

УДК 519.622.2

# Моделирование дискретного управления противовирусным иммунным ответом в условиях неопределенности

**М. В. Чирков, С. В. Русаков**

Пермский государственный национальный исследовательский университет  
Россия, 614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15  
8(342) 2 396 584

Рассматривается численное решение задачи дискретного управления иммунным ответом при инфекционном заболевании в условиях неопределенности. Задача дискретного управления представлена нелинейной системой обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Условия неопределенности означают, что значения параметров модели неизвестны, а их оценка корректируется по мере поступления новых клинико-лабораторных данных. Для решения данной задачи предложен алгоритм, позволяющий в рамках математической модели инфекционного заболевания одновременно строить управление и идентифицировать параметры. С помощью предложенного алгоритма построены программы лечения, основанные на реализации иммунотерапии, а также проведена идентификация параметров математической модели противовирусного иммунного ответа. Показано, что иммунотерапия позволяет проводить эффективное лечение при острой форме инфекционного заболевания.

**Ключевые слова:** математическая модель инфекционного заболевания; идентификация параметров; дискретное управление; иммунотерапия.

DOI: 10.17072/1993-0550-2021-2-52-56

## Введение

Математические модели иммунного ответа при инфекционных заболеваниях позволяют исследовать динамику иммунной защиты организма при бактериальных и вирусных инфекциях. Данные модели, как правило, представлены нелинейными системами обыкновенных дифференциальных уравнений [1–7], которые содержат большое количество параметров. Значения параметров моделей характеризуют биологические свойства иммунной системы и антигенов. С помощью оценки параметров, вычисленной на основе клинико-лабораторных данных, можно анализировать иммунную реакцию у конкретного пациента, а также формировать наиболее подходящие схемы лечения. Решение данных задач осложняется тем, что традиционные подходы позволяют оценить параметры только к концу

заболевания, когда прогноз его течения и рекомендации по выбору лечения теряют свою актуальность. В связи с этим представляет интерес разработка методов, позволяющих строить управление в условиях неопределенности, когда значения параметров не известны, но известно, в каком диапазоне эти значения находятся, причем оценка параметров уточняется по мере накопления клинико-лабораторных данных.

## 1. Математическая модель противовирусного иммунного ответа

Основной защитный механизм организма, обеспечивающий выведение антигенов, заключается в иммунной реакции, направленной только против одного, вызывающего данное заболевание, антигена. Попадая в организм, антигены начинают размножаться в клетках органа-мишени, что приводит к повреждению органа.

Иммунная реакция заключается в производстве антител, которые способны нейтрализовать антигены. Формированию антител предшествует стимуляция иммунной системы, которая состоит в образовании плазматических клеток, вырабатывающих антитела. Антигены связываются антителами, и от борьбы между ними зависит исход заболевания.

Описанная схема иммунной реакции отражена в математической модели противовирусного иммунного ответа, предложенной Г.И. Марчуком и Р.В. Петровым [3, 7]. Данная модель позволяет учитывать, как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ. С помощью модели можно строить прогнозы течения и исхода заболевания, а введение управляющих функций позволяет давать рекомендации по выбору лечения.

Одним из эффективных способов лечения инфекционных заболеваний является иммунотерапия, основанная на введении донорских антител или готовых иммуноглобулинов. Будем рассматривать модель гуморального иммунного ответа. С учетом иммунотерапии математическая модель противовирусного иммунного ответа может быть представлена в следующем виде:

$$\begin{aligned}
 \frac{dV_f}{dt} &= a_1 C_V - a_3 V_f F - a_{39} V_f K - a_4 V_f - \\
 &\quad - a_5 (1 - C_V - m) V_f, \\
 \frac{dC_V}{dt} &= a_{35} V_f (1 - C_V - m) - a_{37} C_V, \\
 \frac{dm}{dt} &= a_{37} C_V - a_{38} m, \\
 \frac{dM_V}{dt} &= a_6 V_f - a_7 M_V, \\
 \frac{dH_B}{dt} &= a_{14} \xi(m) H_B (t - a_{15}) M_V (t - a_{15}) - \\
 &\quad - a_{16} H_B M_V - a_{17} M_V H_B B + a_{18} (1 - H_B), \\
 \frac{dB}{dt} &= a_{25} \xi(m) M_V (t - a_{26}) H_B (t - a_{26}) B (t - a_{26}) - \\
 &\quad - a_{27} M_V H_B B + a_{28} (1 - B), \\
 \frac{dP}{dt} &= a_{29} \xi(m) M_V (t - a_{30}) H_B (t - a_{30}) B (t - a_{30}) + \\
 &\quad + a_{31} (1 - P), \\
 \frac{dF}{dt} &= a_{32} P - a_{33} F V_f - a_{34} F, \\
 \frac{dK}{dt} &= u - a_{40} K V_f - a_{41} K.
 \end{aligned} \tag{1}$$

