

Министерство образования и науки Российской Федерации
Санкт-Петербургский государственный университет
Факультет прикладной математики – процессов управления

ШМЕЛЕВА Анастасия Анатольевна

Выпускная квалификационная работа

Математическое моделирование опухолевого роста

Уровень образования: бакалавриат

Направление 01.03.02 «Прикладная математика и информатика» Основная образовательная программа СВ.5005.2017 «Прикладная математика, фундаментальная информатика и программирование»

Научный руководитель:
доктор физико-математических наук,
профессор Колпак Евгений Петрович

Рецензент:
кандидат физико-математических наук,
старший преподаватель Гончарова Анастасия Борисовна

Санкт-Петербург

2021 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
1. ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЖЕНЩИН.....	6
2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В РОССИИ В 2009 - 2019 ГГ.....	8
3. УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, ВЫЯВЛЕННЫХ В I-II, III И IV СТАДИЯХ, ИЗ ЧИСЛА ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В РОССИИ В 2009 - 2019 ГГ.....	11
4. ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА С МОМЕНТА УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ В 2009 - 2019 ГГ.....	16
5. СВЕДЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (ЗНО), ВПЕРВЫЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В 2019 Г., ПОДЛЕЖАВШИХ РАДИКАЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ.....	20
6. ОСНАЩЕННОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ.....	22
7. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ.....	24
8. МОДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ.....	28
9. РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ.....	29
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	35
СПИСОК ИСТОЧНИКОВ.....	36

ВВЕДЕНИЕ

Точно сказать, когда и как именно зародилась медицина невозможно. Каждая древняя цивилизация шла своим путем развития, и каждая из них самостоятельно осваивала основы врачевания. Самый известный ученый в области развития медицины – Гиппократ. К сожалению, до нас дошло очень мало информации о нем, включая его научные труды, которые позже были объединены в “Гиппократов сборник”.

В России же в допетровское время лечебным делом занимались, в основном, монастыри. Также имели место быть целители и травники, которые могли обучиться только у более опытных знахарей. Однако, благодаря тому, что Петр I заложил фундамент системы здравоохранения, в XVIII веке были открыты первые госпитали, при которых открывались медицинские школы.

С появлением больниц стал возможным сбор статистических данных и их анализ, и соответственно, появилась возможность строить различные математические модели, прогнозирующие ход течения того или иного заболевания. В дипломной работе осуществляется статистический анализ и моделирование опухолевого роста, разрабатывается математическая модель, описывающая динамику роста раковых клеток и иммунный ответ на их возникновение.

Онкологические заболевания отличаются особой агрессивностью и высокой смертностью, поскольку злокачественные новообразования могут бесконтрольно разрастаться, проникать в окружающие ткани и распространять метастазы из исходного места в другие части тела с фатальными последствиями. Нельзя однозначно сказать, что конкретно влияет на рост той или иной опухоли, но существует несколько факторов, влияющих на это. Например, загрязнение окружающей среды и генетическая предрасположенность, неправильное питание и профессиональный контакт с канцерогенными химическими веществами. За последние несколько десятилетий, произошли значительные изменения в теоретическом, экспериментальном и клиническом подходах к

пониманию динамики развития раковых клеток и их взаимодействия с иммунной системой. Это привело к развитию различных методов лечения онкологических заболеваний, таких как, виротерапия, иммунотерапия, химиотерапия, и других различных методик. В то же время, появились новые разработки аналитических и вычислительных моделей, помогающих получить представление о клинических наблюдениях.

Однако, несмотря на многочисленные исследования и продолжающиеся разработки в области лечения в этой сфере, существенный прогресс в уменьшении заболеваемости и значительном увеличении продолжительности жизни после окончания цикла лечения пока не достигнут. Уровни заболеваемости и смертности в большинстве стран, как показывает сравнение ключевых стандартизованных показателей, оставались неизменными за последние 50 лет.

На сегодняшний день демографическая политика Российской Федерации направлена на увеличение продолжительности жизни населения, сокращение уровня смертности, рост рождаемости, регулирование внутренней и внешней миграции, сохранение и укрепление здоровья населения и улучшение на этой основе демографической ситуации в стране. Всё это непосредственно связано с возможностью прогнозировать течение различных заболеваний, в том числе онкологических, в особенности заболеваний женской репродуктивной системы.

Здоровье будущего поколения страны напрямую зависит от состояния здоровья женщин, будущих матерей. Немаловажно, что беременность – это колоссальная нагрузка на женский организм, и, чтобы справиться с ней, здоровье женщины должно быть достаточно крепким. Также заболевания женщины могут передаваться по наследству или негативно сказываться на здоровье ее ребенка, вызывать осложнения в период беременности и при родах. С другой стороны, нездоровье ребенка является показателем состояния матери. В свой черед, от благосостояния детей зависит здоровье уже их потомства.

Обобщая всё вышесказанное, невозможно отрицать важность методов математического моделирования в области медицины, в том числе и для

онкологических заболеваний. На мой взгляд, благодаря прогнозированию можно добиться невероятных результатов в этой области, взять ход заболевания под больший контроль, чем доступен современной медицине сейчас. Немаловажно, что с помощью математического моделирования также можно спрогнозировать и результаты медицинского вмешательства, а значит выбрать потенциально лучший курс лечения.

В данной работе проведен статистический анализ распространенности, методов лечения онкологических заболеваний и общей заболеваемости женщин, также поднят вопрос об оснащенности онкологических учреждений. На основе полученных результатов и рассмотренных данных Популяционного ракового регистра осуществлено математическое моделирование опухолевого роста. [1]

В данной работе большинство графических результатов представлены в безразмерном виде. Часть результатов опубликована в статье «Математическое моделирование онкологического заболевания». [4]

1. ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ЖЕНЩИН

Здоровье детей во многом зависит от заболеваемости женщин во время беременности. На рисунке 1 представлены графики заболеваемости некоторыми важными недугами в период беременности из числа родивших женщин. Число больных немного уменьшилось в период с 2010 по 2015 год, с 2015 же года постоянно растет, из чего можно сделать вывод, что система здравоохранения не справляется с поставленными ей задачами.

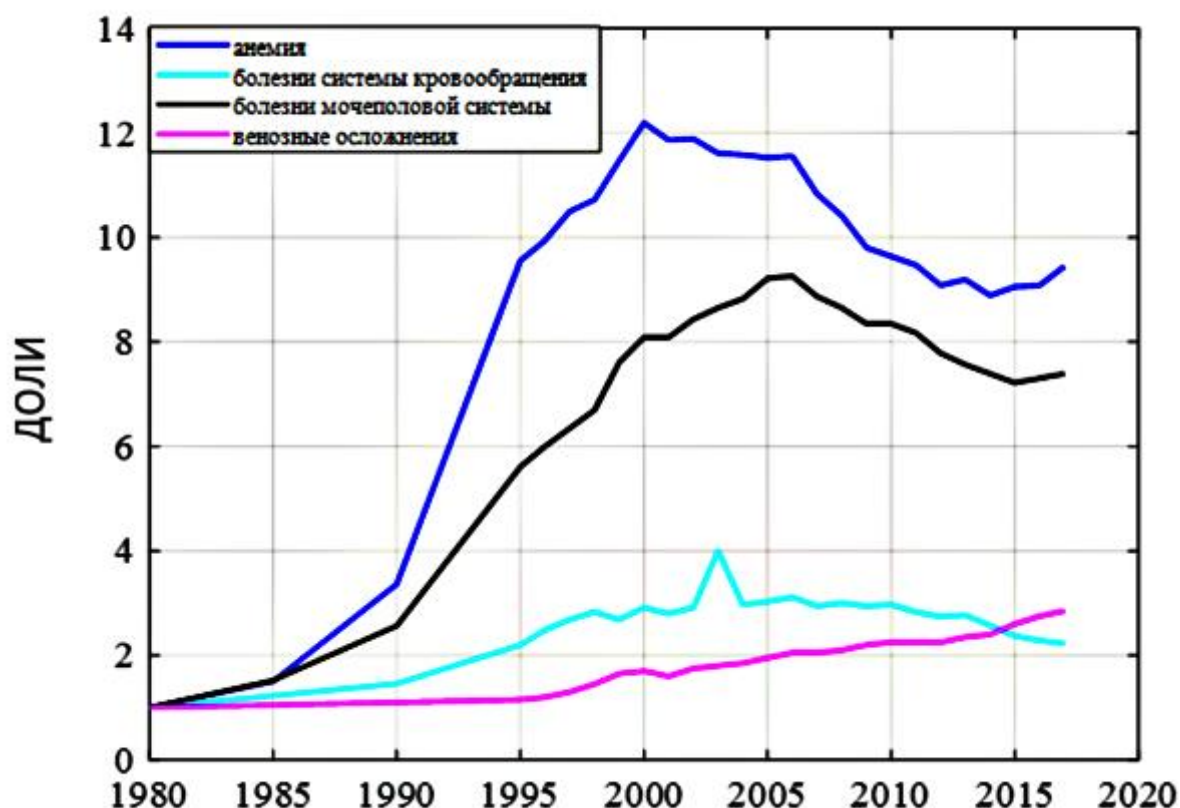


Рис.1 Заболеваемость женщин в период беременности

Немаловажно, чтобы беременность и роды протекали без осложнений. Такой важный фактор напрямую влияет на здоровье ребенка. На рисунке 2 изображены графики заболеваемости болезнями, которые в последствии осложнили процесс родов. Число больных анемией постоянно уменьшалось в период с 2000 по 2010 год, но затем вновь начало возрастать с 2015 года, из чего можно сделать вывод, что возрос риск осложнений в родах.

