

Применение методов теории управления В ОНКОЛОГИИ

С. Е. Душин¹, А. А. Мелдо², О. А. Графина¹, И. И. Шпаковская¹

¹Санкт-Петербургский государственный электротехнический университет
«ЛЭТИ» им. В.И. Ульянова (Ленина)

²Росздравнадзор

dushins@yandex.ru, anna.meldo@yandex.ru, oagrafina@stud.eltech.ru, iishpakovskaya@stud.etu.ru

Аннотация. Рассматривается управляемый рост опухолевых клеток. Обосновывается важность построения динамических моделей в виде дифференциальных уравнений и их применение для прогнозирования развития опухоли. Динамические модели позволяют раскрыть механизмы роста опухоли, обладают повышенными предсказывающими свойствами, позволяют осуществлять персонализированное лечение. Рекомендуется использовать методы анализа и синтеза, принятые в теории управления. Процесс лечения интерпретируется как функционирование медицинской биотехнической системы.

Ключевые слова: онкология; рост опухоли; теория управления; динамические модели; биотехническая система управления

I. ВВЕДЕНИЕ

Опухоль (новообразование, неоплазия, неоплазма) – это сложный патологический процесс, представленный глубокой дезорганизацией нормальных клеток организма, в которой возникает нарушение регуляции их деления, перемещения, дифференцировки и естественной гибели. Глубокое изучение этого процесса позволяет считать опухолевое заболевание как потерю тканевого гомеостаза. Гомеостаз у многоклеточных сводится к поддержанию относительно стабильных внутренних физиологических условий в изменяющейся окружающей среде. Таким образом, гомеостаз в живых организмах близок к понятию регулирования в технических системах.

Мутационно-генетическое представление о развитии онкозаболевания в настоящее время является наиболее обоснованным. В основе образования злокачественной клетки лежат геномные изменения. Существенный прогресс в понимании механизмов канцерогенеза связан с открытием онкогенов, опухолевых супрессоров и мутагенов, а также механизмов противоопухолевого иммунного ответа. Появление одиночных злокачественных клеток – частое явление, но продолжение их роста в норме ограничено действием комплекса иммунных процессов. Опухоль возникает и развивается вследствие сложного процесса, который связан как с «поломками» элементов иммунной системы, так и с особенностями опухолевой ткани, такими как независимость от субстрата, ростовых и ингибирующих факторов, нарушение клеточной дифференцировки, измененный цикл клеточного деления и апоптоза (смерти клетки), генетическая нестабильность, а также способность образовывать собственную сосудистую сеть (неоангиогенез). В результате новообразование приобретает автономность, обусловленную данными закономерностями. Таким образом, нет однозначного

ответа, какой именно фактор играет роль пускового механизма, развитие опухоли – сложный полиэтиологический процесс. Согласно мутационной теории развития опухолей (канцерогенеза), процесс превращения клетки в злокачественную инициируется мутацией генов, регулирующих клеточное деление. Особую роль в появлении мутаций играет воздействие канцерогенов. Канцероген, в силу своих свойств, может вызвать необратимые изменения или повреждения в тех частях ДНК, которые отвечают за контроль над процессом нормального жизненного цикла клеток, гомеостазом.

Развитие опухоли является динамическим процессом, в который онкологи пытаются вмешиваться с помощью различных способов лечения (хирургические методы и консервативные методы: химиотерапия, лучевая терапия, иммунотерапия). Действие различных разновидностей консервативной терапии опухолей в целом, обусловлено теми мишенями жизненного цикла опухолевых клеток, воздействию на которые приводит к их гибели. Побочные действия такого лечения связаны с его влиянием и на здоровые клетки и ткани. Развивающееся в последние годы направление таргетной терапии опухолей позволяет разрабатывать лекарственные препараты, избирательно действующие на опухоль, не затрагивая при этом здоровые клетки. В целом, можно отметить, что процессы лечения онкологических заболеваний концептуально схожи с теми процессами управления, которые происходят в технических системах. К настоящему времени математический аппарат теории автоматического управления достиг огромного потенциала, который может и должен быть использован в широком спектре областей научных знаний, включая медицину.

II. МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В МЕДИЦИНЕ

Математические методы (моделирование, анализ, прогнозирование и т. д.) в медицине применяются: для описания биологических процессов организма, начиная от молекул и заканчивая физиологическими системами; для моделирования химических, биологических и физических процессов; для обработки статистических данных (математическая статистика и основанные на ней разнообразные способы обработки статистических данных в настоящее время представляет собой базовый математический аппарат); для выбора способов диагностики заболевания и планирования терапии, включая персонализированный расчет дозы, комбинаций лекарственных препаратов.

Потребность решения нового уровня задач в диагностике и лечении онкологических заболеваний обуславливает поиск новых путей для улучшения

эффективности лечебно-диагностических мероприятий. Одним из таких путей становится искусственный интеллект (ИИ) и его основная часть – машинное обучение (МО). В настоящее время на основе технологий ИИ создано множество алгоритмов автоматизированной интеллектуальной диагностики. В этом направлении достигнуты существенные результаты [1].

Вместе с тем решение такого набора задач как диагностика, оценка выживаемости, расчет вероятности того или иного события в течении заболевания (исхода) представляется ограниченным, в силу того, что оно осуществляется без учета динамичности и многофакторности онкогенеза.

Анализ большинства применяемых нейросетевых систем медицинского назначения позволяет отнести их к числу статических. То есть системы базируются на текущих данных, не содержащих временного параметра. Диагноз устанавливается на основании совокупности сведений о проявлениях заболевания, лечение назначается на основании накопленных знаний, подтвержденных результатами доклинических, клинических исследований и статистическими данными, об эффективности тех или иных методов, лекарств, лекарственных схем. Таким образом, лечебно-диагностический процесс представляет собой систему, сохраняющую постоянство параметров. Вместе с тем жизненный цикл опухоли характеризуется непрерывным множеством состояний, то есть свойством модели динамической. Поэтому, более перспективным для анализа и прогнозирования течения онкологического заболевания могут оказаться динамические многослойные нейронные сети [2].

В технике широко используются математические динамические модели, которые описываются обыкновенными дифференциальными уравнениями либо уравнениями в частных производных. Динамические модели позволяют прогнозировать развитие процесса во времени и в пространстве. В медицинской практике динамические модели также применяются, хотя и существует к ним некоторая настороженность со стороны врачей. Гораздо меньше уделяется внимания вопросам обоснования управления процессами роста опухоли, особенно по замкнутому циклу. В связи с этим представляется актуальной задача создания биотехнической системы [3] управления онкологическим заболеванием, которая может быть построена в виде супервизорной системы (рис. 1).

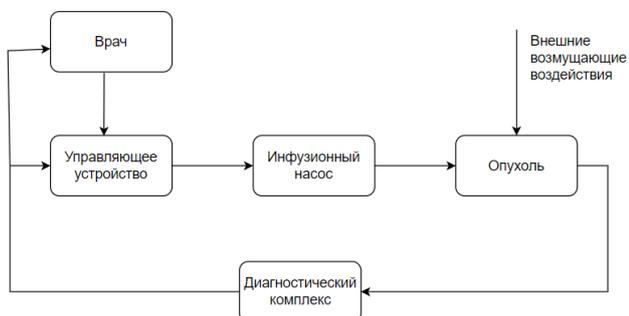


Рис. 1. Схема биотехнической системы управления онкологическим заболеванием

Системы оценки опухолевого ответа на лечение отражены в медицинской литературе в виде стандартизованных схем в зависимости от определенных

критериев и типа онкологического заболевания: RECIST, PERCIST, Choi и другие, однако они, тем не менее, не позволяют оценить развитие онкологического заболевания в каждый момент времени для конкретного пациента. Методы статистического анализа представляют собой усредненный подход, исключающий персонализированный подход к лечению.

