

УДК:519.8

Оценки критерия оптимальности в задаче моделирования терапии глиом

©2014 Коваленко С.Ю.^{1a}, Братусь А.С.^{2b}

¹Федеральный научно-клинический центр Федерального
медико-биологического агентства России, Россия, Москва, 115682, Ореховый
бульвар, 28

²Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, Россия,
Москва, 119991, Ленинские горы, 1, ВМиК

Аннотация. В работе предлагается математическая модель терапии глиом и формулируется задача поиска оптимальной стратегии терапии, то есть поиска такой дозы и такого времени принятия лекарства, чтобы в конечный момент времени общее количество глиомных клеток было минимальным. В работе аналитически найдена оценка снизу минимального общего количества больных клеток на момент окончания лечения при условии применения оптимальной стратегии терапии, а с помощью численного решения получена оценка сверху. В случае, когда обе оценки, верхняя и нижняя, не отдаляются друг от друга на большую величину, полученные результаты будут полезны для прогнозов и выбора наиболее простой стратегии лечения.

Ключевые слова: глиомы, задача оптимальности, оценка критерия.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на значительные успехи современной медицины и фармакологии, при применении терапии трудноизлечимых болезней остаётся много неразрешимых вопросов, в том числе и проблема выбора оптимальной стратегии терапии. Под стратегией терапии мы понимаем режим лечения: время принятия лекарства и его дозу.

Глиомы относятся к заболеваниям, с трудом поддающимся коррективке, и составляют около половины диагностируемых первичных опухолей мозга. Степень опухоли указывает на уровень злокачественности и основывается на уровне нарушения функционирования и формы клеток, наблюдаемом под микроскопом. Существуют различные методы лечения глиом. Это химиотерапия, радиационная терапия и хирургическое вмешательство. Даже при обширном хирургическом удалении ткани за пределами хорошо видимой границы опухоли происходит регенерация на краю области резекции. Экспериментаторы и теоретики уверены, что за регенерацию опухоли после хирургической операции ответственны клетки, заселившие удаленные участки нервной системы. К химио- и радиотерапии с течением времени клетки опухоли могут приобретать свойство резистентности. Таким образом, ни один из методов лечения не является безусловно положительным.

Как замечает в монографии [1] автор, создание математических моделей не преследует цели учесть абсолютно все взаимодействия в исследуемом процессе,

^azaylanka@gmail.com

^bapplmath1miit@yandex.ru

поскольку даже если это было бы возможно, оказалось бы невероятно трудно по конечной модели получить представление о ключевых взаимодействиях в системе. Общей целью теоретического моделирования в биологии и медицине является выяснение основополагающих биологических процессов, приводящих к конкретному наблюдаемому явлению. Таким образом, хотя математическое описание биологических явлений не представляет собой объяснение процесса, зато позволяет связать уровень, на котором находится основная часть наших знаний (клеточный уровень, например) с макроскопическим уровнем наблюдаемых структур. То есть математическое моделирование позволяет количественно описать влияние резекции, химиотерапии и радиотерапии на рост и диффузию злокачественных глиом, а также выбрать оптимальное или близкое к оптимальному управление и прогнозировать дальнейшее течение болезни.

Перечислим особенности развития глиом, которые повторяются в опытах, в клинике, используются при построении математических моделей:

1. Подвижность раковых клеток в серой и белой областях мозга различны. Серое вещество состоит из тел нейронов и глиальных клеток, контролирующей активность мозга. Например, кора мозга представляет собой оболочку, состоящую из серого вещества. Белое вещество представляет собой миелиновые отростки аксонов нейронов, расположенных во внутренних областях мозга в виде тяжей. Согласно оценкам параметров [2], экспериментальные результаты говорят о том, что коэффициент диффузии в белом веществе в 2–100 раз больше, чем в сером. Оценки параметров, основанные на данных о пациенте, для глиомы высокой степени инвазивности представлены в работе [3] и в монографии [1].
2. Глиомы чрезвычайно инвазивны, то есть проникают в окружающие ткани так, что часто бывает невозможно провести четкую границу между областью поражения раком и областью, пока не потревоженной. Регенерация на краю области резекции всегда в конечном итоге приводит к летальному исходу [4]. Эксперименты показывают [2], что через 7 дней после имплантации опухоли в мозг крысы клетки глиомы можно было обнаружить по всей нервной системе. Это говорит о высокой степени диффузности глиом.
3. Глиомы часто бывают гетерогенными опухолями. Химиотерапия убивает клетки, подверженные её влиянию, но не может повлиять на клетки, устойчивые к этому виду терапии. Последнее означает, что, когда один тип клеток, подверженный лечению, вымирает, другой получает возможность доминировать.

