

На правах рукописи



**ШИЛЬНИКОВ КИРИЛЛ ЕВГЕНЬЕВИЧ**

**МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КРИОГЕННЫХ  
ПРОЦЕССОВ В ВИОТКАНЯХ И ОПТИМИЗАЦИЯ ОПЕРАЦИЙ  
КРИОХИРУРГИИ**

Специальность 05.13.18 — математическое моделирование,  
численные методы и комплексы программ

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата физико-математических наук

16 НОЯ 2016



**006660187**

Москва — 2016

Работа выполнена в Национальном Исследовательском Ядерном  
Университете «МИФИ»

Научный руководитель: Заслуженный деятель науки РФ,  
Лауреат Государственной премии СССР,  
доктор физико-математических наук,  
профессор Кудряшов Николай Алексеевич

Официальные оппоненты: доктор физико-математических наук,  
заведующий кафедрой компьютерных сетей  
профессор Глызин Сергей Дмитриевич,  
ЯрГУ им. П.Г. Демидова

кандидат физико-математических наук,  
доцент кафедры информатики  
и вычислительной математики  
доцент Симаков Сергей Сергеевич,  
МФТИ

Ведущая организация: Институт прикладной математики  
им. М.В. Келдыша РАН


Защита состоится «14» декабря 2016 г. в 17 часов 00 минут  
на заседании диссертационного совета Д212.130.09 в Национальном  
Исследовательском Ядерном Университете "МИФИ" по адресу: 115409, г. Москва,  
Каширское шоссе, д. 31, тел. 324-84-93, 323-92-56

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИЯУ МИФИ.

Просим принять участие в работе совета или прислать отзыв в одном экземпляре,  
заверенный печатью организации.

Автореферат разослан «11» ноября 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор физико-математических наук, профессор

 Леонов А.С.

## Общая характеристика работы

*Объектом исследования* данной диссертационной работы являются процессы теплопереноса, возникающие в биотканях в ходе зондовой и кожной криохирургии, и методы оптимизации этих операций.

*Актуальность работы.* Рак предстательной железы — одно из самых распространенных злокачественных заболеваний, диагностируемых у мужчин. Ежегодно в мире выявляется свыше 400 тысяч новых случаев рака предстательной железы и около 200 тысяч человек каждый год умирает от этой болезни. При этом прирост заболеваемости опережает рост заболеваемости всеми другими видами рака. В этой связи актуальной задачей является поиск новых эффективных методов лечения онкологических заболеваний. В настоящее время наряду с химиотерапией и лучевыми методами активно развиваются и внедряются методы криохирургического воздействия для лечения широкого спектра воспалительных и онкологических заболеваний.

Впервые использование низких температур для лечения рака молочной железы и шейки матки предложил англичанин James Arnott в середине XIX века. Впечатляющие клинические результаты и доступность криохирургических методов способствовали тому, что последние получили прогрессивное развитие. Совершенствование техники привело к расширению области применения криохирургии: онкология, дерматология, гастроэнтерология, оториноларингология и др.

Известно, что при охлаждении биоткани происходит дегидратация клетки из-за резкого повышения осмотического давления внутриклеточной жидкости за счет гипергликемии и разницы в концентрациях электролитов во вне- и внутриклеточном пространствах. В этой связи понижается температура кристаллизации внутриклеточной жидкости, однако нормальное функционирование клеточной системы оказывается уже невозможным, что приводит к гибели клетки.

Снижение температуры до  $-10^{\circ}\text{C}$  приводит к началу кристаллообразования во внеклеточном пространстве, при этом также в интервале температур до  $-15^{\circ}\text{C}$  начинается образование льда внутри клетки, что увеличивает поражение биологических тканей. Максимальный эффект достигается при охлаждении биоткани до  $-50^{\circ}\text{C}$ . В то же время интенсивность клеточного некроза в значительной степени зависит от скорости заморозки биоткани. Экспериментально установлено, что скорость охлаждения, обеспечивающая наименьшую выживаемость клеток ткани, составляет порядка  $50\text{K}$  в минуту.

Для количественного описания биологических процессов, возникающих в биотканях в ходе операций криохирургии, последние несколько десятилетий активно развиваются методы математического моделирования биологических систем. Появилась возможность разработки программных комплексов, позволяющих на основе

численного моделирования криогенного разрушения образований сложной геометрической формы давать в разумное время рекомендации практикующим хирургам по выбору оптимальных режимов проведения операций криохирургии.

Задачи с фазовыми переходами повсеместно встречаются в широком спектре приложений, поэтому методы их численного решения достаточно хорошо развиты. Однако, для корректного описания фазового превращения жидкости в биологической ткани необходимо учесть, что последнее оказывается размытым на некотором температурном диапазоне, вообще говоря, зависящем от конкретного температурного режима. В этой связи значительную часть работ по математическому моделированию криогенных процессов в биотканях можно разделить на два класса по используемым подходам: макроскопические и микроскопические модели.

В рамках макроскопического подхода, как правило, проводится численное моделирование процессов теплопроводности в биотканях с учетом фазовых переходов. При этом используются как разностные методы, так и конечно-элементный подход, а *особенности кристаллизации биологических растворов как правило не учитываются.*

В рамках микроскопического описания криогенных процессов в биологических тканях рассматривается система «клетка – внеклеточное пространство». При этом детально исследуются возникающие процессы дегидратации и внутриклеточной кристаллизации рассматриваемой системы. Актуальную и по сей день модель дегидратации клетки при ее охлаждении в 1963 г. предложил и численно исследовал Mazur. Для описания процесса внутриклеточной кристаллизации в 1990 г. в работе Toner et al. была предложена термодинамическая модель, получившая развитие в более поздних работах.

Несмотря на развитость методов макроскопического численного моделирования процессов теплопереноса и математических моделей для описания криогенных процессов на клеточном масштабе, работ, посвященных изучению взаимного влияния микро- и макроскопических процессов в биотканях друг на друга и, главным образом, непосредственно на свойства тканей, крайне мало.

Другим важным аспектом вычислительной медицины является задача отыскания оптимальных режимов того или иного рода воздействий. Так в приложении к операциям криохирургии разумна постановка задачи о нахождении оптимального способа расположения крионаконечников в целевой области для минимизации ущерба прилегающей здоровой ткани и максимального разрушения тканей злокачественного образования.

