

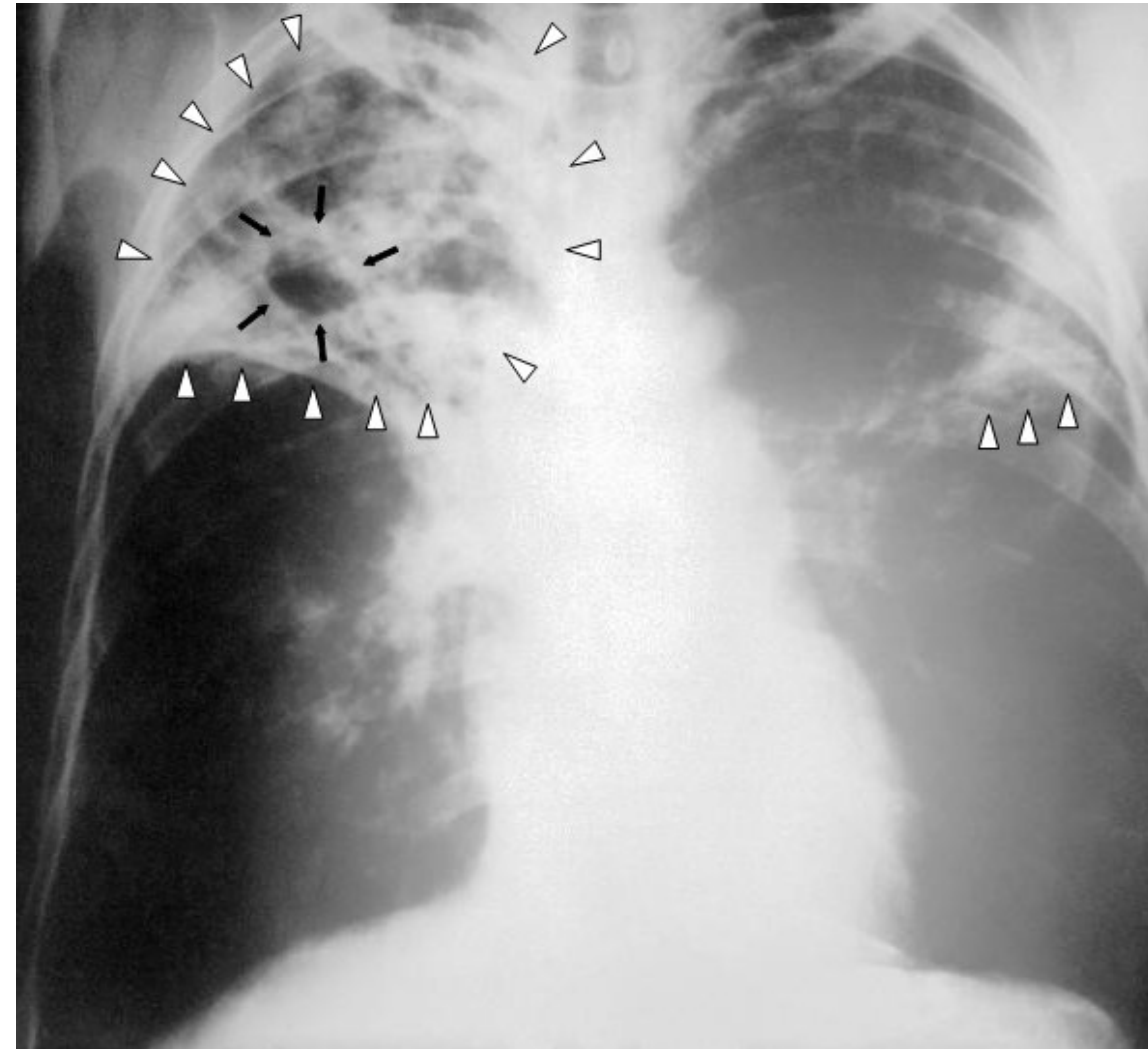
Концепция фазо-полевой модели динамики туберкулёзного поражения

Иван Азаров



Введение

- Самый надёжный и распространённый способ диагностики ТВ – флюорография
- СТ сканы дают гораздо больше информации, но они часто недоступны в регионах
- Актуальной становится задача описания динамики ТВ на базе упрощённых флюорографических данных
- Тем не менее, ряд явлений требует описания пространственного аспекта заболевания:
 - Коалесценция нескольких очагов
 - Неровные края, анизотропия
 - Инфильтрация бактерий в здоровую часть лёгкого

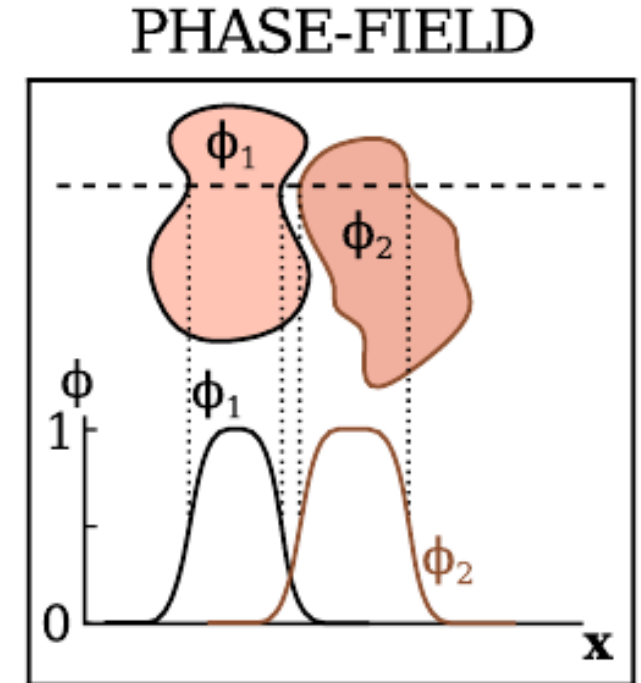


Метод фазового поля

Частный случай уравнений реакции-диффузии:

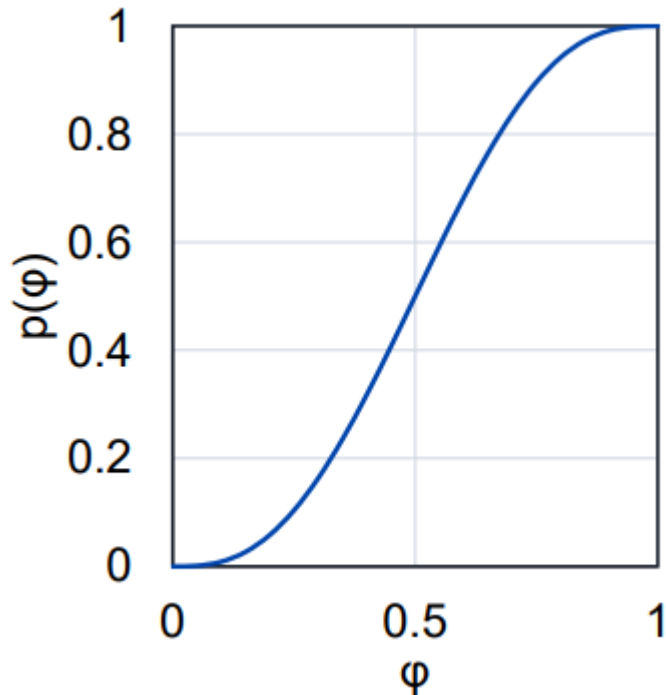
$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = D \nabla^2 \phi + R(\phi)$$

- Математическая модель, используемая для решения задач на границе раздела сред
- Обеспечивает количественное моделирование эволюции микроструктуры и физических свойств на мезо-уровне
- Решает задачи, где важна форма границы раздела



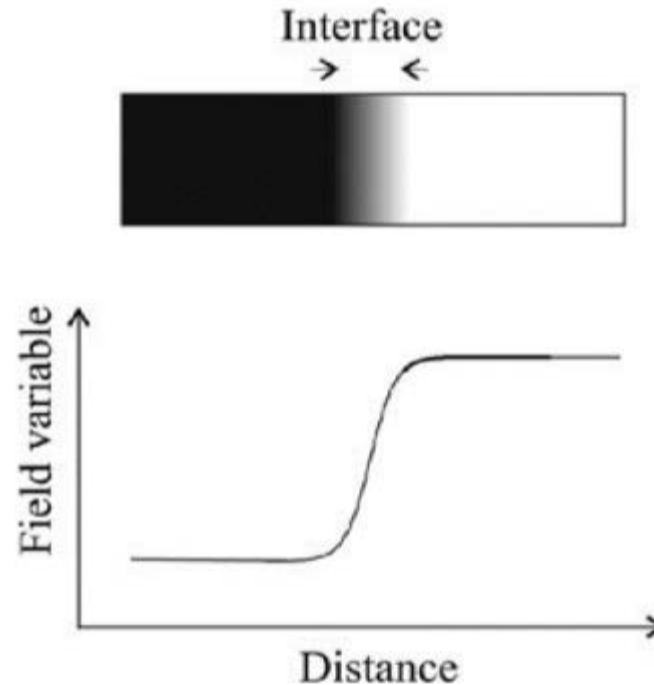
Основные принципы

Фазо-полевая переменная



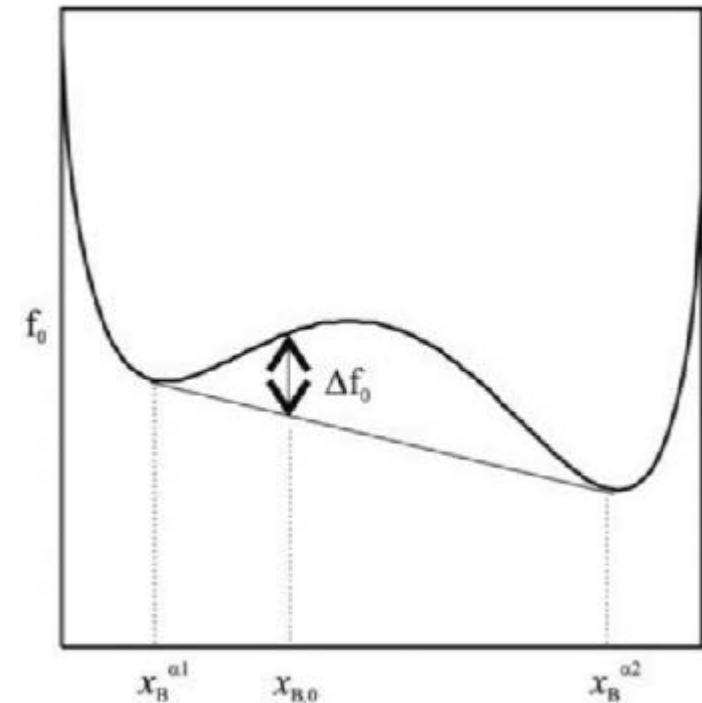
Фазо-полевая переменная ϕ является инструментом описания двух фаз и перехода между ними