В распределенных математических моделях развитие опухоли головного мозга представляется как диффузионный процесс, описываемый такими характеристиками как скорость пролиферации и скорость диффузии. Различают два вида глиом: быстро растущие, с большим коэффициентом диффузии ($D = 1.3\text{--}4.2 \times 10^{-3}\text{см}^2/\text{день}$ [3]), и медленно растущие, с небольшим ($D = 0.1 \times 10^{-3}\text{см}^2/\text{день}$ [5]). Для первого типа характерно наличие некротического ядра. Явление некроза может быть как включено в математическую модель, так может и быть проигнорировано.

Если целью научной работы является описание наблюдаемых явлений, режим терапии определяется из медицинской практики, а в научных математических работах оценивается результат заданного терапевтического воздействия. Особенностью многих математических моделей является то, что для терапии обычно не пишется отдельного уравнения, а редуцированный эффект достигается благодаря дополнительному

слагаемому в уравнениях, описывающих основной процесс. Рассмотрим, например, модель, разработанную в работе [6], для количественного описания влияния химиотерапии на рост опухоли. В статье модельные параметры оценены с помощью методов оптимизации так, чтобы получалось наилучшее совпадение модельной области опухоли и данных КТ. В модели была учтена геометрия мозга (желудочки и череп) и естественная граница диффузии. Количественно влияние химиотерапии представлено в виде параметра модели, зависящего от времени. Предложенная модель оказалась неспособной описать наблюдаемое в клинике резкое увеличение площади опухоли после первого курса химиотерапии. Ситуация исправилась после введения в модель второго типа клеток и учета поликлональности.

Были рассмотрены клетки первого типа, чувствительные к обоим видам лекарства, которые во время первого сканирования составляли около 90% начального объёма опухоли. Клетки второго типа предполагались нечувствительными к первому курсу химиотерапии, но реагирующими на второй курс. В монографии [1] автор, рассматривая ту же модель, предполагает, что второй тип клеток мог возникнуть благодаря ранней генетической мутации, которая могла быть как спонтанной, так и вызванной радиационной терапией тремя годами ранее, или мутацией, возникшей в самом начале курса химиотерапии. Вообще, когда в математическую модель вводится поликлональность, предполагается верной одна из двух гипотез: гипотеза об единожды произошедшей мутации в небольшой части клеток глиомы и гипотеза того, что мутация может происходить в каждом поколении клеток.

Во всех рассмотренных работах в качестве начального распределения раковых клеток обычно выбирается нормальное распределение:

$$c(x, 0) = a \exp \frac{-|x - x_0|^2}{b},$$

а в качестве краевых ограничений выбраны условия Неймана:

$$\mathbf{n} \nabla c(x, t) = 0.$$

Теоретически принимается, что опухоль зародилась как одна раковая клетка, но время появления этой начальной клетки, как и скорость её деления неизвестны. Часто предполагается, что в момент первого сканирования процесс диффузии уже разрушил предыдущее, возможно, однородное распределение клеток. Выбор условий Неймана в качестве краевых условий связан с тем, что на анатомических границах мозга и желудочков величина «потока» клеток равняется нулю.

В данной работе рассматривается проблема подбора оптимальной стратегии химиотерапии глиом, построена математическая модель в виде системы дифференциальных уравнений в частных производных, переменными которой являются концентрация больных клеток и концентрация лекарства в раковой ткани. При построении модели и подборе значений параметров мы использовали материалы монографии [1]. В отличие от моделей, предложенных в [1], мы выделили динамику лекарства в отдельное уравнение системы так же, как это было сделано в работе [7]. Поликлональность в модель не включена. В модели поступление лекарства в пациента представлено в виде функции дозы вводимого лекарства от времени и от пространственной координаты в уравнении, описывающем изменение концентрации лекарства. Вид зависимости дозы от пространственной координаты определяется способом введения препарата. Таких способов нам известно несколько:

1. внутритканевая химиотерапия: хирург помещает капсулу непосредственно в полость, которая формируется после удаления опухоли;

2. интратекальная и внутриартериальная химиотерапия: лекарственный препарат вводится в спинномозговую жидкость или в артерии головного мозга с помощью тонких катетеров;
3. конвекционный метод: в окружающие опухоль ткани помещается катетер, который обеспечивает медленное и постоянное введение химиопрепарата в течение нескольких дней.

В определении функции ввода лекарства остаётся неизвестной зависимость дозы от времени, эта зависимость в нашей задаче является функцией управления. Задача поиска оптимальной стратегии заключается в отыскании этой неизвестной функции ввода лекарства, обеспечивающей наилучшее качество лечения. Качество лечения предлагается определять по следующему критерию: по общему количеству больных клеток во всей рассматриваемой области, в которой моделируется динамика глиомы. Чем меньше значение этого критерия, тем более успешным считается проведенное лечение. Такой критерий далее будем называть критерием оптимальности (функционалом оптимальности).