Фазовыми переменными модели являются:  $V_f$  – концентрация свободного вируса;  $F$  – концентрация антител к вирусным антигенам;  $C_V$  – доля зараженных клеток органа-мишени;  $m$  – доля пораженных клеток органа-мишени;  $H_B$

– количество клеток-хелперов для В-клеток;  $B$  – количество В-клеток данной специфичности;  $P$  – количество плазматических клеток, синтезирующих антитела;  $M_V$  – количество стимулированных макрофагов;  $K$  – концентрация донорских антител.

Функция  $\xi(m)$ , учитывающая нарушение нормальной работы иммунной системы вследствие значительного поражения органа, имеет вид

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m < m^*, \\ \frac{m-1}{m^*-1}, & m^* \leq m \leq 1. \end{cases} \tag{2}$$

Начальные условия характеризуют заражение здорового организма:

$$\begin{aligned}
 V_f &= V_f^0, \quad M_V = C_V = m = K = 0, \\
 H_B &= B = P = F = 1, \\
 H_B(t)M_V(t) &= 0, \quad \forall t \in [-a_{15}, 0), \\
 M_V(t)H_B(t)B(t) &= 0, \quad \forall t \in [-\tau, 0), \\
 \tau &= \max(a_{26}, a_{30}).
 \end{aligned} \tag{3}$$

Модель противовирусного иммунного ответа была использована для исследования динамики вирусного гепатита В.

Получен следующий набор параметров, характеризующий динамику гепатита [3]:

$a_1 = 0,1$ ;  $a_2 = 10^{-4}$ ;  $a_3 = 0,1$ ;  $a_4 = 10^{-4}$ ;  $a_5 = 10^{-4}$ ;  $a_6 = 0,05$ ;  $a_7 = 0,02$ ;  $a_8 = 10^{-4}$ ;  $a_{14} = 10^{-2}$ ;  $a_{15} = 1$ ;  $a_{16} = 10^{-3}$ ;  $a_{17} = 10^{-4}$ ;  $a_{18} = 0,05$ ;  $a_{25} = 0,8$ ;  $a_{26} = 1$ ;  $a_{27} = 0,08$ ;  $a_{28} = 0,1$ ;  $a_{29} = 0,5$ ;  $a_{30} = 1$ ;  $a_{31} = 0,16$ ;  $a_{32} = 0,17$ ;  $a_{33} = 0,2$ ;  $a_{34} = 0,17$ ;  $a_{35} = 0,4$ ;  $a_{36} = 0,002$ ;  $a_{37} = 0,005$ ;  $a_{38} = 0,12$ ;  $a_{39} = 0,1$ ;  $a_{40} = 0,2$ ;  $a_{41} = 0,17$ .

## 2. Алгоритм управления в условиях неопределенности

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

$$\Pi = \{t_i : t_i = i\Delta t, \quad i = \overline{1, N}, \quad \Delta t = T/N\}. \tag{4}$$

Таким образом, входная информация имеет дискретный характер.

Управляющая функция  $u = u(t)$ , характеризующая скорость введения донорских антител, выбирается из множества

$$U = \left\{ \begin{array}{l} u(t) : u(t) = u_{i-1} \delta(t - t_{i-1}), \\ u_{i-1} \in [0, b], \quad i = \overline{1, N} \end{array} \right\}, \quad (5)$$

где параметр  $b > 0$  учитывает физиологически допустимые дозы применения лекарственных препаратов,  $\delta$  – дельта-функция.

Для построения управляющей функции в условиях неопределенности использовался алгоритм, предложенный в работе [8].

Методика построения программы лечения заключается в следующем. Для параметров модели выбирается диапазон допустимых значений:

$$a_i \in [a_i^-, a_i^+], \quad i = \overline{1, L}, \quad (6)$$

где  $L$  – количество параметров.