Размытые границы



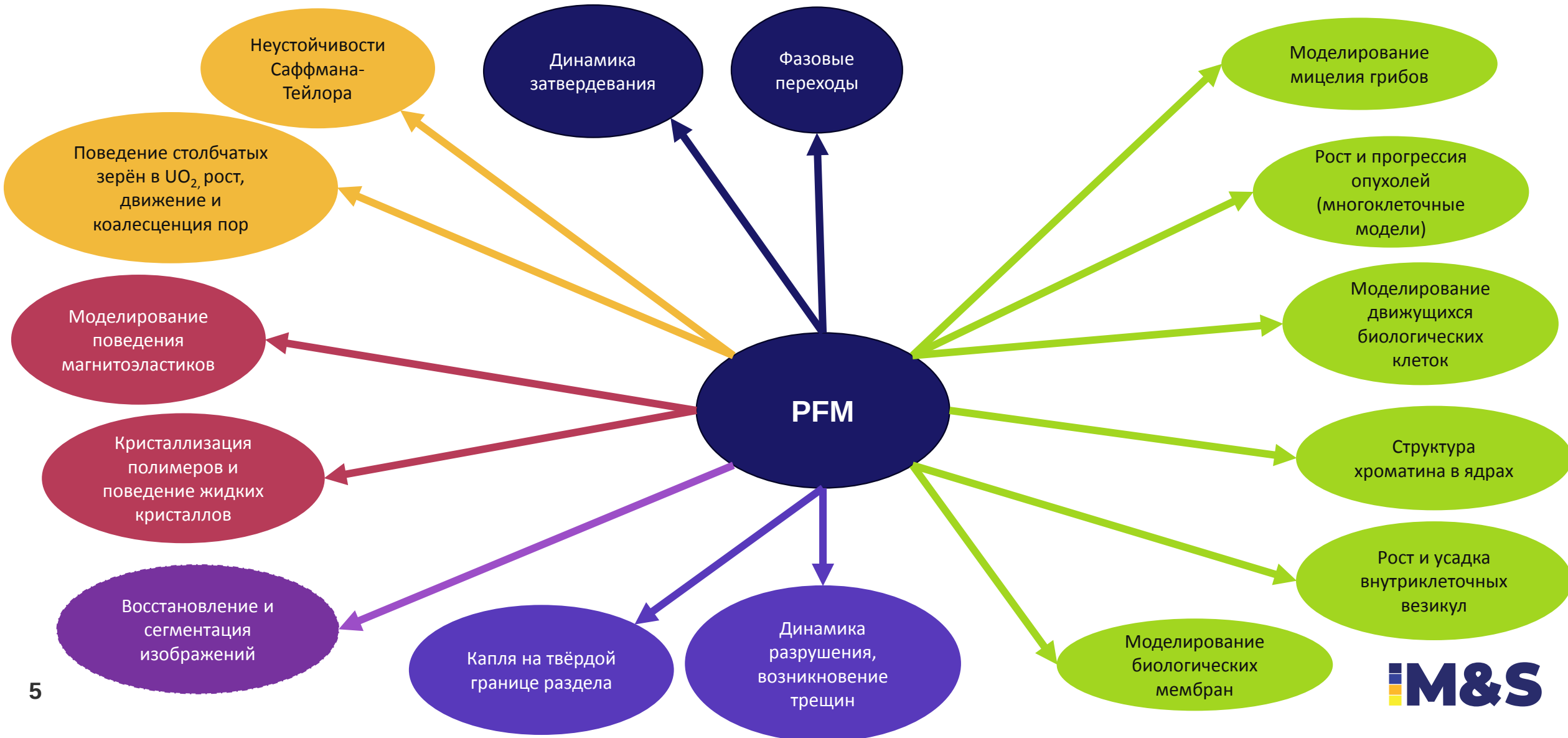
Свойства меняются непрерывно при переходе через границу; Нет необходимости отслеживать границу при решении

2-ямочный потенциал свободной энергии



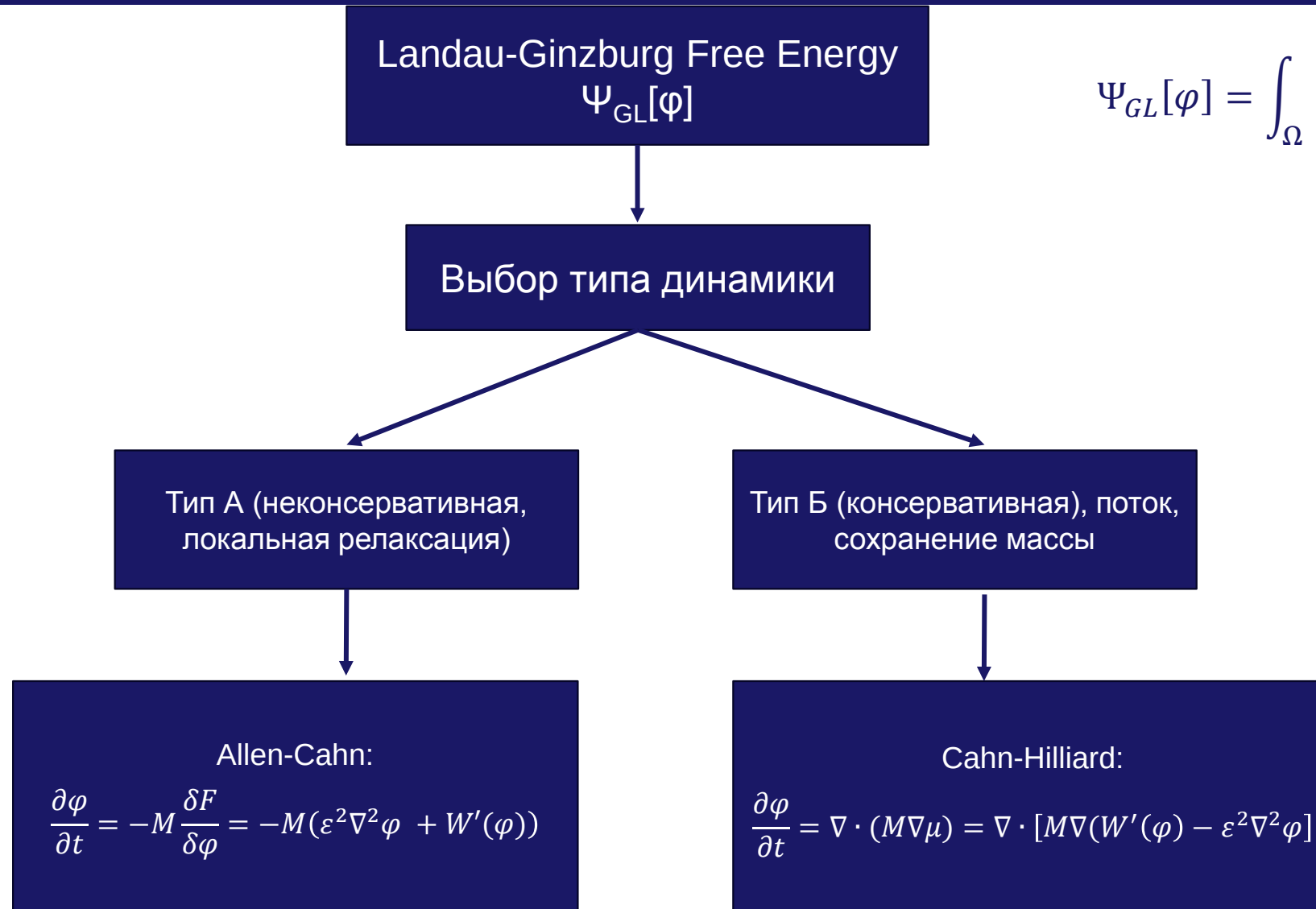
От смешивания фаз спасает 2-ямочный потенциал с минимумами на чистых фазах

Области применения



Разработка модели

Дерево вывода из функционала Ландау-Гинзбурга



$$\Psi_{GL}[\varphi] = \int_{\Omega} \left(W(\varphi) + \frac{\varepsilon^2}{2} |\nabla \varphi|^2 \right) dx$$

$$\mu = \frac{\delta F}{\delta \varphi}$$

Сравнение основных уравнений

Характеристика	Allen-Cahn	Cahn-Hilliard
Масса фазы	Не сохраняется	Сохраняется
Механизм изменения	Локальное превращение одной фазы в другую	Переток вещества между областями
Подходит для роста/регресса поражения	Да	Нет (без модификаций)

- Чистый СН этого *не позволяет поражению расти*, потому что масса фазы фиксирована
- СН может менять массу фазы со слагаемым источника: $\frac{\partial \phi}{\partial t} = \nabla \cdot (M \nabla \mu) + S(x, t)$
- Но всё равно СН моделирует перераспределение фаз, а не превращение здоровой ткани в поражённую на границе
- Источник фактически превращает уравнение в «консервативный Аллен–Кан» с источником, и преимущество СН (сохранение массы) теряется.

Уравнение Аллена-Кана

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = M(\epsilon^2 \nabla^2 \varphi - W'(\varphi))$$

S.M. Allen and J.W. Cahn, A Microscopic Theory for Antiphase Boundary Motion and Its Application to Antiphase Domain Coarsening. *Acta Metallurgica*, 1979. 27(6): 1085-1095

Chen, L. Q., & Zhao, Y. (2022). From classical thermodynamics to phase-field method. *Progress in Materials Science*, 124, 100868.

Что за потенциал?