Биологические процессы сложны и нелинейны, поэтому в задачах поиска оптимальной стратегии лечения часто бывает невозможно найти решение аналитически, так, как это сделано в работах [8, 9]. Использование численного аналога таких методов, как построение функции Гамильтона–Якоби–Беллмана, применение принципа максимума Понтрягина, метода моментов, метода множителей Лагранжа [10, 11] сопряжено с вычислительными и алгоритмическими трудностями. Несмотря на значительный прогресс, который совершила математическая наука в решении оптимизационных задач, поиск оптимальных стратегий для нелинейных уравнений параболического типа остаётся трудно разрешимой задачей. Не всегда удаётся найти такую функцию управления (функцию ввода лекарства), при которой функционал оптимальности (критерий качества лечения) будет принимать минимальные значения. Основные усилия авторов в данной работе были направлены на то, чтобы найти такую функцию от времени, которая была бы максимально близкой к функции критерия качества от времени и приближалась бы к ней снизу (то есть, получить оценку снизу для критерия качества). Тогда становится возможным сравнить качество оптимальной стратегии лечения с любой другой альтернативной стратегией. Любая другая стратегия лечения будет давать для каждого момента времени значение критерия качества большее, чем оптимальное (то есть оценку сверху для критерия качества). Кроме того, представляется полезным для заданного общего времени лечения заранее знать, в каком интервале находится минимальное количество больных клеток в конце терапии. Поиску нижней и верхней границы интервала, в котором находятся минимальные значения критерия качества лечения, посвящена данная работа.

МОДЕЛЬ РОСТА ОПУХОЛИ С УЧЕТОМ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ

Рассмотрим следующую математическую модель лечения раковой опухоли, в которой учитывается концентрация раковых клеток и концентрация лекарства. Пусть $c(x, t)$ — плотность в точке $x \in \Omega$ в момент времени t раковых клеток, $h(x, t)$ — концентрация лекарственного средства в точке $x \in \Omega$ в момент времени t . Ω — ограниченная область в R^m , $m = 2, 3$ с гладкой границей Γ . Рассмотрим следующую

начально-краевую задачу:

$$\begin{cases} \frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = f(c(x, t)) + A_\alpha c(x, t) - kc(x, t)G(h), \\ \frac{\partial h(x, t)}{\partial t} = -\gamma h(x, t) + A_{\alpha_n} h(x, t) + u(x, t), \end{cases} \quad 0 < t \leq T; \quad x \in \Omega. \quad (1)$$

Заданы начальные условия:

$$c(x, 0) = c_0(x) > 0, \quad h(x, 0) = 0,$$

и краевые условия двух типов:

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial \mathbf{v}} \Big|_{\Gamma} = 0, \quad \frac{\partial h(x, t)}{\partial \mathbf{v}} \Big|_{\Gamma} = 0 \quad (2)$$

или

$$c(x, t) \Big|_{\Gamma \times (0, T]} = 0, \quad \frac{\partial h(x, t)}{\partial \mathbf{v}} \Big|_{\Gamma \times (0, T]} = 0. \quad (3)$$

Здесь \mathbf{v} — внешняя нормаль к области Ω . То есть предполагается, что в начальный момент времени распределение раковых клеток известно и задано в виде куполообразной функции, лечение будет проводиться впервые. На границе рассматриваемой области предполагается, что либо раковых клеток нет, либо их движение не происходит.

Сформулируем физический смысл выписанных уравнений.

Первое уравнение системы (1) описывает динамику числа злокачественных клеток. Первый член описывает рост числа клеток по закону Гомперца: $f(c) = \rho c(1 - \beta \ln c)$, второй — процесс нелинейной диффузии злокачественных клеток, в котором коэффициент диффузии пропорционален их количеству в степени 2α , третий — воздействие лекарственного средства.

Оператор A_α является оператором диффузии и задаётся следующим образом:

$$A_\alpha c(x, t) = \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(D(x) \cdot c(x, t)^{2\alpha} \cdot \frac{\partial c(x, t)}{\partial x_i} \right).$$

Параметр α определяет степень нелинейности диффузии. Выбор нелинейной диффузии в данном случае связан с тем, что раковые клетки мозга отличаются большой подвижностью. $D(x)$ — функция коэффициента диффузии, принимающая два значения: d_g в «серой» области, где расположены тела глиальных клеток, которую мы обозначим G , и d_w в «белой» области W , где расположены аксоны. Скорость химических реакций во второй области всегда выше, чем в первой, поэтому $d_g < d_w$.

