

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ
имени АБУ РАЙХОНА БЕРУНИЙ**

Факультет: “Электроника и Автоматика”

КУРСОВАЯ РАБОТА

“Моделирование кинетики роста в условиях химиотерапии”

Дисциплина: “Моделирование в медицине”

Работу выполнил студент группы
ФИО Сахиев А.М.

Проверила преподаватель: доц. Васильева С.А.

Ташкент - 2014

Содержание

Титульный лист.....	1
Содержание.....	2
Введение.....	3
1. Задание.....	3
2. Аппроксимация исходных данных.....	3
2.1. Выбор функции.....	3
2.2. Аппроксимация в MathCAD.....	4
2.3. Выбор оптимальной функции.....	4
2.4. Метод наименьших квадратов.....	5
2.5. Расчёт коэффициентов с помощью МНК.....	7
2.6. Итерационный метод наискорейшего спуска.....	8
2.7. Программа расчёта коэффициентов методом наискорейшего спуска...8	8
2.8. Расчёт коэффициентов методом наискорейшего спуска.....	10
2.9. Результаты.....	12
3. Расчёт биологических параметров.....	12
3.1. Время жизни организма без лечения и запас жизненных сил.....	12
3.2. Дозовая зависимость.....	12
3.3. Расчёт времени жизни организма после курса лечения.....	13
Заключение.....	16
Список литературы.....	17

Введение

Метод моделирования в медицине является средством, позволяющим устанавливать все более глубокие и сложные взаимосвязи между теорией и опытом. В последнее столетие экспериментальный метод в медицине начал наталкиваться на определенные границы, и выяснилось, что целый ряд исследований невозможен без моделирования. Если остановиться на некоторых примерах ограничений области применения эксперимента в медицине, то они будут в основном следующими:

- вмешательство в биологические системы иногда имеет такой характер, что невозможно установить причины появившихся изменений (вследствие вмешательства или по другим причинам);
- некоторые теоретически возможные эксперименты неосуществимы вследствие низкого уровня развития экспериментальной техники;
- большую группу экспериментов, связанных с экспериментированием на человеке, следует отклонить по морально-этическим соображениям.

Но моделирование находит широкое применение в области медицины не только из-за того, что может заменить эксперимент. Оно имеет большое самостоятельное значение, которое выражается в целом ряде преимуществ:

- с помощью метода моделирования на одном комплексе данных можно разработать целый ряд различных моделей, по-разному интерпретировать исследуемое явление, и выбрать наиболее плодотворную из них для теоретического истолкования.
- в процессе построения модели можно сделать различные дополнения к исследуемой гипотезе и получить ее упрощение.
- в случае сложных математических моделей можно применять ЭВМ.
- открывается возможность проведения модельных экспериментов (модельные эксперименты на подопытных животных).

Все это ясно показывает, что моделирование выполняет в медицине самостоятельные функции и становится все более необходимой ступенью в процессе создания теории, а также позволяет проводить прогноз развития заболеваний, действия терапии.

1. Задание

Смоделировать развитие опухоли. Рассчитать время жизни при введении химиотерапии в дозе $D = 0.2$ МПД. Количество введений – 10 раз с интервалом $\Delta t = 3$ суток

Исходные данные: $N(t)$ – объем опухоли, t – дни измерения размера опухоли.

t, суток	19	22	26	29	34	36	39	46	47	48	50	52	53	56	60
N, у.е. объема	0,3	1	2	2,3	3,3	4	4,5	7	8,5	11	11,5	9	14,5	15	13

2. Аппроксимация исходных данных

2.1. Выбор функции

Визуальный анализ кинетики роста опухоли позволяет предположить, что экспериментальные данные можно аппроксимировать экспоненциальной или степенной функцией.

$$\text{Экспоненциальная функция: } N(t) = N_0 e^{\alpha t} \quad (2.1)$$

$$\text{Степенная функция: } N(t) = \alpha t^{\beta} \quad (2.2)$$

2.2. Аппроксимация в MathCAD

Подбор коэффициентов производился в пакете Mathcad 11 Pro с помощью функции `minimize()`, реализующая минимизацию суммы квадратов отклонений (СКО) численным итерационным методом градиентного спуска.

Экспоненциальная:

$$N_0 = 0.603$$

$$\alpha = 0.055$$

$$N(t) = 0.603 \cdot e^{0.055t}$$

Степенная функция:

$$\alpha = 8.8 \cdot 10^{-4}$$

$$\beta = 2.388$$

$$N(t) = 8.8 \cdot 10^{-4} \cdot t^{2.388}$$

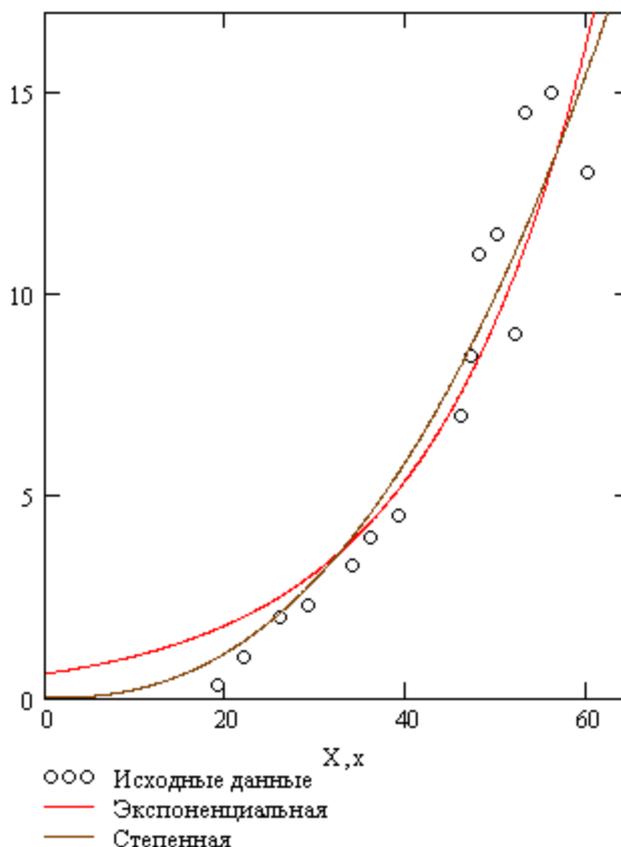


Рис. 2.1. Аппроксимация исходных данных экспоненциальной и степенной функциями

Чтобы выбрать функцию с большей корреляцией с исходными данными, необходимо просчитать сумму квадратов отклонений (СКО) между исходными точками и аппроксимированными аналитической функцией.

$$\text{СКО} = \sum_{i=1}^n [N(t_i) - N(t_i, \alpha, \beta)]^2 \quad (2.5)$$

Экспонциальная функция:

$$\text{СКО}_1 = \sum_{i=1}^n [N(t_i) - N_0 e^{t_i \cdot \alpha}]^2 \quad (2.6)$$

$$\text{СКО}_1 = 33.32$$

при $N_0 = 0.603$
 $\alpha = 0.055$

Степенная функция:

$$\text{СКО}_2 = \sum_{i=1}^n [N(t_i) - \alpha t_i^\beta]^2 \quad (2.7)$$

$$\text{СКО}_2 = 26.02$$

при $\alpha = 8.8 \cdot 10^{-4}$
 $\beta = 2.388$

Т.к. $\text{СКО}_2 < \text{СКО}_1$, степенная функция лучше аппроксимирует исходные данные.

Функция $N(t) = 8.8 \cdot 10^{-4} \cdot t^{2.388}$ обеспечивает наилучшую аппроксимацию исходных данных.

2.4. Метод наименьших квадратов

Рассмотрим задачу оценки коэффициентов парной линейной регрессии. Предположим, что связь между x и y линейна: $y = \alpha + \beta x$. Здесь имеется в виду связь между всеми возможными значениями величин x и y , то есть для генеральной совокупности. Наличие случайных отклонений, вызванных воздействием на переменную y множества других, неучтенных в нашем уравнении факторов и ошибок измерения, приведет к тому, что связь наблюдаемых величин x_i и y_i приобретет вид $y_i = \alpha + \beta x_i + \epsilon_i$. Здесь ϵ_i - случайные ошибки (отклонения, возмущения). Задача состоит в следующем: по имеющимся данным наблюдений $\{x_i\}$, $\{y_i\}$ оценить значения параметров α и β , обеспечивающие

минимум величины $\text{СКО} = \sum_{i=1}^n [y_i - \bar{y}]^2$. Если бы были известны точные значения

отклонений ϵ_i , то можно было бы (в случае правильности предполагаемой линейной формулы) рассчитать значения параметров α и β . Однако значения случайных отклонений в выборке неизвестны, и по наблюдениям x_i и y_i можно получить оценки параметров a и b , которые сами являются случайными величинами, поскольку соответствуют случайной выборке. Пусть a - оценка параметра α , b - оценка параметра β . Тогда оцененное уравнение регрессии будет иметь вид:

$$y_i = a + bx_i + \epsilon_i, \quad (2.8)$$

где ϵ_i - наблюдаемые значения ошибок ϵ_i .

Для оценки параметров α и β воспользуемся МНК, который минимизирует СКО фактических значений y_i от расчетных. Минимум ищется по переменным a и b .