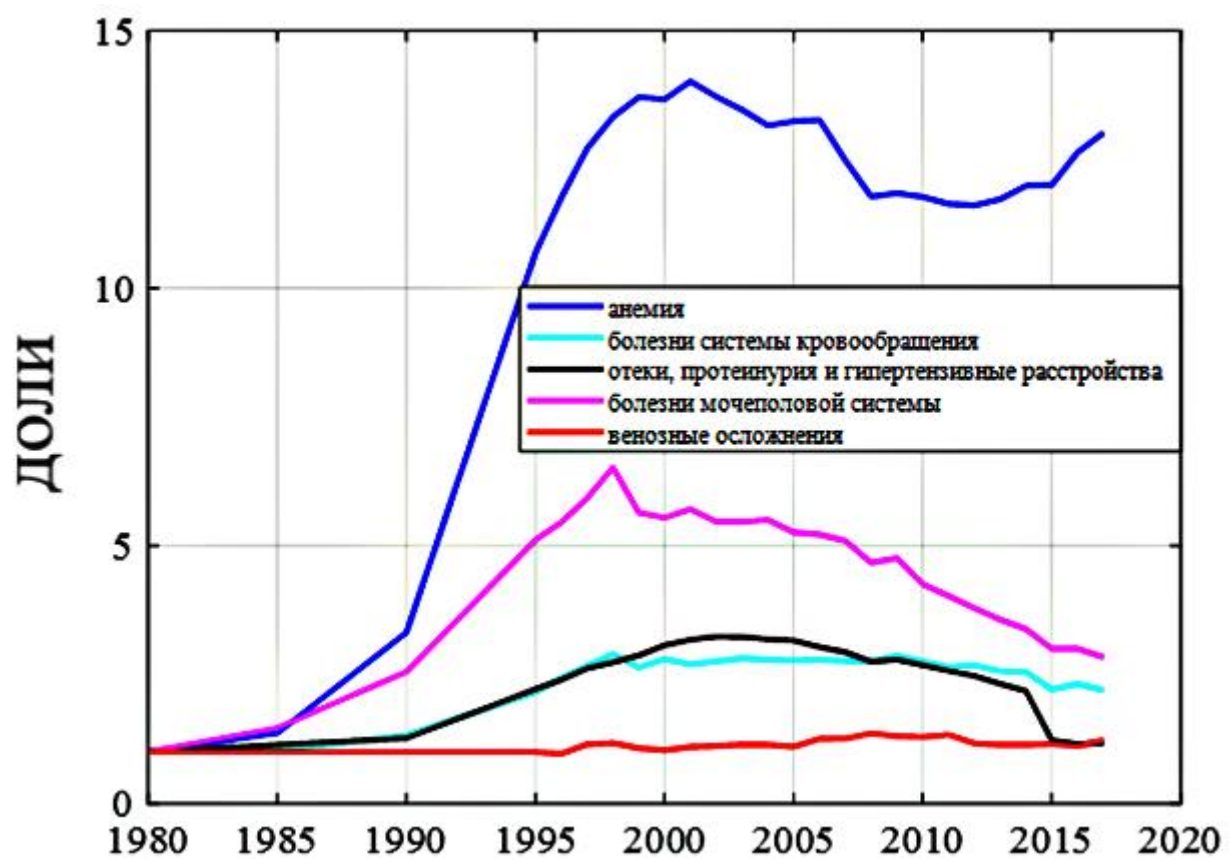


Рис.2 Заболевания, осложнившие роды

2. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В РОССИИ В 2009 - 2019 ГГ.

В следующей таблице приведены данные за 2009 и 2019 годы о численности контингента больных на 100 000 населения по категориям: все злокачественные новообразования, молочная железа, тело матки, шейка матки, яичники. На рисунке 3 отображена распространенность злокачественных новообразований в России в 2009-2019 гг. Из графика видно, что общая заболеваемость выросла в 1.4 раза, а среди рассмотренных ЗНО органов женской репродуктивной системы наибольшее число больных и наибольший рост заболеваемости по сравнению с 2009 годом по локализациям у женщин приходится на молочную железу – 18.3% от числа всех злокачественных новообразований, рост составляет 4.3% в год. На рисунке 4 изображена гистограмма, говорящая о числе лиц, стоящих на учете на 100 000 населения в 2019 г (по оси у отображено число лиц). Исходя из приведенных ниже данных наибольшее число больных по локализациям у женщин приходится на молочную железу – почти 20 % от числа всех злокачественных новообразований. В общей же сумме из числа всех заболеваний на органы женской репродуктивной системы приходится 30.2 %.

Табл. 1 Распространенность злокачественных новообразований в России в 2009 и 2019 гг.

Локализация, нозологическая форма	Годы	
	2009	2019
Все ЗНО	1897,0	2675,4
Молочная железа	341,5	489,6
Тело матки	133,7	187,3
Шейка матки	111,6	126,8
Яичники	60,8	78,7

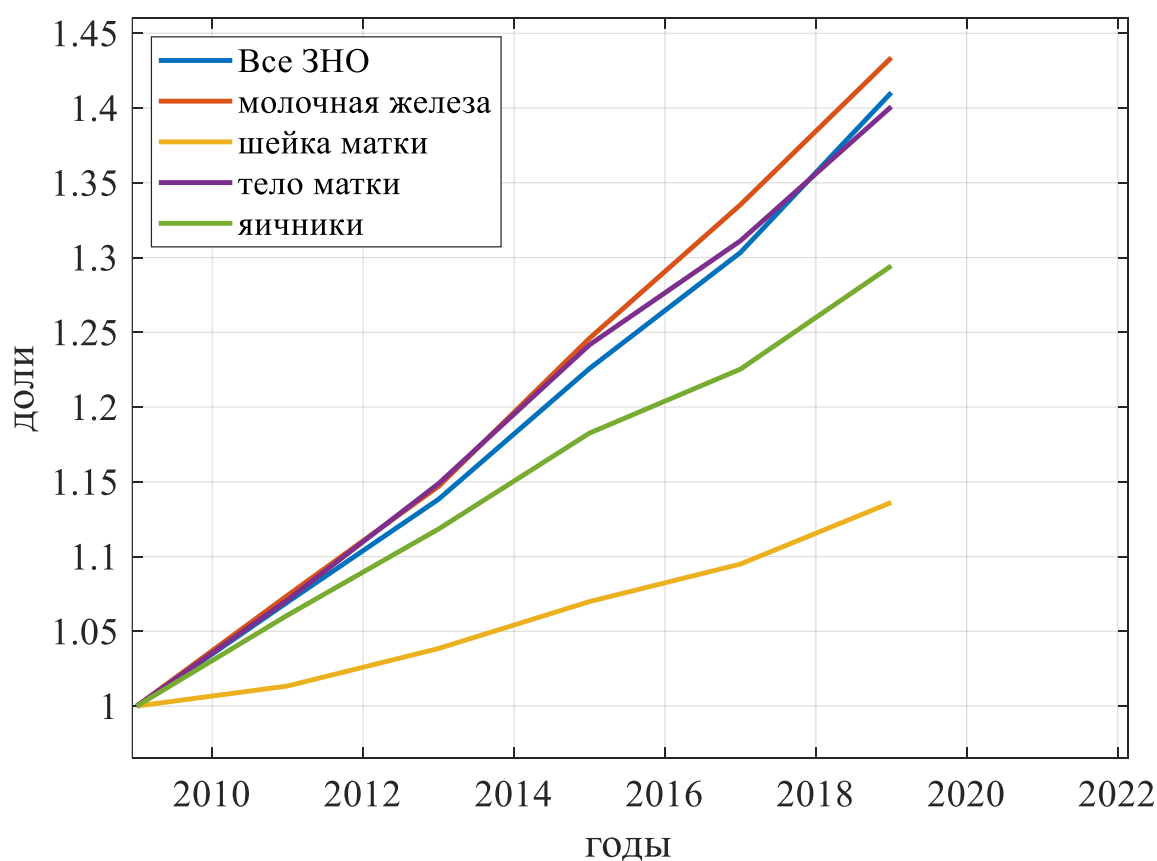


Рис.3 Злокачественные новообразования в России в 2009 - 2019 гг.

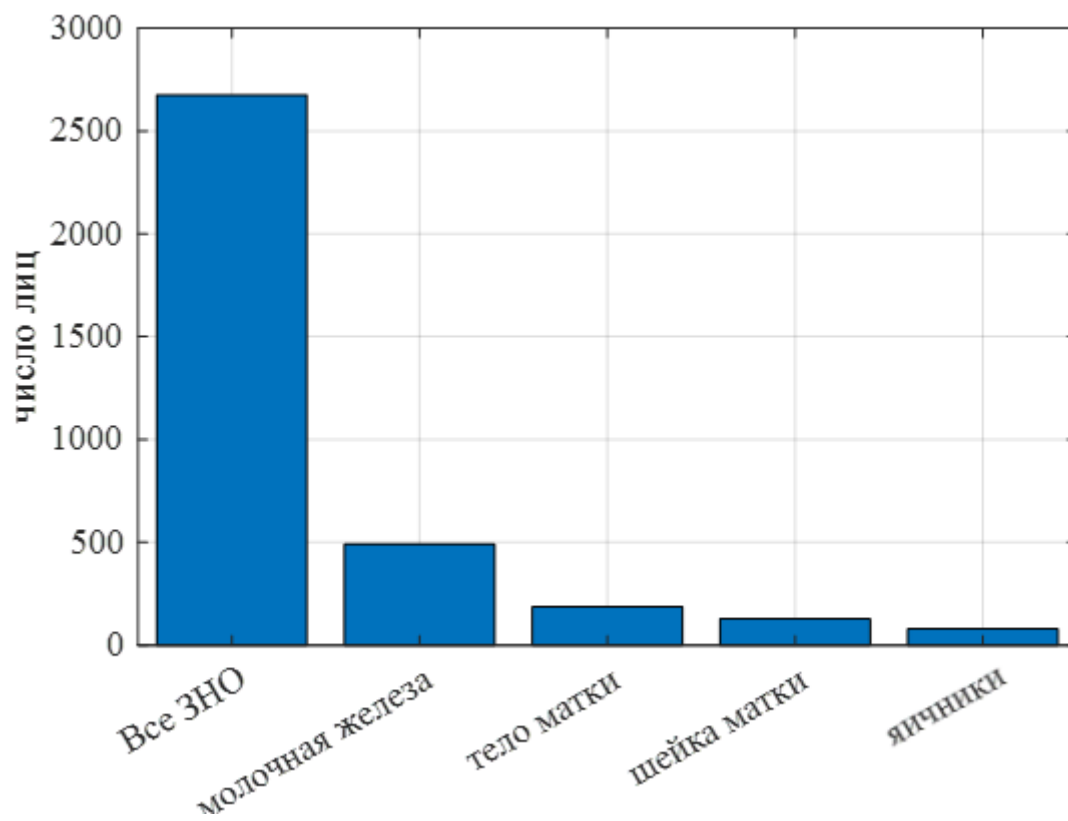


Рис.4 Все ЗНО и ЗНО органов женской репродуктивной системы.

3. УДЕЛЬНЫЙ ВЕС ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ, ВЫЯВЛЕННЫХ В I-II, III И IV СТАДИЯХ, ИЗ ЧИСЛА ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В РОССИИ В 2009 - 2019 ГГ.