Таким образом, коэффициент диффузии зависит от пространственной переменной x :

$$D(x) = \begin{cases} d_g, & \text{если } x \in G, \\ d_w, & \text{если } x \in W. \end{cases}$$

Второе уравнение системы (1) описывает динамику количества лекарственного средства и его убыль в результате взаимодействия с злокачественными клетками. Оператор A_{α_n} описывает диффузию лекарства и задаётся следующим образом:

$$A_{\alpha_n} h(x, t) := d_h \sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} \left(h(x, t)^{\alpha_n} \cdot \frac{\partial h(x, t)}{\partial x_i} \right).$$

При $\alpha_h = 0$ диффузия лекарства записывается так: $A_{\alpha_h} h(x, t) = d_h \Delta h(x, t)$.

Выбор нелинейной функции для описания диффузии определен следующей особенностью глиом: глиомы являются чрезвычайно инвазивными опухолями, то есть проникают в окружающие ткани так, что часто бывает невозможно провести четкую границу между областью поражения раком и областью, пока не потревоженной.

$u(x, t)$ — функция управления, характеризующая изменение концентрации лекарственного средства в точке $x \in \Omega$ за единицу времени.

Рассмотрим три различных способа задания управляющей функции:

1. $u(x, t) = u(t)$, для $\forall x \in \Omega$,

2. $u(x, t) = \chi_{\Omega'}(x)u(t)$, где

$$\chi(x) = \begin{cases} 1, & \text{если } x \in \Omega' \subseteq \Omega, \\ 0, & \text{если } x \notin \Omega'. \end{cases}$$

3. $u(x, t) = \delta(x - x^*)u(t)$, $x^* = (x_1^*, x_2^*)$.

Тип управления с δ -функцией выбран для моделирования внутритканевой химиотерапии. Второй тип управления с χ -функцией моделирует конвекционный метод. Равномерно распределенная функция управления, не зависящая от пространственной переменной, описывает ситуацию, когда лекарство вводят через кровь или спинномозговую жидкость.

Зададим ограничение на разовую дозу лекарства:

$$0 \leq u(t) \leq q. \quad (4)$$

Здесь δ — дельта функция Дирака, $q > 0$ — константа.

Зададим интегральное ограничение на суммарное количество лекарственного средства, которое может быть использовано в течение всего процесса лечения:

$$\int_0^T \int_{\Omega} h(x, t) dx dt \leq Q_0. \quad (5)$$

$Q_0 > 0$ — константа, означающая ограничение на количество используемого лекарства вообще, на всем промежутке времени лечения. $G(h)$ — функция терапии, характеризующее интенсивность воздействия лекарственного средства на злокачественные клетки. Далее положим, что $G(h) > 0$, $G(0) = 0$, $G(h)$ — монотонно возрастающая функция, такая что $G'(h) > 0$, $h > 0$; $G''(h) < 0$, $h > 0$ (т.е. вогнутая). Типичный пример такой функции $G(h) = h/(1 + h)$. γ и d_h — коэффициенты диссипации и диффузии лекарства.

Не умаляя общности, далее полагаем, что $c(x, t) \geq 1$, для любого $x \in \Omega$.

Поставим следующую задачу поиска оптимального управления: найти функцию $u(t) \in L_{\infty}$, удовлетворяющую ограничению

$$0 \leq u(t) \leq q,$$

при которой функционал задачи

$$\Phi(u, T) = \int_{\Omega} \ln c(x, T) dx := \overline{\ln c(T)} \quad (6)$$

достигал бы своей нижней грани, и на траекториях системы (1) выполнялось бы ограничение

$$\int_0^T \int_{\Omega} h(x, t) dx dt \leq Q_0.$$

Здесь T — заданный фиксированный момент времени.

Нелинейность функций развития и диффузии в модели не позволяет решать задачу способами, разработанными для распределённых задач оптимального управления [10]. Идея данной работы заключается в том, чтобы оценить значения функционала (6) снизу и сверху. Оценка снизу будет получена аналитически. Оценкой сверху будет значение функционала при любом неоптимальном управлении. Задав стратегию управления, оптимальную в более узком классе функций, чем допускает задача, получим верхнюю оценку функционала. В работе она будет получена при помощи численного поиска оптимального решения.

В случае, когда обе оценки, верхняя и нижняя, не отдаляются друг от друга на большую величину, полученные результаты могли бы быть полезны для прогнозов и выбора наиболее простой стратегии лечения.

Пусть $\inf_{u \in U} \Phi(u, T) = \Phi(u^*, T) := \Phi^*(T)$, где U — множество допустимых стратегий. Следуя указанной идее работы, найдем такие $\underline{\Psi}$ и $\overline{\Psi}$, зависящие от продолжительности лечения T , что

$$\underline{\Psi}(T) \leq \Phi^*(T) \leq \overline{\Psi}(T).$$

Оценка критерия качества терапии снизу

Далее, пусть, когда $\alpha = 0$, $\ln c \in L_2(\Omega)$, а в случае $\alpha > 0$,

$$c^\alpha(x, t) \in W_1^2(\Omega), \quad \int_{\Omega} \ln c(x, t) dx < \infty.$$

Для χ -функции определим область Ω' как квадрат со стороной R с центром в точке x^* . S — площадь области Ω , R^2 — площадь области Ω' .

