

УДК 519.622.2

Моделирование управления иммунным ответом в условиях неопределенности на основе клинических данных

М. В. Чирков, С. В. Русаков

Пермский государственный национальный исследовательский университет
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15
8(342) 2396 584

Цель работы заключается в численном решении задачи управления иммунным ответом в условиях неопределенности. Задача управления описана системой нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Условия неопределенности означают, что значения параметров неизвестны, а их оценка уточняется по мере поступления новых экспериментальных данных. Рассматривается иммунный ответ при острой пневмонии и вирусном гепатите В. Построены программы лечения, основанные на реализации иммунотерапии, которая заключается во введении готовых иммуноглобулинов или донорских антител. Представленные результаты основаны на реальных клинических данных.

Ключевые слова: математическая модель иммунного ответа; инфекционное заболевание; управление; иммунотерапия.

DOI: 10.17072/1993-0550-2019-4-67-71

Введение

Широко известные математические модели инфекционных заболеваний представлены системами нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений, которые содержат большое количество параметров [1–5], характеризующих иммунный статус организма и свойства антигенов. В рамках исследования этих моделей особое значение имеет задача идентификации параметров по лабораторным данным. Результаты идентификации позволяют строить прогнозы течения и исхода заболевания для конкретного пациента, а также формировать управления, то есть программы лечения. При традиционных подходах к идентификации параметров необходимо осуществить измерения фазовых переменных в течение всего периода протекания заболевания. Это означает, что получить оценку параметров можно только к концу заболевания, когда прогноз его течения и исхода теряет свое значение. Поэтому актуальна разработка алгоритмов управления в условиях неопреде-

ленности, когда значения параметров неизвестны, а их оценка уточняется в процессе накопления лабораторных данных.

Предлагаемый алгоритм основан на использовании метода Монте-Карло. В качестве цели управления выбрано обеспечение "идеального" иммунного ответа, отвечающего высокой стимуляции иммунной системы при отсутствии запаздывания в реакции на заражение.

1. Базовая математическая модель инфекционного заболевания

Фундаментальные закономерности иммунного ответа на вторжение антигенов отражены в базовой математической модели инфекционного заболевания, предложенной Г.И. Марчуком [3, 5].

В рамках модели описываются основные формы протекания заболевания: субклиническая, острая с выздоровлением, хроническая и острая с возможным летальным исходом. Наибольший вред для организма представляют острые и хронические формы.

Одним из эффективных способов лечения острых форм является иммунотерапия,

основанная на введении донорских антител. Модификация базовой модели инфекционного заболевания с учетом иммунотерапии предложена в работе [6], где поставлена задача оптимального управления иммунным ответом.

Фазовыми переменными модели являются: $V(t)$, $C(t)$, $F(t)$, – концентрации антигенов, плазматических клеток и антител соответственно, $m(t)$ – доля разрушенных антигенами клеток органа-мишени.

Модель представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \beta V - \gamma FV, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha F(t-\tau)V(t-\tau) - \mu_c(C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F + u, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m \end{aligned} \quad (1.1)$$

с начальными условиями при $t \in [-\tau, 0]$

$$\begin{aligned} V(t) &= V_0\theta(t), \quad C(t) = C^*, \\ F(t) &= \frac{\rho C^*}{\mu_f} = F^*, \quad m(t) = 0 \end{aligned} \quad (1.2)$$

и фазовыми ограничениями

$$V(t) \geq 0, \quad C(t) \geq 0, \quad F(t) \geq 0, \quad m(t) \geq 0, \quad (1.3)$$

где $\theta(t)$ – функция Хевисайда, определяемая по формуле

$$\theta(t) = \begin{cases} 1 & \text{при } t \geq 0, \\ 0 & \text{при } t < 0. \end{cases} \quad (1.4)$$

Функция управления $u = u(t) \in U$ описывает поступление донорских антител из внешней среды, где U – область допустимых управлений, структура которой определяется условиями рассматриваемой задачи.

