

УДК 51-76:616-006.43

UDC 51-76:616-006.43

01.00.00 Физико-математические науки

Physics and mathematical science

**РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМОВ
ОПРЕДЕЛЕНИЯ ВРЕМЕННЫХ
ХАРАКТЕРИСТИК ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО
МИЕЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА****DEVELOPMENT OF ALGORITHMS FOR
DETERMINING THE TEMPORARY
CHARACTERISTICS OF THE FLOW OF THE
ACUTE MYELOID LEUKEMIA**

Тумаев Евгений Николаевич

Tumayev Evgeny Nikolaevich

д.ф.-м.н., профессор

Dr.Sci.Phys.-Math., professor

SPIN-код = 5164-4732

SPIN-code = 5164-4732

Scopus ID = 6504666357

Scopus ID = 6504666357

*Кубанский государственный университет, Россия,
350040, Краснодар, Ставропольская, 149,**Kuban State University, Krasnodar, Stavropolskaja,
149, Russia*tumayev@phys.kubsu.rutumayev@phys.kubsu.ru

Шарай Иван Александрович

Sharay Ivan Aleksandrovich

аспирант

postgraduate student

*Кубанский государственный университет, Россия,
350040, Краснодар, Ставропольская, 149,**Kuban State University, Krasnodar, Stavropolskaja
str., 149, Russia*Ivan--2012@mail.ruIvan--2012@mail.ru

В статье приведены результаты информационного исследования острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) как сложной многоэлементной системы. Целью работы является разработка информационного представления ОМЛ и алгоритмов определения временных характеристик течения заболевания. Для описания развития болезни используется система уравнений, описывающих рост клеток в популяциях острого лейкоза и учитывающая понижение защитных сил организма. Отличительной особенностью данного представления является более подробное описание течения заболевания. Для описания процессов деления используется логистическое уравнение. С момента начала лечения в систему уравнений вводятся новые параметры, отвечающие за действие применяемых препаратов и ответные мутации лейкозных клеток. На основе приведенного информационного представления приведены алгоритмы расчета временных характеристик течения болезни, а именно, времени развития необратимого состояния, при котором организм уже не в состоянии самостоятельно уничтожить лейкозный клон, и длительности ремиссии. Расчет длительности ремиссии производится на основании сопротивляемости организма, эффективности применяемых лекарств, остаточном воздействии первичного лейкоза и возрастающем влиянии рецидивирующих популяций. Также в работе выполнена оценка возможностей полученных алгоритмов. Показана широкая область возможных решений алгоритма определения длительности ремиссии

The article contains results of information research of acute myeloid leukemia (AML) as complicated multiple systems. The purpose of the research is creation an information presentation of AML and algorithms for determining the temporal characteristics of the disease. For describing the development of the disease we used the system of equations describing the growth of cells in populations of acute leukemia and considering decrease of protective forces of organism. A distinctive feature of this presentation is a more detailed description of the disease. For describing the processes of the division we used logistic equation. From the moment of an initiation of treatment the new parameters have been added into the system of equations, they are in charge of action of the applied preparations and responsive mutations the leukemic cells. On the basis of the submission of the information, we presented algorithms for calculating the temporal characteristics of the disease, namely, the development time of an irreversible condition in which the body is not able to destroy the leukemic clone of yourself, and the duration of remission. Also, as a result of the research we have made an evaluation of opportunities of the obtained algorithms. The article showed the wide range of possible solutions of the algorithm of determination the duration of remission

Ключевые слова: КОСТНЫЙ МОЗГ, ОСТРЫЙ
МИЕЛОБЛАСТНЫЙ ЛЕЙКОЗ, РЕМИССИЯ,
РЕЦИДИВ

Keywords: BONE MARROW, ACUTE
MYELOGENOUS LEUKEMIA, REMISSION,
RELAPSE

Введение

Под острыми лейкозами понимают опухолевые заболевания кроветворной ткани, прежде всего характеризующиеся неконтролируемой пролиферацией, нарушением дифференцировки и накоплением в костном мозге и периферической крови незрелых гемопоэтических клеток. При данном заболевании у большинства пациентов наблюдается рецидив, наступающий в результате приобретения патологическими клетками устойчивости к терапии. Длительность ремиссии в данном случае зависит от значительного числа факторов, таких как тип мутации клеток, вызвавшей лейкоз, применяемых препаратов, сопротивляемости организма и т.д., что представляет определенную трудность в определении момента рецидива без использования информационных технологий, применение которых необходимо в современных медицинских учреждениях [1].