Интерес представляют работы, в которых оптимизация и прогнозирование операций рассматриваются как неразрывно связанные задачи и решаются на основе непосредственного математического моделирования тепловых процессов в биотканях. Для решения задачи минимизации разрушения здоровых тканей в свое время

предлагались симплексные методы, статистические методы муравьиных колоний и методы силовых полей.

В зависимости от целевой области (почка, печень, кожный покров, предстательная железа и т.д.) требования к режимам проведения операций могут отличаться. Например, даже малое повреждение тонких стенок кипечника может привести к необратимым последствиям. Ввиду этого проведение повторного точечного воздействия оказывается более предпочтительным, чем разовое разрушение всего объема злокачественного образования с сопутствующим ущербом здоровой биоткани. При предоставлении практикующим специалистам дифференцированного выбора между разрушением целевой области и сохранением здоровой биоткани естественным образом возникают задачи многокритериальной оптимизации.

*Целью диссертационной работы* является разработка эффективных численных алгоритмов прогнозирования и оптимизации режимов операций криохирургии и создание соответствующих программных комплексов.

*Методы исследования.* Исследование процессов теплопереноса в биотканях в ходе операций зондовой и кожной криохирургии строилось на основе методов математического моделирования. В основу предложенных математических моделей были положены законы сохранения и термодинамического равновесия. В значительной степени для микроскопического описания процессов кристаллизации биологических растворов использовались экспериментально установленные соотношения. При разработке алгоритмов численного моделирования исследуемых процессов применялась теория разностных схем и метод конечных объемов. При разработке численных методов построения решений задачи отыскания оптимальных режимов проведения операций использовались методы теории оптимизации. Реализация численных алгоритмов проводилась в среде Microsoft Visual C++ Express на языке C++.

*В диссертационной работе решены следующие задачи*

- Разработана математическая модель для описания процессов кристаллизации и дегидратации внутриклеточной жидкости при криогенном воздействии на биоткань;
- Проведено численное исследование влияния температурных режимов на характер кристаллизации внутриклеточной жидкости;
- Разработана двухмасштабная математическая модель для описания криогенного воздействия, учитывающая влияние особенностей клеточных процессов на макроскопические свойства биоткани;
- Проведено численное моделирование и построены температурные профили для операции зондовой криохирургии с наконечником сферической формы;

- Для прогнозирования операций зондовой криохирургии на областях сложной геометрической формы предложено двухпараметрическое семейство макроскопических моделей, основанных на фазовом осреднении макроскопических параметров биоткани;
- На основе численных экспериментов определены оптимальные параметры фазового осреднения, гарантирующие согласованность макроскопической модели с клеточными процессами;
- Разработаны алгоритмы и реализованы программные комплексы для трехмерного численного моделирования операций зондовой и кожной криохирургии;
- Разработан экономичный алгоритм численного решения задач многокритериальной оптимизации;
- Для повышения эффективности операций криохирургии реализован алгоритм численного решения задачи отыскания оптимальных режимов их проведения.

#### *Научная новизна работы*

- Предложена новая двухмасштабная математическая модель для описания криогенного воздействия, учитывающая влияние особенностей клеточных процессов на макроскопические свойства биоткани;
- Для двухмасштабного моделирования операции зондовой криохирургии разработан и реализован алгоритм раздельного счета по макроскопическим и микроскопическим параметрам биоткани;
- Предложена модификация энтальпийного метода макроскопического расчета фазовых переходов, согласованная с внутриклеточными процессами;
- Показано, что параметры фазового осреднения являются функциями температурного режима и должны определяться для каждого типа операции (расположение и размеры опухоли, количество и спецификация зондов) отдельно;
- Разработан экономичный алгоритм для трехмерного численного моделирования операций криохирургии на злокачественных образованиях сложной геометрической формы;
- Для повышения устойчивости явных схем численного решения задач теплопереноса с фазовым переходом впервые использован метод релаксации потоков;
- Для уменьшения ущерба здоровым тканям при операциях кожной криохирургии предложен метод теплового удержания фронта клеточного некроза,

основанный на введении в биоткань дополнительных нагревательных элементов;

- Предложены квазиградиентные схемы численного решения задач многокритериальной оптимизации, учитывающие неединственность решения;
- Показано, что применение методов многокритериальной оптимизации позволяет значительно увеличить эффективность и безопасность операций криохирургии.

*Обоснованность и достоверность* результатов работы подтверждается согласованием полученных результатов с экспериментально установленными закономерностями и результатами других авторов.

*Апробация работы.* Основные результаты и положения диссертации докладывались и обсуждались на научных конференциях и семинарах:

- Научный семинар кафедры «Прикладная математика» НИЯУ МИФИ «Проблемы современной математики» под руководством Н.А. Кудряшова в 2013–2016 годах;
- Научная сессия НИЯУ МИФИ, Москва, 2014–2015 гг.;
- 13-th International Conference of Numerical Analysis and Applied Mathematics, Greece, Rhodes, September 2015;
- V международная конференция «Проблемы математической и теоретической физики и математическое моделирование», Москва, апрель 2016 года;

*Практическая значимость работы* состоит в следующем:

- Созданный в рамках диссертационной работы программный комплекс может быть использован в медицинских учреждениях на этапе планирования проведения операций криохирургии и позволяет давать рекомендации по выбору оптимальных режимов их проведения;
- Разработанная двухмасштабная модель и созданный на ее основе программный комплекс могут быть использованы в исследовательских учреждениях для детального изучения особенностей биологических процессов в биотканях и разработки методов управления последними;
- Разработанные квазиградиентные схемы решения задач многокритериальной оптимизации могут быть использованы при решении широкого круга прикладных задач связанных с отысканием оптимальных значений некоторых управляющих параметров а также при исследовании свойств сюръективных отображений;

*На защиту выносятся:*

- Двухмасштабная модель для описания криогенных процессов теплопереноса в биотканях;
- Программный комплекс, позволяющий проводить двухмасштабное математическое моделирование процессов теплопереноса вблизи поверхности криоаппарата;
- Результаты численного моделирования криогенного разрушения биоткани вблизи поверхности сферического криозонда;
- Согласованная макроскопическая модель теплопереноса в биотканях для крупномасштабного моделирования зондовой и кожной криохирургии;
- Квазиградиентные схемы численного решения задач многокритериальной оптимизации с целевыми функциями, не имеющими аналитической формы записи;
- Метод тепловой локализации фронта клеточного некроза при проведении операций кожной криохирургии;
- Комплексы программ для трехмерного численного моделирования операций зондовой и кожной криохирургии и отыскания оптимальных режимов их проведения;
- Результаты серии вычислительных экспериментов по моделированию и оптимизации зондовой криохирургии;
- Результаты трехмерного численного моделирования теплового удержания фронта клеточного некроза с помощью дополнительных нагревательных элементов при проведении операции кожной криохирургии.