Для того, чтобы полученные МНК оценки a и b обладали желательными свойствами, сделаем следующие предположения об отклонениях ϵ_i :

1. величина ϵ_i является случайной переменной;
2. математическое ожидание ϵ_i равно нулю: $M(\epsilon_i) = 0$;
3. дисперсия ϵ постоянна: $D(\epsilon_i) = D(\epsilon_j) = \sigma^2$ для всех i, j ;
4. значения ϵ_i независимы между собой. Откуда вытекает, в частности, что

$$\text{cov}(\epsilon_i, \epsilon_j) = \begin{cases} 0 & \text{при } i \neq j, \\ \sigma^2 & \text{при } i = j. \end{cases} \quad (2.9)$$

Известно, что, если условия (1 - 4) выполняются, то оценки, сделанные с помощью МНК, обладают следующими свойствами:

1. Оценки являются несмещенными, т.е. математическое ожидание оценки каждого параметра равно его истинному значению: $M(a) = \alpha$; $M(b) = \beta$. Это вытекает из того, что $M(\epsilon_i) = 0$, и говорит об отсутствии систематической ошибки в определении положения линии регрессии.
2. Оценки состоятельны, так как дисперсия оценок параметров при возрастании числа наблюдений стремится к нулю: $\lim_{n \rightarrow \infty} D(a) = 0$; $\lim_{n \rightarrow \infty} D(b) = 0$. Иначе говоря, если n достаточно велико, то практически наверняка a близко к α , а b близко к β : надежность оценки при увеличении выборки растет.
3. Оценки эффективны, они имеют наименьшую дисперсию по сравнению с любыми другими оценками данного параметра, линейными относительно величин y_i . [1]

Перечисленные свойства не зависят от конкретного вида распределения величин ϵ_i , тем не менее обычно предполагается, что они распределены нормально $N(0; \sigma^2)$. Эта предпосылка необходима для проверки статистической значимости сделанных оценок и определения для них доверительных интервалов. При ее выполнении оценки МНК имеют наименьшую дисперсию не только среди линейных, но среди всех несмещенных оценок.

Если предположения (3 - 4) нарушены, то есть дисперсия возмущений непостоянна и/или значения ϵ связаны друг с другом, то свойства несмещенности и состоятельности сохраняются, но свойство эффективности - нет.

Рассмотрим теперь процедуру оценивания параметров парной линейной регрессии a и b . Для того, чтобы функция СКО (2.5) достигала минимума, необходимо равенство нулю ее частных производных:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \text{CKO}}{\partial a} = -2 \sum_{i=1}^n (y_i - a - bx_i) = 0 \\ \frac{\partial \text{CKO}}{\partial b} = -2 \sum_{i=1}^n (y_i - a - bx_i) x_i = 0 \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} \sum_{i=1}^n y_i - na - b \sum_{i=1}^n x_i = 0 \\ \sum_{i=1}^n y_i x_i - a \sum_{i=1}^n x_i - b \sum_{i=1}^n x_i^2 = 0 \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} (2.10) \\ (2.11) \end{array}$$

Откуда

$$\left\{ \begin{array}{l} b = \frac{n \sum y_i x_i - \sum x_i \sum y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \\ a = \bar{y} - b \bar{x} = \frac{\sum y_i \sum x_i^2 - \sum x_i \sum x_i y_i}{n \sum x_i^2 - (\sum x_i)^2} \end{array} \right. \quad (2.12)$$

2.5 Расчёт коэффициентов МНК

Степенную функцию, нелинейную по параметрам, нужно привести к линейному виду:

$$N(t) = \alpha t^\beta$$

Логарифмируем:

$$\ln(N(t)) = \ln(\alpha) + \beta \cdot \ln(t)$$

Линеаризуем исходные данные:

t_i	19	22	26	29	34	36	39	46	47	48	50	52	53	56	60
$\ln(t_i)$	2,944	3,091	3,258	3,367	3,526	3,584	3,664	3,829	3,85	3,871	3,912	3,951	3,97	4,025	4,094
N_i	0,3	1	2	2,3	3,3	4	4,5	7	8,5	11	11,5	9	14,5	15	13
y_i	-1,2	0	0,693	0,833	1,194	1,386	1,504	1,946	2,14	2,398	2,442	2,197	2,674	2,708	2,565

$$\text{CKO} = \sum_{i=1}^n [N_i - \alpha t_i^\beta]^2$$

$$y_i = \ln(N_i)$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{\partial \text{CKO}}{\partial \alpha} = -2 \sum_{i=1}^{15} \frac{(y_i - \ln \alpha - \beta \ln(t_i))}{\alpha} = 0 \\ \frac{\partial \text{CKO}}{\partial \beta} = -2 \sum_{i=1}^{15} (y_i - \ln \alpha - \beta \ln(t_i)) \cdot \ln(t_i) = 0 \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} \sum_{i=1}^{15} y_i = 15 \ln \alpha + \beta \sum_{i=1}^{15} \ln(t_i) \\ \sum_{i=1}^{15} y_i \ln(t_i) = \ln \alpha \sum_{i=1}^{15} \ln(t_i) + \beta \sum_{i=1}^{15} (\ln(t_i))^2 \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} (2.13) \\ (2.14) \end{array}$$