Хорошо известно, что в инженерной практике широко используются математические и компьютерные модели, основанные на объективных законах природы: физических и химических. Многие известные модели живой природы также используют давно проверенные, хорошо зарекомендовавшие себя базовые биологические описания, на которых строятся более сложные модели. К таким моделям следует отнести: Гомперца, Ферхюльста, хищник-жертва, Михаэлиса–Ментен, а также применяемые в онкологии [4] Соле, Хортон–Саймона, Голди–Колдмана, Монро–Гаффи и другие.

Компьютерные модели позволяют широко экспериментировать с ними, подвергать их различным изменениям, моделируя поведение при разнообразных внешних воздействиях и исходных состояниях. Вычислительный эксперимент дает возможность изучить поведение организма в тех или иных условиях, произвести анализ мутационных изменений, проследить влияния внешних и внутренних факторов, в том числе искусственно вводимых (например, лекарств, не связанных непосредственно с онкологией). Экспериментируя на компьютерных моделях, врачи, как и инженеры, могут подбирать оптимальные курсы лечения и профилактики заболеваний с учетом особенностей организма пациентов.

Все существующие в организме физиологические системы представляют собой совокупность взаимосвязанных и взаимодействующих объектов, процессов. Проводя параллель с техническими системами, следует отметить, что, они тоже характеризуются многомерностью, многосвязностью, многоконтурностью и многоуровневостью. Однако живой организм, в особенности человека, по своей природе значительно сложнее любого технического объекта. В настоящее время организм как целостная интегративная структура, состоящая из физиологических систем, находящихся в определенных функционально-целевых отношениях, в качестве предмета для математического моделирования управляемых систем, не изучен. Это одна из причин, почему математические модели до сих пор широко не используются в медицинской практике.

В целом к изучению организма (здорового либо, подверженного заболеванию), следует подходить как к сложной динамической системе, используя всю имеющуюся информацию о функциях и взаимодействии различных подсистем.

Исходя из вышеизложенного, применение методов теории управления в онкологии позволит:

1. Выявлять и математически моделировать сложные механизмы развития опухоли, а также воздействие на онкогенез иммунной системы.
2. Предиктивно оценивать результаты различных схем лекарственного лечения.
3. Исходя из результатов вычислительных экспериментов, подбирать оптимальное лечение

(вид терапии, лекарственный препарат, его дозировку и режим введения), которое будет более эффективным для конкретного пациента, таким образом персонализировать лечение, разработать индивидуальную стратегию терапии пациента, основываясь на его показателях и параметрах.

Таким образом, использование методов математического моделирования в медицине, и, в частности, при лечении новообразований, является важнейшим инструментом, позволяющим лучше понять процесс течения заболевания и подобрать оптимальный метод лечения.

III. ДИНАМИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ УПРАВЛЯЕМЫХ ПРОЦЕССОВ

В процессе исследования онкологического заболевания по динамическим математическим и компьютерным моделям целесообразно использовать современные методы анализа и синтеза, которые в настоящее время применяются в теории управления. Большинство таких моделей представляют собой обыкновенные нелинейные дифференциальные уравнения. Одной из важнейших задач является определение числа равновесных состояний и их координат. В патологически устойчивом состоянии равновесия (ремиссии заболевания) опухоль может существовать неопределенно долгое время. При этом возможно, что для перевода объекта исследований в такое состояние потребуется гораздо меньше усилий (возможно, редуцирование дозы химиопрепарата либо уменьшение кратности его введения) чтобы нанести организму меньше вреда, нежели обязательное стремление достичь исходного нулевого состояния (полный регресс опухоли). В общем случае эта задача математически неразрешима, однако для некоторых моделей вполне возможно получение даже аналитических решений. Полезные результаты получаются и при обнаружении и анализе неустойчивых патологических состояний (особые точки типа «седло»), когда процессы достигают их медленно.