Обозначим интеграл логарифма концентрации раковых клеток как

$$\overline{\ln c(t)} := \int_{\Omega} \ln c(x, t) dx$$

и общее количество лекарства как

$$\overline{h(t)} := \int_{\Omega} h(x, t) dx.$$

Также введём следующие обозначения:

$$\tilde{k} := kG\left(\frac{q}{\gamma}\right) \quad \text{и} \quad q := Sq \quad \text{для управления вида} \quad u(x, t) = u(t), \quad (7)$$

$$\tilde{k} := kG\left(\frac{R^2 q}{S\gamma}\right) \quad \text{и} \quad q := R^2 q \quad \text{для управления вида} \quad u(x, t) = \chi(x)u(t), \quad (8)$$

$$\tilde{k} := kG\left(\frac{q}{S\gamma}\right) \quad \text{и} \quad q := q \quad \text{для управления вида} \quad u(x, t) = \delta(x - x^*)u(t). \quad (9)$$

Найдем аналитическую оценку снизу значений функционала (6). Сначала мы проведем оценку члена первого уравнения, описывающего влияние на концентрацию больных клеток $c(x, t)$ концентрации лекарства $h(x, t)$: $G(h) = \frac{h(x, t)}{1+h(x, t)}$. Затем, оценим диффузионный член первого уравнения: $\sum_{i=1}^2 \frac{\partial}{\partial x_i} (D(x) \cdot c(x, t)^{2\alpha} \cdot \frac{\partial c(x, t)}{\partial x_i})$. Далее, благодаря полученным оценкам, перейдем от дифференциального равенства к дифференциальному неравенству, а после интегрирования по интервалу времени $[0, T]$ получим оценку значений $\int_{\Omega} \ln c(x, T) dx$.

Справедливо следующее утверждение:

Лемма 1. *Концентрация лекарства в каждый момент времени не превышает заданную величину: $\bar{h} \leq q/\gamma$.*

Если выполнено условие

$$Q_0 \leq \frac{qT^2}{2},$$

общее значение используемого лекарства может превысить величину Q_0 за время T .

Благодаря этому утверждению и тому, что функция терапии $G(h) = (1+h)^{-1}$ представляет собой вогнутую функцию, после применения неравенства Йенсена для вогнутых функций, получим следующее утверждение:

Лемма 2.

$$\overline{G(h)} \leq SG \left(\frac{q}{S\gamma} \right).$$

Здесь S —площадь области, по которой происходит интегрирование.

Таким образом, мы оценили функцию влияния лекарства на глиомные клетки.

Для оценки диффузионного члена верна следующая оценка:

Лемма 3. *В случае краевых условий Неймана и Дирихле (если $\alpha > 1/2$)*

$$\int_{\Omega} \frac{A_{\alpha} c(x, t)}{c(x, t)} dx \geq 0.$$

Используя утверждения лемм (2) и (3), получаем следующие дифференциальные неравенства:

Лемма 4.

- *Для краевых условий Неймана и Дирихле (если $\alpha > 1/2$)*

$$\frac{d\overline{\ln c}}{dt} \geq S(\rho - \tilde{k}) - \rho\beta\overline{\ln c}; \tag{10}$$

- *для краевых условий Дирихле (если $\alpha > 1/2$)*

$$\frac{d\overline{\ln c}}{dt} \geq S(\rho - \tilde{k}) - \rho\beta\overline{\ln c} + \frac{d_g}{c_1 S \alpha^2} (\overline{\ln c})^2, \tag{11}$$

где c_1 — константа из неравенства Фридрикса, зависящая только от области Ω .

Интегрируя полученное неравенство (10) из леммы 4, получаем следующую оценку:

Теорема 1. Для граничных условий Неймана (2) для любого α и для граничных условий Дирихле (3) для любого $\alpha > 1/2$ для функционала (6) задачи (1) верна следующая оценка:

$$\Phi(u, T) \geq \frac{S(\rho - \tilde{k})}{\rho\beta} (1 - e^{-\rho\beta T}) + \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T}, \quad (12)$$

Оценка (12) учитывает ограничение на дозу: $u \leq q$. Заметим, что если условие неизбыточности интегрального ограничения выполняется (как определено в лемме 1), то интегральное ограничение позволяет получить более сильную оценку снизу для функционала качества для заданных значений T :

$$\overline{\ln c(T)} \geq \sigma(T) = \overline{\ln c_0} e^{-\rho\beta T} + \frac{S}{\beta} (1 - e^{-\rho\beta T}) - Q_0 k_1. \quad (13)$$

Оценка критерия качества терапии сверху

Функция изменения концентрации лекарства в организме выглядит следующим образом:

$$h(x, t) = \sum_{k=0}^{\infty} \left(\int_0^t e^{-(\gamma + d\lambda_k)(t-\tau)} \sum_{s=1}^m \Psi_k(x_s) u_s(\tau) d\tau \right) \Psi_k(x).$$

Здесь Ψ_k — собственные функции Лапласа с краевыми условиями Неймана на границе области Ω .