Несмотря на значительное количество исследований, направленных на создание информационного представления острого миелобластного лейкоза (ОМЛ), до сих пор отсутствует достаточно полное такое представление об ОМЛ, как о сложной системе. Создание такого представления позволит оценить временные характеристики ОМЛ, такие как время развития необратимого состояния и длительность ремиссии.

В связи с этим, целью исследования является разработка модели ОМЛ и алгоритмов определения временных характеристик течения заболевания.

Методы исследования

Для описания различных фракции клеток используется популяционное моделирование. Процессы пролиферации описываются логистическими уравнениями, использовавшимся подобным образом авторами в работе [2] для описания роста опухолевых клеток. Разработанные алгоритмы реализованы в MATHCAD 15.

Результаты исследования

На рисунке 1 представлена схема производства патологических бластных клеток, представляющая собой последовательность переходов клеток из одной стадии созревания в другую. Концепция развития ОМЛ разработана с учетом данных [3, 4, 5, 6].



Рисунок 2 – Развитие ОМЛ

Изображенной на рисунке 1 схеме соответствует следующая система уравнений, описывающих динамику развития лейкоза (1)-(3):

$$\frac{dn_{ld}}{dt} = n_{ld} \left(1 - \frac{n_{ld}}{K_l} \right) r_l - k_{ln} n_{ld} \sigma - r_s n_{ld}, \quad (1)$$

$$\frac{dn_{ln}}{dt} = k_{ln} n_{ld} \sigma - k_{lk} n_{ln} - r_s n_{ln}, \quad (2)$$

$$\frac{dn_{lk}}{dt} = k_{lk} n_{ln} - k_{kg} n_{lk} - r_s n_{lk}. \quad (3)$$

где r_l – скорость роста делящейся популяции, k_{ln} и k_{lk} – скорости переходов бластов в неделящуюся и кровяную популяции, k_{lg} – скорость естественной гибели, K_l – поддерживающая емкость среды, n_{ld} и n_{ln} – количество делящихся и неделящихся клеток в КМ на кг массы тела, а n_{lk} – количество лейкозных клеток в крови на кг массы тела, σ – отношение n_{ld} к общему числу лейкобластов в костном мозге, r_s – скорость уничтожения клеток естественной защитой организма, зависящая как от внешних факторов, так и от среднего числа подавляющих иммунитет лейкозных клеток.

Численное исследование системы опиралось на метод Рунге-Кутты четвертого порядка с фиксированным шагом по переменной t . Дискретные значения t выбраны целочисленными и обозначаются через $[t]$.

При численном исследовании уравнений (1)-(3) коэффициент r_s равен (4). Восстановление иммунитета при ослаблении негативного действия внешних факторов учитывается при помощи арктангенса:

$$r_s = \frac{\frac{2}{\pi} \arctg(t - T_{nach}) + 1}{r_{sd} (n_{lds}[t] + n_{lns}[t] + n_{lks}[t]) + 1}, \quad (4)$$

где r_{sd} – коэффициент, обратно пропорциональный сопротивлению организма развитию ОМЛ. При оценке r_{sd} учитываются индивидуальные параметры организма, такие как возраст, хронические заболевания, курение, тип мутации, вызвавшей рост клеток и многие другие факторы. T_{nach} – параметр, определяющий количество дней, при которых наблюдалось снижение коэффициента r_s из-за действия внешних факторов, вследствие чего возможен рост лейкозной популяции, $n_{lds}[t]$, $n_{lns}[t]$ и $n_{lks}[t]$ – среднее количество клеток в патологических популяциях за определенный период. Максимально учитывается среднее значение клеток за 1 год.

$$n_{lds}[t] = \frac{\sum_{i=t_0}^t n_{ld}[i]}{365}, \quad n_{lns}[t] = \frac{\sum_{i=t_0}^t n_{ln}[i]}{365}, \quad n_{lks}[t] = \frac{\sum_{i=t_0}^t n_{lk}[i]}{365}. \quad (5-7)$$

где t_0 – точка отсчета, $(t - t_0) \leq 365$.