*Структура и объем диссертации.* Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, двух приложений и списка литературы. Диссертация содержит 111 машинописных страниц, 30 рисунков и 5 таблиц. В список литературы включено 105 наименований.

## **Краткое содержание работы**

*Во введении* обсуждается актуальность темы исследования, приводится общая характеристика диссертационной работы, а также ее структура, дается краткий обзор литературы по тематике работы.



Первая глава диссертационной работы посвящена разработке двухмасштабной модели для описания криогенных процессов в биотканях. Для учета особенностей процессов дегидратации клетки и внутриклеточной кристаллизации предлагается дифференциальная модель, основанная на законах сохранения и описывающая динамику поведения жидкой и кристаллической компонент во внутриклеточном пространстве. Согласно предлагаемой модели, изменение объема внутриклеточной жидкости определяется скоростью дегидратации и интенсивностью внутриклеточной кристаллизации:

$$\frac{\partial V_w}{\partial t} = \left[ \frac{\partial V_w}{\partial t} \right]_{tm} - \gamma \frac{\partial V_{ice}}{\partial t}, \quad (1)$$

где  $\gamma = \frac{\rho_{ice}}{\rho_w}$  – отношение плотности льда к плотности воды. Для описания процесса дегидратации используется модель Мазура:

$$\frac{\partial V_w(T, t)}{\partial t} = -\frac{L_p A R T}{v_w} \left( \ln \left[ \frac{V_w - V_b}{(V_w - V_b) + \phi v_w n_s} \right] - \frac{L}{R} \left[ \frac{1}{T_r} - \frac{1}{T} \right] \right) \quad (2)$$

Здесь  $T, A, R, L, V_b$  – температура, доступная для переноса площадь мембраны, универсальная газовая постоянная, удельная теплота кристаллизации воды и осмотически неактивный объем внутриклеточного содержимого, соответственно,  $T_r = 273.15 K$ . Величина проницаемости клеточной мембраны  $L_p$  определяется как:

$$L_p = L_{pg} \exp \left[ -\frac{E_{lp}}{R} \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_r} \right) \right]. \quad (3)$$

Здесь  $E_{lp}$  – энергия активации процесса трансмембранного переноса раствора, а  $L_{pg}$  – экспериментально измеренная величина проницаемости  $L_p$  при опорной температуре  $T_r$ .

Изменение количества кристаллов льда во внутриклеточном пространстве рассматривается в рамках модели Тонера:

$$\frac{dN}{dt} = \Omega_0 \left( \frac{T}{T_r} \right)^2 \left( \frac{\eta_n}{\eta(T)} \right) N (V_w - V_b) \exp \left( -\frac{\kappa}{(T_r - T)^2 T^3} \right), \quad (4)$$

Здесь величина  $\eta$  имеет смысл вязкости и определяется соотношением:

$$\eta = 0.139 \cdot 10^{-3} \left[ \frac{T}{225} - 1 \right]^{-1.64} \text{ кг}/(\text{м} \cdot \text{с}). \quad (5)$$

При этом изменение объема внутриклеточной жидкости в связи с внутриклеточной кристаллизацией можно оценить как:

$$\frac{\partial V_{ice}}{\partial t} = \frac{dN}{dt} v^*, \quad (6)$$

где  $v^*$  – минимальный объем новообразованного кристалла, отвечающий критическому размеру кластера кристаллизации. Введем безразмерных переменных  $X = V_{ic}/V_0, Y = V_{ice}/V_0$  (1) можно привести к удобному виду:

$$\begin{aligned}\frac{\partial X}{\partial t} &= F(X, Y, T), \\ \frac{\partial Y}{\partial t} &= G(X, Y, T).\end{aligned}\quad (7)$$

В пределах клеточного масштаба функция доли некристаллизованной жидкости рассматривается как сумма вне- и внутриклеточных ее долей:

$$\Lambda_m = f_{ic}\Lambda_{ic} + f_{ec}\Lambda_{ec}, \quad f_{ic,ec} = Const \quad (8)$$

Здесь  $f_{ic}, f_{ec}$  – соответствующие массовые фракции, которые имеют полуэкспериментально оцененные значения. В рамках диссертационной работы внеклеточная кристаллизация описывается соотношением для раствора  $NaCl$ :

$$\Lambda_{ec}(T) = \begin{cases} 1 & T \geq 272.62K \\ \max(\frac{0.53}{273.15-T}, b_e) & T < 272.62, \end{cases} \quad (9)$$

Где  $b_e \simeq 0.6$  – экспериментально измеренная величина доли связанной внеклеточной жидкой компоненты и примесей, не принимающих участие в кристаллизации внеклеточной жидкости.

