

# Математичне моделювання біомедичних процесів

## Особливості математичного моделювання біомедичних проблем

Сучасна медицина є, в основному, експериментальною наукою з величезним емпіричним досвідом впливу на ту чи іншу хворобу. Але для детального вивчення процесів біосередовищ уже не достатньо експериментальних досліджень, а найбільш ефективним засобом їх дослідження стає математичне моделювання. Початок активного застосування методів математичного моделювання припадає на другу половину XX століття.

Вибір тих чи інших засобів математичного моделювання для опису біологічних і медичних об'єктів залежить від індивідуальних знань спеціалістів та від специфіки розв'язуваних задач. Систематичні спроби використовувати математичні методи в медичних дослідженнях беруть свій початок з 80-х років XIX ст. із моменту використання кореляційних методів для обробки медичних даних. Відтоді методи статистики є провідними засобами моделювання в біомедичних науках. Відомо, що методи математичної статистики розвивались саме під впливом біомедичних проблем. Ці методи призначені для виявлення закономірностей, властивих медичним об'єктам, на основі яких робляться висновки і даються практичні рекомендації. Але статистичні методи дають повне розв'язування задач у всіх випадках, коли дослідника не цікавить внутрішня структура процесів. Моделі даних не містять інформації та гіпотез про внутрішню структуру та процеси функціонування. У випадку, коли знання про структуру системи, механізм її функціонування, виникаючі явища можуть суттєво вплинути на прийняття рішень, використовують методи математичного моделювання. У медицині існує багато різноманітних задач, які для свого розв'язання вимагають застосування теорії математичного моделювання, тобто побудови й дослідження математичних моделей. Наприклад, математичні моделі прогнозу динаміки розвитку онкологічних захворювань; роботи систем кровообігу; інфаркту

міокарда, які б пояснювали механізм його виникнення та закономірності його протікання; розрахунку наслідків черепно-мозкових травм; динаміки загоювання ран; динамічних процесів, що проходять у тілі людини при фізичних навантаженнях та ін. Останнім часом в медицині стали застосовувати математичні моделі з анімацією – це дозволяє на екрані комп'ютера спостерігати в пришвидшеному масштабі часу розвиток ряду захворювань. На порядку денному стоїть комп'ютерне моделювання хірургічних операцій, що дасть змогу передбачити їх хід та наслідки.

Розвиток математичних моделей сприяє розширенню сфери пізнання в медицині, появі нових ефективних методів діагностики і лікування, створенню медичної техніки.

Математичні моделі, залежно від використовуваного математичного апарату, поділяються на певні класи. У медицині й біології здебільшого використовують опис об'єктів і процесів за допомогою рівнянь. Якщо дослідника не цікавить розвиток процесів у часі (динаміка об'єктів), то використовують алгебраїчні рівняння. Моделі в цьому випадку називаються статичними. Так, в основі комп'ютерної томографії лежать теоретичні моделі поглинання випромінювання тканинами органу, що мають вигляд системи алгебраїчних рівнянь. Для опису властивостей систем, що змінюються з часом, використовуються динамічні моделі, частіше за все – диференціальні рівняння. Переважна більшість процесів у медицині має складний нелінійний характер. Складність зумовлена ефектами післядії, стохастичністю процесів та іншими факторами. Нещодавно з'явилися постановки медичних задач, які призводять до необхідності числового розв'язування нелінійних диференціальних рівнянь з частинними похідними еліптичного, гіперболічного та параболічного типів. У цьому розділі наведемо приклади простіших математичних моделей біомедичних процесів.

### **Фармакокінетичні моделі**

Фармакокінетика вивчає розподіл в організмі досліджуваної біологічно активної речовини та зміну її концентрації з часом у різних середовищах організму людини. До біологічно активних речовин належать лікарські препарати. Організм формально поділя-

ють на камери. Фармакокінетична камера – це частина організму, в якій лікарський препарат розподілений рівномірно. Сукупність процесів, які зумовлюють зменшення вмісту лікарського препарату в організмі з часом, називають *елімінацією*.

### Однокамерна лінійна фармакокінетична модель

Математична модель однокамерної лінійної елімінації має вигляд

$$\frac{dM}{dt} = -k_e M, \quad (11.2.1)$$

де  $M(t)$  – маса препарату в камері в момент часу  $t$ ;  $k_e$  – константа елімінації, яка є суб'єктивною характеристикою організму.

