

Математическая модель химеотерапии опухоли с периодической функцией введения лекарств

Медведев Д.В., Петрова А.Г.

Алтайский государственный университет, г. Барнаул
daniel_medvedev01@mail.ru, annapetrova07@mail.ru

Аннотация

В работе рассматривается модель химиотерапии твердой опухоли, растущей по логистическому закону с периодической функцией введения лекарства. Получены аналитические выражения для концентрации количества клеток и количества лекарства. Проведено сравнение с той же моделью где функция введения лекарства постоянна. Показано что при одинаковых значениях параметров периодическая модель не всегда дает полное уничтожение клеток опухоли.

Ключевые слова: Динамическая модель, логистический закон, химиотерапия, периодическое управление, терапевтическое воздействие

1. Постановка задачи

К настоящему времени предложены многочисленные математические модели развития болезней и их лечения, основанные на динамических системах обыкновенных дифференциальных уравнений. Как правило, коэффициенты в этих моделях постоянны. Однако, в ряде случаев периодический характер коэффициентов и функций более адекватно отражает реальную динамику. Именно так обстоят дела в химиотерапии твердых опухолей. Цикл химиотерапии – введение фиксированной дозы препарата с установленными интервалами. Цикличность введения обусловлена также и клеточными циклами. Например, внутривенное капельное введение 800 мг гемцитабина в физиологическом растворе в течение одного часа каждые 7 дней. Курс химиотерапии – совокупность нескольких циклов, проводимых через определенные промежутки. Как правило, курс состоит из 4-8 циклов, а каждый новый цикл делают через 21 день. Линия химиотерапии – наиболее эффективный курс лечения для конкретного типа рака. Если терапия не приносит результата или опухоль прогрессирует, пациента переводят на новую схему с другими препаратами. Если химиотерапию назначают при наличии опухоли, то оценка ее эффективности проводится через 2-3 цикла. Если опухолевый процесс прогрессирует, схему лечения меняют. При уменьшении размера новообразования химиотерапию продолжают, но с каждым новым циклом ее эффективность поддерживающих снижается. При стабилизации опухолевого процесса проводят 2-3 цикла, после чего курс завершается. Следует отметить работу [1], которые объединяет рассмотрение динамических моделей с периодическим коэффициентами и известными функциями.

В настоящей работе рассматривается известная модель [2] процесса лекарственного воздействия на однородную твердую злокачественную опухоль. Пусть $m(t)$ – количество клеток опухоли в момент времени t . Тогда без учета внешних воздействий рост клеток опухоли описывается уравнением

$$\frac{dm}{dt} = am \left(1 - \frac{m}{Q}\right)$$

с положительными константами a и Q . Характер взаимодействия клеток опухоли и химиотерапевтического средства описывается соотношениями, аналогичными принятым в популяционных моделях хищник–жертва. Количество химиотерапевтического средства в опухоли, способного убивать клетки опухоли регулируется с помощью управляющей функции $h(t)$. В качестве функции терапии, описывающих степень воздействия средства на клетки опухоли введем функцию $f(h)$. Пусть $u(t)$ – количество химиотерапевтического средства, вводимого в опухоль в единицу времени. Тогда динамическая система, описывающая процесс лекарственной терапии имеет вид:

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= am \left(1 - \frac{m}{Q}\right) - mf(h), \\ \frac{dh}{dt} &= -\alpha h + u(t).\end{aligned}\tag{1}$$

Здесь

- $m(t)$ – количество клеток опухоли в момент времени t ;
- $h(t)$ – концентрация химиотерапевтического препарата в опухоли;
- $u(t)$ – скорость введения препарата (доза в единицу времени);
- a – коэффициент роста опухолевых клеток;
- Q – параметр, характеризующий предельное количество клеток (ёмкость среды);
- α – коэффициент скорости выведения препарата из организма.

Аналогичные модели с постоянной функцией $u(t)$ хорошо изучены. Сформулируем основные результаты, полученные в [2].

2. Анализ системы в случае линейной и пороговой функций терапии

В качестве функций терапии рассмотрим два варианта монотонной функции $f(h)$, ($f'(h) > 0, h > 0$):

1) $f(h) = ch$. Такой вид взаимодействия характерен для моделей Лотки – Вольтерра.

2) $f(h) = \frac{ch}{1+h}$, где $c = \text{const} > 0$. Эта функция описывает взаимодействие по закону Михаэлиса – Ментен. При малых значениях $h(t)$ терапевтический эффект пропорционален количеству препарата, что соответствует взаимодействию, близкому к закону Лотки – Вольтерры. В пределе функция терапии стремится к постоянной величине $f(h) = c$.

Анализ динамики системы (1) для каждой из этих функций изучался в работе [3]. Приведем здесь основные результаты анализа точек покоя, для постоянной функции u .