Биологический смысл параметров модели представлен в табл. 1. Непрерывная невозрастающая неотрицательная функция $\xi(m)$ учитывает нарушение нормальной работы иммунной системы вследствие значительного поражения органа. Если m^* – максимальная доля разрушенных антигенами клеток, при которой еще возможна нормальная работа иммунной системы, то функция $\xi(m)$ может быть представлена следующим образом:

$$\xi(m) = \begin{cases} 1 & 0 \leq m < m^*, \\ \frac{m-1}{m^*-1} & m^* \leq m \leq 1. \end{cases} \quad (1.5)$$

Таблица 1. Параметры базовой математической модели инфекционного заболевания

Параметр	Биологический смысл параметра
β	Константа скорости размножения антигенов
γ	Коэффициент, учитывающий вероятность встречи антигенов с антителами и силу их взаимодействия
α	Коэффициент стимуляции иммунной системы
μ_c	Константа скорости естественного разрушения плазматических клеток
ρ	Константа скорости производства антител одной плазматической клеткой
η	Константа расхода антител на нейтрализацию единицы антигена
μ_f	Константа скорости естественного разрушения антител
σ	Константа скорости разрушения клеток органа-мишени антигеном
μ_m	Константа скорости регенерации органа-мишени
C^*	Предсуществующий уровень плазматических клеток
τ	Время, необходимое для формирования каскада плазматических клеток

2. Алгоритм управления в условиях неопределенности

Для построения управления в условиях неопределенности использовался алгоритм, предложенный в работе [7]. Управляемая модель иммунного ответа в общем виде может быть представлена следующим образом:

$$\frac{dx}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{a}, \mathbf{x}, u), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0, \quad t \in [0, T], \quad (2.1)$$

где $\mathbf{x}(t) \in \mathbb{R}^n$ – вектор фазовых переменных модели, $\mathbf{a} \in A \subset \mathbb{R}^L$ – вектор параметров модели, n – количество фазовых переменных, L – количество параметров. Параметры модели заданы на множестве

$$A = \{\mathbf{a} = (a_1, \dots, a_L) : a_i^- \leq a_i \leq a_i^+, i = \overline{1, L}\}. \quad (2.2)$$

Будем считать, что клинико-лабораторные данные можно получить в моменты времени, которые соответствуют узлам сетки

$$\Omega = \left\{ t_i : t_i = i\Delta t, \quad i = \overline{M, N}, \quad \Delta t = \frac{T}{N} \right\}. \quad (2.3)$$

Рассмотрим непрерывное введение донорских антител в течение равных промежутков времени Δt . Таким образом, управляющую функцию будем выбирать из множества

$$U = \{u : u = u_{i-1}, t \in [t_{i-1}; t_i), i = \overline{1, N}\}, \quad (2.4)$$

где $u_i \in [0, B]$, параметр B учитывает физиологически допустимые дозы применения лекарственных препаратов, причем $u(T) = u_{N-1}$.

Алгоритм заключается в следующем. Сначала определяется множество фазовых переменных модели $y(t)$, значения которых можно измерить с помощью клинических показателей ($y(t) \in \mathbb{R}^p, p \leq n$), и задаются величины допустимого отклонения расчетных значений от экспериментальных данных $\varepsilon_j, j = 1, \dots, p$.

На множестве допустимых значений параметров A задается сетка:

$$\Theta = \{\alpha : a_{ij} = a_i^- + jh_i, j = \overline{0, L_i}, h_i = \frac{a_i^+ - a_i^-}{L_i}, i = \overline{1, L}\}. \quad (2.5)$$

Из узлов сетки (2.5) случайным образом задается D наборов значений параметров:

$$\alpha^{(d)} \in \Theta, d = \overline{1, D}. \quad (2.6)$$

При $t \in \Omega$ определяются допустимые наборы параметров, которые удовлетворяют критерию идентификации

$$\left| y_j(t_i, \alpha^{(d)}) - y_j^{\text{эксн.}}(t_i) \right| < \varepsilon_j, \quad i = \overline{M, N}, d = \overline{1, D_i}, j = \overline{1, p}, \quad (2.7)$$

где D_i – количество наборов параметров в момент времени t_i .