На масштабах, много больших размеров клетки, макроскопические параметры среды, такие как теплопроводность и теплоемкость должны описываться как усредненные функции фазового состава системы «клетка–внеклеточное пространство». На основании этого предположения при помощи энтальпийного подхода получена двухмасштабная модель для макроскопического описания криогенных процессов теплепереноса в биотканях:

$$\begin{aligned}\overline{C} \frac{\partial T}{\partial t} &= -\text{div} \mathbf{Q} + \rho_b \omega_b C_b (T_b - T) + q_{met} - \rho_w L \frac{\partial \Lambda}{\partial t}, \\ \mathbf{Q} &= -\overline{k}(T) \text{grad} T,\end{aligned}\quad (10)$$

При этом макроскопические характеристики биоткани в каждой точке определяются долями жидкой  $[X, \Lambda_{ec}]$  и твердой  $[Y, 1 - \Lambda_{ec}]$  компонент во внутри- и внеклеточном пространствах соответственно:

$$\begin{aligned}\overline{C}(T) &= [f_{ic}\alpha_{fr} + f_{ec}\beta_{fr}]C_{fr}(T) + [f_{ic}\alpha_{unfr} + f_{ec}\beta_{unfr}]C_{unfr}(T), \\ \overline{k}(T) &= [f_{ic}\alpha_{fr} + f_{ec}\beta_{fr}]k_{fr}(T) + [f_{ic}\alpha_{unfr} + f_{ec}\beta_{unfr}]k_{unfr}(T), \\ \frac{\partial X}{\partial t} &= F(X, Y, T), \quad \frac{\partial Y}{\partial t} = G(X, Y, T), \quad \Lambda = (f_{ic}X + f_{ec}\Lambda_{ec}), \\ \alpha_{fr} &= \frac{1-X}{1-V_b/V_0}, \quad \alpha_{unfr} = \frac{X-V_b/V_0}{1-V_b/V_0}, \quad \beta_{fr} = \frac{1-\Lambda_{ec}}{1-b_e}, \quad \beta_{unfr} = \frac{\Lambda_{ec}-b_e}{1-b_e}.\end{aligned}\quad (11)$$

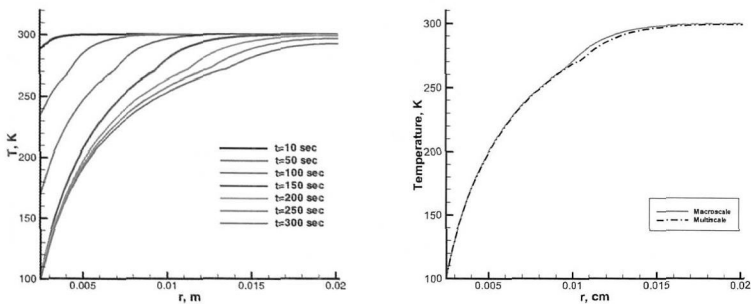


Рис. 1. Температурное распределение в биоткани при криогенном воздействии. Слева: результаты моделирования на основе двухмасштабной модели. Справа: Сравнение температурных профилей для двухмасштабной и осредненной моделей теплопереноса

Здесь  $F, G, \Lambda_{ec}$  определенные выше функции температуры. Начальные условия определяются равновесными значениями биофизических параметров ткани. Граничные условия зависят от рассматриваемой задачи.

Предложенная модель была использована для численного решения задачи о температурном распределении вблизи сферического криоаконечника радиуса  $R_0$ . В предположении сферической симметрии рассматривалась одномерная редукция системы (10) на интервале  $R_0 < r < L, L \gg R_0$ , с граничными условиями в непосредственной близости поверхности криоаконечника и условием отсутствия потоков вдали области криовоздействия:

$$T(R_0, t) = \Phi(t), \quad \left. \frac{\partial T}{\partial r} \right|_{r=L} = 0, \quad (12)$$

Для предложенной двухмасштабной модели была построена явная конечно-объемная аппроксимация. При этом для перехода на новый временной слой в каждой ячейке расчетной области численно решалась задача Коши для эволюции параметров фазового состава среды. По результатам численного эксперимента были построены температурные профили (Рис. 1, слева) для криогенного разрушения биоткани вблизи поверхности криоаконечника радиуса  $R_0 = 0.0025$  м и температурой рабочей поверхности  $\Phi(t) = \max(300 - At, 100)K$  со скоростью охлаждения  $A = 80K/\text{мин}$ .

Вторая глава диссертационной работы посвящена разработке экономичных методов трехмерного макроскопического моделирования операций зондовой криохи-

ругии на областях сложной геометрической формы. Для согласования макроскопического описания криогенных процессов в биоткани с особенностями клеточных процессов вводится двухпараметрическое семейство энтальпийных моделей, отвечающих наборам усредненных параметров фазового распределения:

$$C(T; T_\alpha, T^*) \frac{\partial T}{\partial t} = \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} r^2 \bar{k}(T; T_\alpha, T^*) \frac{\partial T}{\partial r} + \rho_b \omega_b C_b (T_b - T), \quad (13)$$

$$t > 0, L > r > R_0.$$

Здесь осредненные макроскопические параметры теплоемкости и теплопроводности определяются интерполяционными соотношениями:

$$\bar{k}(T; T_\alpha, T^*) = \begin{cases} k_1(T), & T \leq T_\alpha \\ k_1(T_\alpha) + \frac{k_2 - k_1(T_\alpha)}{T^* - T_\alpha} (T - T_\alpha) & T_\alpha < T < T^* \\ k_2, & T \geq T^* \end{cases} \quad (14)$$

$$\bar{C}(T; T_\alpha, T^*) = \begin{cases} C_1(T), & T \leq T_\alpha \\ \frac{\rho L}{T_c - T_\alpha} + \frac{T^* - T_\alpha}{T_c - T_\alpha} C_1(T_\alpha) + \frac{T_c - T^*}{T_c - T_\alpha} C_2 & T_\alpha < T < T_c \\ C_2, & T \geq T_c \end{cases}$$

В качестве параметров фазового осреднения используются эффективная нижняя пороговая температура фазового превращения  $T_\alpha$  и величина  $T^*$ , имеющая смысл приведенной температуры фазового перехода. С помощью численных экспериментов (Рис. 1, справа) на задаче о сферическом криозонде показано, что с помощью макроскопической модели с фазовым осреднением можно добиться 98% согласования с результатами, полученными на основе двухмасштабной модели.

Для оценки адекватности макроскопической модели и эффективности разработанного программного комплекса на основании численных расчетов для крионаконечника радиусом  $R_0 = 3$  мм была рассчитана эволюция величины глубины проникновения зоны заморозки в зависимости от времени криогенного воздействия. Полученные результаты сравнивались с экспериментальными данными и результатами аналогичных расчетов, полученных с помощью программного комплекса CryoSim. Соответствующие графики представлены на Рис.2. Сравнительный анализ полученных результатов с экспериментальными данными показал, что результаты численного моделирования адекватно описывают распространение зоны заморозки биоткани с погрешностью менее 5%.