Точки покоя (m^*, h^*) для рассматриваемой системы определяются единственным равенством, $h^* = \frac{u_0}{\alpha}$ и уравнением $a - mb - f(h^*) = 0$. Откуда если $\max_{0 < u < Q_0} f(h^*) < a$, то последнее уравнение имеет положительное решение $m^* = \frac{a-f(h^*)}{b}$, если же это равенство не выполняется, то можно подобрать такую u^* , $0 < u^* < Q_0$, что будет выполняться равенство: $f(h^*) = a$ и тогда $m^* = 0$. Рассмотрим Якобиан системы (1) для произвольной точки (m^*, h^*) . Он будет иметь следующий вид:

$$J(m, h) = \begin{pmatrix} a - 2m^*b - f(h^*) & -mf_h(h^*) \\ 0 & -\alpha \end{pmatrix}$$

и его собственные значения: $\lambda_1 = a - m^*b - f(h^*)$ и $\lambda_2 = -\alpha$. В случае $m^* > 0$ собственные значения имеют положительную вещественную часть, и точка (m^*, h^*) является устойчивым узлом. Если же $m^* = 0$, то якобиан имеет нулевое собственное значение $\lambda_1 = 0$. Тогда рассмотрев следующую функцию $V(m, h) = \alpha \ln m - f(h)$ и вычислив производную вдоль траектории системы, получаем что положение равновесия $(0, \frac{u_0}{\alpha})$ является предельной точкой системы.

3. Модель периодического режима

В предыдущем разделе описывалась динамика системы, имеющей в качестве функции $u(t)$ постоянное значение на всем периоде времени, что не отражает реального процесса лечения, где введение препарата осуществляется периодически. Для решения этой проблемы рассмотрим следующую периодическую функцию $u(t)$ с периодом T , которую определим следующим образом:

$$u(t) = \begin{cases} u_0 & : nT < t < nT + \tau \\ 0 & : nT + \tau < t < T + nT. \end{cases}$$

Такой выбор функции $u(t)$ можно интерпретировать как например введение лекарства с перерывами, что соответствует реальному курсу лечения. Отметим что подобный подход к учету периодичности процесса использовался в работах [4–6].

Сложность работы с такой функцией заключается в непостоянстве коэффициентов динамической системы. Однако можно построить явное решение для $h(t)$. В общем виде оно будет выглядеть следующим образом:

$$h(t) = e^{-\alpha t} \int_0^t e^{\alpha s} u(s) ds \quad (2)$$

откуда получаем следующее:

$$h(nT + \tau) = e^{-\alpha(nT+\tau)} u_0 \sum_{k=0}^n \int_{kT}^{(k+1)T} e^{\alpha s} ds = e^{-\alpha(\tau+nT)} \frac{u_0}{\alpha} (e^{\alpha\tau} - 1) \frac{e^{\alpha(n+1)T} - 1}{e^{\alpha T} - 1} \quad (3)$$

$$h(nT) = e^{-\alpha nT} \frac{u_0}{\alpha} \sum_{k=0}^{n-1} \int_{kT}^{(k+1)T} e^{\alpha s} ds = \frac{u_0}{\alpha} (1 - e^{-\alpha nT}) \frac{e^{\alpha T} - 1}{e^{\alpha T} - 1}. \quad (4)$$

Данные выражения позволяют нам установить характер долгосрочного поведения функции $h(t)$:

$$\lim_{n \rightarrow \infty} h(nT) = \frac{u_0}{\alpha} \frac{e^{\alpha T} - 1}{e^{\alpha T} - 1} = h_{min}$$

$$\lim_{n \rightarrow \infty} h(nT + \tau) = h_{min}(e^{\alpha(T-\tau)}) = h_{max}.$$

Ниже приведен график показывающий поведение функции $h(t)$ с введением лекарства в $\frac{1}{3}$ части периода.

Рассмотри теперь первое уравнение системы (1). Для него нетрудно получить решение на одном периоде, рассмотрев на каждом из них свою функцию $h(t)$. Для этого разделив его на m^2 и сделав замену переменных $z = \frac{1}{m}$ получим следующее уравнение,

$$\frac{dz}{dt} = z(a - f(h)) + \frac{a}{Q},$$

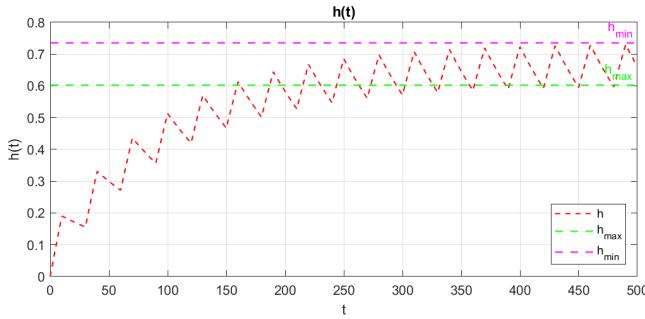


Рисунок 1. Периодический ввод лекарства

которое имеет следующее общее решение:

$$z = \left(\frac{a}{Q} \int_0^t e^I dt \right) e^{-I} + (z_0 e^{-I})$$

где $I = \int_0^t (a - f(h)) dt$. Откуда получаем следующее выражение для $m(t)$:

$$m(t) = \frac{e^I}{\frac{a}{Q} \int_0^t e^{I(s)} ds + \frac{1}{m_0} e^I}, \quad (5)$$