В качестве оценки параметров при $t = t_i$ выбирается среднее значение допустимых наборов:

$$\bar{a}_j^{(i)} = \frac{\sum_{d=1}^{J_i} a_j^{(d)}}{J_i}, \quad j = \overline{1, L}, i = \overline{M, N}, \quad (2.8)$$

где J_i – количество допустимых наборов значений параметров в момент времени $t_i; J_i \leq D_i, i = M, \dots, N; D_i = J_{i-1}, i = M+1, \dots, N; D_M = D$, где D – первоначальное количество наборов параметров; $J_i = D_i - H_i, i = M, \dots, N$, где H_i – количество неприемлемых наборов параметров в точке t_i .

Пусть $y(\bar{\alpha}^{(i)}, u_M, \dots, u_i, t_{i+1})$ – прогноз значений фазовых переменных на следующий момент времени при данном управлении, где $\bar{\alpha}^{(i)} = \{\bar{a}_1^{(i)}, \bar{a}_2^{(i)}, \dots, \bar{a}_L^{(i)}\}, i = M, \dots, N-1$. Для построения управляющей функции использовался алгоритм дискретного управления им-

мунным ответом, предложенный в работе [8]. Идея алгоритма заключается в том, что динамику антигенов необходимо вывести на желаемое состояние, которое соответствует "идеальному" иммунному ответу.

С помощью указанного алгоритма определяется опорное решение, т.е. соответствующие "идеальному" иммунному ответу значения концентрации антигенов

$$\hat{x}_1^*(\bar{\alpha}^{(i)}, 0, \dots, 0, t_{i+1}), \quad i = \overline{M, N-1}. \quad (2.9)$$

Если прогноз уровня концентрации антигенов на следующий момент времени $\hat{x}_1^*(\bar{\alpha}^{(i)}, u_M, \dots, u_{i-1}, 0, t_{i+1}), i = M, \dots, N-1$, не совпадает с "идеальным" значением, то в качестве управления подбирается такая величина $u_i, i = M, \dots, N-1$, которая обеспечивает переход фазовой траектории концентрации антигенов из точки $x_1^{\text{эксн.}}(t_i)$ в точку $\hat{x}_1^*(\bar{\alpha}^{(i)}, t_{i+1}), i = M, \dots, N-1$.

В качестве итоговой оценки параметров берется среднее значение допустимых наборов параметров в конце отрезка интегрирования:

$$\bar{a}_j^{(N)} = \frac{\sum_{d=1}^{J_N} a_j^{(d)}}{J_N}, \quad j = \overline{1, L}. \quad (2.10)$$

Таким образом, предложенный алгоритм позволяет построить управление и одновременно получить оценку параметров.

3. Результаты вычислительных экспериментов

Для вычислительных экспериментов базовая математическая модель инфекционного заболевания была приведена к безразмерному виду

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= a_1 v - a_2 f v, \\ \frac{ds}{dt} &= a_3 \xi(m) f(t-\tau) v(t-\tau) - a_5 (s-1), \\ \frac{df}{dt} &= a_4 (s-f) - a_8 f v + q, \\ \frac{dm}{dt} &= a_6 v - a_7 m, \end{aligned} \quad (3.1)$$

где $v = V/V_m, s = C/C^*, f = F/F^*, q = u/F^*, V_m$ – масштабный множитель для концентрации антигенов, например, биологически допустимая концентрация антигенов в организме (предполагается, что $V_0 \ll V_m$), $a_1 = \beta, a_2 = \gamma F^*$,

$a_3 = \alpha V_m F^* / C^*$, $a_4 = \mu_f$, $a_5 = \mu_c$, $a_6 = \sigma V_m$, $a_7 = \mu_m$, $a_8 = \eta \gamma V_m$, $v_0 = V_0 / V_m$, $b = B / F^*$.