Частинним розв'язком рівняння (11.2.1) з початковою умовою  $M(t) = M_0$  при  $t = 0$  є функція

$$M(t) = M_0 e^{-k_e t}.$$

Аналогічне рівняння маємо і для концентрації препарату в камері

$$c(t) = c_0 e^{-k_e t}.$$

Елімінацію біологічно активних речовин з організму на практиці вивчають за зменшенням їх концентрації в крові.

Прологарифмувавши останнє рівняння, одержимо лінійну залежність логарифма концентрації препарату від часу

$$\ln c(t) = \ln c_0 - k_e t.$$

Користуючись останньою формулою, значення  $k_e$  можна обчислити за відомими значеннями величини  $c(t)$  у будь-які два моменти часу  $t = t_1$  і  $t = t_2$ :

$$k_e = \frac{\ln c(t_1) - \ln c(t_2)}{t_2 - t_1}.$$

Однокамерна лінійна модель для даного препарату адекватна, якщо експериментальні значення  $\ln c(t_1)$ ,  $\ln c(t_2)$ , ...,  $\ln c(t_n)$  задовольняють попереднє рівняння в межах певної точності. Однокамерна лінійна модель адекватна для багатьох лікарських препаратів, уведених у кров ін'єкцією.

У розглянутій моделі передбачалося швидке надходження в камеру та рівномірний розподіл усього лікарського препарату.

Розглянемо тепер поступове надходження (всмоктування) препарату в камеру з деякого депо (рис. 11.1).

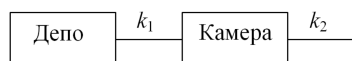


Рис. 11.1. Надходження препарату в камеру та його елімінація

Моделі зі всмоктуванням адекватно описують кінетику лікарських препаратів в організмі при внутрішньом'язевому введенні та в разі приймання ліків перорально.

Всмоктування препарату з депо в камеру та його елімінацію з камери моделюємо лінійною кінетикою. Така математична модель має вигляд

$$\begin{cases} \frac{dM_1}{dt} = -k_1 M_1, \\ \frac{dM_2}{dt} = k_1 M_1 - k_e M_2, \end{cases} \quad (11.2.2)$$

де  $M_1(t)$  – маса препарату в депо, а  $M_2$  – маса препарату в камері в момент часу  $t$ , початкові умови мають вигляд

$$M_1(t) = M_{10}, \quad M_2(t) = 0 \text{ при } t = 0.$$

Розв'язуючи перше рівняння системи (11.2.2), маємо

$$M_1(t) = M_{10} e^{-k_1 t}.$$

Враховуючи цей факт, друге рівняння системи (11.2.2) набуває вигляду

$$\frac{dM_2}{dt} = k_1 M_{10} e^{-k_1 t} - k_e M_2,$$

інтегруючи яке, одержуємо

$$M_2(t) = \frac{M_{10} k_1}{k_1 - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_1 t}).$$

### Однокамерна лінійна модель із крапельницею

Лікарські препарати за допомогою крапельниці надходять у кров зі сталою швидкістю, а швидкість виведення біологічно активних речовин з крові вважаємо пропорційною кількості цієї речовини в крові, тоді математична модель цього процесу має вигляд

$$\frac{dM}{dt} = a - kM, \quad M(t) = M_0 \text{ при } t = 0,$$

де  $M(t)$  – маса ліків у крові в момент часу  $t$ ;  $k$  – константа, що характеризує виведення ліків із крові.

Розв'язок цього рівняння має вигляд

$$M(t) = \frac{a}{k} \left( M_0 - \frac{a}{k} \right) e^{-kt}.$$

### Математична модель стану кісткової системи

Зростаюча частка первинного та вторинного остеопорозу в структурі загальної захворюваності населення різних країн світу привертає увагу дослідників до вивчення питань реконструкції кісткової тканини – це одна з важливих проблем медицини.

Побудуємо математичну модель стану кісткової тканини у хворих з патологією гемопоетичного апарату. На практиці стан кісткової тканини поперекового відділу хребта досліджується на абсорбційному рентгенологічному денситометрі.

Підходи до побудови математичної моделі ґрунтуються на попередній статистичній оцінці отриманих денситограм.

Для побудови моделі зробимо деякі припущення щодо характеру зміни мінеральної щільності кісткової тканини. Позначимо цю характеристику через  $x(t)$ . Тоді  $\frac{dx}{dt}$  пропорційно залежить від  $x(t)$ , що відповідає експоненціальному росту цієї величини з віком.