Таблица 2 и рисунок 5 включают в себя информацию об удельном весе злокачественных новообразований, выявленных в выявленных в I-II стадии, из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2009 - 2019 гг. Из графика и таблицы видно, что в 2019 году по сравнению с 2009 годом процент обнаружения онкологического заболевания в I-II стадии увеличился в 1,22 раза для общего показателя. Также заметим, что данное значение заметно увеличилось для злокачественных новообразований яичника, этот показатель вырос на 15 %.

Табл. 2 Удельный вес злокачественных новообразований, выявленных в I-II стадии, из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2009 и 2019 гг.

Локализация, нозологическая форма	2009	2019
Все ЗНО	46,7	57,4
Молочная железа	63,0	71,8
Тело матки	77,7	84,6
Шейка матки	59,7	66,6
Яичники	34,4	40,4

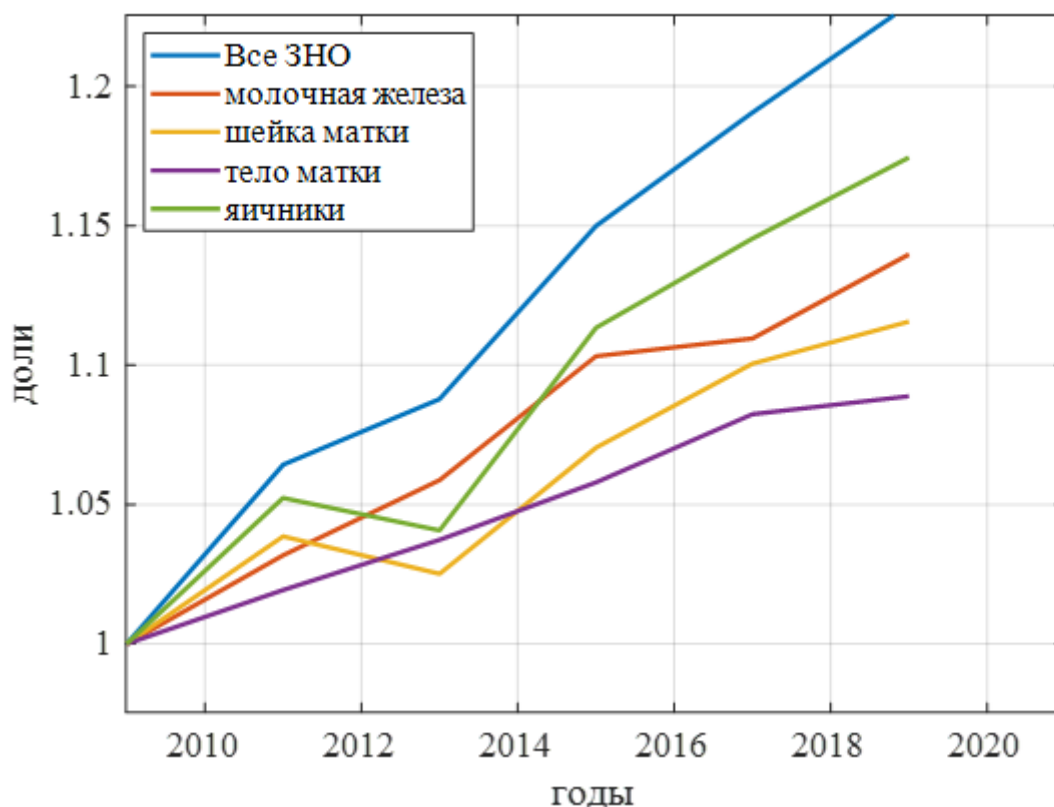


Рис.5 Удельный вес злокачественных новообразований, выявленных в I-II стадии, из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2009 - 2019 гг.

Таблица 3 и рисунок 6 содержат данные об удельном весе злокачественных новообразований, выявленных в выявленных в III стадии, из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2009 - 2019 гг. Из графика видно, что в 2019 году по сравнению с 2009 годом процент обнаружения онкологического заболевания в III стадии уменьшился для всех показателей, в частности в 1.3 раза для общего показателя и на 30% для тела матки.

Табл. 3 Удельный вес злокачественных новообразований, выявленных в III стадии, из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2009 и 2019 гг.

Локализация, нозологическая форма	2009	2019
Все ЗНО новообразования	23,2	17,6
Молочная железа	26,1	20,2
Тело матки	12,4	8,6
Шейка матки	28,3	22,9
Яичники	40,5	34,8

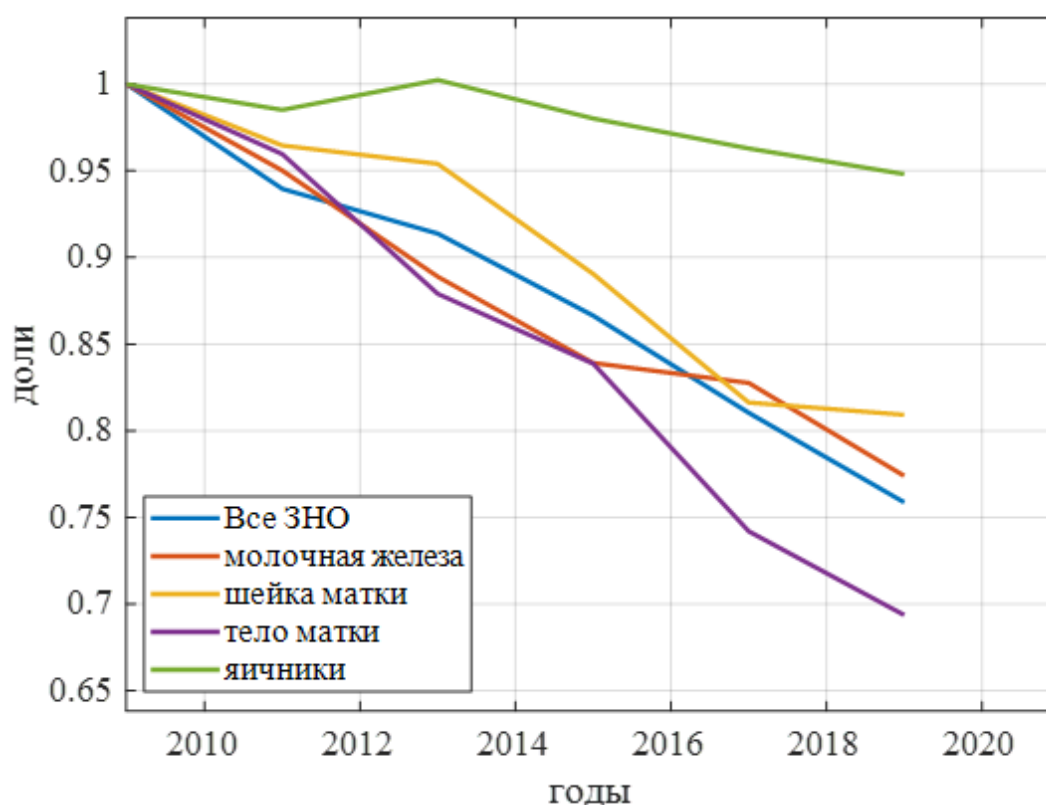


Рис.6 Удельный вес злокачественных новообразований, выявленных в III стадии, из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2009 - 2019 гг.

Таблица 4 и рисунок 7 содержат данные об удельном весе злокачественных новообразований, выявленных в выявленных в IV стадии, из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2009 - 2019 гг. График показывает, что в 2019 году по сравнению с 2009 годом процент обнаружения онкологического заболевания в IV стадии уменьшился для всех показателей, в частности в 1.1 раза для общего показателя и почти на 25% для молочной железы. Все это может говорить о совершенствовании методах диагностики больных и улучшении профилактической работы с населением. Но тем не менее, большое количество больных все еще обращается за медицинской помощью на III и IV стадиях, что говорит о несовершенстве агитационной работы с населением.

Табл. 4 Удельный вес злокачественных новообразований, выявленных в запущенной стадии (IV стадия), из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2009 и 2019 гг.

Локализация, нозологическая форма	2009	2019
Все злокач. новообразования	22,5	19,8
Молочная железа	10,0	7,5
Тело матки	6,4	5,8
Шейка матки	9,6	9,2
Яичники	22,3	20

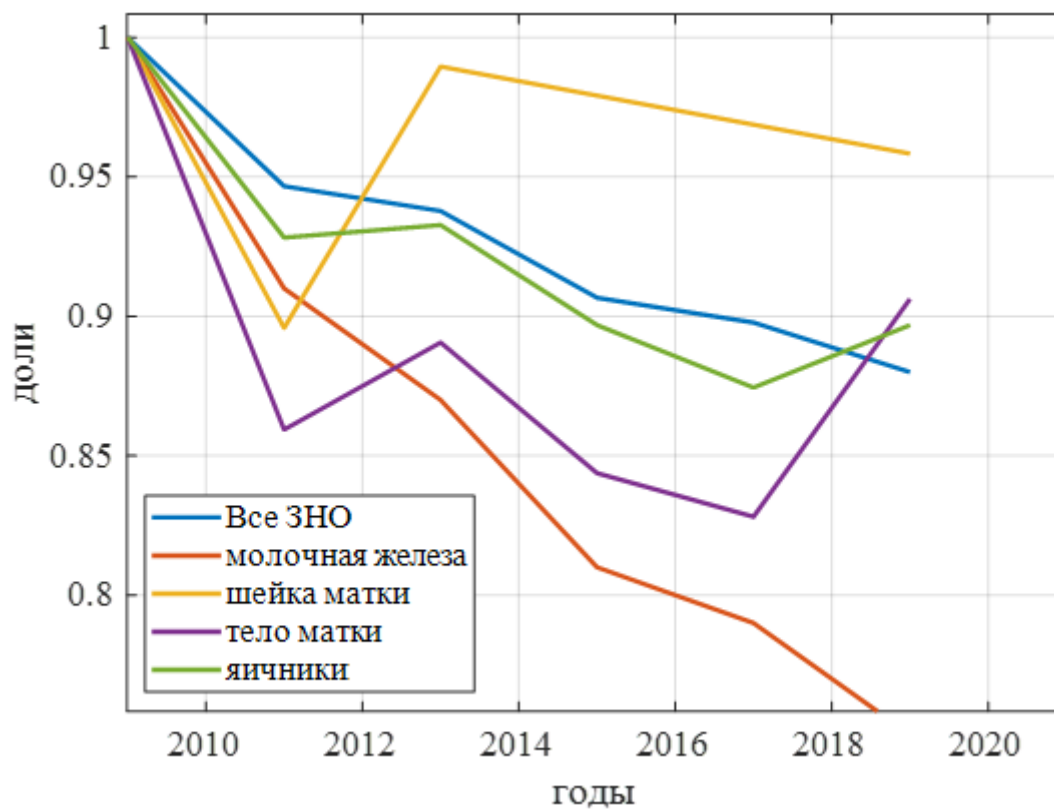


Рис.7 Удельный вес злокачественных новообразований, выявленных в запущенной стадии (IV стадия), из числа впервые выявленных злокачественных новообразований в России в 2009 - 2019 гг.