Расчет T_{nach} производится при помощи алгоритма 1 (рис. 2). Также в работе алгоритма из величины бластов в миелограмме пациента n_{lech} на момент начала лечения определяется время начала лечения T_{lech} , используемое в дальнейших вычислениях.

$$T_{lech} = t, \text{ если } n_{ld}[t] + n_{ln}[t] = n_{lech} \quad (8)$$

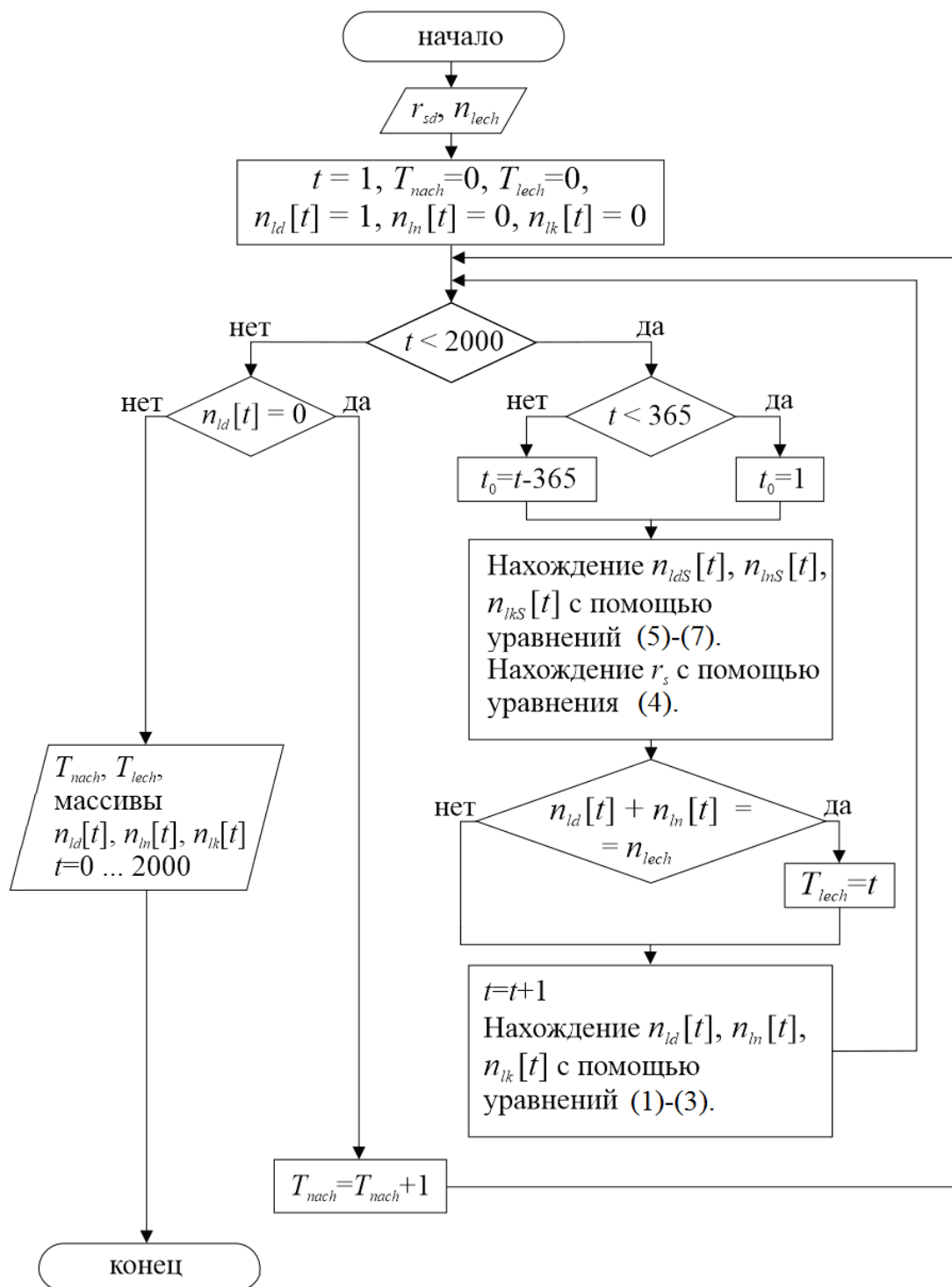


Рисунок 2 — Алгоритм 1 расчета T_{nach} и T_{lech} .

Основываясь на параметре защиты организма r_{sd} , путем постепенного увеличения T_{nach} , возможно рассчитать минимальное время,

при котором лейкозная популяция достигнет такого размера, при котором подавление иммунитета самой популяцией достаточно для выживания.