Але оскільки з віком досягається деяке граничне значення величини  $x(t)$ , то математичною моделлю є логістичне рівняння вигляду

$$\frac{dx}{dt} = \alpha x(\beta - x), \quad (11.3.1)$$

де  $\alpha$ ,  $\beta$  – невідомі параметри, які потрібно визначити на основі експериментальних даних. Це рівняння вивчалось в п. 7.2.

Розглянута модель може бути застосована для опису зміни мінеральної щільності кісткової тканини у віці 15–70 років.

### Математичні моделі інфекційних захворювань

У цьому пункті сформулюємо простіші моделі розповсюдження епідемій. Математичне моделювання стало важливим інструментом розуміння поширення інфекційних захворювань.

Нехай у деякій популяції чисельності  $N$  розповсюджується інфекційне захворювання. В простішому випадку популяцію можна розбити на 3 неперетинних групи: здорові особини, які потенційно можуть бути інфіковані (кількість їх позначається через  $S(t)$ ), переносники інфекції –  $I(t)$  і ті хто, перехворівши, уже одужав і набув імунітету або помер (їх кількість позначимо через  $R(t)$ ).

Типову еволюцію особин популяції описує діаграма

$$S \rightarrow I \rightarrow R \text{ або } \boxed{\text{вразливий}} \rightarrow \boxed{\text{хворий}} \rightarrow \boxed{\text{здоровий}}$$

Такі позначення прийняті відповідно до історичної традиції. Очевидно, що в будь-який момент часу повинно виконуватися співвідношення  $S + I + R = N$ , якщо система замкнена, тобто відсутні демографічні процеси і процеси міграції.

Щоб записати математичну модель розповсюдження епідемій, припустимо, що всі контакти рівноймовірні, а швидкість переходу інфікованих у групу особин, що набули імунітету, визначається параметром  $\gamma$ .

Ураховуючи, що перехід із групи  $S$  у групу  $I$  відбувається при зустрічах, застосуємо при моделюванні кількісний закон про частоту зустрічей: частота зустрічей пропорційна добутку кількості індивідумів двох груп.

Припущення про те, що швидкість зміни чисельності популяції здорових пропорційна добутку чисельності здорових і заражених, по суті справи, є сильно ідеалізованим спрощенням, але може використовуватися як перше наближення до реальності.

Тоді розвиток епідемії буде описуватися рівняннями

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I, \end{cases} \quad (11.4.1)$$

де  $\beta$ ,  $\gamma$  – додатні параметри;  $\frac{1}{\gamma}$  – середній час хвороби. Система (11.4.1) – це класична модель Кермака–Маккендріка (Gray McKendrick, 1876–1943, видатний шотландський епідеміолог, William Kermack, 1898–1970, шотландський біохімік, – вважаються творцями математичної епідеміології). Її ще називають SIR-моделлю.

Знайдені розв’язки системи (11.4.1) в пакеті MathCad при початкових умовах  $S(0) = S_0 > 0$ ,  $I(0) = I_0 > 0$ ,  $R(0) = R_0 \geq 0$  зображені на рис. 11.2, *a*.

Проведемо деякі аналітичні дослідження. З першого та другого рівнянь цієї системи маємо

$$\frac{dI}{dS} = -\frac{(\beta S - \gamma)I}{\beta SI} = -1 + \frac{\sigma}{S}, \quad \sigma = \frac{\gamma}{\beta}. \quad (11.4.2)$$

Звідси, враховуючи початкові умови, знаходимо

$$I + S - \sigma \ln S = I_0 + S_0 - \sigma \ln S_0.$$

Це є перший інтеграл системи (11.4.1). За його допомогою можна побудувати фазові криві на площині  $(S, I)$  (рис. 11.2, *a*). Оскільки третє рівняння системи (11.4.1) незалежне і  $\dot{S}(t) \leq 0$ , то фазовим простором можна вважати трикутник, заданий співвідношенням  $S(t) + I(t) \leq N$ .