В этом случае начальные условия (1.2) имеют вид:

$$v(t) = v_0 \theta(t), \quad s(t) = 1, \quad f(t) = 1, \quad m(t) = 0. \quad (3.2)$$

Рассмотрим реализацию алгоритма в случае, когда значения параметров качественно воспроизводят динамику иммунной защиты при острой пневмонии. После приведения параметров, взятых из работы [9], к безразмерному виду получим следующие значения: $a_1 = 0,25$; $a_2 = 3,32 \cdot 10^{-5}$; $a_3 = 7000$; $a_4 = 0,05$; $a_5 = 0,5$; $a_6 = 10$; $a_7 = 0,4$; $a_8 = 1,7 \cdot 10^{-3}$; $\tau = 0,5$; $v_0 = 10^{-6}$; $m^* = 0,1$. Для построения управления было положено ограничение $b = 50000$.

В табл. 2 представлены результаты идентификации параметров после проведения 10^4 статистических испытаний.

Таблица 2. Результаты идентификации параметров при пневмонии

a_i	a_i^-	a_i^+	h_i	Оценка параметров
a_1	0,1	0,6	0,1	0,2
a_2	10^{-5}	$6 \cdot 10^{-4}$	10^{-5}	$5 \cdot 10^{-5}$
a_3	6550	7550	100	7350
a_4	0,025	0,075	0,01	0,075
a_5	0,25	0,75	0,1	0,55
a_6	7,5	12,5	1	11,5
a_7	0,15	0,65	0,1	0,35
a_8	0,0005	0,003	0,0005	0,001

На рис. 1 представлен вид управляющей функции.

Клинические данные по вирусному гепатиту В взяты из работы [10]. У пациентов еженедельно измерялся уровень концентрации вирусов. Интегрирование задачи (3.1), (3.2) проводилось на отрезке времени $T = 35$ сут. при $\tau = 0,5$; $v_0 = 10^{-6}$; $b = 5$.

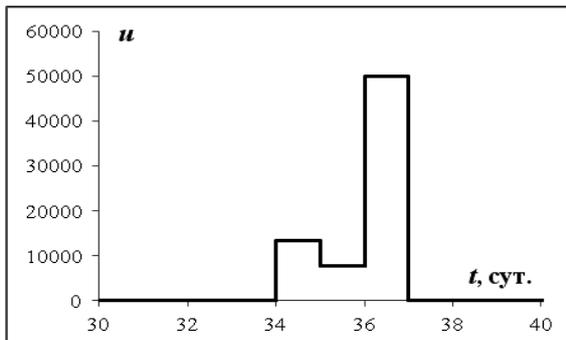


Рис. 1. Управление иммунным ответом при пневмонии

На рис. 2 отмечены клинические данные по динамике вирусов гепатита В, а также траектория, соответствующая полученной оценке параметров.

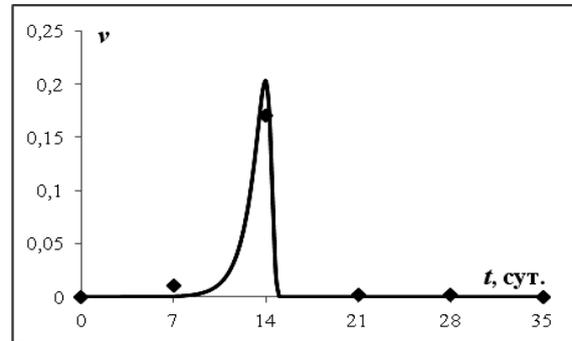


Рис. 2. Динамика антигенов и клинические данные

Результаты оценки параметров при $D = 10^4$ представлены в табл. 3, где также приведены границы диапазона изменения значений параметров и шаг сетки (2.5).

Таблица 3. Результаты идентификации параметров при гепатите В

a_i	a_i^-	a_i^+	h_i	Оценка параметров
a_1	0,1	1,1	0,1	0,9
a_2	$0,1 \cdot 10^{-4}$	$4,1 \cdot 10^{-4}$	$0,4 \cdot 10^{-4}$	$3,7 \cdot 10^{-4}$
a_3	550	10550	500	5050
a_4	0,025	0,075	0,005	0,070
a_5	0,25	0,75	0,1	0,75
a_6	0,5	4,5	0,4	1,3
a_7	0,05	0,55	0,05	0,40
a_8	0,0005	0,3005	0,06	0,0305

Вид управляющей функции при вирусном гепатите В представлен на рис. 3. Опорное решение модели определялось при $\tau = 0$ и $a_3 = 20050$.