Далее рассматривалась задача о криогенном разрушении модельного злокачественного образования  $U$  внутри области биоткани  $\hat{H}$ , изображенном на Рис.3, системой трех криозондов, локализованных в точках  $\mathbf{R}_i \in U$ ,  $i = 1, 2, 3$ . Для реальных криохирургических операций время выхода крионаконечников на рабочую температуру  $T_s$  можно считать малым по сравнению со временем их проведения, в этой

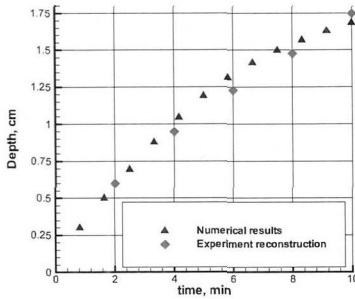


Рис. 2. Зависимость глубины проникновения зоны заморозки от времени воздействия. Сравнение результатов численного моделирования с реконструкцией экспериментальных данных Junkun et al. (1999)

связи предполагается, что существует такие достаточно малые  $\varepsilon_i \sim \varepsilon$ , что в каждой окрестности  $U_i = U_{\varepsilon_i}(\mathbf{R}_i)$   $i$ -го крионаконечника за время его выхода на рабочую температуру устанавливается и поддерживается мгновенная температура поверхности криозонда.

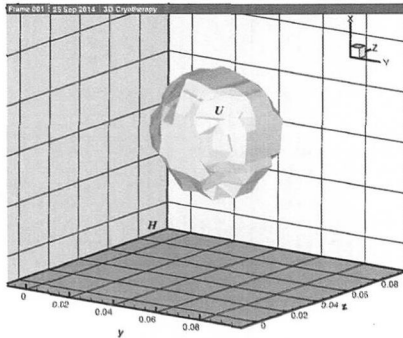


Рис. 3. Геометрия злокачественного образования

Ввиду того, что высокая скорость охлаждения достигается в малых по сравнению с размерами образования областях, типичные протоколы криохирургии глобально характеризуются достаточно мягкими температурными режимами. Таким образом в пределах приемлемой для практикующих медицинских специалистов погрешности в 5-7% значения параметров фазового распределения при малом коли-

честве крионаконечников отвечают стандартным априорным оценкам  $T_\alpha = 265\text{K}$  и  $T^* = 269\text{K}$ .

После введения обозначения  $H = \widehat{H} \setminus U_\varepsilon(\mathbf{R}_1) \setminus U_\varepsilon(\mathbf{R}_2) \setminus U_\varepsilon(\mathbf{R}_3)$ , закон сохранения энергии запишется в виде:

$$\begin{aligned} C \frac{\partial T}{\partial t} &= -\operatorname{div} \mathbf{Q} + \rho_b \omega_b C_b (T_b - T) + q_{\text{met}}, \quad \mathbf{Q} = -\kappa \nabla T, \\ 0 < t < T_f, \quad \mathbf{r} \in H \subset R^3. \end{aligned} \quad (15)$$

Осредненная функция эффективной макроскопической теплоемкости имеет вид:

$$\begin{aligned} C(T \leq T_l) &= C_f(T), \\ C(T_l \leq T \leq T_u) &= \frac{1}{2} (C_{fr}(T_l) + \rho C_{unfr}) + \frac{\rho L}{T_c - T_\alpha}, \\ C(T \geq T_c) &= C_{unfr}, \\ T_l = T_\alpha, \quad T_c &= 273\text{K}. \end{aligned} \quad (16)$$

Для описания макроскопического коэффициента теплопроводности при заданных параметрах фазового осреднения использовалось соответствующее соотношение в (14). Предполагая, что до начала криогенного воздействия биоткань находилась в равновесном состоянии при температуре  $T_{eq} = 37^\circ\text{C}$ , начальные условия имеют вид  $T(\mathbf{r} \in H, t = 0) = T_{eq}$ . Граничные условия отвечают отсутствию тепловых потоков вдали от области криовоздействия и заданному температурному режиму вблизи крионаконечников:

$$(\mathbf{Q}, \mathbf{n})|_{\partial H} = 0, \quad T|_{\mathbf{r} \in \partial U_\varepsilon(\mathbf{R}_i)} = \Phi(t). \quad (17)$$

На основе макроскопической модели для рассматриваемой задачи получена явная трехмерная конечно-объемная аппроксимация и разработан программный комплекс, допускающий использование неортогональных индексных сеток. Используемая схема в потоковой форме имеет вид:

$$C_{ijk}^n \frac{T_{ijk}^{n+1} - T_{ijk}^n}{\tau} V_{ijk} = - \left\{ \sum_{l=1}^6 Q_l \right\}_{ijk}^n + \rho_b \omega_b C_b (T_b - T_{ijk}^n) V_{ijk}. \quad (18)$$

Здесь  $\{Q_l\}_{ijk}^n$  – аппроксимация теплового потока через  $l$ -ю грань ячейки  $v_{ijk}$  на текущем ( $n$ -ом) временном слое. Для вычисления потоков Фурье через каждую грань использовался метод контрольных объемов, основанный на осреднении потока по объему октаэдра, опирающегося на эту грань и центры соответствующих ячеек дискретизации. При этом результирующая разностная схема имела 28-ми точечный шаблон.

Для повышения устойчивости используемой явной схемы применяется метод релаксации потоков. Согласно методу, вместо непосредственного численного интегрирования рассматриваемой дифференциальной модели вводится следующая пара-

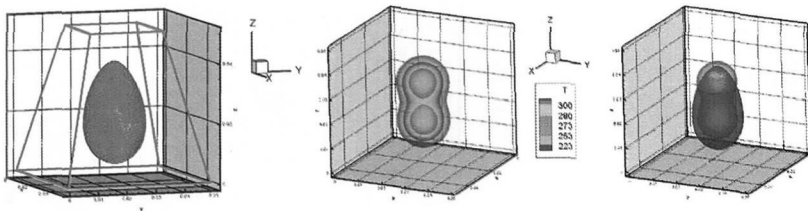


Рис. 4. Двухзондовая криохирurgia. Слева: геометрия тестовой задачи. В центре: результирующее расположение характерных температурных изоповерхностей. Справа: расположение зоны клеточного некроза относительно целевой области