4. ЛЕТАЛЬНОСТЬ БОЛЬНЫХ В ТЕЧЕНИЕ ГОДА С МОМЕНТА УСТАНОВЛЕНИЯ ДИАГНОЗА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО НОВООБРАЗОВАНИЯ В РОССИИ В 2009-2019 ГГ.

Рассмотрим таблицу 5 и рисунки 8, 9 и 10, отображающие летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования и долю больных, состоявших на учете в онкологических учреждениях России 5 лет и более с момента установления диагноза злокачественного новообразования. Из графиков на рисунке 8 можно сделать вывод, что летальность пациентов уменьшилась для всех рассмотренных заболеваний. В общем случае показатель упал на 30%, для злокачественных новообразований молочной железы это число составило 72%. На рисунке 9 изображена гистограмма, отображающая летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования на момент 2019 года. График показывает, что более 20% онкологических больных живут менее года с момента обнаружения заболевания, для органов женской репродуктивной системы наиболее тревожащей летальности достигают злокачественные новообразования яичников – также почти 20%. На полученном рисунке 10 отображено, что с момента установления диагноза более 40% больных живут менее 5 лет.

Табл. 5 Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) в России в 2009 и 2019 гг.

Локализация, нозологическая форма	2009	2019
Все ЗНО новообразования	29,2	21,7
Молочная железа	9,5	5,5
Тело матки	11,0	7,9
Шейка матки	18,1	13,5
Яичники	26,4	19,4

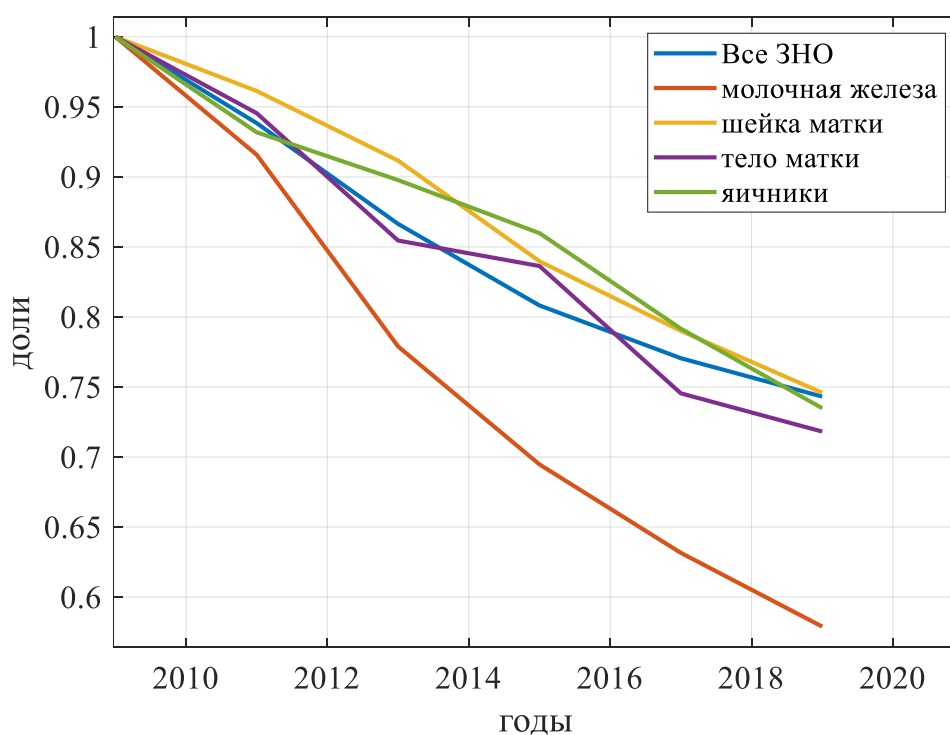


Рис.8 Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования (из числа больных, впервые взятых на учет в предыдущем году) в России в 2009 - 2019 гг.

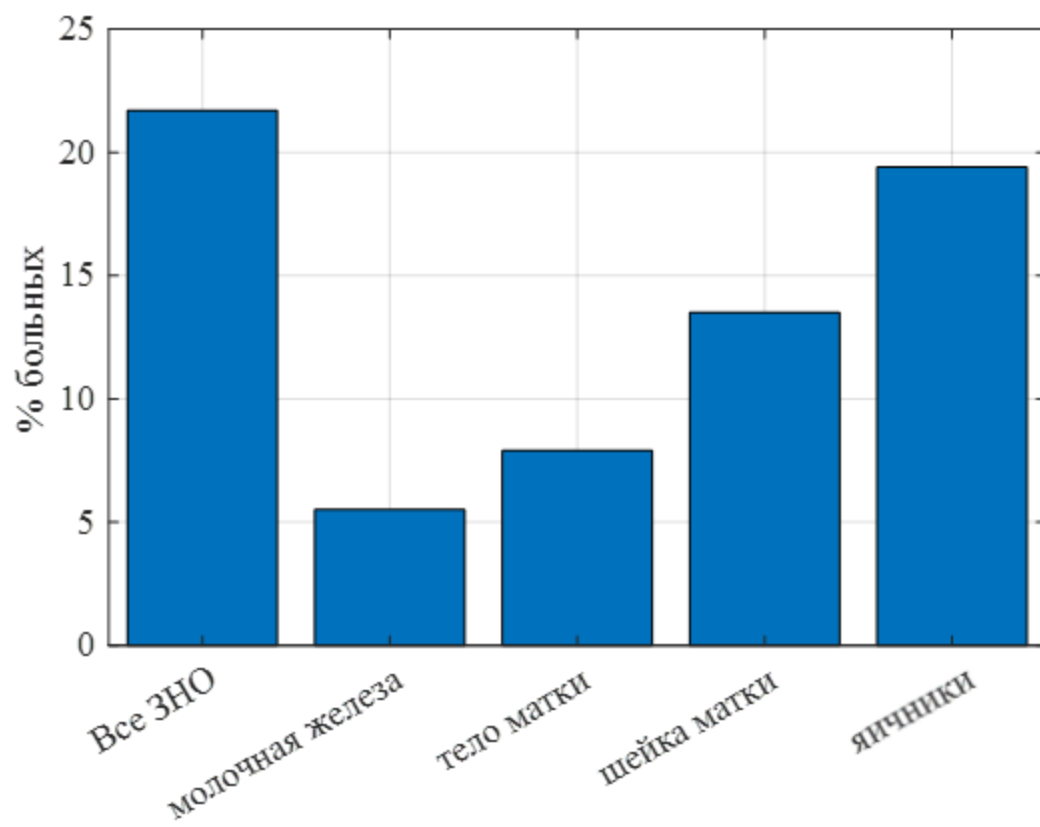


Рис.9 Летальность больных в течение года с момента установления диагноза злокачественного новообразования в России в 2019 г.

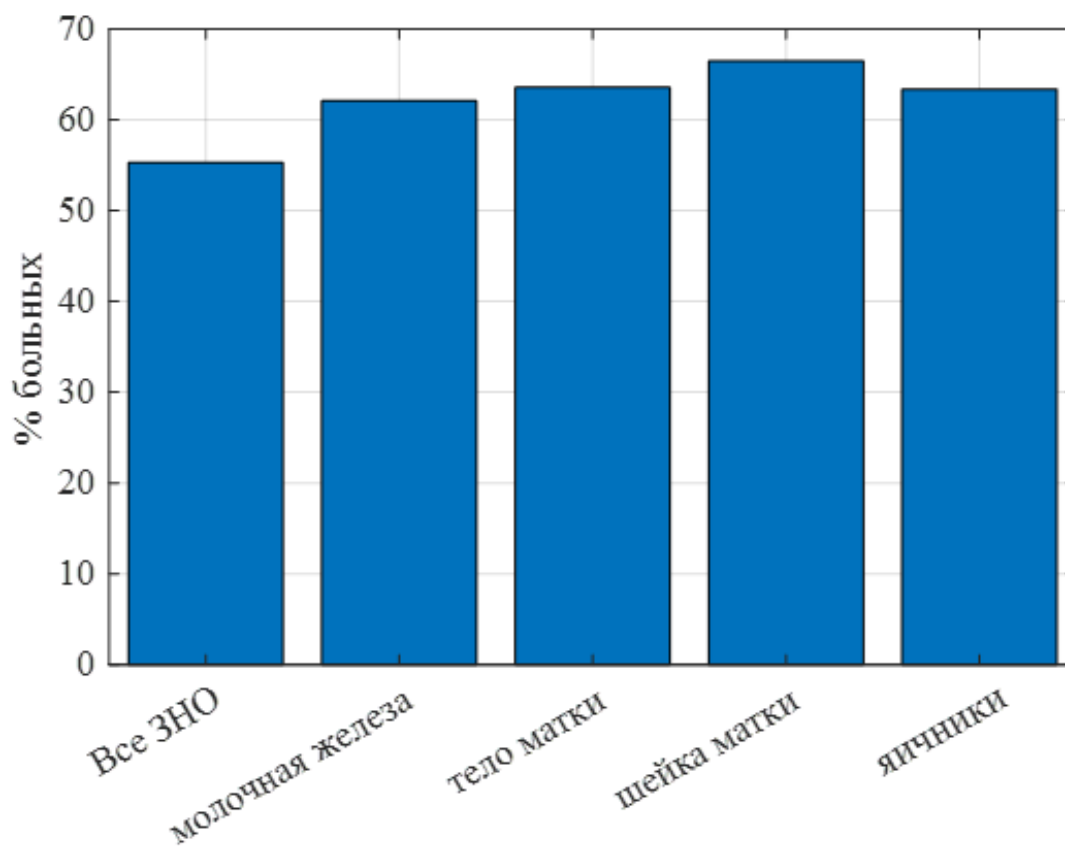


Рис.10 Доля больных, состоявших на учете в онкологических учреждениях России 5 лет и более с момента установления диагноза злокачественного новообразования, от числа состоявших на учете на конец отчетного года 2019 г.