Лечение острого лейкоза описывается с помощью системы уравнений (9)-(11), являющейся расширением системы (1)-(3):

$$\frac{dn_{ld}}{dt} = n_{ld} \left(1 - \frac{n_{ld}}{Kl} \right) r_l - k_{ln} n_{ld} \sigma - r_s n_{ld} - k_{nld} n_{ld}, \quad (9)$$

$$\frac{dn_{ln}}{dt} = k_{ln} n_{ld} \sigma - k_{lk} n_{ln} - r_s n_{ln} - k_{nln} n_{ld}, \quad (10)$$

$$\frac{dn_{lk}}{dt} = k_{lk} n_{ln} - k_{kg} n_{lk} - r_s n_{lk} - k_{nlk} n_{ld}. \quad (11)$$

где

$$k_{nld} = \begin{cases} 0, & t < T_{lech}, \\ k_{lnld}, & t \geq T_{lech} \end{cases}, \quad k_{nln} = \begin{cases} 0, & t < T_{lech}, \\ k_{lnln}, & t \geq T_{lech} \end{cases}, \quad k_{nlk} = \begin{cases} 0, & t < T_{lech}, \\ k_{lnlk}, & t \geq T_{lech} \end{cases}. \quad (12-14)$$

В каждое из уравнений введены коэффициенты k_{nld} , k_{nln} и k_{nlk} , отвечающие за скорость гибели патологических клеток под действием препарата. Действие коэффициентов начинается со времени T_{lech} .

Помимо гибели, часть лейкобластов делящейся популяции выстоит под действием препаратов и даст начало новой популяции патологических клеток, невосприимчивых к данному лечению. Рецидив, начинающийся образовываться с момента T_{lech} , описывается системой (15)-(17).

$$\frac{dn_{ld2}}{dt} = k_{nl} n_{ld} + n_{ld2} \left(1 - \frac{n_{ld2}}{Kl} \right) r_l - k_{ln} n_{ld2} \sigma - r_{s2} n_{ld2}, \quad (15)$$

$$\frac{dn_{ln2}}{dt} = k_{ln} n_{ld2} \sigma - k_{lk} n_{ln2} - r_{s2} n_{ln2}, \quad (16)$$

$$\frac{dn_{lk2}}{dt} = k_{lk} n_{ln2} - k_{kg} n_{lk2} - r_{s2} n_{lk2}. \quad (17)$$

где n_{ld2} и n_{ln2} – количество делящихся и неделящихся клеток новых популяций в КМ на 1 кг массы тела, а n_{lk2} – количество лейкозных клеток новой популяции в крови на 1 кг массы тела. Коэффициент k_{nl} определяет скорость пополнения фракции n_{ld2} вследствие мутаций в популяции n_{ld} . В случае $k_{nl} = 0$ рецидива болезни не наступает.

Коэффициент естественной защиты организма r_{s2} в этом случае будет зависеть не только от среднего числа клеток мутировавших популяций $n_{lds2}[t]$, $n_{lns2}[t]$ и $n_{lks2}[t]$, но и от постепенно убывающих клеток первичного лейкоза:

$$r_{s2} = \frac{\frac{2}{\pi} \arctg(t - T_{nach}) + 1}{r_{sd} (n_{lds}[t] + n_{lns}[t] + n_{lks}[t]) + r_{sd2} (n_{lds2}[t] + n_{lns2}[t] + n_{lks2}[t]) + 1} \quad (18)$$

где r_{sd2} – коэффициент, обратно пропорциональный сопротивлению организма к развитию рецидива заболевания, также как и r_{sd} , определяемый по индивидуальным особенностям пациента и аномалиям в геноме клеток. Тип генной аномалии будет отличаться от первоначального вследствие мутаций клеток в ходе приспособления к воздействию лекарств.

$$n_{lds2}[t] = \frac{\sum_{i=0}^t n_{ld2}[i]}{365}, \quad n_{lns2}[t] = \frac{\sum_{i=0}^t n_{ln2}[i]}{365}, \quad n_{lks2}[t] = \frac{\sum_{i=0}^t n_{lk2}[i]}{365}. \quad (19-21)$$

Алгоритм 2, реализующий прогнозирование длительности ремиссии острого миелобластного лейкоза представлен на рисунке 3. В зависимости от введенных констант, результат работы алгоритма 2 будет принимать одно из двух возможных решений: либо количество устойчивых к лечению бластов продолжит свой рост и приведет к рецидиву болезни либо новые

популяции будут уничтожены постепенно восстанавливающейся иммунной системой.

