Фиг. 20



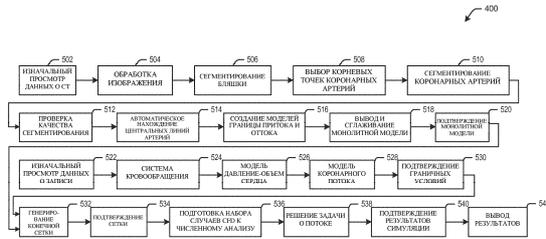
Фиг. 21



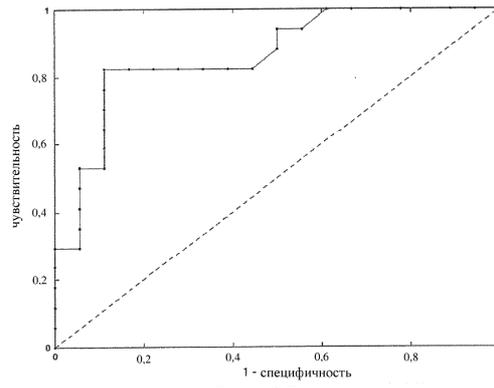
Фиг. 22



Фиг. 23



Фиг. 24



Фиг. 25