Программа лечения заключается в непрерывном введении донорских антител в течение двух недель.

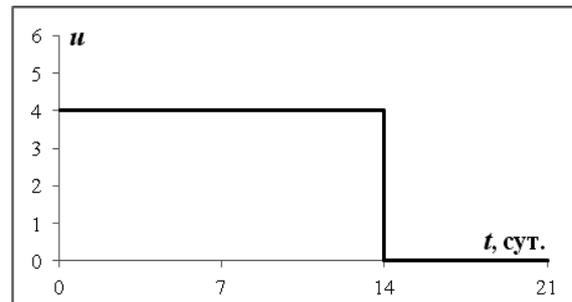


Рис. 3. Управление иммунным ответом при гепатите В

Заключение

Базовая математическая модель инфекционного заболевания позволяет строить прогнозы течения болезни и на их основе формировать программы лечения.

Для этого нужны значения параметров модели, характеризующие иммунный статус конкретного пациента и свойства данного антигена. Предложенный подход позволяет на основе клинико-лабораторных данных построить управление, а также получить оценку параметров. Построенные программы лечения хорошо согласуются с экспериментальными данными. Таким образом, рассмотренная методика может быть использована для выбора рекомендаций по выбору оптимальной стратегии лечения.

Список литературы

1. *Белых Л.Н.* Анализ математических моделей в иммунологии. М.: Наука, 1988. 192 с.
2. *Зуев С.М.* Статистическое оценивание параметров математических моделей заболеваний. М.: Наука, 1988. 172 с.
3. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991. 304 с.
4. *Погожев И.Б.* Применение математических моделей заболеваний в клинической практике. М.: Наука, 1988. 192 с.
5. *Marchuk G.I.* Mathematical modeling of immune response in infectious diseases. Dordrecht: Springer Science & Business Media, 2013. 350 p.
6. *Болодурина И.П., Луговскова Ю.П.* Оптимальное управление иммунологическими реакциями организма человека // Проблемы управления. 2009. № 5. С. 44–52.
7. *Русаков С.В., Чирков М.В.* Идентификация параметров и управление в математических моделях иммунного ответа // Российский журнал биомеханики. 2014. Т. 18, №2. С. 259–269.
8. *Русаков С.В., Чирков М.В.* Математическая модель влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа // Проблемы управления. 2012. № 6. С. 45–50.
9. *Каркач А.С., Санникова Т.Е., Романюха А.А.* Математическое моделирование адаптации иммунной системы. Энергетическая цена приспособленности // Вычислительная математика и математическое моделирование: тр. междунар. конф. / под ред. В.П. Дымникова. М.: ИВМ РАН, 2000. Т. 2. С. 160–188.
10. *Fong T., Di Bisceglie A.M., Biswar R., et. al.* High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity // Journal of Medical Virology. 1994. Vol. 43. P. 155–158.

Modeling control with uncertainty of immune response basis on clinical data

M. V. Chirkov, S. V. Rusakov

Perm State University; 15, Bukireva st., Perm, 614990, Russia
8(342) 2396 584

The aim of this work is to numerically solve a problem of control with uncertainty of the immune response. The problem of control is described by a system of nonlinear ordinary differential equations with a retarded argument. Control with uncertainty implies that the parameter values are unknown and parameter estimation is adjusted as new laboratory data becomes available. The paper considers immune responses in acute pneumonia and viral hepatitis B. The treatment programs based on immunotherapy which consists in introduction of prepared immunoglobulins or donor antibodies are constructed. Presented results are based on the actual clinical data.

Keywords: *mathematical model of immune response; infectious disease; control; immunotherapy.*