На множестве допустимых значений параметров случайным образом задается  $K$  наборов параметров:

$$\alpha^{(k)} \in \Theta, \quad k = \overline{1, K}, \quad (7)$$

где

$$\Theta = \left\{ \begin{array}{l} \alpha : a_{ij} = a_i^- + jh_i, \quad j = \overline{0, M_i}, \\ h_i = \frac{a_i^+ - a_i^-}{M_i}, \quad i = \overline{1, L} \end{array} \right\}. \quad (8)$$

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

$$\left| V_f(t_i, \alpha^{(k)}) - V_f^{\text{эсп.}}(t_i) \right| < \varepsilon_1, \quad (9)$$

$$\left| m(t_i, \alpha^{(k)}) - m^{\text{эсп.}}(t_i) \right| < \varepsilon_2, \quad i = \overline{0, N}, \quad k = \overline{1, K_i},$$

где  $V_f^{\text{эсп.}}(t_i)$ ,  $m^{\text{эсп.}}(t_i)$  – полученные на основе анализов клиничко-лабораторные данные;  $\varepsilon_j$ ,  $j = \overline{1, 2}$  – величина допустимого отклонения расчетных значений соответствующих фазовых переменных от клиничко-лабораторных показателей;  $K_i$  – количество наборов параметров в момент времени  $t_i$ ;  $\alpha = (a_1, a_2, \dots, a_L)$ .

Таким образом, после определения значений фазовых переменных модели в момент времени  $t = t_i$  необходимо получить  $K_i$  решений задачи (1)–(3) на отрезке  $[0, t_i]$ ,  $i = 0, \dots, N$ , а также определить допустимые наборы значений параметров.

Предварительная оценка параметров определяется при  $t = t_i$  по формуле

$$\bar{a}_j^{(i)} = \frac{\sum_{k=1}^{J_i} a_j^{(k)}}{J_i}, \quad j = \overline{1, L}, \quad i = \overline{0, N}, \quad (10)$$

где  $J_i$  – количество допустимых наборов параметров в момент  $t_i$ ;  $J_i \leq K_i$ ,  $i = 0, \dots, N$ ;  $K_i = J_{i-1}$ ,  $i = 1, \dots, N$ ;  $K_0 = K$ , где  $K$  – первоначальное количество наборов параметров;  $J_i = K_i - H_i$ ,  $i = 0, \dots, N$ , где  $H_i$  – количество неприемлемых наборов в точке  $t_i$ .

Для формирования управляющей функции применялся алгоритм, предложенный в работе [9]. Идея алгоритма заключается в том, что динамику антигенов необходимо вывести на желаемое состояние, которому соответствует некоторое решение математической модели противовирусного иммунного ответа. Это решение названо опорным. Значения концентрации антигенов, полученные из опорного решения, заданы на сетке (4):

$$V_f^*(t_i), \quad i = \overline{1, N}. \quad (11)$$

С использованием предварительной оценки параметров (10) вычисляются прогнозируемые значения фазовых переменных на следующий момент времени. Если прогнозируемый уровень концентрации антигенов не совпадает с опорным значением, то в качестве управления  $u_i$  подбирается такая величина, которая обеспечивает перевод фазовой траектории антигенов в желаемую точку. Итоговая оценка параметров находится по формуле (10) при  $i = N$ .

### 3. Результаты вычислительных экспериментов

Рассмотрим построение программы лечения при острой форме заболевания. В этом случае опорное решение можно определить исходя из минимизации функционала энергетической цены иммунного ответа [9]:

$$E = a_{29} \int_0^T M_V(t - a_{26}) H_B(t - a_{26}) B(t - a_{26}) \rightarrow \min. \quad (12)$$

На рис. 1 изображена зависимость энергетической цены иммунного ответа от коэффициента стимуляции иммунной системы при нулевом значении параметра запаздывания.

Опорное решение будем определять при  $a_{29} = 3,5$  и  $a_{26} = 0$ .

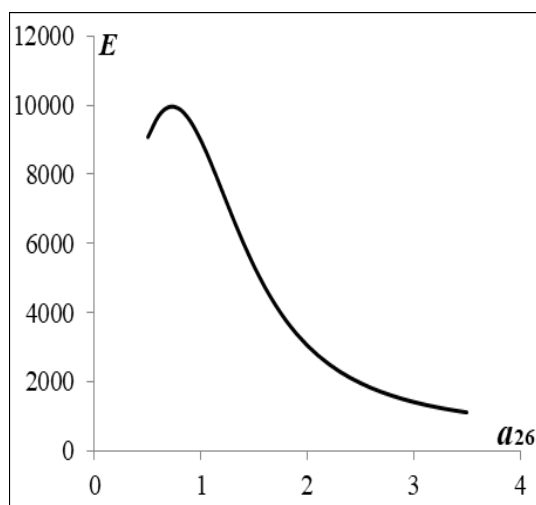


Рис. 1. Энергетическая цена иммунного ответа

Для построения управляющей функции в условиях неопределенности будем использовать имитацию клинико-лабораторных показателей. Экспериментальное значение в критерии (9) зададим из решения модели при известных значениях параметров. Далее, считая значения параметров неизвестными, будем строить управление и одновременно уточнять значения параметров.