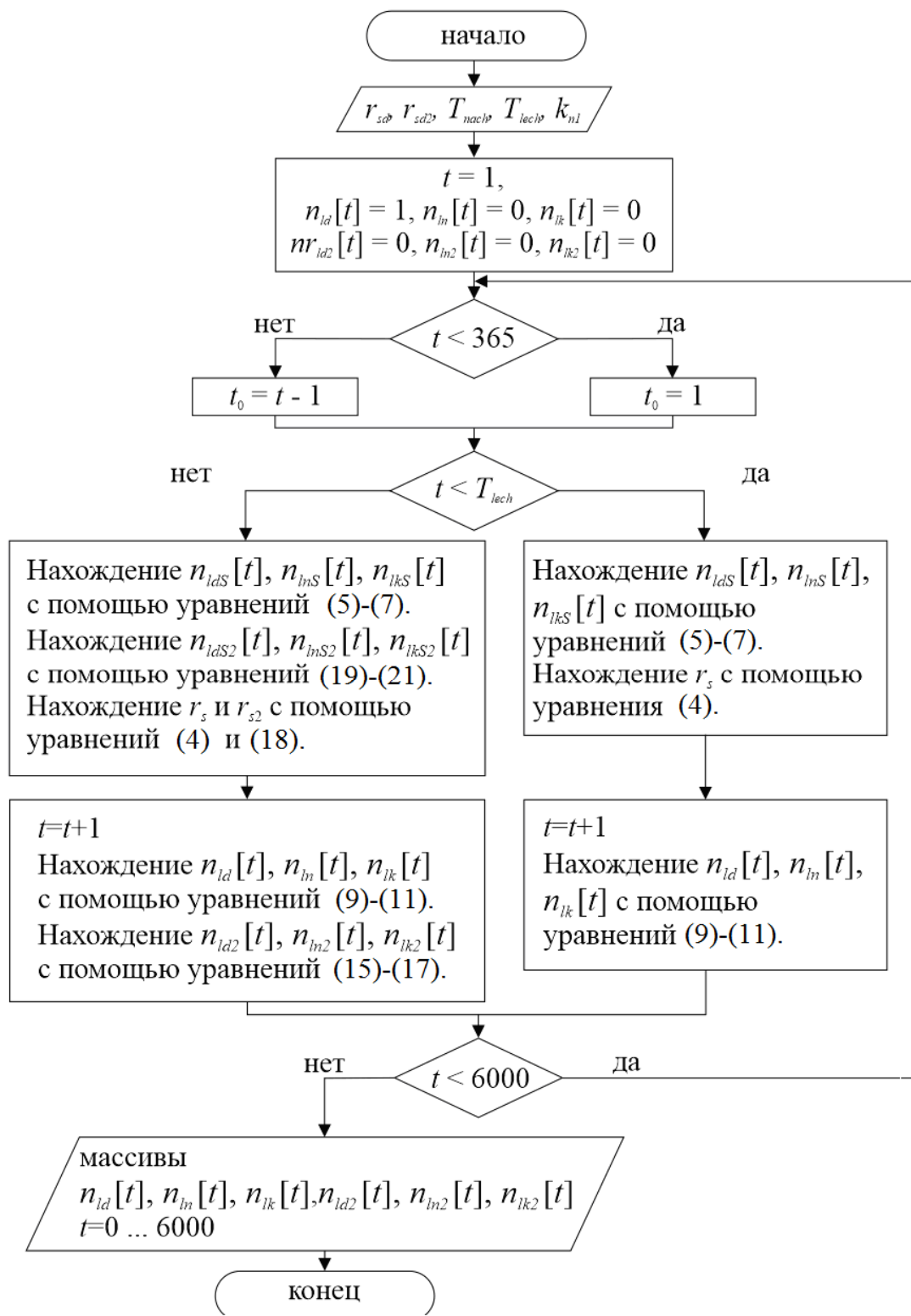


Рисунок 3 — Алгоритм 2 расчета длительности ремиссии.

Далее в работе приведена оценка возможностей предложенных алгоритмов. Для этого было разработано программное обеспечение в MATHCAD 15, реализующее действие алгоритмов.