В нашей задаче ограничение на интегральную дозу лекарства взято в виде неравенства (5), тем не менее, в (5) можно перейти к равенству. Это следует из вида функции терапии $G(h)$ в системе (1), которая является возрастающей, непрерывной, а также следует из отсутствия заложенного в модели отрицательного влияния лекарства на организм (на функционал качества). То есть, чем больше лекарства в рамках допустимых норм будет введено, тем лучше, а максимально допустимая доза задаётся следующим образом:

$$Q_0 = \int_{\Omega} \int_T h(x, t) dx dt = \int_0^T \int_0^t e^{-\gamma(t-\tau)} u(\tau) d\tau. \quad (14)$$

Определим класс кусочно-постоянных управлений как класс функций от времени, значение которых постоянно на протяжении интервала времени δt и равно Q_j , где j — порядковый номер временного интервала, $j = 1, \dots, N$. Изменение значения по истечению δt происходит мгновенно. Для таких функций условие (14) распишется следующим образом:

$$Q_0 = \sum_{j=1}^N U_j Q_j \frac{1}{\gamma^2}, \quad (15)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} Q_1 = R + R_1^+ (R_2^- + \dots + R_N^-); \\ Q_2 = R + R_2^+ (R_3^- + \dots + R_N^-); \\ \dots \\ Q_N = R. \end{array} \right. \quad \text{где} \quad \begin{array}{l} R = \gamma \delta t - 1 + e^{-\gamma \delta t}; \\ R_I^- = (e^{\gamma \delta t} - 1) e^{-\gamma T_I}; \\ R_I^+ = (e^{\gamma \delta t} - 1) e^{+\gamma T_{I-1}}; \\ U_i \in \left[0, \min \left\{ q, \frac{Q_0}{Q_i \gamma^2} \right\} \right]. \end{array}$$

Далее с помощью простых численных методов поиска минимума функционала на гиперповерхности (15), мы подбираем значения Q_j и строим кусочно-постоянное управление, состоящее из $N - 1$ переключений, позволяющее получить лучший в смысле критерия оптимальности результат.

МОДЕЛИРОВАНИЕ

Моделирование динамики глиомы проводилось на области 5 см^2 . Точка воздействия (x^*, y^*) определена начальным распределением:

$$(x^*, y^*) = (x_0, y_0), \text{ где } (x_0, y_0) \text{ — центр опухоли: } c_0 = 10^3 \times e^{\frac{-(x-x_0)^2 - (y-y_0)^2}{0.5}}.$$

За единицу времени выбран один день. При моделировании была использована такая функция ввода лекарства от времени, при которой количество больных клеток во всей рассматриваемой области в момент времени окончания лечения было бы минимальным. При этом возможный вид функции управления был ограничен классом кусочно-постоянных функций с количеством переключений, равным 10. Таким образом, для каждого значения времени T , определяющего общее время лечения, было получено значение, которое является оценочным значением сверху для критерия качества лечения: минимального общего количества глиомных клеток. Кроме того, для каждого T , для критерия качества лечения были найдены оценочные значения снизу.

На графиках рис. 1 представлены численные верхние оценки для четырёх видов управляющей функции: пространственно однородной $u = u(t)$, сосредоточенной на квадратном носителе с длиной стороны R' $u = \chi_{\Omega'}(x^*)u(t)$, сосредоточенной на круге диаметром R' $u = \chi_{R'}(x^*)u(t)$, дельта-функции $u = \delta(x^*)u(t)$. Отдельно дан график количества больных клеток в случае отсутствия лечения ($k = 0$). Приведён график аналитической оценки снизу. При моделировании краевые условия задачи задавались условием Неймана. Для обоих краевых условий (Неймана и Дирихле) нижняя границы интервала, которому принадлежат значения, практически совпадают. Оценка снизу, которая может быть найдена численным решением уравнения Риккати для случая краевых условий Дирихле (11) также практически совпадает с простой оценкой (10).