З другого рівняння системи (11.4.1) випливає, що кількість заражених спочатку зростає (це умова початку епідемії), якщо  $\beta S_0 - \gamma > 0$  або  $S_0 \sigma^{-1} > 1$ , потім при  $S_0 = \sigma$  досягає свого максимального значення  $I_{max} = I_0 + S_0 - \sigma + \sigma \ln \frac{\sigma}{S_0}$ , а якщо  $S_0 \sigma^{-1} < 1$ , то кількість захворілих монотонно зменшується до нуля. Виконайте строге доведення цього факту.

$$x \equiv \begin{pmatrix} 10 \\ 0.5 \\ 0 \end{pmatrix} \quad k := 0.15 \quad l := 0.7 \quad D(t,x) := \begin{pmatrix} -k \cdot x_0 \cdot x_1 \\ k \cdot x_0 \cdot x_1 - l \cdot x_1 \\ l \cdot x_1 \end{pmatrix}$$

Z := rkfixed(x,0,10,100,D)

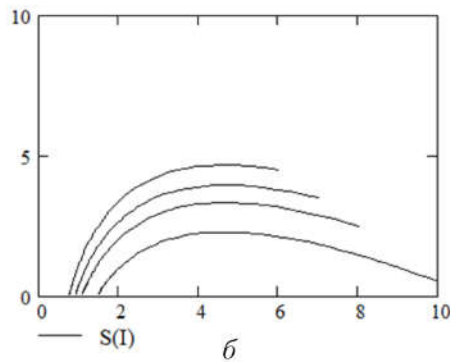
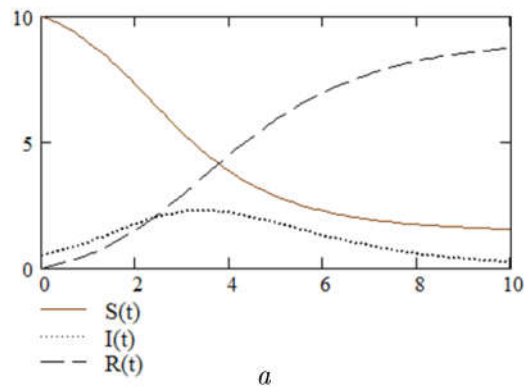


Рис. 11.2. Комп'ютерне моделювання системи (11.4.1):  $a$  – динаміка чисельності здорових  $S(t)$ , захворілих  $I(t)$  та тих, хто переніс захворювання й одужав  $R(t)$ ;  $b$  – фазовий портрет SIR-моделі на площині  $(S, I)$

З першого та третього рівнянь системи (11.4.1) маємо

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{S}{\sigma} \Rightarrow S = S_0 \exp\left(-\frac{R}{\sigma}\right). \quad (11.4.3)$$

Оскільки  $I(t) \rightarrow 0$  при  $t \rightarrow \infty$  і  $R(\infty) = N - S(\infty)$ , то для знаходження кількості тих, хто не захворів, одержуємо трансцендентне



рівняння

$$S(\infty) = S_0 \exp\left(-\frac{N - S(\infty)}{\sigma}\right).$$

Останнє рівняння завжди має розв'язок на проміжку  $(0, \sigma)$  (доведіть).

У рівнянні для  $S(\infty)$  перейдемо від абсолютних величин до відносних, а саме: розглянемо величину  $z = \frac{S(\infty)}{N}$  (значення  $z$  можна трактувати як частку здорових  $S$ , які не підхопили інфекцію). Якщо припустити, що при  $t = 0$   $S_0 = N$ , то одержимо

$$z = e^{-R_0(1-z)}, \quad (11.4.4)$$

де  $R_0 = S_0\sigma^{-1}$ . Рівняння (11.4.4) – це стандартне рівняння для фінального розміру епідемії, яке справедливе не тільки в рамках моделі (11.4.1), а й у багатьох інших випадках. Величина  $R_0$  називається основним репродуктивним числом і описує середню кількість заражених одним хворим, який потрапив у цілковито здорову популяцію.  $R_0$  характеризує імунітет усієї популяції, а не однієї особини.

Очевидно, що рівняння (11.4.4) має корінь  $z = 1$ , але нас цікавить корінь, що знаходиться в межах від нуля до одиниці. Легко побачити, що корінь  $z^* \in (0, 1)$  існує при  $R_0 > 1$  (перевірте).

Останнє твердження можна трактувати так: нехай ми маємо численну популяцію, всі індивідуми якої мають однакові характеристики вразливості, тоді в такій популяції кількість індивідумів, що не підхопили інфекцію, не дорівнює нулю. Це означає, що епідемія не "косить" усіх і тому популяція зможе відродитися.

Таким способом одержується один із важливих результатів математичної епідеміології: порогова теорема.