Из 2.13 и 2.14 находим β :

$$\left\{ \begin{array}{l} \beta = \frac{15 \sum_{i=1}^{15} \ln(t_i) y_i - \sum_{i=1}^{15} \ln(t_i) \sum_{i=1}^{15} y_i}{15 \sum_{i=1}^{15} (\ln(t_i))^2 - (\sum_{i=1}^{15} \ln(t_i))^2} \\ \alpha = \exp\left(\frac{\sum_{i=1}^{15} y_i - \beta \sum_{i=1}^{15} \ln(t_i)}{15}\right) \end{array} \right.$$

$n=15$ – число экспериментальных точек

$$\sum \ln(t_i) = 54.94$$

$$\sum (\ln(t_i))^2 = 202.99$$

$$\sum y_i = 23.48$$

$$\sum \ln(t_i) y_i = 91.44$$

$$\begin{cases} \beta = \frac{15 \cdot 91.44 - 54.94 \cdot 23.48}{15 \cdot 202.99 - 54.94^2} = \frac{63.21}{26.45} = 2.39 \\ \alpha = \exp\left(\frac{23.48 - 2.39 \cdot 54.94}{15}\right) = \exp(-7.2) = 8.8 \cdot 10^{-4} \end{cases}$$

Следовательно, аппроксимирующая функция будет иметь вид:

$$N(t) = 8.8 \cdot 10^{-4} \cdot t^{2.39}$$

2.6. Итерационный метод наискорейшего спуска.

Рассмотрим метод наискорейшего спуска с шагом, длина которого зависит от свойств минимизируемой функции, или метод Ньютона. Он основан на квадратической аппроксимации минимизируемой функции в окрестности точки $x^{(k)}$, где (k) – номер итерации. Минимум квадратической функции легко найти, приравняв ее градиент нулю. Можно сразу же вычислить положение экстремума и выбрать его в качестве следующего приближения к точке минимума. Новая итерация вычисляется по формуле:

$$x^{(k+1)} = x^{(k)} + \Delta x^{(k)} \quad (2.16)$$

Пусть $f(x)$ – минимизируемая функция с векторным аргументом $a = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T$. Алгоритм наискорейшего спуска реализует итерационную процедуру движения к минимуму из произвольно выбранной точки начального приближения в направлении наиболее сильного уменьшения функции, определенном в окрестности текущего значения аргумента минимизируемой функции. Такое направление противоположно направлению, задаваемому вектором градиента $\nabla f(x)$ минимизируемой функции $f(x)$:

$$\nabla f(x) = \left[\frac{\partial f}{\partial x_1}, \frac{\partial f}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial f}{\partial x_n} \right]^T \quad (2.17)$$

Вычисляя точку нового приближения по формуле (2.16) и разлагая $f(x^{(k+1)})$ в ряд Тейлора, получим формулу квадратической аппроксимации $f_{\text{кв}}(x^{(k+1)})$:

$$\begin{aligned} f(x^{(k+1)}) &= f(x^{(k)} + \Delta x^{(k)}) \cong f_{\text{кв}}(x^{(k+1)}), \text{ где} \\ f_{\text{кв}}(x^{(k+1)}) &= f(x^{(k)}) + [\nabla f(x^{(k)})]^T \cdot \Delta x^{(k)} + \frac{1}{2!} [\Delta x^{(k)}]^T \cdot \nabla^2 f(x^{(k)}) \cdot \Delta x^{(k)} \end{aligned} \quad (2.18)$$

$\nabla^2 f(x^{(k)})$ – матрица вторых производных:

$$\cdot \nabla^2 f(x^{(k)}) = \begin{vmatrix} \frac{\partial^2 f}{\partial x_1^2} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 \partial x_2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_1 \partial x_n} \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_2 \partial x_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_2^2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_2 \partial x_n} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ \frac{\partial^2 f}{\partial x_n \partial x_1} & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n \partial x_2} & \dots & \frac{\partial^2 f}{\partial x_n^2} \end{vmatrix} \quad (2.19)$$

Условие минимума $f_{\text{кв}}(x^{(k+1)})$ по $\Delta x^{(k)}: \nabla f_{\text{кв}}(x^{(k+1)}) = 0$. Вычислим градиент $\nabla f_{\text{кв}}(x^{(k+1)})$ из (2.18):

$$\nabla f_{\text{кв}}(x^{(k+1)}) = \nabla f_{\text{кв}}(x^{(k)}) + \nabla^2 f_{\text{кв}}(x^{(k)}) \cdot \Delta x^{(k)} = 0 \quad (2.20)$$

Для учета фактических особенностей минимизируемой функции будем использовать в (2.20) значения градиента и матрицы вторых производных, вычисленных не по аппроксимирующей $f_{\text{кв}}(x)$, а непосредственно по минимизируемой функции $f(x)$. Заменяя $f_{\text{кв}}(x)$ в (2.20), найдем длину шага $\Delta x^{(k)}$:

$$\Delta x^{(k)} = -[\nabla^2 f(x^{(k)})]^{-1} \cdot \nabla f(x^{(k)}) \quad (2.21)$$