Для исследования алгоритмов необходимо определить границы наиболее существенных параметров. Время T_{lech} теоретически может начинаться с первого дня развития ОМЛ. Максимальное время $T_{lech} = 1800$ дней, что соответствует тотальной заселенности КМ бластами. Коэффициент k_{nl} принимает значения от 0 до 1 и определяется экспертом на основании лейкозной мутации и применяемых препаратов. Коэффициенты r_{sd} и r_{sd2} изменяются от значения 10^{-6} до 1, что означает полное отсутствие естественной защиты. Значения r_{sd} и r_{sd2} также определяются экспертом.

При работе алгоритма 1, в качестве примера, используется значение $r_{sd} = 0,05$. В этом случае время T_{nach} принимает значение 389 дней. В случае ослабления иммунитета на меньшее время, растущий лейкозный клон будет уничтожен организмом самостоятельно. Данный эффект продемонстрирован на рисунке 4 (а, б).

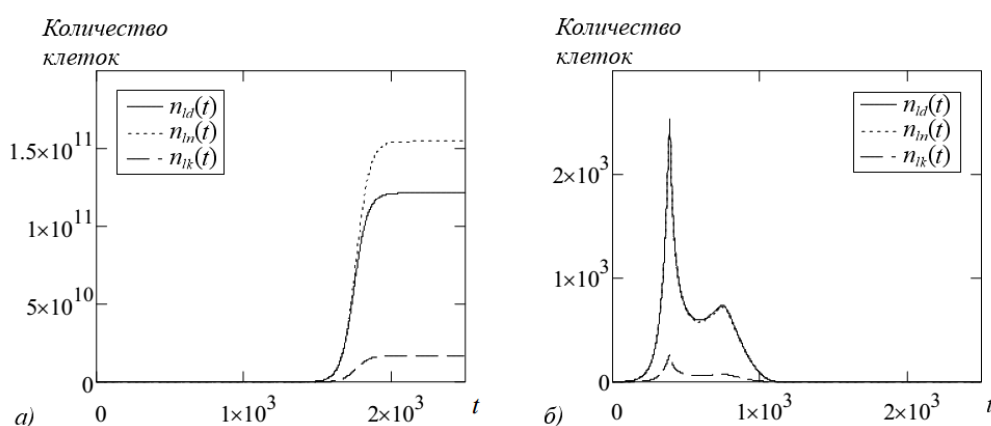


Рисунок 4 – Рост числа клеток в популяциях лейкоза при $r_{sd} = 0,05$ и $T_{nach} = 389$ суток (а) и $T_{nach} = 388$ суток (б).

Для анализа области возможных решений алгоритма 2 были построены плоскости решений для коэффициентов T_{lech} и k_{nl} в отдельности. Для этого два остальных коэффициента принимались равными константам.

На рисунке 5 показаны плоскости результатов алгоритма 2 в зависимости от времени начала лечения.