метрическая система:

$$\begin{aligned} \rho C \frac{\partial T}{\partial t} &= -\text{div} \mathbf{Q} + \rho_b \omega_b C_b (T_b - T), \\ \mathbf{Q} + \tau_r \frac{\partial \mathbf{Q}}{\partial t} &= \mathbf{Q}_F. \end{aligned} \quad (19)$$

Здесь  $\mathbf{Q}_F = -\kappa \nabla T$  - тепловой поток Фурье

Параметр  $\tau_r$  в системе (19), выступающий в качестве некоторого аналога характерного времени релаксации потока, выполняет роль стабилизирующего параметра. Оптимальное значение  $\tau_r$  может быть определено из решения близких задач с известными аналитическими решениями с помощью метода невязки. В применении к моделированию тепловых процессов в биотканях на грубой сетке ( $\sim 30$  ячеек на 5 см длины)  $\tau_r \approx 16$ . Стоит отметить, что значение имеет только порядок величины регуляризующего параметра.

В соответствии с (19) потоки в (18) заменяются скорректированными значениями следующим образом:

$$\mathbf{Q}^n = D \mathbf{Q}^{n-1} + (1 - D) \mathbf{Q}_F^n, \quad D = e^{-\frac{\Delta t}{\tau_r}} \quad (20)$$

Соотношение (20) есть результат точного решения второго уравнения в (19) относительно  $\mathbf{Q}$ . При этом потоки Фурье  $\mathbf{Q}_F$  рассчитываются по октаэдрическому шеститочечному шаблону.

Сходимость используемой схемы по сетке исследовалась на модельной задаче с образованием, изображенном на Рис.4(слева). Для проверки сходимости на последовательности сгущающихся сеток был проведен ряд численных экспериментов по моделированию двухзондового воздействия на целевую область. В качестве критериев сходимости были использованы наиболее важные величины, характеризующие эффективность рассматриваемого режима воздействия – объемы неразрушенной ткани образования и поврежденной здоровой биоткани.

Результаты тестовых расчетов (Табл.1) указали на возможность использования

Количество ячеек, шт	Объем разрушенной здоровой ткани, м <sup>3</sup>	Объем неразрушенной ткани образования, м <sup>3</sup>
30 <sup>3</sup>	5.44e-7	3.41e-6
40 <sup>3</sup>	5.27e-7	3.28e-6
50 <sup>3</sup>	5.17e-7	3.35e-6
60 <sup>3</sup>	5.21e-7	3.25e-6
70 <sup>3</sup>	5.24e-7	3.3e-6
80 <sup>3</sup>	5.15e-7	3.31e-6
100 <sup>3</sup>	5.2e-7	3.29e-6

Таблица 1. Зависимость значений характеристик воздействия от частоты дискретизации расчетной области

при расчетах достаточно грубой сетки и получения значений характеристик воздействия с достаточной точностью.

Как показали тестовые расчеты, использование метода релаксации потоков позволяет значительно смягчить условие устойчивости используемой разностной схемы до соотношения типа Куранта для уравнений гиперболического типа. Это обстоятельство дало возможность проводить численные расчеты с шагом по времени на порядок большим допустимого шага, свойственного явным схемам, аппроксимирующим уравнения параболического типа. При этом в условиях сложной геометрии расчетной области реализация явной схемы на 28-ми точечном шаблоне оказывается значительно проще по сравнению с реализацией неявных методов, например с применением потоковой прогонки. К достоинствам используемого метода можно отнести возможность адаптации алгоритма к архитектурам многопроцессорных систем для проведения исследований на подробных сетках.

На основе разработанного программного комплекса проводилось трехмерное численное моделирование криогенного разрушения злокачественного образования (Рис. 3) тремя криозондами. На Рис.5 представлены результаты численного моделирования для эволюции изоповерхности зоны клеточного некроза за время  $T_m = 600c$ .

В *третьей главе* диссертационной работы рассматриваются способы повышения эффективности и безопасности операций криохирургии и численные методы решения возникающих при этом оптимизационных задач. В начале даются основные положения теории многокритериальной оптимизации по Парето, и на примере модельной задачи зондовой криохирургии с образованием кубической формы рассматриваются примеры возникновения неоднозначности решения. В качестве набора целевых переменных воздействия рассматривается конфигурация системы крионаконечников, а целевыми функциями, подлежащими минимизации, являются объемы неразрушенной ткани злокачественного образования  $V_T$  и поврежденной здоровой биоткани  $V_H$ .



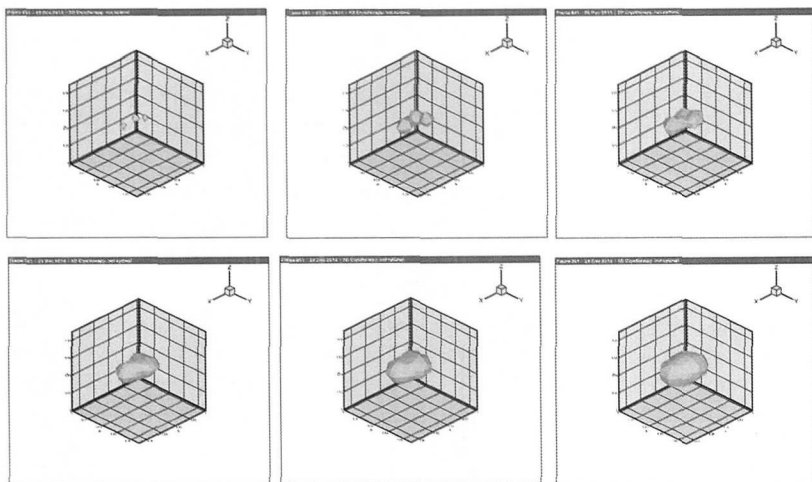


Рис. 5. Распространение фронта клеточного некроза от 3-х крионаконечников

Рассматриваемые в данной главе задачи оптимизации обладают той особенностью, что целевые функции не имеют аналитической записи и вычисляются непосредственно для каждого заданного набора целевых переменных. При этом оптимальное решение по Парето не единственно, а представляет собой кусочно-связное множество точек, так называемый фронт Парето. Для эффективного решения таких задач предлагается квазиградиентный метод, позволяющий итерационно строить сегменты фронта Парето. Отличительной особенностью предлагаемого подхода является то, что задачи моделирования операции криохирургии и ее оптимизация рассматриваются неразрывно друг от друга.