Весьма ценные результаты дают исследования упрощенных моделей на фазовой плоскости. На рис. 2 представлена часть фазового портрета модели Решиньо и Де Лизи [5]. Она описывает естественную динамику солидной опухоли в присутствии популяции лимфоцитов, которая стимулируется опухолью и антагонистична ей. Поведение в этой части плоскости характеризуется наличием неустойчивого узла и седла. Более подробные исследования представлены в [6].

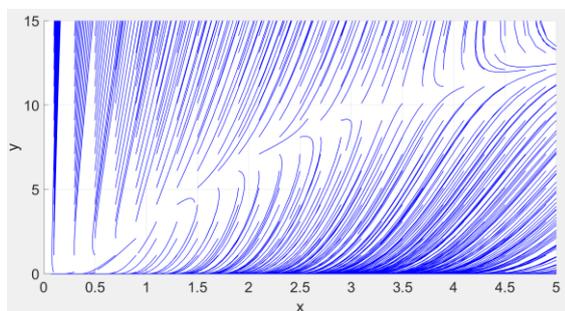


Рис. 2. Фазовый портрет с неустойчивым узлом и седлом

При анализе на фазовой плоскости существует возможность не только определить патологические состояния равновесия, но и выявить их типы, поведение в окрестности этих состояний, обнаружить области с

различным характером поведения, установить их границы. Важная задача топологического разбиения фазового пространства (плоскости) состоит в установлении бифуркационных (критических) значений параметров и бифуркационных переходов, составлении бифуркационных диаграмм. Создается возможность проследить катастрофические изменения процессов. Хотя построение фазовых портретов ограничено системами низких порядков, они позволяют выявить основные закономерности происходящего роста и регрессии опухоли.

Следует максимально уделять внимание структурному анализу на предмет выявления и изучения слабых связей между переменными модели, устранение которых упрощает систему. Детальное изучение динамики модели может способствовать проведению асимптотической редукции порядка системы.

При изучении систем высоких порядков, кроме непосредственной имитации процессов, целесообразно производить анализ с использованием функций Ляпунова. На их основе определяется устойчивость «в большом», устанавливаются границы областей, в пределах которых сохраняется устойчивость движений. Однако следует помнить, что теоремы Ляпунова дают лишь достаточные условия, что ограничивает их возможности практического применения.

В теории управления большое значение придается синтезу систем. Синтез такой сложной системы как управление опухолевым ростом происходит, как правило, в условиях внешней и внутренней неопределенности. Слабая изученность закономерностей, вызывающих рост опухоли при том или ином виде онкологического заболевания, приводит к неопределенности выбора подходящей динамической модели для исследования. Неопределенность порождается также влиянием действующих на опухоль других подсистем организма (например, доставка кислорода к опухолевым клеткам по кровеносной системе).

В работе [7] представлена система, в которой рассматривается управление ростом опухоли, однако выбор алгоритма управления ничем не обоснован. Вопросы синтеза оптимального управления применительно к нелинейным математическим моделям химиотерапии однородной солидной аваскулярной опухоли приведены в [8].

К перспективным методам синтеза, применимым в области онкологии, следует отнести оптимальное управление с использованием функционала обобщенной работы, синергетический подход [9] на основе АКАР, методы управляемых функций Ляпунова, методы робастного и адаптивного управления [10], параметрический синтез с помощью ортогональных проекций, а также прогностические методы синтеза [11], логико-динамическую коррекцию.

На рис. 3 приведена часть реконфигурируемого фазового портрета модели Решиньо и Де Лизи применительно к управляемой динамике развития опухоли. Результаты получены на основе клинических данных мужчины среднего возраста с опухолью легкого [6]. Численные эксперименты показали, что за счет иммунотерапии удастся замедлить рост опухоли и перевести заболевание в состояние ремиссии. В данном случае иммунная система не различает злокачественную

опухоль и интенсивность выработки лимфоцитов снижается, что в дальнейшем приводит к рецидиву заболевания. В подобной ситуации рекомендуется применять комбинированное лечение: либо удаление опухоли с продолжающейся адоптивной клеточной терапией, либо осуществлять стимуляцию лимфоцитов.