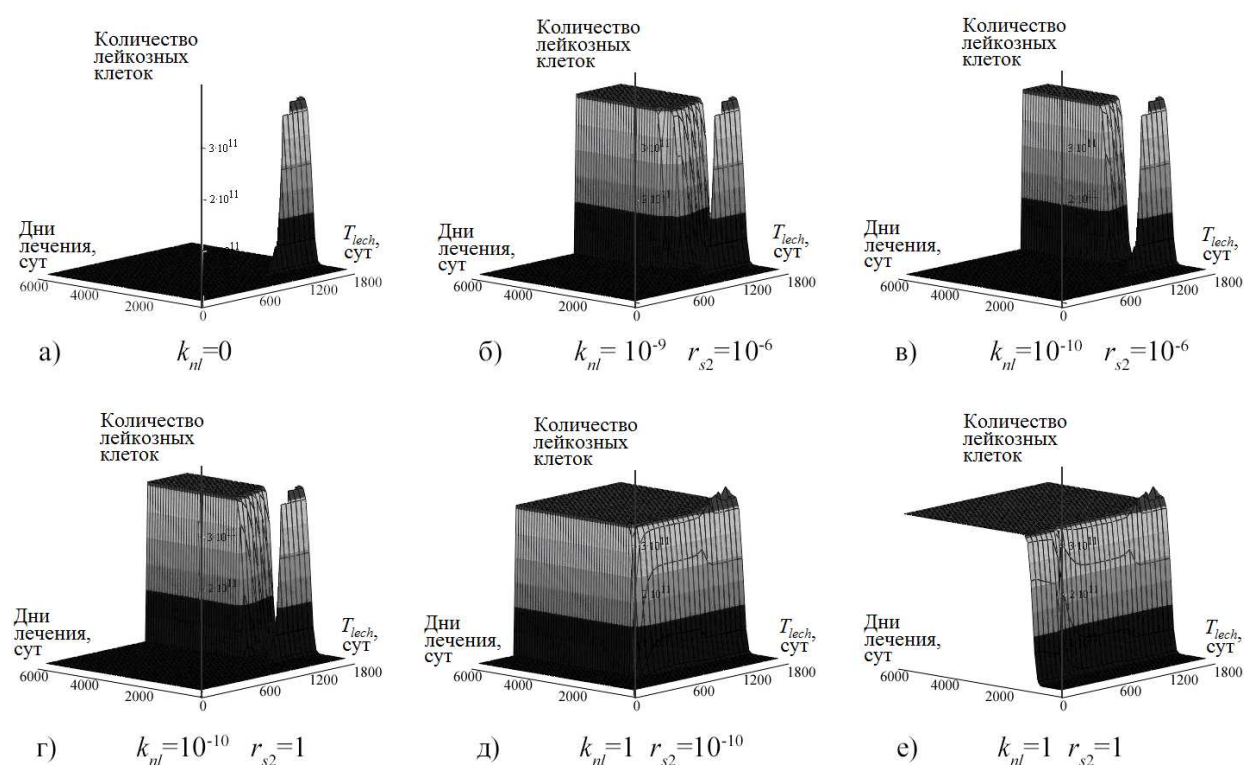


Рисунок 5 – плоскости результатов алгоритма 2 в зависимости от T_{lech} .

В случае $k_{nl} = 0$ (рис. 5, а) рецидив не будет наблюдаться при любых значениях T_{lech} и r_{sd2} . Следующие три графика (рис. 5, б, в, г) характеризуют прогнозы лечения болезни от времени с различными коэффициентами. Рост значения k_{nl} и уменьшение r_{sd2} , влекут за собой уменьшение минимального времени T_{lech} , при котором наступает рецидив. При этом важно отметить, что одно и тоже значение минимального

времени T_{lech} может быть достигнуто различными наборами коэффициентов k_{nl} и r_{sd2} .

При максимальном значении k_{nl} (рис. 5, д, е) отсутствие рецидива возможно только на очень раннем периоде развития лейкоза и при хорошей сопротивляемости организма, когда подавление рецидивирующей популяции происходит естественным путем. При максимальном значении k_{nl} и при минимальной защите организма рецидив прогнозируется всегда.

На рисунке 6 представлены плоскости результатов в зависимости от скорости пополнения фракции устойчивых к терапии клеток.

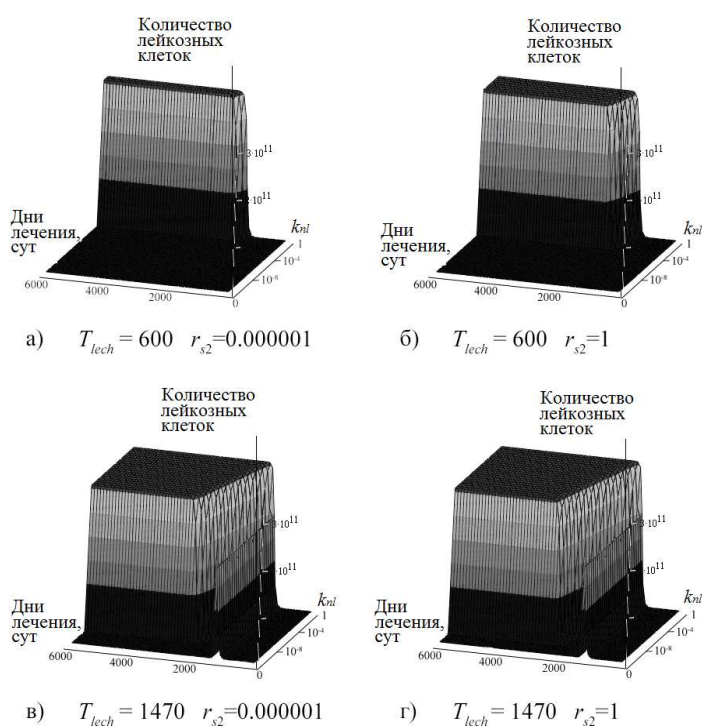


Рисунок 6 – Плоскости результатов алгоритма 2 в зависимости от k_{nl} .