Суть предлагаемого метода заключается в двухэтапном нахождении фронта Парето критериального множества задачи многокритериальной оптимизации. На первом этапе итерационно находится одно из решений Парето. На каждой итерации относительно текущей конфигурации  $\mathfrak{R}_s$ , порождающей вектор критериев  $\mathbf{K}_s = (V_H, V_T)^T$  перебираются все возможные малые приращения  $\mathfrak{R}_s^{j^k \pm}$ :

$$\begin{aligned} \mathfrak{R}_s^{j^k \pm} &= (\mathbf{R}_1, \mathbf{R}_2, \dots, \mathbf{R}_j^{k \pm}, \dots, \mathbf{R}_N), \\ \mathbf{R}_j^{k \pm} &= (x^1, x^2, \dots, x^k \pm \delta, \dots, x^M) \end{aligned} \quad (21)$$

Таким образом в окрестности  $\mathfrak{R}_s$  строится локальное отображение  $F_s : \mathfrak{R} \mapsto \mathbf{K}$ . Переход в конфигурацию  $\mathfrak{R}_{s+1} = \mathbf{R}_s^{j^k \{+|- \}}$  происходит по первой попавшейся трой-

ке  $(i^*, j^*, \{+|- \})$ , порождающей вектор критериев  $\mathbf{K} \succ \mathbf{K}_s$ . Здесь  $\succ$ , суть отношение предпочтительности по Парето. Итерации останавливаются, когда в окрестности  $\mathfrak{R}_m$  не оказывается более предпочтительных конфигураций.

На втором этапе, этапе ветвления, соотношение предпочтительности заменяется требованием минимизации одного из параметров  $V_T$  или  $V_H$  для каждой ветви. Для избежания потери фронта Парето на каждой итерации необходимо дополнительно повторять алгоритм получения точки на фронте с помощью первого этапа метода.

Поскольку переходы между конфигурациями осуществляются вдоль роста предпочтительности, метод получил название частного квазиградиентного. Другая причина такого названия заключается в градиентной минимизации некоторой скрытой величины – отклонения вектора нормали при получении фронта Парето в рамках обобщенной квазиградиентной схемы.

Далее рассматриваются возможные обобщения квазиградиентных схем. Для отыскания всех сегментов фронта Парето задач многокритериальной оптимизации производится обобщение постановки, приводящее к задаче отыскания границы множества образов сюръективных отображений. Вводятся понятия локального выпуклого продолжения и дополнения, позволяющие произвести обобщение двумерной задачи на случай трех целевых функций. По аналогии с теорией разностных схем строятся явные и неявные квазиградиентные схемы, реализующие численное построение искомой поверхности.

Рассматривается применение частного квазиградиентного метода для отыскания оптимального расположения крионаконечников внутри модельного образования рассмотренного ранее. На Рис. 6 представлены результаты численного моделирования эволюции зоны клеточного некроза для найденной компромиссной конфигурации крионаконечников.

По сравнению с результатами, полученными для абстрактной конфигурации криозондов, проведение операции с такой конфигурацией крионаконечников приводит к увеличению доли разрушенной злокачественной биоткани на 23% и снижению ущерба здоровой ее части в 3 раза.

Аналогично случаю зондовой криохирургии рассмотрена задача моделирования и оптимизации операции кожной криохирургии на модельном образовании сложной геометрической формы (Рис. 7, слева). В отличие от зондовой криохирургии в этом случае хладогент доставляется в целевую область путем напыления  $LN_2$ -спрея на кожный покров. Для прогнозирования кожной криохирургии используется модификация программного комплекса для моделирования зондовых операций. Ввиду того, что распространение зоны промерзания и, следовательно, зоны клеточного некроза осуществляется квази-изотропно, предлагается и исследуется методика теплового удержания фронта некроза с помощью дополнительных нагревательных элементов, вводимых в прилегающую здоровую биоткань. Рассматривается задача опти-

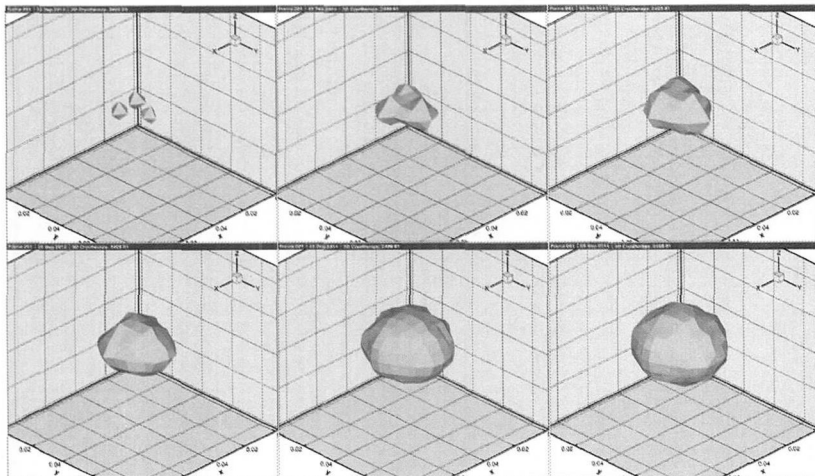


Рис. 6. Эволюция зоны клеточного некроза. Парето-оптимальная конфигурация крионаконечников

мизации такой операции, при этом целевыми переменными являются конфигурация сдерживающих элементов  $\mathfrak{R} = (\hat{\mathbf{R}}_1, \hat{\mathbf{R}}_2, \dots, \hat{\mathbf{R}}_P)$  и время криохирургического воздействия  $\hat{T}$ . Для численного решения экстремальной задачи вида

$$\begin{aligned} V_H - \min_{\mathfrak{R}^+}, V_T = 0, \\ \mathfrak{R}^+ = (\mathfrak{R}, T). \end{aligned} \quad (22)$$

использовался частный квазиградиентный метод с расщеплением по времени. В соответствии с использованным алгоритмом вначале была произведена априорная оценка  $\hat{T} = T^{(0)}$  времени полного разрушения злокачественного образования при внесении  $P$  шт. локализующих элементов. Далее при  $T = T^{(0)}$  с помощью частного квазиградиентного метода решалась двухкритериальная задача пространственной оптимизации расположения внесенных нагревателей. Затем для каждой Парето-оптимальной конфигурации теплоэлементов  $\mathfrak{R}_\alpha$ ,  $\alpha = 1, \dots, r$  методом бисекции находилось оптимальное время криовоздействия, при котором наблюдалась полная криодеструкция тканей злокачественного образования.