Моделирование показывает, что при увеличении параметра эффективности терапии k верхние оценки спускаются ниже, при этом нижняя аналитическая оценка ведёт себя аналогично. Разница между оценками остаётся практически неизменной. В то же время величины параметров, определяющих нелинейность диффузии (α , α_h), влияют на то, насколько близко будут проходить друг к другу нижняя и верхняя оценки функционала, а также на то, насколько близко будут проходить друг к другу верхние оценки функционала при различных типах управления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В качестве критерия качества лечения в работе выбрано общее по всей рассматриваемой области значение количества больных клеток в конечный момент времени лечения. Чем меньше значение критерия, тем лучше, то есть более оптимальной, считается выбранная стратегия. Для момента времени окончания терапии был найден интервал, в котором находится минимально возможное значение общего количества глиомных клеток. Величина интервала зависит от общего времени лечения. Нижняя граница интервала получена аналитически и представляет собой зависимость общего количества глиомных клеток от времени терапии. Верхняя граница интервала представляет собой набор значений общего количества глиомных клеток для фиксированных времен терапии и для численно найденной оптимальной стратегии

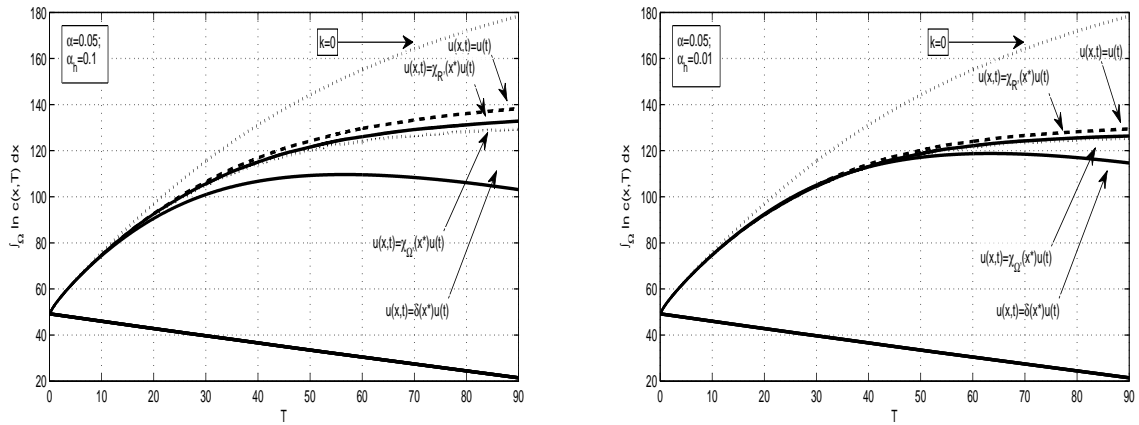


Рис. 1. Численная верхняя оценка критерия оптимальности для пяти случаев (см. указатели к графикам) и аналитическая нижняя оценка (на рисунке выглядит как прямая с убывающими значениями по ординате). Верхняя оценка представлена для пяти случаев: для случая $k = 0$, и для случая $k = 0.0196$ для четырёх видов управляющей функции: пространственно однородной $u = u(t)$, сосредоточенной на квадратном носителе с длиной стороны $R' u = \chi_{\Omega'}(x^*)u(t)$, сосредоточенной на круге диаметром $R' u = \chi_{R'}(x^*)u(t)$, дельта-функции $u = \delta(x^*)u(t)$. $\alpha = 0.05$. Краевые условия задачи — условие Неймана. На рисунке слева $\alpha_h = 0.1$, на рисунке справа $\alpha_h = 0.01$. По оси времени отложены дни.

лечения из класса кусочно-постоянных функций с фиксированным количеством переключений. Таким образом, были получены зависимости нижней и верхней границы интервала, которому принадлежат минимальные значения критерия качества лечения, от общего времени лечения.

В силу простоты получения оценок, можно легко сделать прогноз дальнейшего развития болезни при разных режимах лечения. Например, рассмотрим случай, когда поставленная цель проводимого лечения сформулирована в виде неравенства на общее количество больных клеток при окончании терапии. Если точка с координатами — по оси абсцисс время лечения, по оси ординат заданное ограничивающее значение на общее количество больных клеток, — располагается на графике под нижней оценкой, то не существует стратегии лечения, приводящей к этой цели. Оценочное нижнее значение критерия качества демонстрирует лучший, недостижимый случай для такого важного показателя, как количество больных клеток. Несмотря на то, что найденная нижняя оценка критерия качества является недостижимой, можно так подобрать интенсивность лекарства, чтобы заведомо не было плохого прогноза, то есть найти такое значение параметра k (параметр интенсивности поражающего воздействия лекарства), при котором график нижней оценки пройдёт ниже допустимого значения общего количества больных клеток на момент окончания терапии. Предполагается, что врач имеет в арсенале несколько видов лекарств и знает для каждого из них параметр интенсивности их поражающего воздействия. В противном случае, если имеется единственное лекарство, таким же образом можно искать дозу q .