5. СВЕДЕНИЯ О ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ (ЗНО), ВПЕРВЫЕ ЗАРЕГИСТРИРОВАННЫХ В 2019 Г., ПОДЛЕЖАВШИХ РАДИКАЛЬНОМУ ЛЕЧЕНИЮ

Ниже представлены таблица 6 и рисунок 11, с приведенными сведениями о лечении злокачественных новообразований, впервые зарегистрированных в 2019 г., подлежащих радикальному лечению. Полученные результаты показывают, что самыми наиболее используемыми методами лечения новообразований являются хирургический и комбинированный, но наряду с этим сейчас разрабатываются и новые методы – криогенный, иммунотерапия и виротерапия.

Табл. 6 Сведения о лечении злокачественных новообразований (зно), впервые зарегистрированных в 2019 г., подлежащих радикальному лечению.

Локализация опухоли	только хирургического	только лучевого, %	только лекарственного, %	комбинир. или компл. (кроме химиолучевого), %	химиолучевого, %
Злокачественные новообразования - всего	56,2	8,5	3,2	30,4	1,7
Молочная железа	33,6	0,0	0,0	66,3	0,0
Тело матки	58,4	1,2	0,0	40,3	0,1
Шейка матки	36,3	18,6	0,0	29,9	15,2
Яичники	37,4	0,0	0,1	62,5	0,0

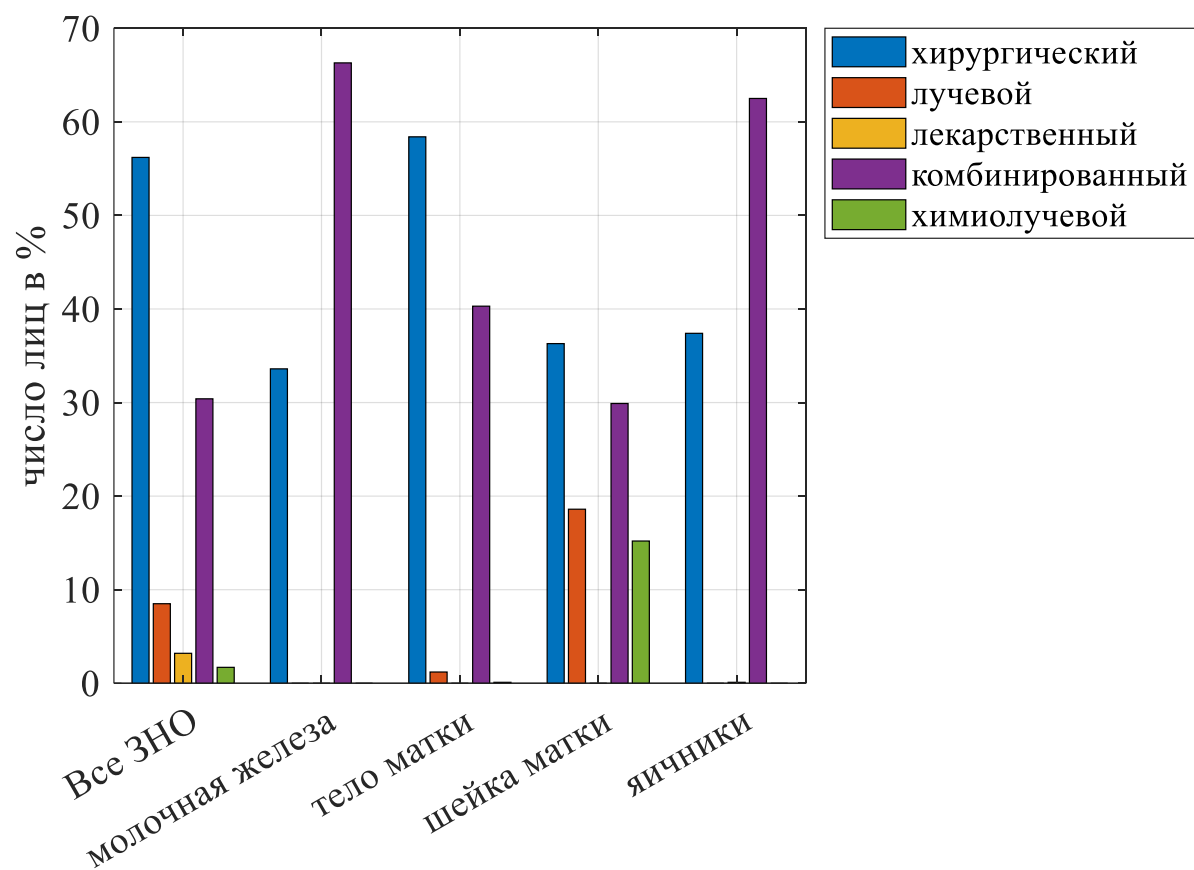


Рис.11 Сведения о лечении злокачественных новообразований (ЗНО), впервые зарегистрированных в 2019 г., подлежавших радикальному лечению.

6. ОСНАЩЕННОСТЬ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ В 2008 И 2018 ГГ.

Таблица 7 и рисунок 12 включают в себя данные об организации онкологической помощи населению страны в 2008 и 2018 годах. Посмотрев на таблицу 7 и график на рисунок 10, можно сделать вывод, что число кабинетов компьютерной томографии выросло чуть больше чем в 2 раза, число онкологических кабинетов возросло на 11% и число маммографических кабинетов выросло на 38%, при том, что число всех остальных специализированных кабинетов уменьшилось, например, количество кабинетов радиоизотропной диагностики и цитологических лабораторий сократилось почти на 40%.

Табл. 7 Оснащенность онкологических учреждений в 2008 и 2018 гг.

Диспансеры, отделения, лаборатории	2008	2018	Рост-убыль
диспансеры	102	93	0.9
Онкологические	2125	2370	1.12
Рентгенологические	6737	5167	0.77
Компьютерной томографии	533	1122	2.10
Радиологические, лучевой терапии	219	161	0.73
Радиоизотопной диагностики	181	113	0.62
Цитологические лаборатории	279	178	0.64
Патологоанатомические	1676	1416	0.85
Эндоскопические	4442	3623	0.82
Ультразвуковой диагностики	6098	4800	0.79
Маммографические	1094	1511	1.38

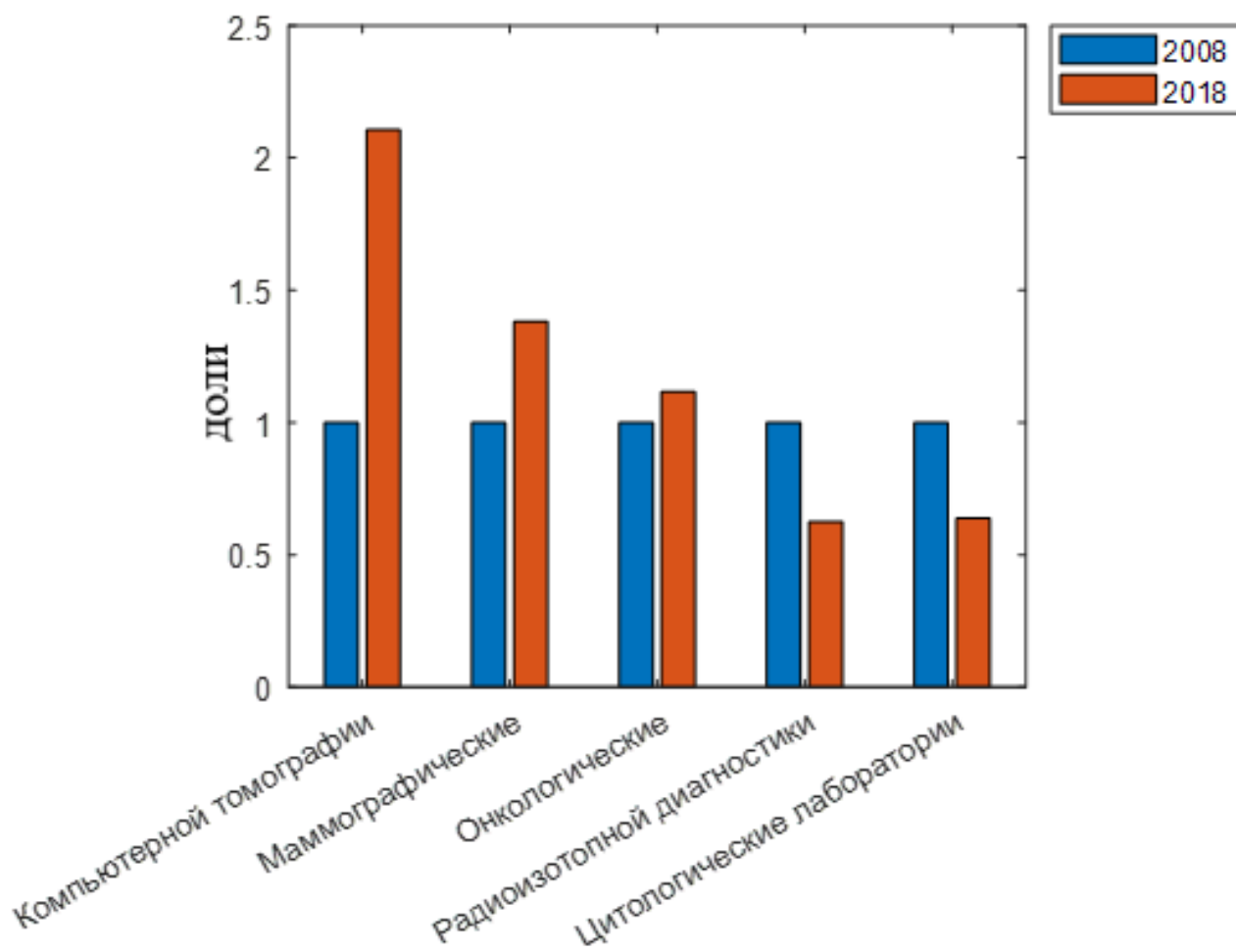


Рис.12 Оснащенность онкологических учреждений в 2008 и 2018 гг.

7. МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ

В разработанной модели вводится три типа клеток: Т – делящиеся клетки; Е – клетки иммунной системы, уничтожающие делящиеся клетки (эффекторные клетки); I – клетки иммунной системы, стимулирующие активность эффекторных клеток. Взаимодействие этих клеток происходит в «безразмерном» функциональном пространстве единичного размера K_T . Полное заполнение этого пространства делящимися клетками соответствует максимальному размеру «опухоли».