Потенциал $W(\varphi)$ – это объёмная свободная энергия

Обычно берут:

$$W(\varphi) = \varphi^2(1 - \varphi)^2 \Rightarrow W'(\varphi) = 2\varphi(1 - \varphi)(1 - 2\varphi)$$

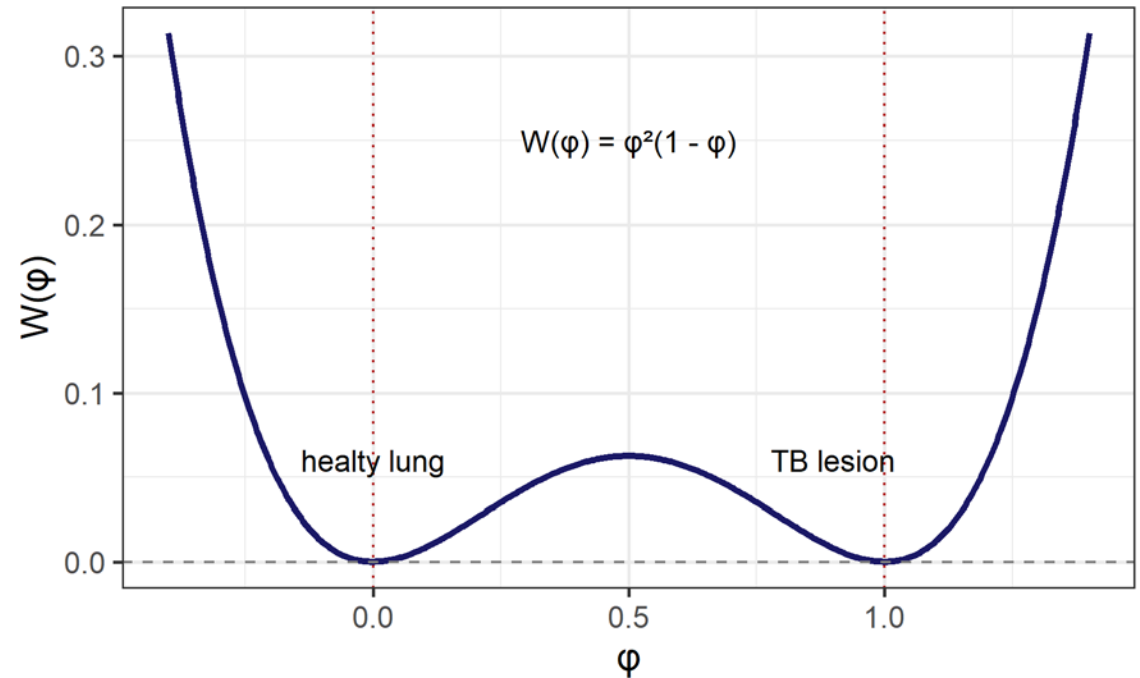
Это двухфазный потенциал (double-well potential), задающий энергетическое предпочтение для двух устойчивых состояний:

- $\varphi=0$ (здоровая ткань),
- $\varphi=1$ (очаг).

Почему именно такая форма?

- Минимумы в $\varphi = 0$ и $\varphi = 1$, то есть две стабильные фазы.
- Максимум в $\varphi = 0.5$, то есть интерфейс, неустойчивое промежуточное состояние
- Он гладкий, производная у него легко берётся

Double-well potential



- Баланс между:
 - градиентным членом – стремится сгладить границы,
 - потенциалом – заставляет систему прыгать к 0 или 1.



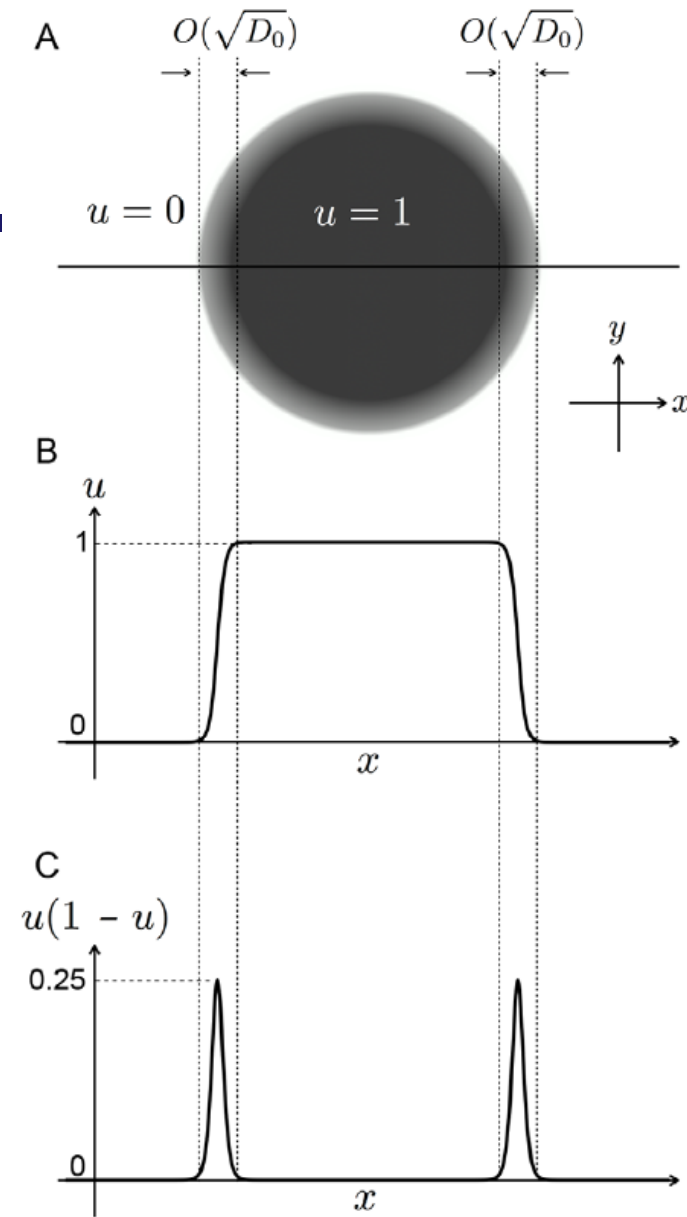
Как моделировать рост очага?

- При использовании базового уравнения одна фаза неизбежно замещается другой для уменьшения свободной энергии, в том числе за счёт “curvature-driven interface motion” в областях наибольшего градиента
- Хорошо это или плохо, уравнение по умолчанию предполагает постепенное исцеление поражение силами врождённого иммунитета
- Даже для поражения стационарного размера требует некий источник, поддерживающий размер поражения, то есть уравновешивающий обратное замещение поражение “здоровой тканью”

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = M(\epsilon^2 \nabla^2 \varphi - W'(\varphi)) + \alpha \varphi(1 - \varphi)$$

Почему такая форма?

- Максимум при $\varphi = 0.5$: то есть рост происходит на границе, что отражает пролиферацию в активной зоне поражения
- Затухает как при $\varphi \rightarrow 0$ (здоровая ткань), так и при $\varphi \rightarrow 1$ (некроз/казеозное поражение)
- Делает модель не чистой фазовой моделью, а гибридом PFM и популяционной динамики: это вариант роста очага за счёт воспроизводства бактерий на границе между фаз



Nonomura, M. (2012). Study on multicellular systems using a phase field model. *PloS one*, 7(4), e33501.

Shi, W., Yang, X. G., Cui, L., & Miranville, A. (2024). ZAMM-Journal of Applied Mathematics and Mechanics/Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik, 104(10), e202301026.

Cherfils, L., Miranville, A., & Zelik, S. (2014). *Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series B*, 19(7), 2013-2026.

Упругое ограничение на размер поражения

- В диссертации Грэхема для описания отдельных клеток с помощью уравнения Кана-Хилларда для свободной энергии предлагается отдельное упругое слагаемое на размер клетки:

$$\mathcal{F}_A = \sum_i \mu \left[1 - \frac{1}{\pi R^2} \int dx \varphi_i^2 x^2 \right]^2$$

- Возможная трактовка: упругое сопротивление здоровой ткани в ответ на рост поражения и наличие некого целевого размера, отклонение от которого вызывает увеличение свободной энергии
- Но что естественно для опухоли, например, не очень понятно для ТВ поражения, которое не вызывает увеличения механического напряжения
- Нужно ли упругое слагаемое, пока поражение меньше целевого?

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = M \left(\epsilon^2 \nabla^2 \varphi - W'(\varphi) - \frac{2k\varphi}{A_0} \left(1 - \frac{area(t)}{A_0} \right) \right) + \alpha \varphi (1 - \varphi)$$

Имплементация модели

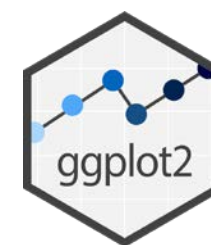
Реализация

- Расчётная область – матрица из 0 и 1, с помощью `matrix()`



- Визуализация расчётной области: `image()`
- Перспективы дальнейшего расширения

Базовый R



- Построение графиков

- Работа с датасэтом

- Вызов функций, написанных на C++ в R через Rcpp

Дискретная аппроксимация лапласиана

Дискретизация:

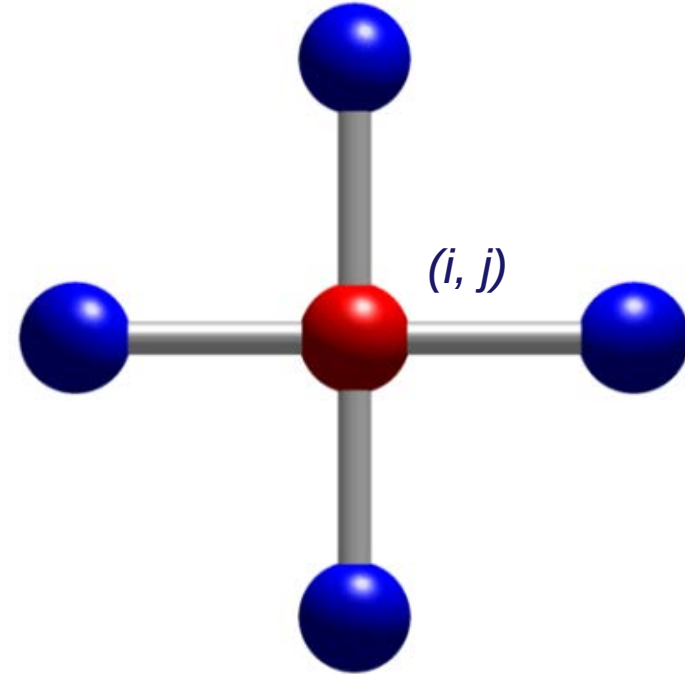
Сетка: $i = 1, \dots, N_x, j = 1, \dots, N_y$, шаг h ($\Delta x = \Delta y = h$), 100×100

Время: $t^n = n \cdot \Delta t$, поле: $\phi^n_{ij} = \phi(x_i, y_j, t^n)$, полное время 180 дней

Внутренние узлы:

$$\nabla^2 \varphi_{ij} \approx \frac{\varphi_{i-1j} + \varphi_{i+1j} + \varphi_{ij-1} + \varphi_{ij+1} - 4\varphi_{ij}}{h^2}$$

Ошибка 5-точечной аппроксимации – $O(h^2)$



Граничные условия (Neumann)

Граничное условие Неймана (или второго типа) — это тип граничных условий, который определяет значения производной, на границе области.