Итак, последовательность вычислений для реализации алгоритма метода Ньютона:

1. Произвольно задать точку начального приближения $x^{(0)}$
2. В цикле по номеру итерации $k=0, 1, \dots$ вычислить:
 - a. Значение вектора градиента $\nabla f(x^{(k)})$ по формуле (2.17)
 - b. Значение матрицы вторых производных $\nabla^2 f(x^{(k)})$ по формуле (2.19)
 - c. Значение матрицы, обратной матрице вторых производных
 - d. Значение шага $\Delta x^{(k)}$ по формуле (2.21)
 - e. Новое значение приближения $x^{(k+1)}$ по формуле (2.16)
3. Закончить итерационный процесс при достижении нужного приближения. [2]

2.7. Программа расчёта коэффициентов методом наискорейшего спуска

За минимизируемую функцию возьмём сумму квадратов отклонений (СКО) между исходными точками и аппроксимированными аналитической функцией:

$$\text{СКО} = \sum_{i=1}^n [N(t_i) - N(t_i, \alpha, \beta)]^2 = \sum_{i=1}^n [N(t_i) - \alpha t_i^\beta]^2 \quad (2.22)$$

Метод Ньютона

$mn(x, a, b) := a \cdot x^b$ - функция, для которой вычисляются коэффициенты

$T := \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix}$ - первое приближение

$\begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} \leftarrow T$

$SKO(a, b) := \sum_{i=0}^{14} (Y_i - mn(X_i, a, b))^2$ - минимизируемая функция - SKO

$GRAD(a, b) := \left(\frac{d}{da} SKO(a, b) \quad \frac{d}{db} SKO(a, b) \right)^T$ - градиент (2.17)

$GRAD2(a, b) := \begin{bmatrix} \frac{d^2}{da^2} SKO(a, b) & \frac{d}{da} \left(\frac{d}{db} SKO(a, b) \right) \\ \frac{d}{db} \left(\frac{d}{da} SKO(a, b) \right) & \frac{d^2}{db^2} SKO(a, b) \end{bmatrix}$ - квадрат градиента (2.19)

$DELTA := -(GRAD2(a, b))^{-1} \cdot GRAD(a, b)$ - длина шага (2.21)

$T := \begin{pmatrix} a \\ b \end{pmatrix} + DELTA$ - новая итерация (2.16)

2.8. Результаты расчёта коэффициентов методом наискорейшего спуска

За начальные приближения выберем:

За начальные приближения выберем:

$$\alpha = 0.001$$

$$\beta = 2$$

Для случая со степенной функцией формулы (2) и (4) имеют следующий вид:

$$\nabla SKO = \left[\frac{\partial SKO}{\partial \alpha}, \frac{\partial SKO}{\partial \beta} \right]^T$$

$$\nabla^2 SKO = \begin{vmatrix} \frac{\partial^2 SKO}{\partial \alpha^2} & \frac{\partial^2 SKO}{\partial \alpha \partial \beta} \\ \frac{\partial^2 SKO}{\partial \beta \partial \alpha} & \frac{\partial^2 SKO}{\partial \beta^2} \end{vmatrix}$$

Итерации:

1. Первая итерация.

$$\alpha^{(0)} = 0.001$$

$$\beta^{(0)} = 2$$

$$\Delta = \begin{pmatrix} -0.6 \cdot 10^{-4} \\ +0.17 \end{pmatrix}$$

$$\alpha^{(1)} = 9.4 \cdot 10^{-4}$$

$$\beta^{(1)} = 2.17$$

2. Вторая итерация.

$$\alpha^{(1)} = 9.4 \cdot 10^{-4}$$

$$\beta^{(1)} = 2.17$$

$$\Delta = \begin{pmatrix} -0.2 \cdot 10^{-4} \\ +0.13 \end{pmatrix}$$

$$\alpha^{(2)} = 9.2 \cdot 10^{-4}$$

$$\beta^{(2)} = 2.30$$

3. Третья итерация.

$$\alpha^{(2)} = 9.2 \cdot 10^{-4}$$

$$\beta^{(2)} = 2.30$$

$$\Delta = \begin{pmatrix} -0.2 \cdot 10^{-4} \\ +0.04 \end{pmatrix}$$

$$\alpha^{(3)} = 9 \cdot 10^{-6}$$

$$\beta^{(3)} = 2.35$$

4. Четвёртая итерация.

$$\alpha^{(3)} = 9 \cdot 10^{-6}$$

$$\beta^{(3)} = 2.35$$

$$\Delta = \begin{pmatrix} -0.1 \cdot 10^{-4} \\ +0.03 \end{pmatrix}$$

$$\alpha^{(4)} = 8.9 \cdot 10^{-6}$$

$$\beta^{(4)} = 2.37$$

5. Пятая итерация.