Как видно из рисунков (рис. 6, а, в) и (рис. 6, б, г), время начала лечения играет большую роль в прогнозе развития болезни, чем сопротивление организма. При сравнении результатов с максимальным и минимальным значениями r_{sd2} (рис. 6, а, б) и (рис. 6, в, г), разница прогнозов лежит в достаточно узком диапазоне значений k_{nl} , что в сумме с

очень поздней диагностикой лейкоза, обуславливает низкий процент полностью выздоровевших пациентов. Также с повышением k_{nl} происходит уменьшение времени ремиссии.

Заключение

1. В статье предложена математическая модель ОМЛ, отличающаяся от подобных более подробным описанием течения болезни.

2. Предложен алгоритм определения времени развития необратимого состояния ОМЛ, позволяющий на основе состояния пациента описать развитие ОМЛ на раннем этапе развития, когда защитные силы организма уже не в состоянии подавить заболевание.

3. Предложен алгоритм расчета длительности ремиссии ОМЛ на основании сопротивляемости организма, эффективности лекарств, остаточном воздействии первичного лейкоза и возрастающем влиянии рецидивирующих популяций.

4. Произведена оценка возможностей полученных алгоритмов. Показана широкая область возможных решений алгоритма определения длительности ремиссии.

Список литературы

1. Симанков, В. С. Системный подход к разработке медицинских систем поддержки принятия решений [Текст] / В. С. Симанков, А. А. Халафян // Известия высших учебных заведений. Северокавказский регион. Технические науки. — 2010. — № 1. — С. 29—36.

2. Антипов, А. В. Математическая модель оптимальной стратегии химиотерапии с учетом динамики числа клеток неоднородной опухоли [Текст] / А. В. Антипов, А. С. Братусь // Журнал вычислительной математики и математической физики. — 2009. — Т. 49. — № 11. — С. 1907—1919.

3. Свищенко, В. В. Математическое моделирование кинетики эритропоэза [Текст] / В. В. Свищенко, Е. Д. Гольдберг. — Томск : Изд-во Том. ун-та, 1995. — 94 с.

4. Шиффман, Ф. Дж. Патология крови [Текст] / Ф. Дж. Шиффман. — СПб. : БИНОМ - Невский диалект. — 2000. — 448 с.

5. Кинетические аспекты гемопоэза [Текст] / под ред. Г. И. Козинца, Е. Д. Гольдберга. — Томск : Изд-во Томского ун-та. — 1982. — 612 с.

6. Мосягина, Е. Н. Кинетика форменных элементов крови [Текст] / Е. Н. Мосягина, Е. Б. Владимирская, Н. А. Торубарова [и др.]. — М. : Медицина. — 1976. — 272 с.

References

1. Simankov, V. S. Sistemnyj podhod k razrabotke medicinskih sistem podderzhki prinjatija reshenij [Tekst] / V. S. Simankov, A. A. Halafjan // Izvestija vysshih uchebnyh zavedenij. Severokavkazskij region. Tehnicheskie nauki. — 2010. — № 1. — S. 29—36.

2. Antipov, A. V. Matematicheskaja model' optimal'noj strategii himioterapii s uchetom dinamiki chisla kletok neodnorodnoj opuholi [Tekst] / A. V. Antipov, A. S. Bratus' // Zhurnal vychislitel'noj matematiki i matematicheskoi fiziki. — 2009. — Т. 49. — № 11. — S. 1907—1919.

3. Svishhenko, V. V. Matematicheskoe modelirovanie kinetiki jeritropojeza [Tekst] / V. V. Svishhenko, E. D. Gol'dberg. — Tomsk : Izd-vo Tom. un-ta, 1995. — 94 s.

4. Shiffman, F. Dzh. Patofiziologija krovi [Tekst] / F. Dzh. Shiffman. — SPb. : BINOM - Nevskij dialekt. — 2000. — 448 s.

5. Kineticheskie aspekty gemopojeza [Tekst] / pod red. G. I. Kozinca, E. D. Gol'dberga. — Tomsk : Izd-vo Tomskogo un-ta. — 1982. — 612 s.

6. Mosjagina, E. N. Kinetika formennyh jelementov krovi [Tekst] / E. N. Mosjagina, E. B. Vladimirskaia, N. A. Torubarova [i dr.]. — М. : Medicina. — 1976. — 272 s.