Отражённые ghost-узлы: слева $\phi_{0,j}^n = \phi_{2,j}^n$ и т.д.

Левая граница ($i=1$):

$$(\nabla^2 \varphi)_{1,j}^n = \frac{(2\varphi_{2,j}^n + \varphi_{1,j+1}^n + \varphi_{1,j-1}^n - 4\varphi_{1,j}^n)}{h^2}$$

Правая граница ($i=N_x$):

$$(\nabla^2 \varphi)_{N_x,j}^n = \frac{(2\varphi_{N_x-1,j}^n + \varphi_{N_x,j+1}^n + \varphi_{N_x,j-1}^n - 4\varphi_{N_x,j}^n)}{h^2}$$

Нижняя граница ($j=1$):

$$(\nabla^2 \varphi)_{i,1}^n = \frac{(\varphi_{i+1,1}^n + \varphi_{i-1,1}^n + 2\varphi_{i,2}^n - 4\varphi_{i,1}^n)}{h^2}$$

Верхняя граница ($j=N_y$):

$$(\nabla^2 \varphi)_{i,N_y}^n = \frac{(\varphi_{i+1,N_y}^n + \varphi_{i-1,N_y}^n + 2\varphi_{i,N_y-1}^n - 4\varphi_{i,N_y}^n)}{h^2}$$

Углы (пример: $i=1, j=1$):

$$(\nabla^2 \varphi)_{1,1}^n = \frac{(2\varphi_{2,1}^n + 2\varphi_{1,2}^n - 4\varphi_{1,1}^n)}{h^2}$$

Явная схема Эйлера

$$\varphi_{ij}^{n+1} = \varphi_{ij}^n + M \cdot \left(\epsilon^2 \nabla^2 \varphi_{ij}^n - 2 \cdot \varphi_{ij}^n \cdot (1 - \varphi_{ij}^n) \cdot (1 - 2\varphi_{ij}^n) + \frac{2k\varphi_{ij}^n}{A_0} \left(1 - \frac{\sum_{k,l} (\varphi_{k,l}^n \cdot \Delta x)^2}{A_0} \right) \right) \cdot \Delta t + \alpha \varphi_{ij}^n (1 - \varphi_{ij}^n) \cdot \Delta t$$

φ_{ij}^{n+1} – вычисляемое значение фазового поля на следующем шаге по времени

φ_{ij}^n – значение фазового поля на текущем шаге по времени

M – скорость миграции границы поражения

ϵ – толщина размытой границы между фазами

$2\varphi(1 - \varphi)(1 - 2\varphi)$ – производная двух-ямного потенциала

α – мощность источника фазы поражения

k – энергетический вклад упругих ограничений на размер поражения

Δt – временной шаг, Δx – пространственный шаг

$\sum_{k,l} (\varphi_{k,l}^n \cdot \Delta x)^2$ – площадь поражения

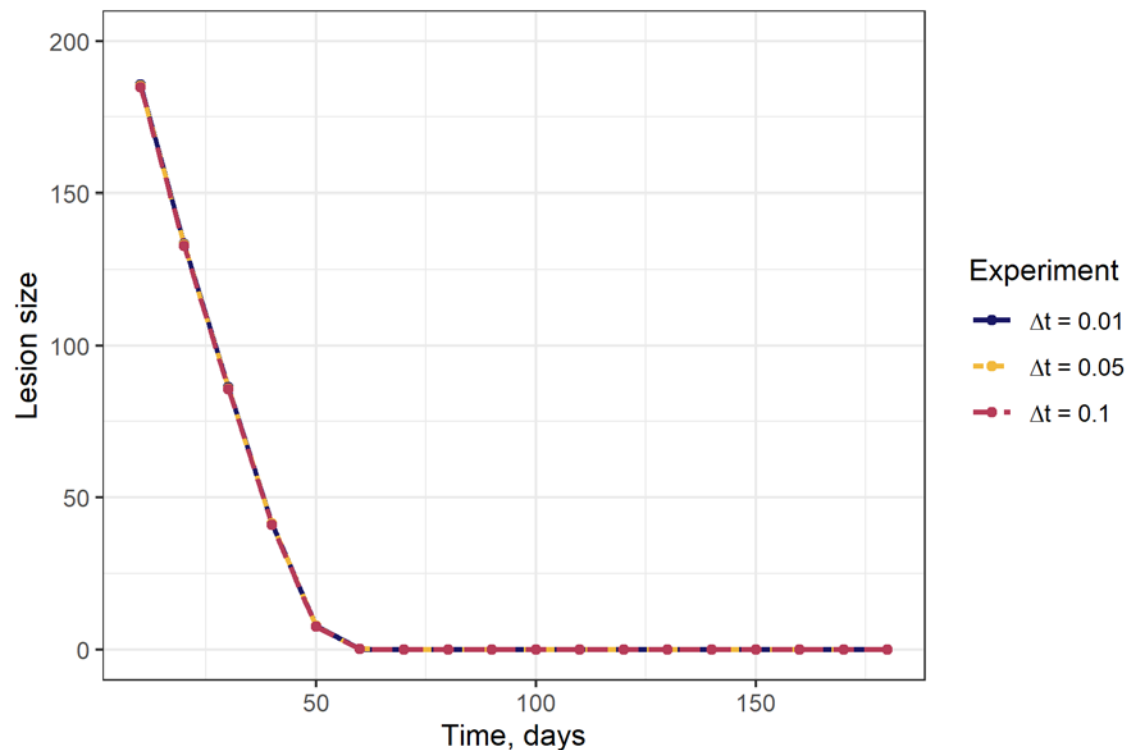
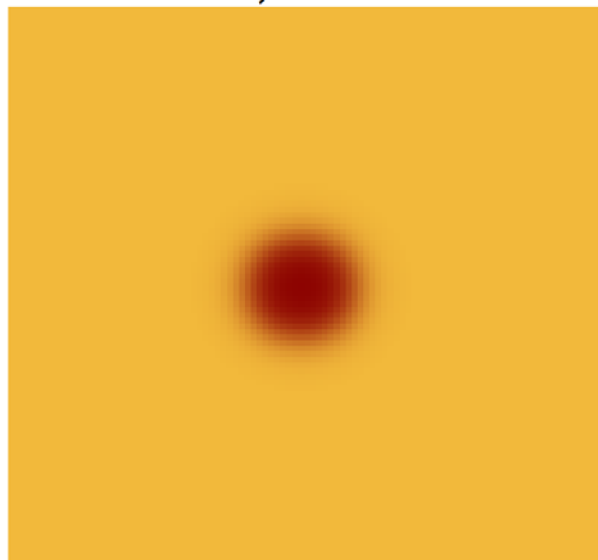
Результаты

Проверка устойчивости модели: дефолтный Allen-Cahn

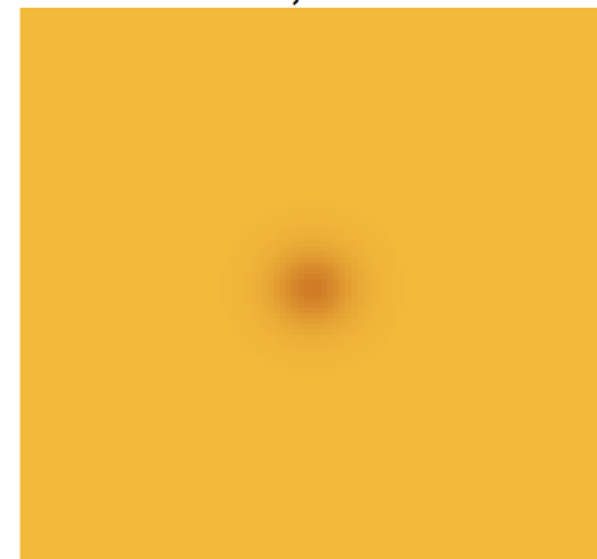
- Уравнение Аллена-Кана со стандартным потенциалом и отключённым источником позволяет воспроизводить только самопроизвольную ремиссию

Параметры: $M = 0.1$, $\epsilon = 3$, $\alpha = 0$, $t_{\max} = 180$

Time = 10; Area = 184.78



Time = 50; Area = 7.71



Используемое уравнение:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = M(\epsilon^2 \nabla^2 \varphi - W'(\varphi)) + \alpha \varphi(1 - \varphi)$$

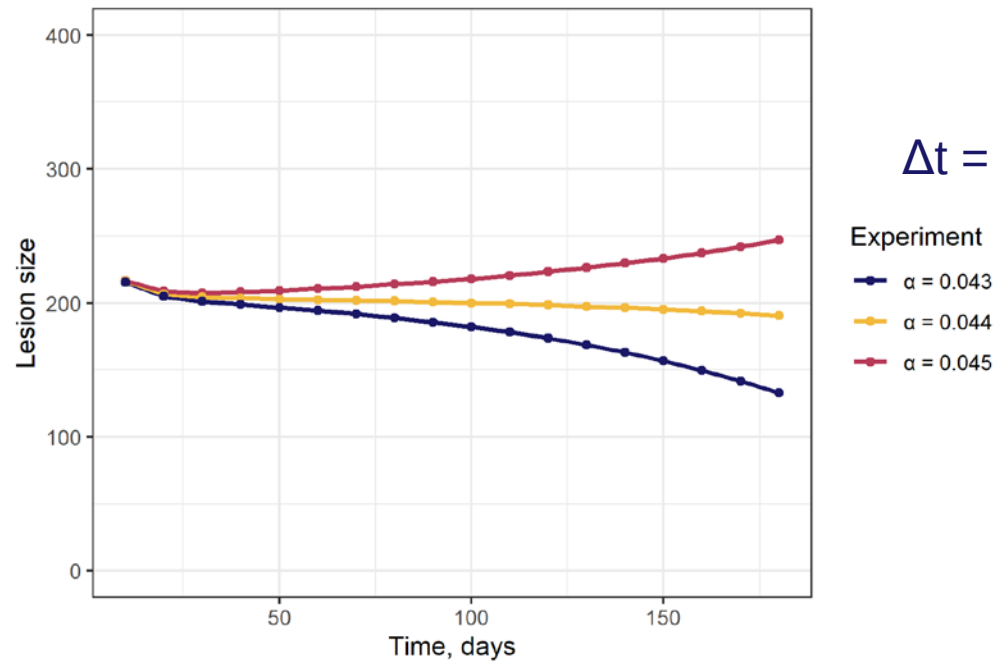
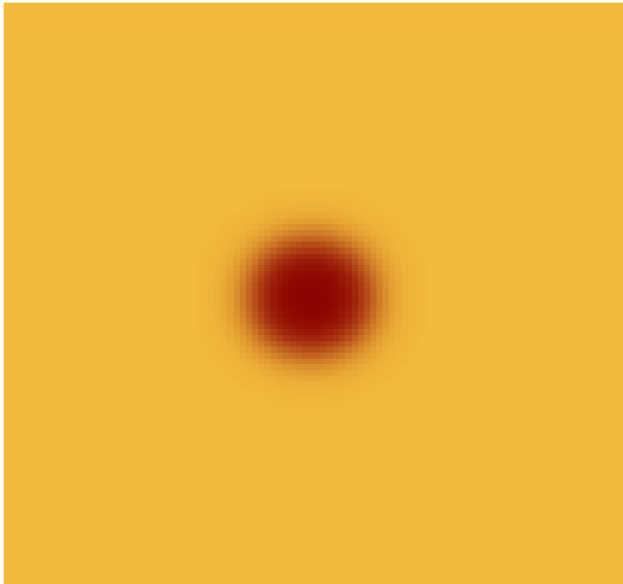
Устойчиво при $\Delta t < \frac{1}{4M\epsilon^2}$