$$\alpha^{(4)} = 8.9 \cdot 10^{-6}$$

$$\beta^{(4)} = 2.37$$

$$\Delta = \begin{pmatrix} -0.1 \cdot 10^{-4} \\ +0.02 \end{pmatrix}$$

$$\alpha^{(4)} = 8.8 \cdot 10^{-6}$$

$$\beta^{(4)} = 2.39$$

Итерационный цикл закончен, т.к. результат вычисления коэффициентов совпал с рассчитанными на ПК:

$$\alpha = 8.8 \cdot 10^{-6}$$

$$\beta = 2.39$$

$$N(t) = 8.8 \cdot 10^{-4} \cdot t^{2.39}$$

2.9. Результаты

Коэффициенты аппроксимирующей степенной функции были рассчитаны тремя способами: на ПК, безытерационным методом наименьших квадратов (метод нормальных уравнений) и методом наискорейшего спуска (метод Ньютона). Все они дали одинаковые результаты с точностью $\varepsilon = 0.01$.

3. Расчёт биологических параметров.

3.1. Время жизни организма без лечения и запас жизненных сил.

Время жизни организма без лечения ($T_{ж(до)}$) рассчитывается как последний день в исходных данных плюс трое суток.

$$T_{ж(до)} = 60 + 3 = 63 \text{ суток}$$

Запас жизненных сил определяют как площадь под аналитической кривой от начала заболевания до летального исхода.

$$Z_{p(до)} = \int_0^{T_{ж(до)}} N(t) dt = \int_0^{63} 8.8 \cdot 10^{-4} \cdot t^{2.388} dt = 394.119 \quad (3.1)$$

3.2. Дозовая зависимость.

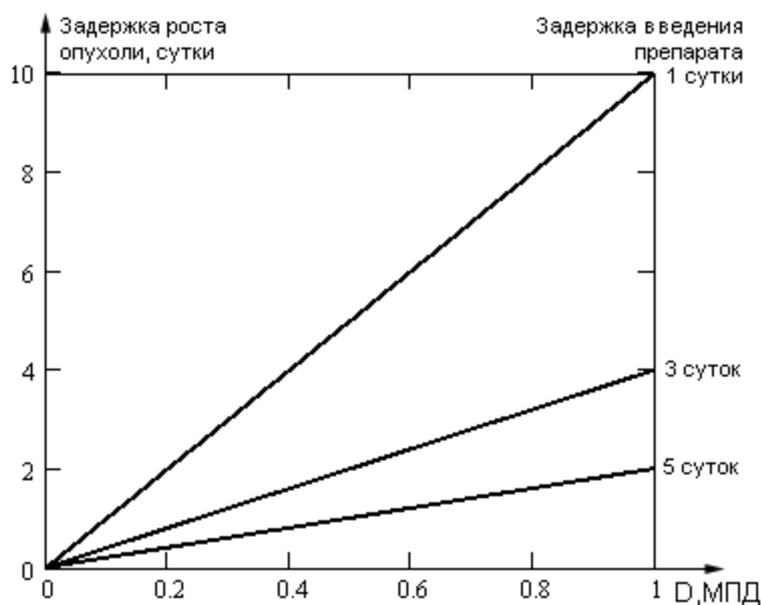


Рис. 3.2. График дозовой зависимости

Задержку роста опухоли определяют по данным дозовой зависимости.

Вводимая доза: $D=0.2$ МПД

Режим введения доз: 10 раз через $\Delta t=3$ суток

Задержка роста опухоли:

$$\varepsilon(D)=D \cdot \operatorname{tg}(\alpha)=D \cdot \frac{\varepsilon_{\max}}{1 \text{ МПД}}=0.2 \cdot 4=0,8 \text{ суток} \quad (3.2)$$

3.3. Расчёт времени жизни организма после курса лечения.

Величина запаса жизненных сил не меняется со временем и является величиной постоянной. На основании этого факта можно произвести расчёт времени жизни организма после курса лечения. Поскольку при введении дозы препарата происходит задержка роста опухоли, представим этот процесс в виде аналитической кусочно-прерывной функции из 11 интервалов: первый – до первого введения дозы, остальные – после соответствующего введения дозы с задержкой в 1 сутки (Рис.3.3).

Время жизни организма рассчитывается как:

$$Z_i = \int_{(i-1) \cdot \Delta t}^{i \cdot \Delta t} N_i(t) dt \quad (3.3)$$

$$\begin{array}{lll}
N_1(t)=N(t)=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot t^{2.388} & \text{для } t=(0;3) & Z_1 = \int_0^3 N_1(t) dt = 0.0027 \\
N_2(t)=N(t-\varepsilon(D))=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-0.8)^{2.388} & \text{для } t=(3;6) & Z_2 = \int_3^6 N_2(t) dt = 0.013 \\
N_3(t)=N(t-2 \cdot \varepsilon(D))=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-1.6)^{2.388} & \text{для } t=(6;9) & Z_3 = \int_6^9 N_3(t) dt = 0.034 \\
N_4(t)=N(t-3 \cdot \varepsilon(D))=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-2.4)^{2.388} & \text{для } t=(9;12) & Z_4 = \int_9^{12} N_4(t) dt = 0.069 \\
N_5(t)=N(t-4 \cdot \varepsilon(D))=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-3.2)^{2.388} & \text{для } t=(12;15) & Z_5 = \int_{12}^{15} N_5(t) dt = 0.119 \\
N_6(t)=N(t-5 \cdot \varepsilon(D))=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-4)^{2.388} & \text{для } t=(15;18) & Z_6 = \int_{15}^{18} N_6(t) dt = 0.186 \\
N_7(t)=N(t-6 \cdot \varepsilon(D))=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-4.8)^{2.388} & \text{для } t=(18;21) & Z_7 = \int_{18}^{21} N_7(t) dt = 0.27 \\
N_8(t)=N(t-7 \cdot \varepsilon(D))=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-5.6)^{2.388} & \text{для } t=(21;24) & Z_8 = \int_{21}^{24} N_8(t) dt = 0.373 \\
N_9(t)=N(t-8 \cdot \varepsilon(D))=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-6.4)^{2.388} & \text{для } t=(24;27) & Z_9 = \int_{24}^{27} N_9(t) dt = 0.497 \\
N_{10}(t)=N(t-9 \cdot \varepsilon(D))=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-7.2)^{2.388} & \text{для } t=(27;30) & Z_{10} = \int_{27}^{30} N_{10}(t) dt = 0.641 \\
N_{11}(t)=N(t-10 \cdot \varepsilon(D))=8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-8)^{2.388} & \text{для } t > 30 &
\end{array}$$

Необходимо проверить, не умрёт ли организм до окончания цикла лечения. Для этого просчитаем расход запаса жизненных сил до последнего введения:

$$\sum_{i=1}^{10} \int_{(i-1) \cdot \Delta t}^{i \cdot \Delta t} N_i(t) dt = 2.204 < Z_{\text{плюс}} = 324.119, \text{ следовательно, организм не погибнет до окончания цикла лечения.}$$

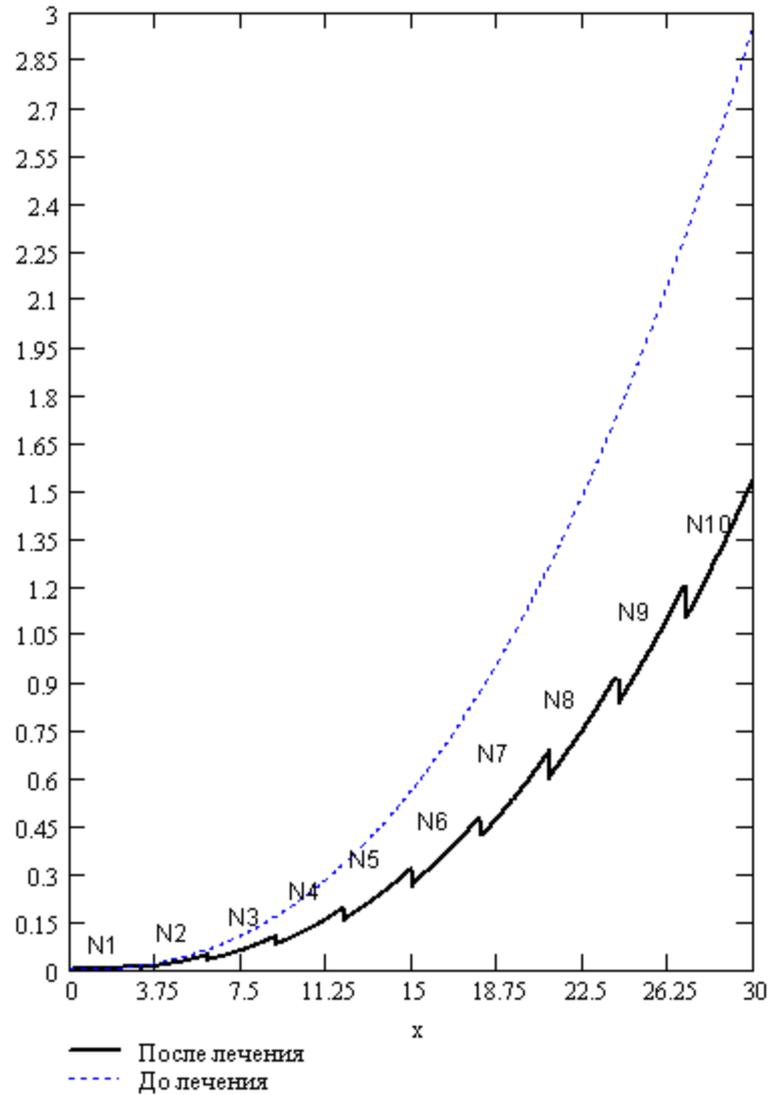


Рис. 3.3. Увеличенный фрагмент кинетики роста
 Пунктирная линия: график роста опухоли до лечения.
 Жирная линия: график роста опухоли после лечения.