Механика роста клеток новообразований объясняется следующим образом. Клетки разных организмов сходны по своему строению и функциям, и размножение клеток происходит путем деления исходной клетки. Нормально функционирующая клетка может делиться несколько раз. Но в ней заложена запрограммированная клеточная гибель – апоптоз – энергетически зависимый и генетически контролируемый процесс, освобождающий организм от ненужных клеток. В этом процессе место погибших клеток занимают новые клетки. Погибшие клетки не выделяют в окружающее пространство свое содержимое и не формируют зону воспаления, исчезают бесследно и быстро. Окружающие клетки при этом смыкаются, так что структура ткани не изменяется. При снижении апоптоза происходит накопление клеток, а при увеличении наблюдается уменьшение количества клеток в ткани. При этом саморегулируемый рост популяции клеток может быть описан логистическим уравнением. Клетки злокачественных опухолей, то есть делящиеся клетки, не погибают естественным образом, так как нарушен контроль апоптоза, оставаясь незрелыми и быстро делящимися, не дифференцируются, оставаясь «бессмертными». Опухоль растет автономно, не нуждаясь в ростовых стимулах, полностью или частично вырабатывает свои собственные ростовые факторы, а также выводит из своей ткани вещества, ингибирующие митоз. Рост опухоли происходит в некотором функциональном пространстве организма. Если опухоль заполняет все это пространство, то дальнейший ее рост может

сопровождаться либо инвазией в окружающие ткани, либо метастазированием в соседние органы. Именно поэтому для описания динамики размножения делящихся клеток в ограниченном функциональном пространстве можно использовать логистическое уравнение. Иммунная система объединяет ткани и органы, в которых происходит образование, взаимодействие и рециркуляция иммуноцитов, распознающих генетически чужеродные субстанции и осуществляющие специфические защитные реакции. При формировании иммунного ответа поступивший антиген захватывается и перерабатывается макрофагом и далее передается Т-лимфоциту для последующего уничтожения. Стимулирование иммунного ответа осуществляется интерлейкинами.

Модель взаимодействия трех типов клеток представлена системой трех дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \mu T \left(1 - \frac{T}{K_T} \right) - \frac{\alpha ET}{g_1 + T} \\ \frac{dE}{dt} &= \beta T - \lambda_E E + \frac{\alpha_1 EI}{g_2 + I} \\ \frac{dI}{dt} &= -\lambda_I I + \frac{\alpha_2 ET}{g_3 + T} \end{aligned} \quad (1)$$

где μ – удельная скорость роста популяции делящихся клеток; K_T – объем функционального пространства делящихся клеток; β , λ_I , λ_E , g_1 , g_2 , g_3 – параметры, характеризующие скорости изменения $T(t)$, $E(t)$ и $I(t)$.

Слагаемое $\frac{\alpha ET}{g_1 + T}$ в первом уравнении системы уравнений – скорость уничтожения делящихся клеток эффекторными клетками. При $T \rightarrow \infty \frac{\alpha ET}{g_1 + T} \rightarrow \alpha E$. То есть при больших количествах делящихся клеток скорость уничтожения делящихся клеток эффекторными зависит только от числа эффекторных клеток. Во втором уравнении системы уравнений слагаемое βT – скорость генерации эффекторных клеток, вызванная появлением делящихся клеток; $\lambda_E E$ – скорость «распада» эффекторных клеток; $\frac{\alpha_1 EI}{g_2 + I}$ – скорость генерации эффекторных клеток, вызванная реакцией иммунной системы на появление делящихся клеток. В

третьем уравнении системы уравнений $\lambda_I I$ – скорость «распада» вещества I; $\frac{\alpha_2 E T}{g_3 + T}$ – скорость генерации вещества I, вызванная появлением делящихся клеток.

Также к системе уравнений добавляются начальные условия $T = \epsilon r s$, значительно меньшее K_T , при этом I и E тоже малые величины и возникают они только при наличии T.

1. Стационарная точка системы уравнений (1)

$$T = 0, E = 0, I = 0$$

будет неустойчивой, поскольку одно из собственных значений матрицы Якоби правой части уравнений (1)

$$\lambda_1 = \mu, \lambda_2 = -\lambda E, \lambda_3 = -\lambda I$$

в этой стационарной точке будет положительным. То есть возникшие в небольшом количестве делящиеся клетки иммунная система в рамках модели (1) уничтожить не сможет.

2. Остальные стационарные точки являются корнями системы уравнений

$$\begin{aligned} E - \frac{\mu}{\alpha} (g_1 + T) \left(1 - \frac{T}{K_T}\right) &= 0, \\ I - \frac{\alpha_2 T}{g_3 + T} \frac{\mu}{\alpha \lambda_I} (g_1 + T) \left(1 - \frac{T}{K_T}\right) &= 0, \\ \beta T + \left(\frac{\alpha_1 I}{g_2 + I} - \lambda_E\right) E &= 0, \end{aligned} \quad (2)$$

Как следует из первого и второго уравнений, в (2) физический смысл имеет решение, удовлетворяющее условиям $0 \leq T \leq K_T, 0 \leq I, 0 \leq E$.

Левая часть третьего уравнения в (2) с учетом первых двух рассматривается как функция аргумента T. При $T = 0$ эта функция принимает отрицательное значение, равное $-\lambda_E g_1 \frac{\mu}{\alpha}$, а при $T = K_T$ положительное значение, равное βK_T . Поэтому при некотором значении T из промежутка $[0; K_T]$ система

уравнений (2) будет иметь хотя бы одно положительное решение при любом наборе входящих в нее параметров.

При $\alpha_1 = 0$ система уравнений (1) приводится к виду:

$$\frac{dT}{dt} = \mu T \left(1 - \frac{T}{K_T}\right) - \frac{\alpha ET}{g_1 + T}, \quad (3)$$

$$\frac{dE}{dt} = \beta T - \lambda_E E$$

Стационарная точка $T = 0, E = 0$ системы уравнений (3) будет неустойчивой, поскольку из двух собственных значений $\lambda_1 = \mu, \lambda_2 = -\lambda_E$ матрицы Якоби правой части системы уравнений (3) одно будет положительным.

Во второй стационарной точке системы уравнений (3) T находится как положительный корень квадратного уравнения

$$T^2 - \left(1 - g_1 - \frac{\alpha\beta}{\lambda_E\mu}\right)T - g_1 = 0,$$

а стационарное значение E вычисляется по формуле $E = \frac{\beta}{\lambda_E} T$.

Собственные значения матрицы Якоби правой части системы уравнений (3) в этой стационарной точке имеют отрицательные вещественные части. Поэтому эта стационарная точка будет устойчивой.

Стационарное значение T при малых значениях «совмещенного» параметра $\frac{\alpha\beta}{\lambda_E\mu}$ близко к единице, а при больших значениях этого параметра – близко к нулю. То есть стационарные значения T можно уменьшить либо за счет уменьшения параметров μ или λ_E , либо за счет увеличения параметров α или β .

При $\alpha_1 > 0$ скорость возникновения эффекторных клеток увеличивается. Соответственно, уменьшится по сравнению с их отсутствием стационарное значение количества делящихся клеток.

8. МОДЕЛЬ ЛЕЧЕНИЯ

В полученную модель добавляем лекарство. В клинической практике лекарство при лечении действует непосредственно на раковые клетки. Лекарство подается периодически, через заданные интервалы времени.

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \mu T \left(1 - \frac{T}{K_T}\right) - \frac{\alpha ET}{g_1 + T} - \gamma Drug(t)T, \\ \frac{dE}{dt} &= \beta T - \lambda_E E + \frac{\alpha_1 EI}{g_2 + I}, \\ \frac{dI}{dt} &= -\lambda_I I + \frac{\alpha_2 ET}{g_3 + T},\end{aligned}\quad (4)$$

где $Drug(t)$ - это вводимая доза лекарства, а γ - это параметр, показывающий эффективность лекарства, $\gamma Drug(t)$ - скорость уничтожения раковых клеток препаратами.

При $\mu > \gamma Drug(t)$, количество делящихся клеток возрастает, а если $\mu < \gamma Drug(t)$, то количество делящихся клеток убывает. При большой дозе лекарств количество эффекторных клеток стремится к нулю, из чего исходит, что стационарная точка $T = 0$ – устойчива, при $\mu < \gamma Drug(t)$.

Из этого следует, что скорость лечения находится в зависимости от количества вводимого лекарства, то есть при увеличении лекарства скорость лечения увеличивается, в противном случае заболевание переходит в хроническую форму.

9. РЕЗУЛЬТАТЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ

Моделирование происходило с помощью пакета matlab, с использованием метода решения систем дифференциальных уравнений ode45.

Так как функция $I(t)$ не оказывает существенного влияния на стационарные значения, для оценки возможного распределения больных по стадиям заболевания достаточно учесть только взаимодействие делящихся клеток и клеток иммунной системы. То есть в дальнейшем принимается, что $\alpha_1 = 0$. В полученную систему уравнений входит 5 параметров. Конкретный набор этих параметров можно сопоставлять с биохимическими характеристиками конкретного «больного». Выбирая эти характеристики случайным образом из заданного диапазона для N «больных», можно построить распределение «больных» по стадиям заболевания. Четыре стадии «заболевания» в модели вводятся исходя из значений функции $T(t)$, попадающих в диапазоны: $0 \leq T(t) < 0.25$ – стадия I; $0.25 \leq T(t) < 0.50$ – стадия II; $0.50 \leq T(t) < 0.75$ – стадия III; $0.75 \leq T(t)$ – стадия IV. Распределение 3000 условных больных по стадиям заболевания (как результат решения задачи Коши для системы уравнений) в разные моменты времени отражено на рисунке 13. Параметры выбирались случайным образом из диапазонов: $\alpha \in [0,001; 0,002]$, $\beta \in [0,001; 0,002]$, $g_1 \in [0,5; 1]$, $\lambda E \in [0,004; 0,010]$, $\mu \in [0,004; 0,008]$.

На рисунке 13 изображено распределение 3000 больных по стадиям заболевания. Из графика видно, что большинство пациентов через 1200 дней, то есть 3.2 года, находятся в четвертой стадии заболевания. Исходя из того, что четвертая стадия трудно излечима, время дожития большинства больных составляет 300 дней.