4. Сравнение режимов лечения

В данном разделе приведены результаты численных экспериментов, направленных на сравнение двух режимов лечения. Все параметры считаются безразмерными, а выбор их значения согласован с работой [2]. В качестве функции терапии рассмотрим $f(h) = \frac{ch}{1+h}$, где c – эффективность лекарства. Параметры отвечающие за рост опухоли, эффективность лекарства и скорости выведения для обоих случаев остаются одинаковыми. В частности $a = 0.18$, $Q = 10^9$, $c = 1$, $\alpha = 0.3$. В случае периодической функции u будем рассматривать один и тот же период $T = 30$. Рассмотрим несколько режимов введения лекарства:

1) Одинаковая скорость введения лекарства.

Пусть $u = 0.005$ (в периодическом случае лекарство подается с такой-же скоростью в определенный период $\tau = 10$, в остальное время $u = 0$) (рисунок 2). Из анализа полученного решения видно что при одинаковой скорости введения лекарства, при периодическом его введении, оказывается недостаточно чтобы полностью уничтожить опухоль. Данная проблема решается при увеличении периода ввода лекарства, или увеличения дозы.

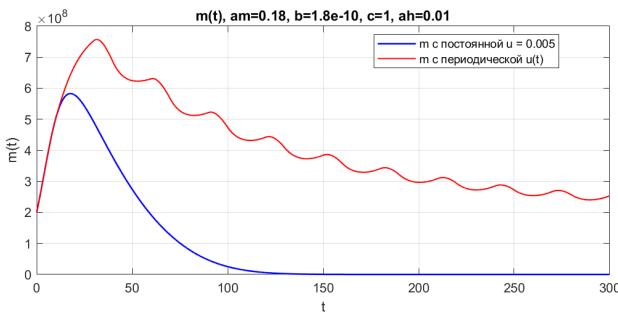


Рисунок 2. Опухоль

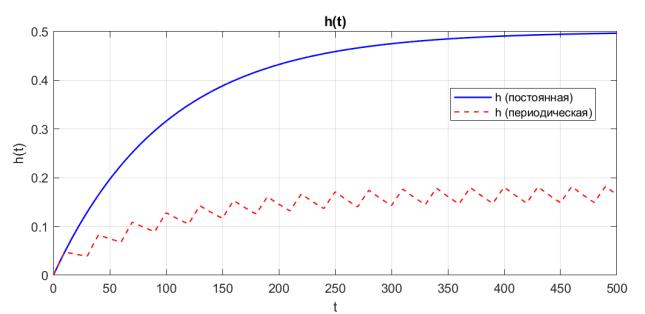


Рисунок 3. Лекарство

2) Полное уничтожение опухоли.

Рассмотрим теперь сценарий, в котором периодический режим полностью уничтожает опухоль. Для этого возьмем большую скорость введения лекарства, $u = 0.014$ и $u = 0.008$. В первом случае (рисунки 4–5) мы получаем похожую по времени и по средней концентрации лекарства результат. Во втором же случае (рисунки 6–7) опухоль уничтожается за существенно большее время но среднее количество лекарства в организме остается на значительно меньшем уровне.