**Теорема.** *Нехай процес розповсюдження інфекційної хвороби в популяції описується математичною моделлю (11.4.1). Тоді спалах епідемії в популяції відбувається тоді й лише тоді, коли основне репродуктивне число  $R_0 > 1$ . Інакше інфекція не перетворюється в епідемію і швидко зникає.*

*Якщо  $R_0 > 1$ , то розмір популяції вразливих, які не були заражені в процесі епідемії, дається як розв'язок рівняння (11.4.4).*

При  $R_0 = 0,5$  майже достовірно, що не буде епідемії.

Зауважимо, що ця теорема справедлива не тільки для простої моделі (11.4.1), але й для багатьох інших випадків.

З рівняння (11.4.4) можна оцінити  $R_0$  для різних хвороб, якщо відома частина популяції, яка залишилася здоровою

$$R_0 = \frac{\ln z^*}{z^* - 1}.$$

Наприклад, для краснухи  $R_0 = 6,4$ ; для віспи –  $4,0$ ; для грипу –  $R_0 = 1,44$ . Тут можна одержати цікавий висновок.

Якщо відома оцінка основного репродуктивного числа, то при вакцинації популяції немає необхідності робити щеплення всім індивідуумам, щоб уникнути можливої епідемії. Необхідно привити імунітет такій частині  $p$  популяції, щоб  $R_0$  стало меншим за одиницю, тобто

$$\frac{N - pN}{\sigma} < 1 \Rightarrow p > 1 - \frac{\sigma}{N} \Rightarrow p > 1 - \frac{1}{R_0}.$$

Отже, для уникнення епідемії потрібно вакцинувати тільки частину популяції (для віспи 70–80 %, для грипу 31 %).

Зауважимо, що в багатьох випадках вдається підібрати параметри моделі (11.4.1) так, що теоретичні криві достатньо точно відображають реальну динаміку хвороби.

Далі для моделі (11.4.1) можна вводити такі узагальнення:

- врахувати різний ступінь сприйняття захворювання;
- врахувати різну частоту контактів між окремими індивідуумами;
- замінити член  $\beta SI$  трофічною функцією з насиченням;
- врахувати стохастичність процесу розповсюдження інфекцій та ін.

### Моделі управління епідемічним процесом

Для зменшення наслідків інфекційного захворювання застосовують такі методи керування епідемічним процесом:

- вакцинація;
- введення карантину;
- ізоляція хворих;

– хіміопрфілактика (застосування хімічних засобів захисту) тощо.

Вакцинація переводить індивідумів з групи вразливих  $S$  у групу імунних  $R$  (рис. 11.3).

Схема процесу з вакцинацією наведена на рис. 11.3.

Нехай  $u$  – інтенсивність вакцинації (кількість індивідумів, яким робили щеплення за одиницю часу). Доповнимо SIR-модель складовою  $u$ , одержимо

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI - u, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I + u, \quad S + I + R = N = \text{const.} \end{cases}$$

Оскільки вакцинація проводиться до початку масового захворювання, то

$$u = \begin{cases} \bar{u} & \text{при } 0 < t < T, \\ 0 & \text{при } t \geq T, \end{cases}$$

де  $T$  – тривалість процесу вакцинопрфілактики.

Запишемо модель із карантинном. Карантин – це ізоляція вразливих із метою перешкодження перенесенню інфекції від хворих до здорових. Нехай  $u_k$  – інтенсивність карантинних заходів,  $N_k$  – кількість ізольованих осіб, тоді модель розвитку епідемії має вигляд

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta SI - u_k, \\ \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \\ \frac{dR}{dt} = \gamma I, \\ \frac{dN_k}{dt} = u_k, \quad S + I + R + N_k = N = \text{const.} \end{cases}$$

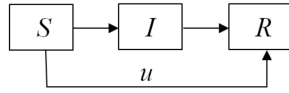


Рис. 11.3. Схема потоків індивідумів при вакцинації

При ізоляції хворих схема потоків індивідумів має вигляд, зображений на рис. 11.4.

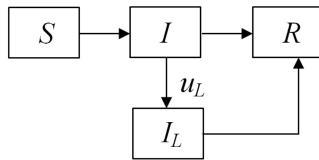


Рис. 11.4. Схема потоків індивідумів при ізоляції хворих

Модель з ізоляцією хворих задається системою диференціальних рівнянь вигляду

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\beta SI, \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - u_L, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \gamma I_L, \\ \frac{dI_L}{dt} &= u_L - \gamma I_L. \end{aligned}$$