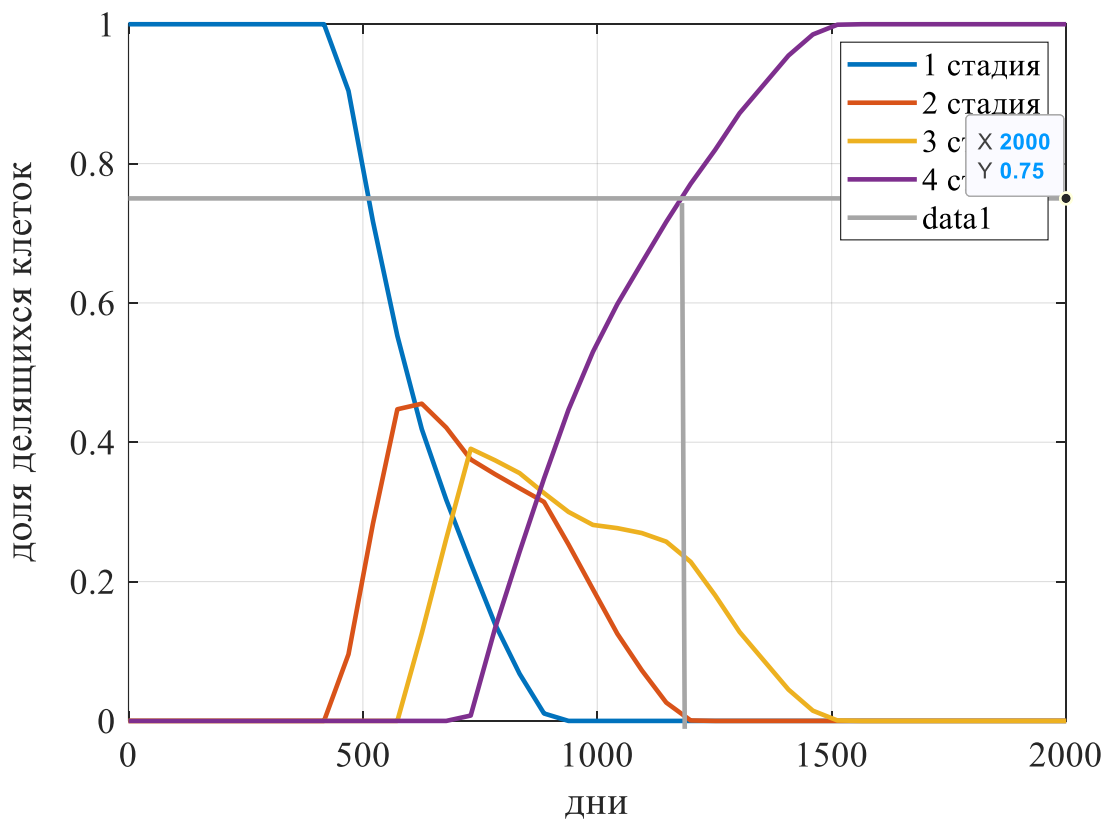


Рис.13 Распределение 3000 больных по стадиям заболевания.

На рисунке 14 показан рост делящихся клеток в зависимости от времени. Горизонтальными линиями выделены моменты наступления следующей стадии заболевания, вертикальными линиями отделены контрольные точки. Как следует из результатов расчетов, контрольными точками начала следующей стадии являются 500, 700 и 850 дней. То есть, через 1.3 года начнется вторая стадия, через 1.9 лет начнется третья стадия и через 2.3 года начнется четвертая стадия. Данные такого рода могут существенно облегчить работу врачей при выборе курса лечения. Эти результаты согласуются с данными клинической практики.

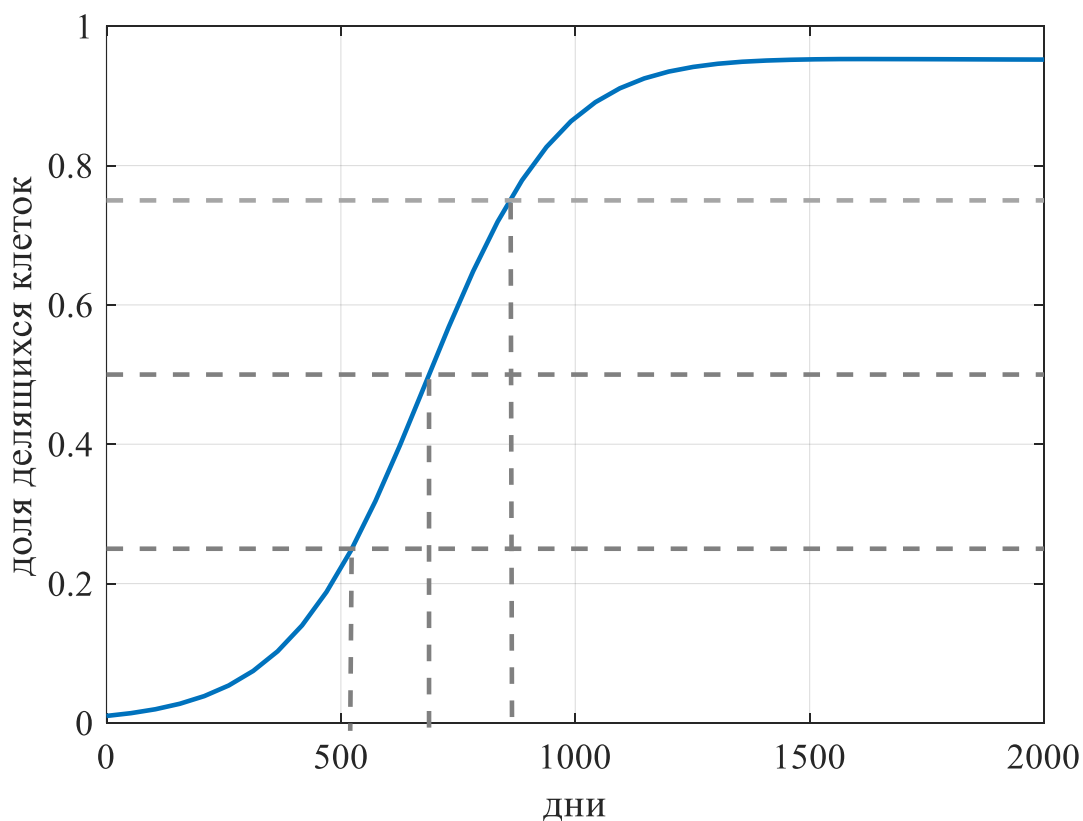


Рис.14 Рост делящихся клеток в зависимости от времени.

На рисунке 15 показан рост делящихся клеток в зависимости от времени при добавлении лекарства. Моделирование проведено таким образом, что в определенный момент рост клеток прерывается благодаря началу лечения. На рисунке 15 график слева отображает рост клеток до начала лечения, множество графиков справа отображают рост клеток после начала лечения, каждый график построен с использованием разной дозы лекарства. Из полученных результатов можно заключить, что при недостаточной дозе лекарства наступает хроническая форма заболевания.

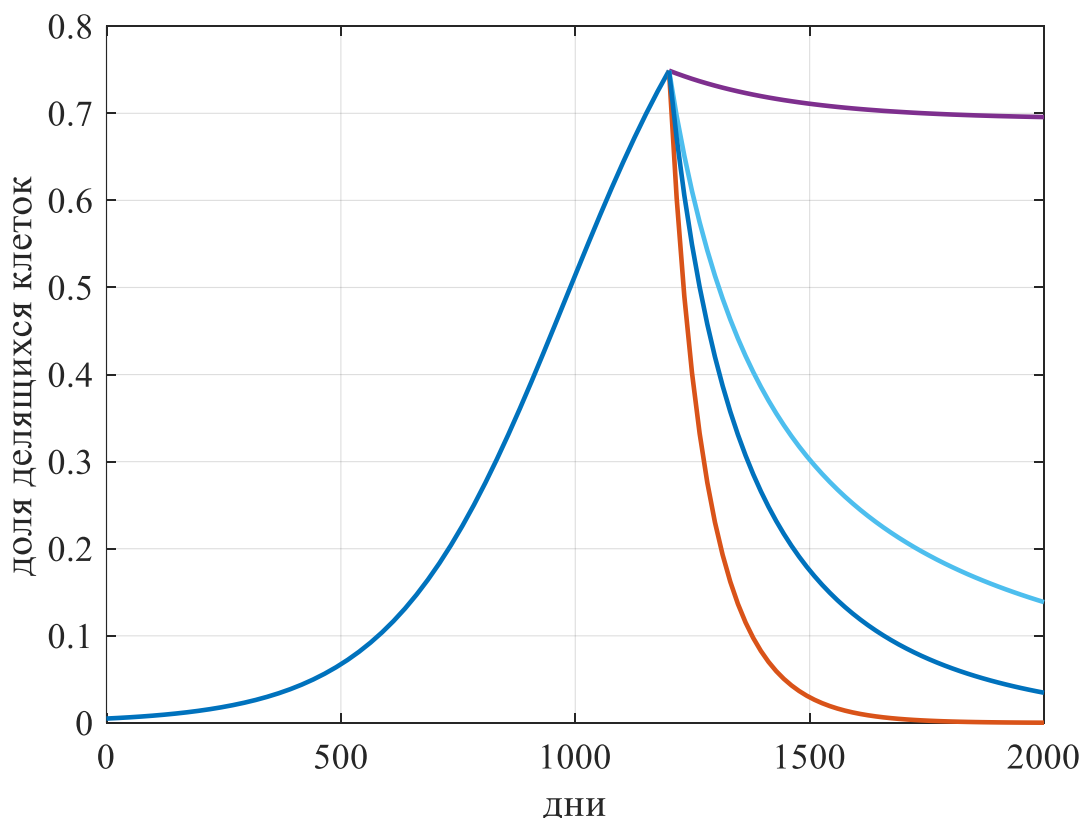


Рис.15 Рост делящихся клеток в зависимости от времени при добавлении лекарства.

На рисунке 16 отображено распределение больных по времени лечения. Все параметры выбирались, как и в стадиях, случайным образом. Количество препарата так же, как и в предыдущем случае, выбиралось случайно, но при этом выполняются условия $\mu < \gamma Drug < 2\mu$ при выбранном значении μ . Это гарантированное условие ликвидации опухоли при постоянном введении лекарства. Лечение начинается на IV стадии.

Вертикальной пунктирной линией отмечена минимальная продолжительность лечения. Лечение считается законченным, если выполняется условие $T < 0.02K_T$. Такое количество клеток было принято за диагностически неопределимое. В результате вычислений получили среднее время лечения равное 3.7 года. На рисунке 16 можно заметить, что наибольшее количество пациентов проходит курс лечения в период от 2.4 лет до 3.7 лет.