На Рис. 7(в центре) представлено компромиссное расположение  $P = 8$  локализующих элементов относительно злокачественного образования.

На Рис. 7 (справа) представлено результирующее расположение температурной изоповерхности зоны клеточного некроза при внесении в здоровую ткань нагревательных элементов в указанной конфигурации. Для данной конфигурации нагре-

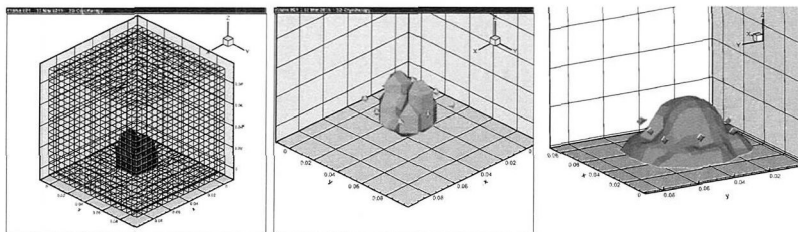


Рис. 7. Моделирования операции кожной криохирургии. Слева: слокачественное образование в кожной ткани. В центре: Расположение локализирующих элементов. Справа: Локализованное распространение зоны клеточного некроза в кожной ткани

вателей было определено оптимальное время криовоздействия, при котором компонента  $V_T$  обращается в нуль, т.е. наблюдается полное криоразрушение раковой ткани. Время полной криогенной деструкции ткани образования составило приблизительно 800с.

Результаты численного моделирования показали, что ценой увеличения времени воздействия с 600с до 800с, благодаря внесению локализирующих нагревателей в оптимальной конфигурации, область поражения здоровой ткани удалось уменьшить на 30 процентов.

В приложениях представлены программные реализации наиболее существенных фрагментов разработанных алгоритмов для расчета температурного распределения вблизи поверхности крионаконечника (приложение А) и трехмерного макроскопического моделирования и оптимизации операций криохирургии (приложение В).

## 1 Заключение

Основные результаты диссертационной работы следующие:

- Разработана двухмасштабная модель для описания криогенных процессов теплопереноса в биотканях с учетом внутриклеточных особенностей протекания криогенных процессов в биотканях
- Предложена осредненная макроскопическая модель для трехмерного моделирования операций зондовой и кожной криохирургии на областях сложной геометрической формы
- Предложен квазиградиентный метод для численного решения задач многокритериальной оптимизации с целевыми функциями, не имеющими аналитической формы записи

- Разработаны комплексы программ для трехмерного численного моделирования операций зондовой и кожной криохирургии и отыскания оптимальных режимов их проведения
- Проведен ряд численных экспериментов по моделированию и оптимизации зондовой и кожной криохирургии. Показано, что использование разработанных оптимизационных алгоритмов позволяет значительно повысить эффективность и безопасность проведения рассматриваемых операций

*Основные результаты диссертации представлены в работах:*

1. Kudryashov N.A., Shilnikov K.E. Numerical modeling and optimization of the cryosurgery operations // Journal of Computational and Applied Mathematics. 2015. N. 290. P. 259–267;
2. Кудряшов Н.А., Шильников К.Е. Численное моделирование операций криохирургии и оптимизация расположения наконечников при хирургическом воздействии // Журнал Вычислительной Математики и Математической Физики. 2015. Т. 55. № 9. С. 1611–1622;
3. Кудряшов Н.А., Шильников К.Е. Численное моделирование эффекта локализации клеточного некроза при кожной криохирургии // Математическое Моделирование. 2016. Т. 28. №4. С. 125–136;
4. Кудряшов Н.А., Шильников К.Е. О расчете процессов криовоздействия на область тела с учетом конвекции крови // Вестник Национального Исследовательского Ядерного Университета «МИФИ». 2014. Т. 3. № 3. С. 329–335;
5. Кудряшов Н.А., Шильников К.Е. Мелкомасштабный расчет макроскопических характеристик биоткани при криогенном воздействии // Вестник Национального Исследовательского Ядерного Университета «МИФИ». 2016. Т. 5. № 3. С. 88–96;
6. Кудряшов Н.А., Шильников К.Е. Квазиградиентный метод решения задач многокритериальной оптимизации // Вестник Национального Исследовательского Ядерного Университета «МИФИ». 2015. Т. 4. № 6. С. 1–7;
7. Kudryashov N.A., Shilnikov K.E. Nonlinear bioheat transfer models and multi-objective numerical optimization of the cryosurgery operations // Proceedings of 13-th International Conference of Numerical Analysis and Applied Mathematics. Greece. 2015. AIP Conf. Proc. 1738. 230009 (2016). <http://dx.doi.org/10.1063/1.4952018>;

8. Кудряшов Н.А., Шильников К.Е. Моделирование тепловых процессов в криохирургии // Научная Сессия НИЯУ МИФИ-2014. Аннотации докладов. Т. 3. С. 233;
9. Кудряшов Н.А., Шильников К.Е. Численное моделирование и оптимизация операций криохирургии на основе модели теплопереноса в биотканях Пенне и решений Парето // Научная Сессия НИЯУ МИФИ-2015. Аннотации докладов. Т. 2. С. 246;
10. Кудряшов Н.А., Шильников К.Е. Многомасштабное численное моделирование сферически симметричной задачи зондовой криохирургии // Сборник докладов V Международной Конференции «Проблемы математической и теоретической физики и математическое моделирование». Москва. 2016. С. 74–76;

Подписано в печать: 07.10.2016

Заказ № 11599 Тираж - 100 экз.

Печать трафаретная.

Типография «11-й ФОРМАТ»

ИНН 7726330900

115230, Москва, Варшавское ш., 36

(977) 518-13-77 (499) 788-78-56

[www.autoreferat.ru](http://www.autoreferat.ru)