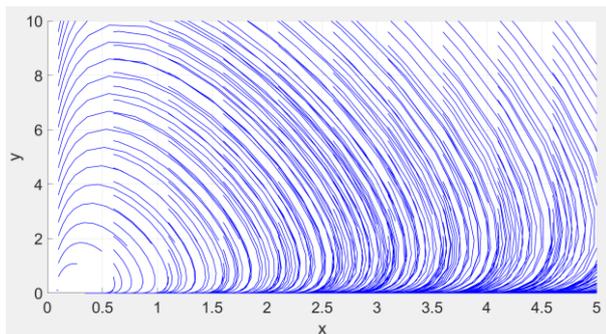


Рис. 3. Реконфигурируемый фазовый портрет управляемого процесса

IV. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Онкологическое заболевание может быть представлено динамической моделью в виде дифференциальных уравнений, что позволяет предсказывать развитие опухоли во времени и в пространстве. Разработка прогнозирующей модели должна быть ориентирована на каждого пациента. При этом потенциально существует возможность целенаправленно влиять на регресс опухоли, т.е. управлять процессом. С этой целью рекомендуется использовать известные в теории управления методы анализа и синтеза. Процесс лечения следует рассматривать как медицинскую биотехнологическую систему управления, функционирующую по замкнутому циклу.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Мелдо А.А., Уткин Л.В., Трофимова Т.Н. Искусственный интеллект в медицине: Современное состояние и основные направления развития интеллектуальной диагностики. // Лучевая диагностика и терапия, Т.11, №1, 2020. С. 9-17.
- [2] Yasnitsky L.N., Dumler A.A., Cherepanov F.M. Dynamic Artificial Neural Networks as Basis for Medicine Revolution. In: Antipova T., Rocha A. (eds) Digital Science. DSIC18 2018. Advances in Intelligent Systems and Computing, 2018, vol 850, pp. 351-358.
- [3] Акулов С.А., Федотов А.А. Основы теории биотехнических систем. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2014. 259 с.
- [4] Kuang Y., Nagy J. D., Eikenberry S.E. Introduction to Mathematical Oncology. CRC Press Taylor & Francis Group, 2015. 472 p.
- [5] Rescigno A. De Lisi C. Immune surveillance and neoplasia II, Bull. Math. Biol, 39, 1977. P. 487-497.
- [6] Душин С.Е., Шпаковская И.И., Графина О.А. Математическое моделирование управляемого роста опухоли // Современная наука и инновации, №2 (38), 2022. С.16-27.
- [7] Lodhi I., Ahmad I., Uneeb M., Liaquat M. Nonlinear Control for Growth of Cancerous Tumor Cells // IEEE Access, vol. 7, 2019. Pp. 177628-177636.
- [8] Чумерина Е.С. Выбор оптимальной стратегии химиотерапии в модели Гомперца // Известия РАН. Теория и системы управления. 2009. № 2. С. 170–176.
- [9] Современная прикладная теория управления: Оптимизационный подход в теории управления. Ч.1. 400 с.; Синергетический подход в теории управления. Ч. II. 559 с. / Под ред. А.А. Колесникова. Таганрог: Изд-во ТРТУ, 2000.
- [10] Тюкин И.Ю., Терехов В.А. Адаптация в нелинейных динамических системах. М.: Изд-во ЛКИ, 2008. 384 с.
- [11] Пикина Г.А. Реализация принципа управления по прогнозу в автоматических системах регулирования // XII Всероссийское совещание по проблемам управления (ВСПУ-2014). Москва, 16-19 июня, 2014 г. С. 200-211.