Включение слагаемого в виде источника

- Включение источника поражения и его регуляция с помощью параметра α позволяет моделировать ремиссию, состояние квази-равновесия и рост очага

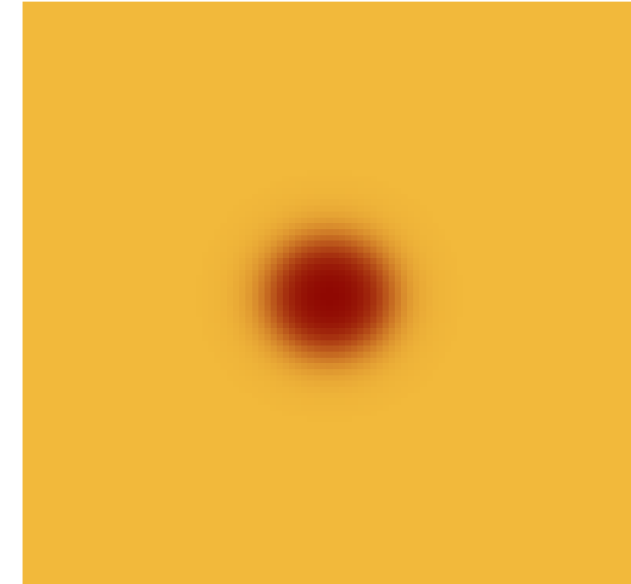
Параметры: $M = 0.1$, $\epsilon = 3$, $t_{\max} = 180$

Time = 10; Area = 216.11



$\Delta t = 0.1$

Time = 180; Area = 190.66



Используемое уравнение:

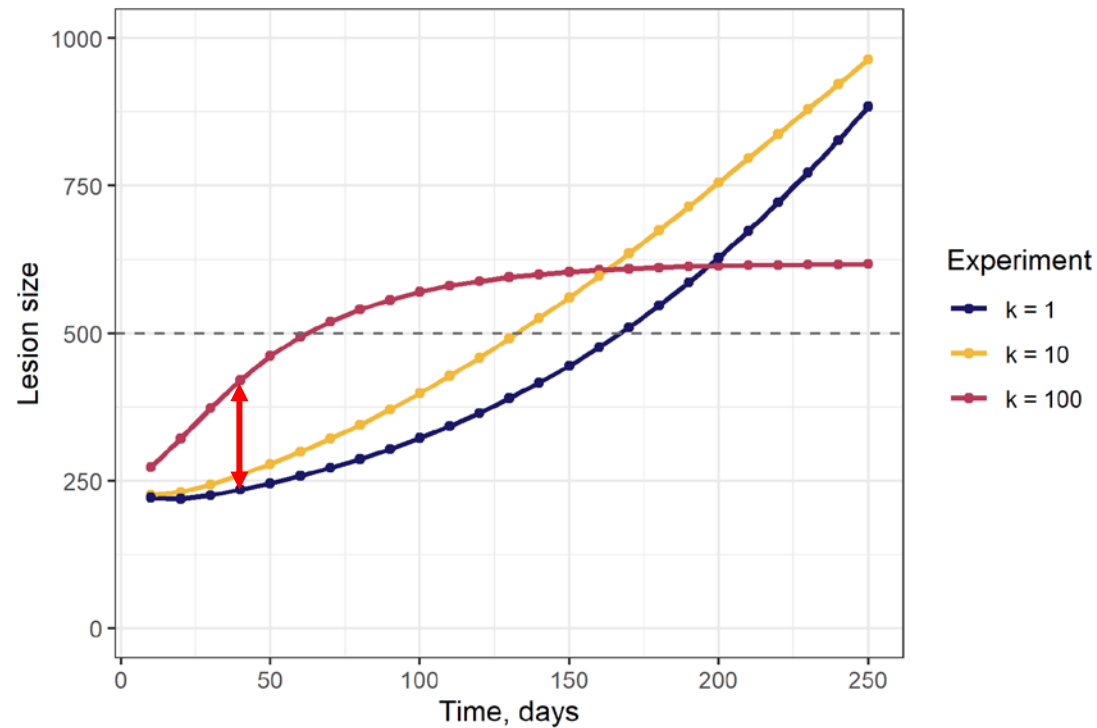
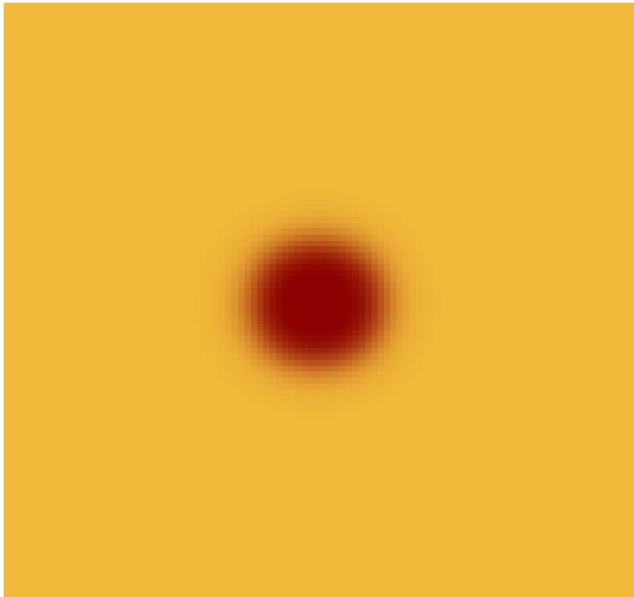
$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = M(\epsilon^2 \nabla^2 \varphi - W'(\varphi)) + \alpha \varphi (1 - \varphi)$$

Упругие ограничения на размер очага

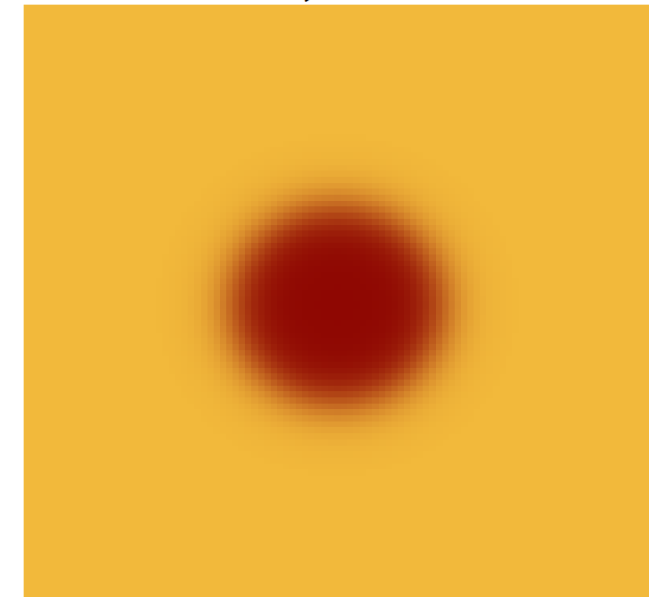
- Упругие ограничения на размер очага действительно позволяют ограничивать рост поражения, однако также увеличивают рост скорости поражения до целевых размеров по сравнению со случаем отсутствия такого слагаемого

$M = 0.1, \epsilon = 3, t_{\max} = 250, \alpha = 0.05, A_{\text{target}} = 500, \Delta t = 0.1$

Time = 10; Area = 272.53



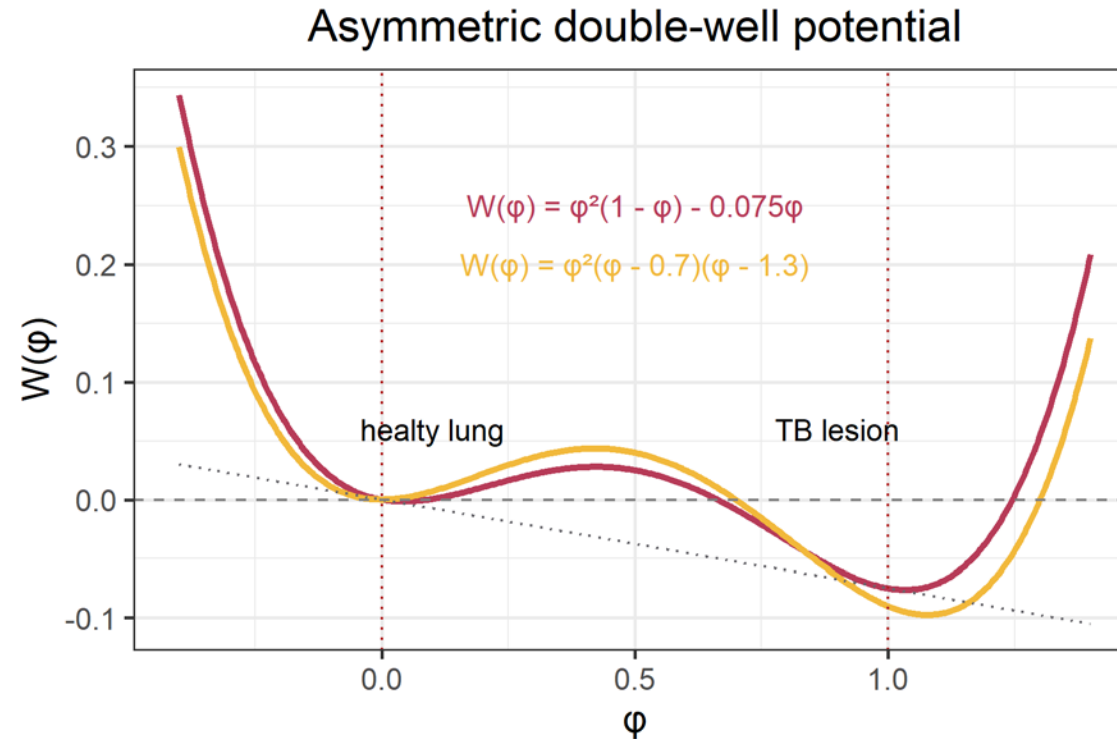
Time = 250; Area = 617.04



Используемое уравнение:

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = M \left(\epsilon^2 \nabla^2 \varphi - 2\varphi(1 - \varphi)(1 - 2\varphi) + \frac{2k\varphi}{A_{\text{target}}} \left(1 - \frac{\text{area}(t)}{A_{\text{target}}} \right) \right) + \alpha \varphi(1 - \varphi)$$

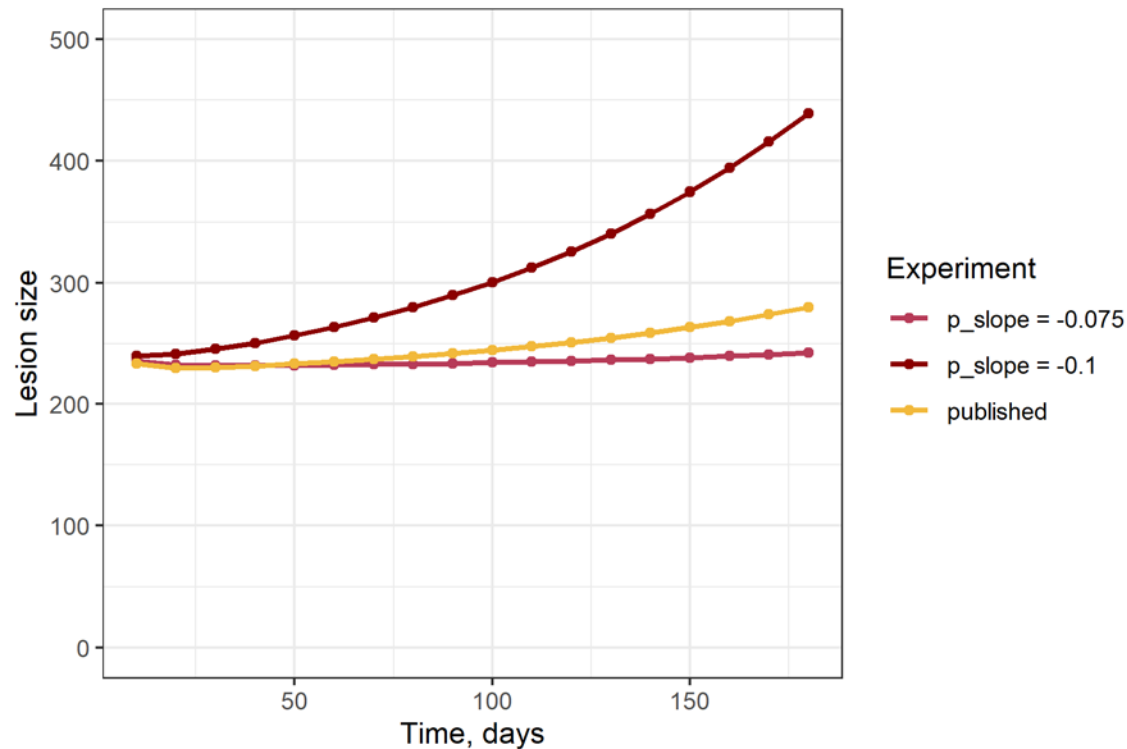
Более естественный способ моделировать рост очага



- Интуитивно неприятно, когда базовое уравнение описывает динамику системы неверно
- Дополнительное слагаемое (вне функционала) источника фазы делает систему *открытой* (обмен веществом)
- Принцип минимума $\mathcal{F}$ выведен из 1 и 2 начал термодинамики, последнее требует *изолированной* системы
- Ур-ние Аллена-Кана по минимизации $\mathcal{F}$ плохо сочетается с открытой системой
- Самопроизвольный рост очага может быть внедрён внутрь функционала как асимметричный потенциал

Асимметричный потенциал

- Асимметричный потенциал, встречающийся в том числе в литературе, с более энергетически предпочтительной фазой поражения позволяет описывать самопроизвольный рост поражения более корректно – без добавления слагаемых вида источника

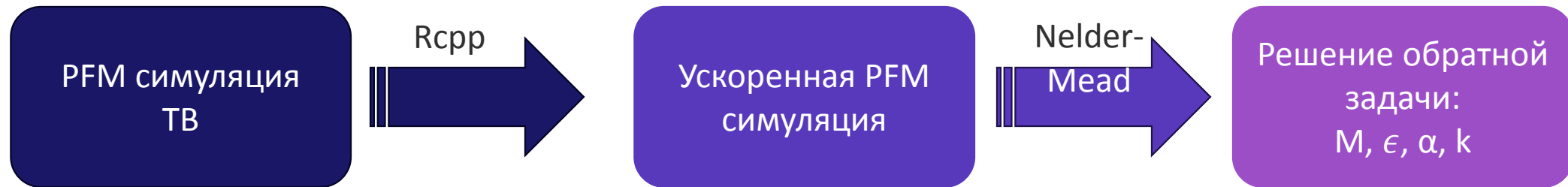


$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = M(\epsilon^2 \nabla^2 \varphi - 2\varphi(1 - \varphi)(1 - 2\varphi) + \delta)$$

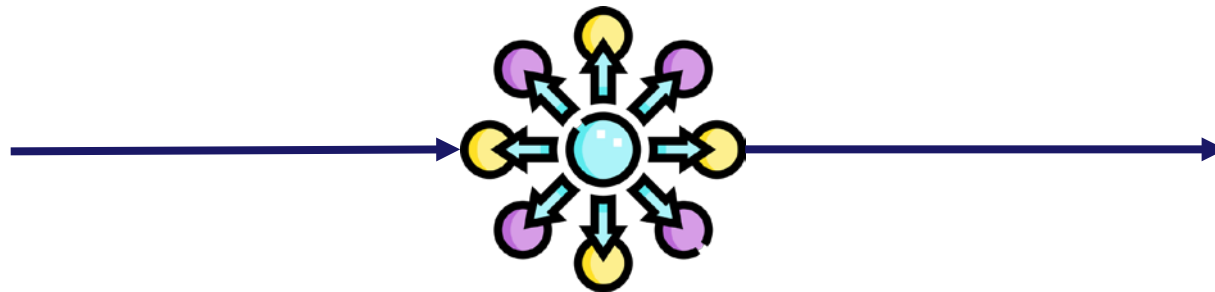
24

Перспективы

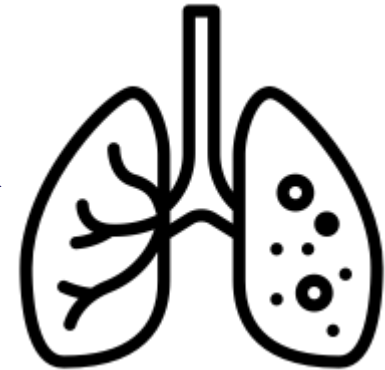
Пути развития



ФК модель
антибиотика

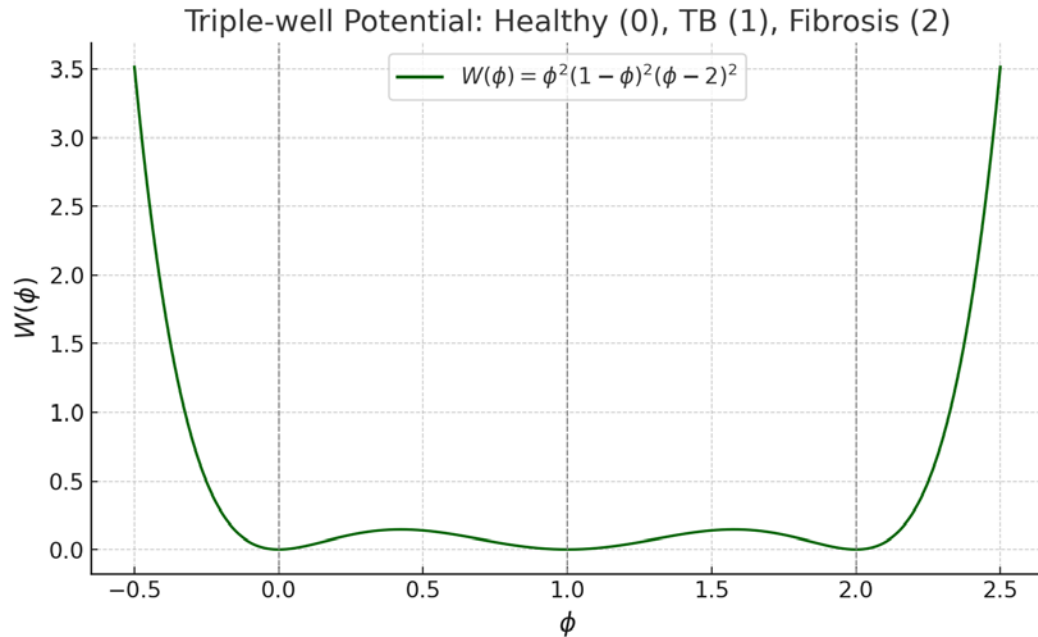


Решение ур-ния диффузии/РВРК:
концентрация антибиотика в области
поражения в лёгком