Т.к. запас жизненных сил величина постоянная и не зависит от производимой терапии, расчёт времени жизни после лечения будет производиться по следующей формуле:

$$Z_{p(\text{после})} = Z_{p(\text{до})} = \sum_{i=1}^{10} \int_{(i-1)\Delta t}^{i\Delta t} N_i(t) dt + \int_{10\Delta t}^{T_{ж(\text{после})}} N_{11}(t) dt \quad (3.4)$$

$$\int_{10\Delta t}^{T_{ж(\text{после})}} 8.8 \cdot 10^{-4} \cdot (t-8)^{-2.388} dt = 324.119 - 2.204 = 321.915 \quad (3.5)$$

Расчёт интеграла (3.5) производился в системе MathCAD:

$T_{ж(\text{после})} = 70.6$ суток - время жизни после лечения.

Заключение

Развитие опухоли лучше всего аппроксимирует степенная функция. Организм выдержит полный цикл лечения из 10 введений доз уровня 0.2 МПД и умрёт через 70.6 суток после начала лечения, что на 7.6 суток больше, чем без лечения.

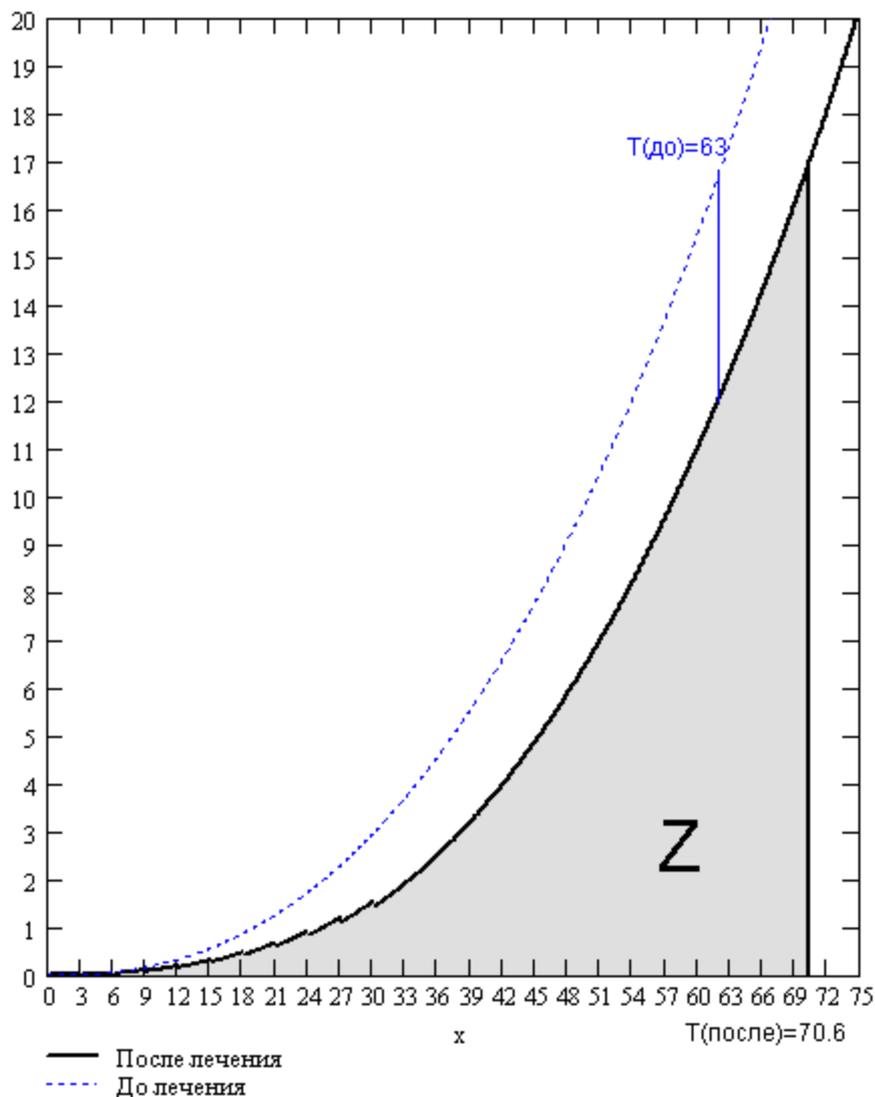


Рис. 4.1. Смоделированный график развития опухоли до летального исхода. Пунктиром отмечен график развития опухоли до лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Пыльнов Ю.В. Регрессионный анализ полиномиальных моделей. – М.: МИРЭА, 1994, 56 с.
2. Ван дер Варден Б.Л. Математическая статистика. – М: Эдиториал УРСС, 2006, 435 с.
3. Дрейпер Н., Смит Г. Прикладной регрессионный анализ. Множественная регрессия. Изд.2, перераб. и доп. –М.: Диалектика, 2007, 912 с.