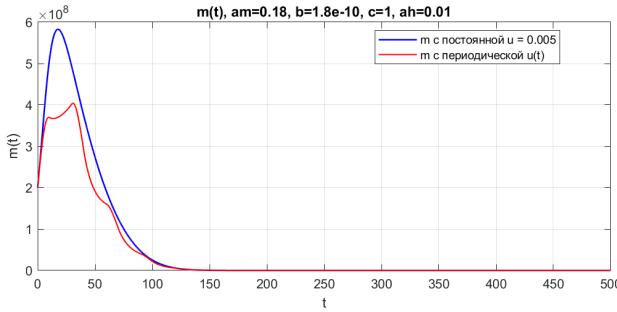


Рисунок 4. Опухоль

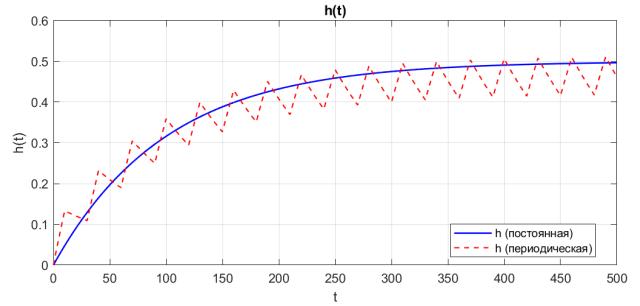


Рисунок 5. Лекарство

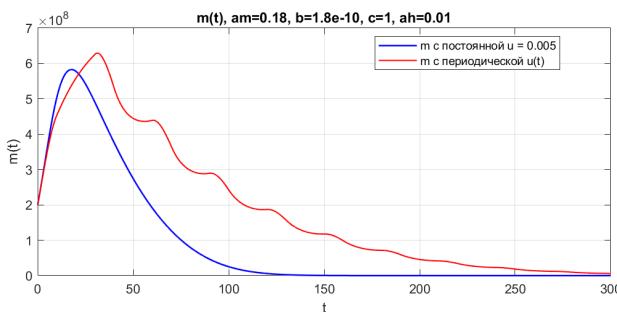


Рисунок 6. Опухоль

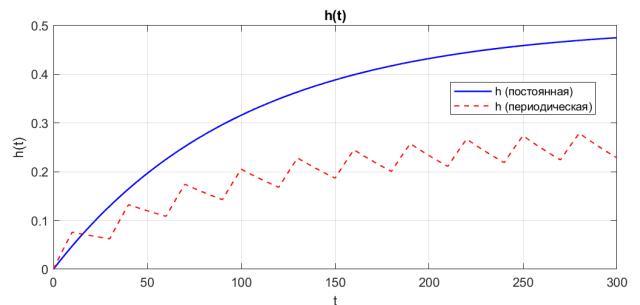


Рисунок 7. Лекарство

5. Заключение

В настоящей работе исследована математическая модель химиотерапевтического воздействия на твёрдую опухоль, в которой функция введения препарата принимает периодический вид, что отражает реальную клиническую практику лечения. Проведено сравнение с классической моделью, в которой скорость введения препарата считается постоянной во времени.

Численный анализ позволяет сформулировать следующие выводы:

1. При одинаковой средней дозировке постоянный режим введения препарата обеспечивает более устойчивое и сильное подавление опухолевой массы, вплоть до её полного уничтожения. В случае периодического режима такой эффект достигается не всегда, поскольку концентрация препарата $h(t)$ значительную часть времени остаётся ниже терапевтически эффективного уровня.

2. В ситуациях, когда дозировка препарата в периодическом режиме существенно увеличивается, его эффективность становится сопоставимой с постоянным режимом. При этом средний уровень лекарственного воздействия может оставаться ниже, а время, необходимое для уничтожения опухоли, — больше.

Таким образом можно сказать что периодический режим при одинаковых значениях параметров (в случае когда модель с постоянным введением лекарств полностью уничтожает опухоль) не всегда гарантирует полное уничтожение опухоли, и данную проблему следует решать увеличением дозы препарата, что иногда может привести к очень похожим результатам.

Однако следует отметить, что хоть постоянный режим и показывает лучший результат, его практическая реализация имеет большие трудности. Это делает исследование периодических режимов, согласованных с реальными периодами лечения более интересной задачей.

Список литературы

1. Васаё Н. Модель Кермака и МакКендрика для чумы в Бомбее и воспроизводимость типа с сезонностью // *Journal of Mathematical Biology*. — 2012. — Т. 64. — С. 403–422.
2. Братусь А.С., Чумерина Е.С. Синтез оптимального управления в задаче выбора лекарственного воздействия на растущую опухоль // Ж. вычисл. матем. и матем. физ. — 2008. — Т. 48, № 6. — С. 946–966.
3. Душин С.Е., Ратник К.В., Черных Д.А. Разработка модели процесса роста опухоли как объекта управления биотехнической системы // Труды Санкт-Петербургского государственного электротехнического университета «ЛЭТИ». — 2025. — С. 172–176.
4. Гончарова А.Б., Василевская Е.В., Колпак Е.П., Виль М.Ю. Математическое моделирование лечения онкологического заболевания // Международный научно-исследовательский журнал. — 2003. — № 3(117). — С. 13–21.
5. Thalya Burden, Jon Ernstberger, K. Renee Fister. Optimal control applied to immunotherapy // Discrete and continuous dynamical systems – series B. — 2004. — Vol. 4. — P. 135–148.
6. Curtis L.T., Sebens S., Frieboes H.B. Modeling of tumor response to macrophage and T lymphocyte interactions in the liver metastatic microenvironment // *Cancer Immunology, Immunotherapy*. — 2021. — Т. 70. — С. 1475–1488.