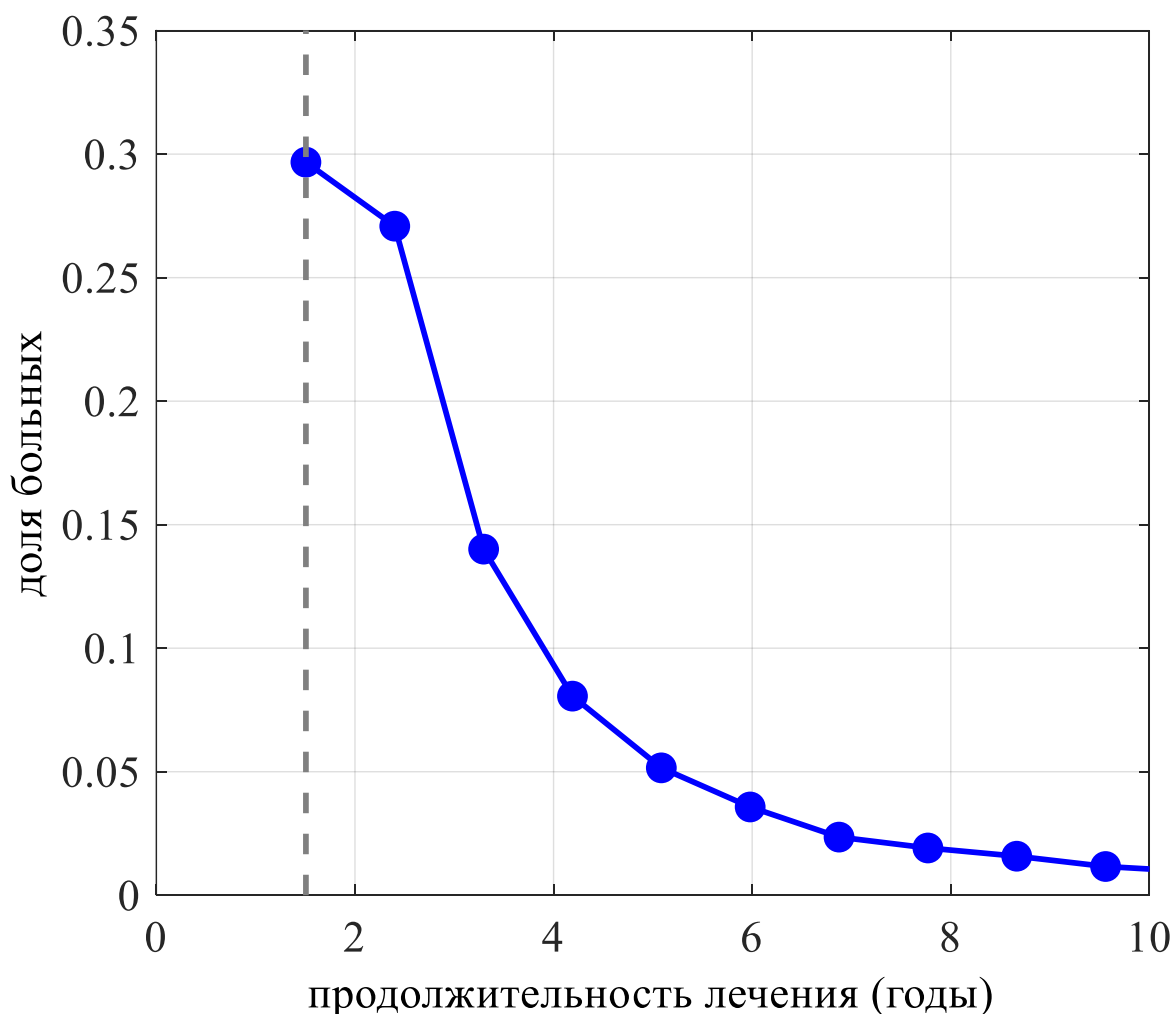


Рис.16 Распределение больных по времени лечения.

Расход лекарств подсчитывается по формуле $R = Drug T_h$, где T_h - продолжительность лечения.

На рисунке 17 приведено двумерное распределение «продолжительность лечения – относительный расход препарата». За единицу измерения принято максимальное значение расхода препарата. Рассмотрим возможный расход препарата при продолжительности лечения менее пяти лет. Из графика видно, что в таком случае $R < 0.4$, при этом большая часть пациентов использует меньший расход препарата, из чего следует, что подавляющая часть больных не может себе позволить дорогостоящее лечение в силу финансовых трудностей.

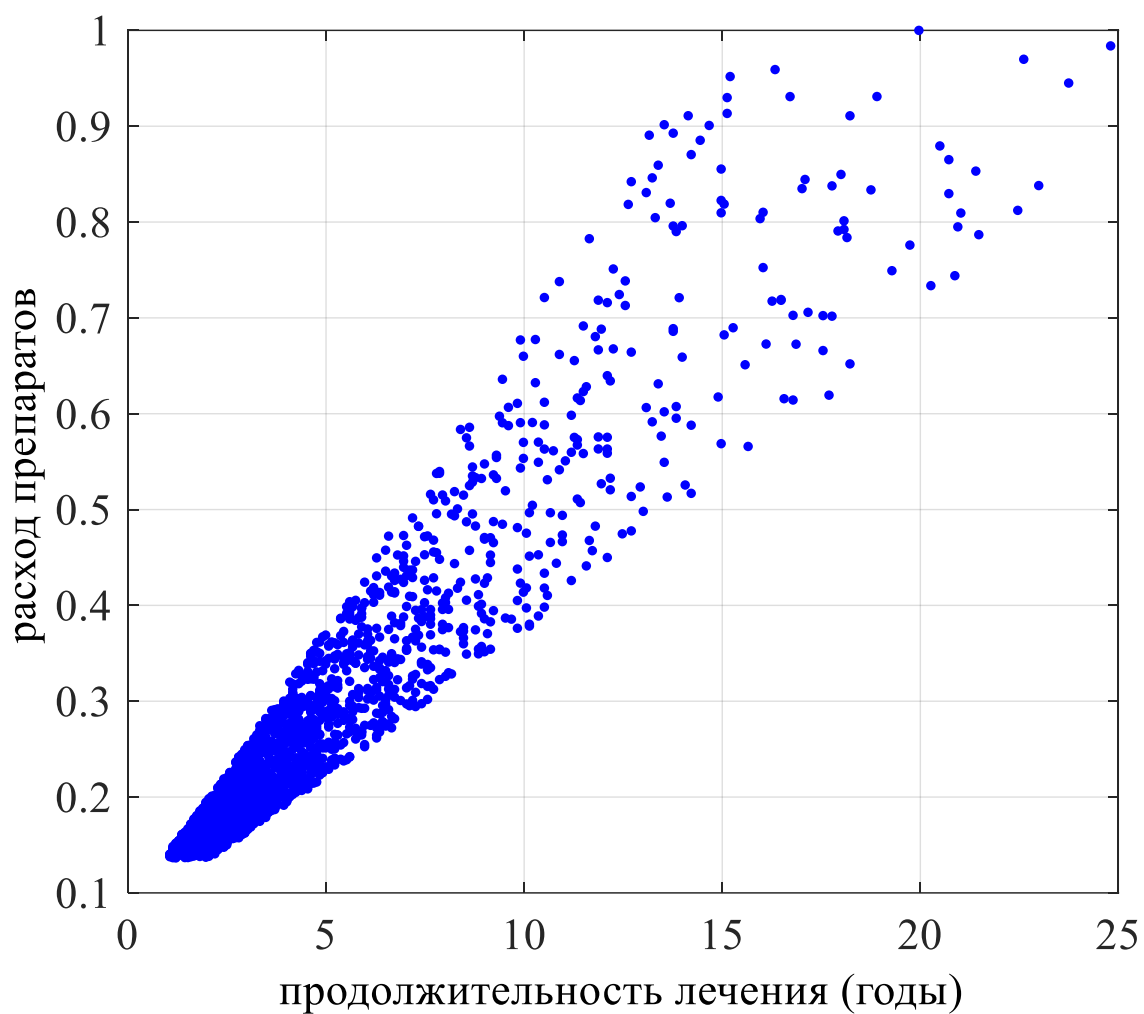


Рис.17 Двумерное распределение «продолжительность лечения – относительный расход препарата».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Всего на учете в онкологических учреждениях состоит 2.4% от всего населения Российской Федерации.
2. Число больных к 2030 году может вырасти до 4%.
3. Из числа тех, кого в первый раз поставили на учет, 20% живет меньше года.
4. Из лиц, впервые обратившихся за помощью, 25% находятся на 4 (запущенной) стадии заболевания.
5. Когорта онкологических больных увеличивается на 4% в год.
6. Рост числа онкологических кабинетов значительно отстает от роста числа больных.
7. Во всех других странах Европы онкологическая ситуация почти не отличается от обстановки в нашей стране. [2]
8. Большинство пациентов через 1200 дней, то есть 3.2 года, находятся в четвертой стадии заболевания. Исходя из того, что четвертая стадия трудно излечима, время дожития большинства больных составляет 300 дней.
9. Разработанные математические модели позволяют определить контрольные точки принятия решений специалистами на стадии лечения.
10. Разработанные математические модели позволяют помочь специалистам разработать рациональную программу лечения.
11. Среднее время лечения составляет 3.7 года.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под редакцией А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. - Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020, 239 с. с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
2. Aksel, E.M. Statistics of malignant neoplasms of female reproductive organs / E.M. Aksel, N.N. Vinogradova // Gynecologic Oncology. – 2018. – № 3(27). – P. 64–78.
3. Mathematical Modeling, Analysis, and Simulation of Tumor Dynamics with Drug Interventions. / Pranav Unni, Padmanabhan Seshaiyer // Computational and Mathematical Methods in Medicine. – 2019. - Volume 2019. - Article ID 4079298. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.hindawi.com/journals/cmmm/2019/4079298/>
4. Математическое моделирование онкологического заболевания / А.Б. Гончарова, Е.П. Колпак, М.М. Расулова, А.А. Шмелева - ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург // Перспективы науки. – 2020. - № 12(135). – P. 20 – 24.
5. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии): Руководство для врачей / М.В. Мерабишвили. – СПб. – 2015. – Ч. I. – 223 с.
6. Chu, E. Physicians cancer chemotherapy drug manual / E. Chu, V.T. DeVita. – Boston : Jones and Bartlett publishers, 2007. – 455 p
7. Колпак, Е.П. Вычисления в Matlab : учеб. пособие / Е.П. Колпак. – Казань : Бук, 2016. – 184 с.