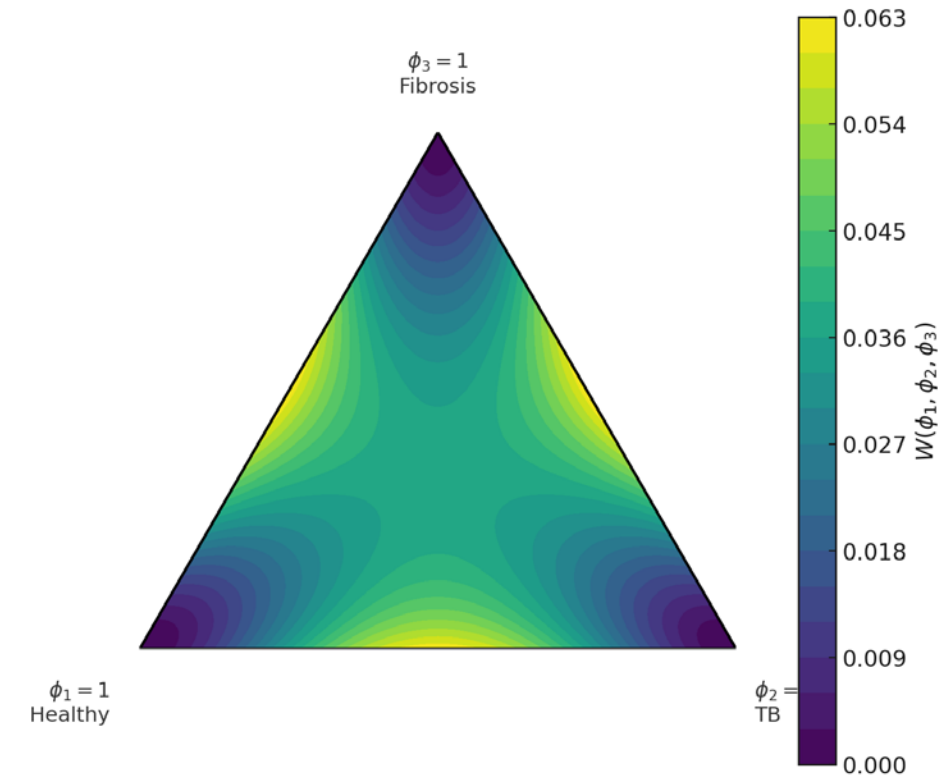


Модель действия препарата в рамках
PFM

Сложности: реалистичное включение 3-ей фазы кратко усложняет задачу



или:



Фазы:

$\phi = 0$ — здоровая ткань (левая яма),

$\phi = 1$ — поражённая ТВ-ткань (центральная яма),

$\phi = 2$ — фиброзный шрам (правая яма).

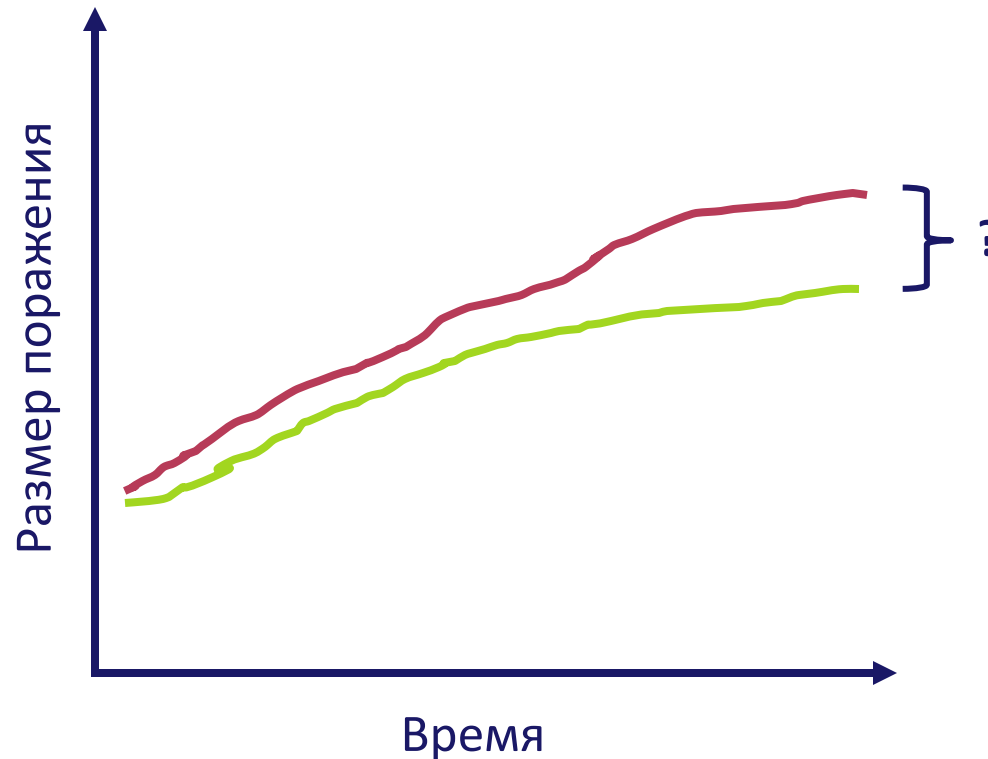
Такая форма энергии позволяет системе естественно переходить:

от $0 \rightarrow 1$ (инфекция),

от $1 \rightarrow 2$ (выздоровление с рубцеванием).

- Каждая фаза — вершина **равностороннего треугольника** на плоскости:
- $\phi_1 = 1$: фаза 1 (здоровая ткань),
- $\phi_2 = 1$: фаза 2 (ТВ),
- $\phi_3 = 1$: фаза 3 (фиброз),
- Внутри треугольника: смешанные состояния (например, на границе между ТВ и фиброзом: $\phi_2 = \phi_3 = 0.5$)

Сложность поиска данных



- Не до конца понятно, откуда брать данные для роста очага на контроле для оценки несмещённых M , ϵ , α , k ? Наблюдать за ростом поражения у людей без лечения — неэтично.
- Подойдёт ли в качестве таковой динамика очага пациента с широкой лекарственной устойчивостью (XDR-TB) при “ошибочном” лечении препаратами первой линии?

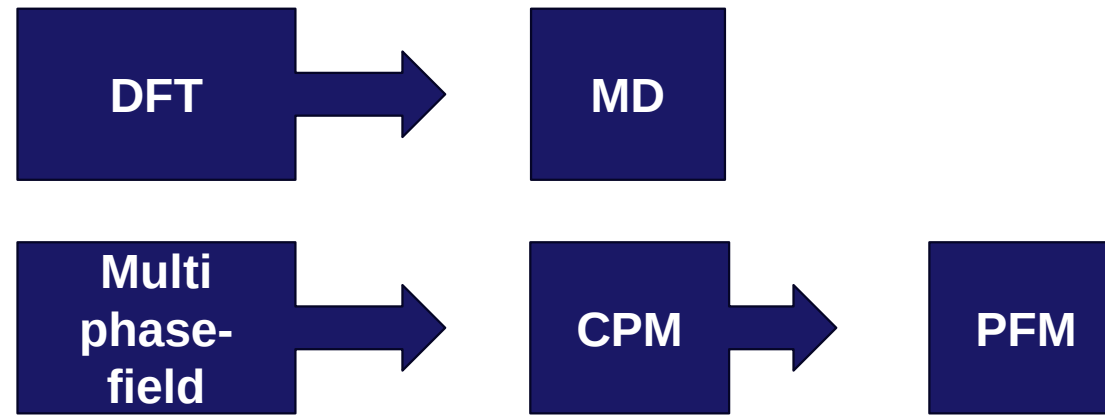
Спасибо за внимание!

Back Up

Глубокая аналогия

«Молекулярно-динамические симуляции атомов, ионов и молекул, а также симуляции Монте-Карло, описывающие атомные, магнитные или электрические конфигурации, являются методами, основанными на представлении материалов, как совокупности частиц. Они работают путём генерации (или выборки) мгновенных конфигураций частиц или диполей, после чего производится статистическое усреднение по этим конфигурациям для получения макроскопических свойств.

В отличие от них, метод фазового поля оперирует плотностями — это подход, основанный на описании микроструктуры доменов и фаз с помощью непрерывных полей плотности, аналогично тому, как теория функционала электронной плотности описывает электроны, а теория атомной плотности — атомы. Соответственно, устойчивость мезоскопической микроструктуры описывается функционалом энергии или свободной энергии от одной или нескольких функций плотности (или фазовых полей), представляющих данную микроструктуру.»

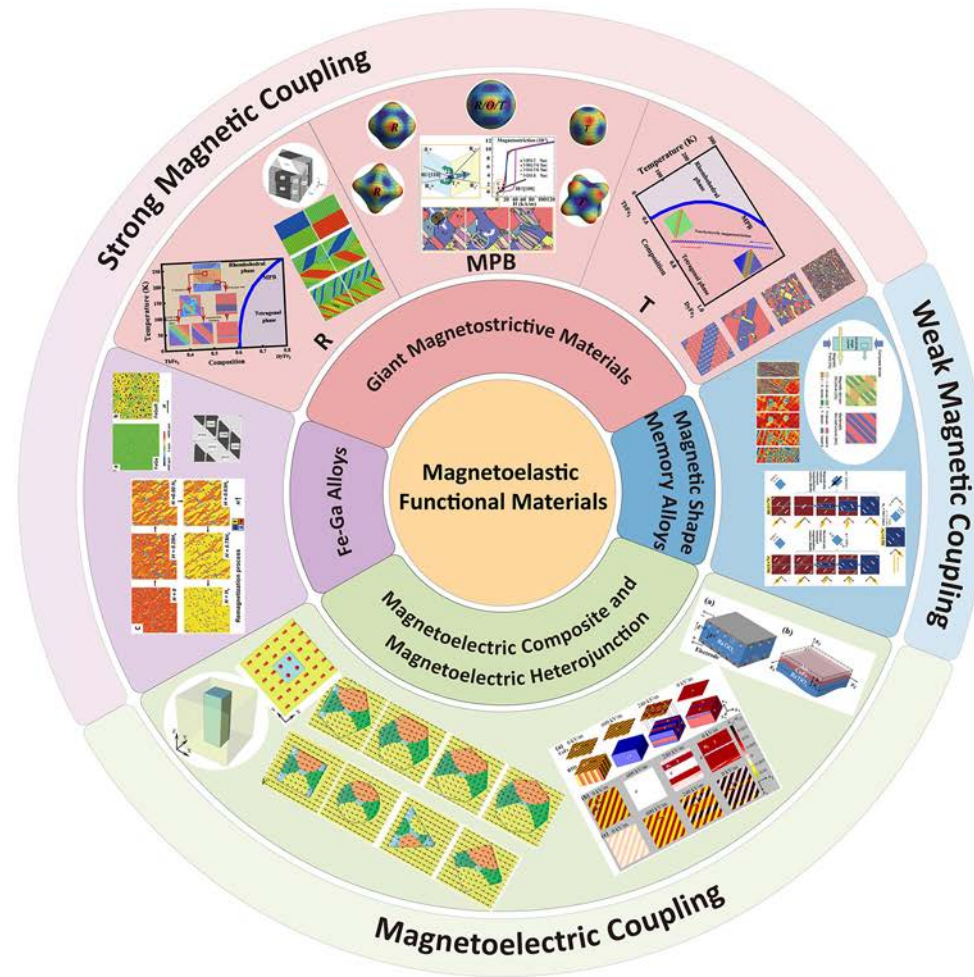


Плюсы и минусы

- Возможность преобразования резких границ раздела в размытые
- Не требуется явного отслеживания границы раздела
- Можно решать задачи, включающие три фазы
- Можно легко переходить из 2D в 3D
- Нет ограничений на различные геометрии
- Подходит для описания мультифизических явлений, соединяя механику, термодинамику, химию, биологию, электроэластические явления
- Наряду с моделями Поттса – лучший метод для описания движущихся биологических клеток