Для заданного общего времени лечения и выбранной стратегии лечения моделирование позволяет получить значение общего количества больных клеток. Разность этого значения и значения нижней оценки при выбранном времени лечения можно считать мерой неоптимальности стратегии лечения. Отсюда понятно, что чем ближе друг к другу на рисунке располагаются график нижней оценки и график, полученный с помощью численного моделирования лечения по заданной стратегии,

тем лучше выбранная стратегия. Существует неизвестная оптимальная стратегия лечения, и график изменения количества больных клеток при условии, что применяется именно она, должен располагаться между графиком нижней оценки и графиком для выбранной, известной, но неоптимальной стратегии лечения. В данной работе авторами была выбрана стратегия управления из класса кусочно-постоянных управлений с ограниченным количеством переключений. О близости полученных графиков временных зависимостей друг к другу для границ интервала, в которых находятся значения минимального значения критерия качества лечения, можно сделать следующие выводы:

1. Для функции ввода лекарства, которая описывает внутритканевую химиотерапию, нижняя и верхняя граница интервала находятся наиболее близко друг к другу, это связано с тем, что доза лекарства оказывается сконцентрированной в одной точке. Таким образом, стратегия лечения, когда химическое лекарство не вводится с помощью катетера в окружающие опухоль ткани, в артерию или в спинномозговую жидкость, а закладывается в область поражения во время операции, является более близкой к оптимальной. Химиотерапия интратекальная и внутриартериальная дают более плохой результат в смысле выбранного критерия оптимальности: количество больных клеток в конечный момент времени лечения становится большим, чем при применении других типов терапии.
2. Параметр математической модели, определяющий действие лекарства на клетки, а значит, качество лекарства, не влияет на то, насколько близки нижняя и верхняя граница интервала, которому принадлежит минимальное значение критерия. Полезность построенных оценок, которая определяется как их близость друг к другу, не зависит от свойств лекарства. То, насколько близки оценки, зависит только от коэффициентов нелинейности диффузии: чем выше коэффициент нелинейности диффузии, то есть чем более инвазивна, агрессивна опухоль, тем более выгодно использовать именно внутритканевую химиотерапию в том смысле, что её мера неоптимальности оказывается меньше, чем у остальных вариантов химиотерапии.

Авторы выражают искреннюю благодарность д.ф.-м.н. профессору Галине Юрьевне Ризниченко за внимательное прочтение рукописи и конструктивную критику.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Murray D. *Mathematical Biology. Vol. 2: Spatial Models and Biomedical Applications*. Springer, 2003.
2. Shilbergeld D.L., Chicoine M.R. Isolation and Characterization of human malignant glioma cells from histologically normal brain. *J. Neurosurg.* 1997. V. 86. P. 525–531.
3. Swanson K.R., Alvord E.C., Jr, Murray J.D. Virtual Resection of Gliomas: Effect of Extent of Resection on Recurrence. *Mathematical and Computer Modelling.* 2003. V. 37. № 11. P. 1177–1190.
4. Matsukado Y., McCarthy C.S., Kernohan J.W. The Growth of glioblastoma multiforme (astrocytomas, grades 3 and 4) in neurosurgical practice. *J. Neurosurg.* 1961. V. 18. P. 636–644.

5. Jbabdi S., Mandonnet E., Du au H., Capelle L., Swanson K. R., Pelegriani-Issac M., Guillevin R., Benali H. Simulation of Anisotropic Growth of Low-Grade Gliomas Using Diffusion Tensor Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*. 2005. V. 54. P. 616–624.
6. Tracqui P. From passive diffusion to active cellular migration in mathematical models of tumour invasion. *Acta Biotheoretica*. 1995. V. 43. P. 443–464.
7. Братусь А.С., Чумерина Е.С. Синтез оптимального управления в задаче выбора лекарственного воздействия на растущую опухоль. *Журнал вычислительной математики и математической физики*. 2008. Т. 48. № 6. С. 946–966.
8. Бутковский А.Г. *Теория оптимального управления системами с распределенными параметрами*. М.: Наука, 1965.
9. Melikyan A.A. *Singular characteristics of HJB equation in state constraint optimal control problems*: preprints of IFAC Symposium Modeling and control of economic system. Klagenfurt, 2001. P. 155–156.
10. Васильев Ф.П. *Методы оптимизации*. Ч. 2. М.: МЦНМО, 2011.
11. Аввакумов С.Н. Киселев Ю.Н. Некоторые алгоритмы оптимального управления. *Труды Института математики и механики УрО РАН*. 2006. Т. 12. № 2. С. 3–17.

Материал поступил в редакцию 2.12.2013, опубликован 29.01.2014.