- Требуется большое количество точек сетки вблизи границы раздела фаз
- Требуются большие вычислительные ресурсы
- Приложения ограничены наблюдением за формой
- Ограниченная гибкость универсальных PFM пакетов для модификации встроенных моделей ограничивает возможности по адаптации к конкретным задачам
- Разработка собственных программ требует больших знаний в области программирования, чем другие методы

RFM для магнитоэластиков



📦 Платформа	Уровень	Allen–Cahn готов?	GUI	Язык/скрипт	Примечание
FiPy	Лёгкий старт	✓	✗	Python	Очень прост в использовании. Явная реализация.
MOOSE	Индустриальный	✓	🕒 Плагин (Mesh Viewer)	Input files (text) + Python API	Настраивается через текстовые блоки. Allen–Cahn встроен.
FEniCS / DOLFINx	Продвинутый FEM	✓	✗	Python + UFL	Вариационная формулировка. Автодифференцировка.
deal.II	Мощный FEM	✓	✗	C++	Требует глубоких знаний FEM. Производительный.
FreeFEM	Быстрый FEM	✓	✗	FreeFEM скрипты (C-подобные)	Суперкомпактная постановка, прост в запуске.
COMSOL Multiphysics	Прототипирование	✓	✓ Полноценный GUI	Интерфейс + скрипты (Java-подобные)	Drag'n'drop + уравнения в GUI. Поддержка фазового поля встроена.
OpenFOAM	CFD/мех. системы	✓ (частично)	✗ (но есть ParaView)	C++ + config files	Требует написания solver'a или адаптации.
PhaseField.jl	Исследовательский	✓	✗	Julia	Новая библиотека. Работает через модульные компоненты.

Расшифровка уравнения фазового поля с ограничением на площадь

Обозначение	Название	Тип	Математическая роль	Биологическая интерпретация
$\phi(x, t)$	фазовое поле	функция $\in [0, 1]$	Основная переменная — описывает распределение фаз	$\phi = 1$ — поражённая ткань (гранулёма), $\phi = 0$ — здоровое лёгкое
$\frac{\partial \phi}{\partial t}$	производная по времени	временной градиент	Обновление поля ϕ во времени	Рост/расширение области поражения
M	подвижность	коэффициент	Масштабирует скорость фазовой динамики	Регулирует, насколько быстро фронт интерфейса реагирует
$\epsilon^2 \nabla^2 \phi$	энергия интерфейса	лапласиан	Сглаживает/регулирует кривизну интерфейса	Противодействует "зубчатости", задаёт толщину границы между фазами
$W(\phi)$	потенциал	скалярная функция	Двухступенчатая энергия (минимумы в 0 и 1)	Удерживает фазу в здоровом или поражённом состоянии
$W'(\phi)$	производная потенциала	нелинейный член	Определяет форму «двойного колодца»	Стабилизирует фазу $\phi = 0$ и $\phi = 1$, препятствует промежуточным значениям
$\int_{\Omega} \phi(x) \, dx$	общая площадь поражения	интеграл по области	Считает объём/площадь поражённой ткани	Наблюдаемая метрика "размера гранулёмы"
A_0	целевая площадь	скаляр	Значение, к которому стремится площадь поражения	Модель физиологического ограничения или стабилизации размера
k	жёсткость ограничения	 коэффициент	Интенсивность штрафа за отклонение от A_0	Чем больше k , тем сильнее система сопротивляется выходу за заданный размер
$-k(\int \phi \, dx - A_0)$	упругое обратное давление	скалярный член	Глобальная сила, отталкивающая от A_0	Биологически: ткань "останавливает" рост при достижении порога
$\alpha \phi(1 - \phi)$	локальный рост	реакционный член	Рост фазы на границе (макс. при $\phi = 0.5$)	Рост поражения за счёт здоровой ткани на границе
Ω	область моделирования	пространство	Область, где решается уравнение (обычно 2D решётка)	Условная "лёгочная ткань" в модели

Почему не Кан-Хиллард?

Что делает Кан–Хиллард (СН)

Классическое уравнение Кана–Хилларда: $\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \nabla \cdot (M \nabla \mu)$, где $\mu = W'(\varphi) - \varepsilon^2 \nabla^2 \varphi$

- **Сохраняет массу** фазы φ — суммарный объём поражения будет постоянен, если нет внешнего источника/стока.
- Эволюция идёт за счёт **массового переноса**: вещество одной фазы “перетекает” туда, где это энергетически выгодно.
- Широко применяется для фазового разделения в сплавах, полимерах, жидкостях, если требуется сохранить объём клетки

В задаче с туберкулёзным поражением:

- **Объём поражения меняется** — при росте он увеличивается, при регрессе уменьшается. Чистый СН этого *не позволяет*, потому что масса фазы фиксирована
- Уничтожение поражения идёт **с границы**, а не “перетекая” в другое место. СН моделирует как раз перераспределение, а не локальное превращение здоровой ткани в поражённую.
- Чтобы заставить СН менять массу, придётся добавить **источник/сток**:

$$\bullet \frac{\partial \varphi}{\partial t} = \nabla \cdot (M \nabla \mu) + S(x, t)$$

- Но тогда он фактически превращается в «консервативный Аллен–Кан» с источником, и преимущество СН (сохранение массы) теряется.

Физический смысл

$W(\varphi)$ — это объёмная свободная энергия:

- Определяет энергетическую стоимость быть в промежуточной фазе.
- В системе минимизируется полная свободная энергия:

$$F[\varphi] = \int_{\Omega} \left(W(\varphi) + \frac{\epsilon^2}{2} |\nabla \varphi|^2 \right) dx$$

- Баланс между:
 - градиентным членом — стремится сгладить границы,
 - потенциалом — заставляет систему прыгать к 0 или 1.

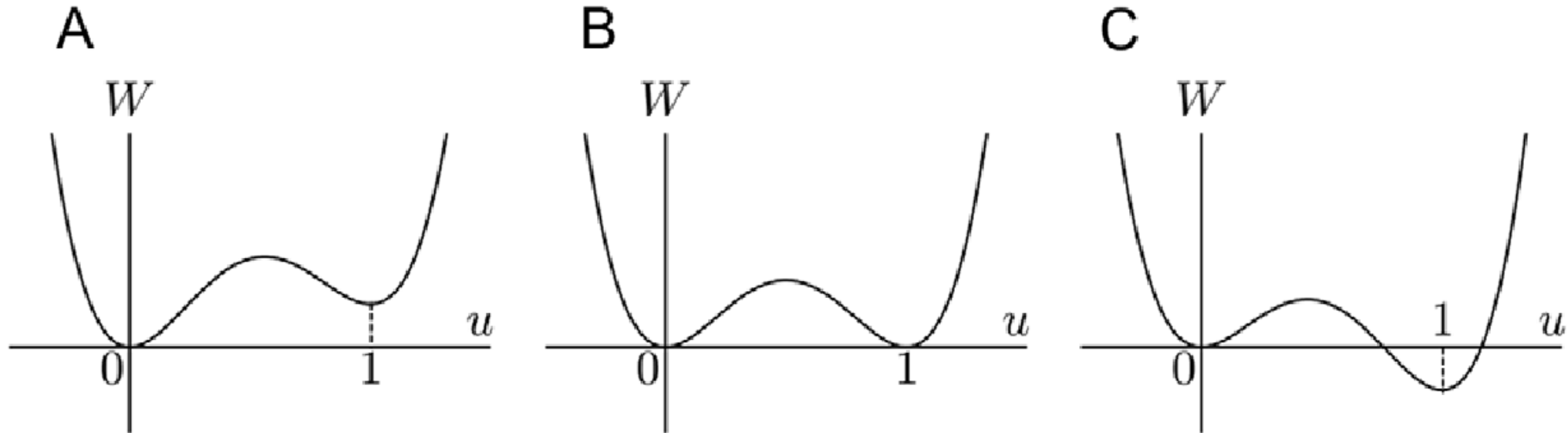
Другие варианты

- Пролиферация: $g(x, c) = \eta(s - c), \eta \geq 0$, c – характерное значение
- Дальнодействующие взаимодействия при разделении фаз : $g(x, c) = \eta s, \eta > 0$
- Внедрение клеток и заживление ран: $g(x, c) = \eta s(s - 1), \eta > 0$
- Рост опухоли: $g(x, c) = \frac{a}{2}(s + 1) - b(1 - s)^2 + S(x, t)$, a – коэффициент роста, b – гибели клеток, S – дополнительное слагаемое искусственного роста
- Процессирование изображений, восстановление испорченных участков:
 $g(x, u) = F_0 \chi_{\Omega-D}(u - h)$, $F_0 > 0$ константа, χ – индикаторная функция повреждённого участка

Shi, W., Yang, X. G., Cui, L., & Miranville, A. (2024). A generalized Allen–Cahn model with mass source and its Cahn–Hilliard limit. *ZAMM-Journal of Applied Mathematics and Mechanics/Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik*, 104(10), e202301026.

Cherfils, L., Miranville, A., & Zelik, S. (2014). On a generalized Cahn–Hilliard equation with biological applications. *Discrete and Continuous Dynamical Systems-Series B*, 19(7), 2013–2026.

Асимметричный потенциал в литературе используется для расширения нужной фазы



Shape of the double-well potential $W(u)$. The parameters are set as $w_1 > w_0 = 0$, $w_1 = w_0 = 0$, and $w_1 < w_0 = 0$ in Panels A, B, C, respectively

$$W(u) = \frac{1}{4}u^2(1-u)^2 + w_1h(u) + w_0(1-h(u)),$$
$$h(u) = u^2(3-2u).$$

Используют, как и я: «This means that the front moves such that the region of $u = 1$ expands if , i.e., $w_0 > w_1$ »