На рис. 2 сплошными линиями показано изменение концентрации донорских антител. Величины скачка функции определяют объем вводимых в соответствующий момент времени донорских антител. Также на рисунке представлена динамика антигенов при естественном течении заболевания (штриховая кривая) и в случае рассмотренной программы лечения (штрих-пунктир). В формуле (2) принято  $m^* = 0,1$ . Считалось, что в момент инфицирования  $V_f^0 = 10^{-6}$ . В выражении (5) в качестве ограничения на скорость введения препаратов взято значение  $b = 50$ . В условии (7) принято  $K = 10^4$ , а в критерии (9) взяты следующие значения:  $\varepsilon_1 = 0,01$ ;  $\varepsilon_2 = 0,25$ .

Программа лечения заключается в постепенном увеличении объема вводимых донорских антител. Максимальная концентрация антигенов снижается в два раза.

Полученные результаты хорошо согласуются с вариантом непрерывного введения донорских антител, поученным в работе [10].

В ходе построения управления в условиях неопределенности неизвестными считались десять параметров, которые оказывают наиболее существенное влияние на изменение решения. Значения остальных параметров были заданы.

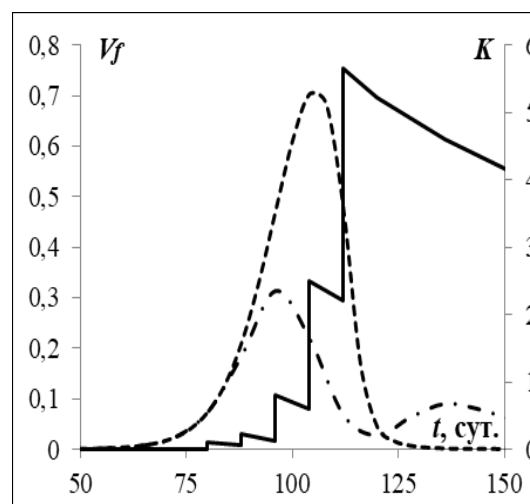


Рис. 2. Дискретное управление иммунным ответом

В таблице представлены результаты оценки параметров. Для каждого параметра определены границы диапазона допустимых значений, а также шаг сетки. Максимальная погрешность оценки параметров составляет 10,0 %, а средняя – 6,4 %.

Результаты идентификации параметров

$a_i$	$a_i^-$	$a_i^+$	$h_i$	Оценка параметров
$a_1$	0,085	1,115	0,006	0,109
$a_2$	0,085	1,115	0,006	0,103
$a_5$	0,045	0,055	0,002	0,055
$a_7$	0,0095	0,0105	0,0002	0,0097
$a_{12}$	0,75	0,85	0,02	0,750
$a_{16}$	0,45	0,55	0,02	0,550
$a_{19}$	0,165	0,175	0,002	0,171
$a_{20}$	0,15	0,25	0,02	0,190
$a_{22}$	0,35	0,45	0,02	0,370
$a_{23}$	0,0045	0,0055	0,0002	0,0049

Таким образом, рассмотренный алгоритм позволяет строить программы лечения и получать приемлемую оценку параметров.

Заключение

Результаты вычислительных экспериментов с моделью противовирусного иммунного ответа показывают, что иммунотерапия

позволяет проводить эффективное лечение при острой форме заболевания.

С помощью рассмотренного алгоритма можно строить управление иммунным ответом в условиях неопределенности, уточняя оценку параметров по мере поступления новых клинико-лабораторных данных.

### Список литературы

1. *Белых Л.Н.* Анализ математических моделей в иммунологии. М.: Наука, 1988. 192 с.
2. *Болодурина И.П., Луговскова Ю.П.* Оптимальное управление иммунологическими реакциями организма человека // Проблемы управления. 2009. № 5. С. 44–52.
3. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. М.: Наука, 1991. 304 с.
4. *Марчук Г.И., Петров Р.В.* Математическая модель противовирусного иммунного ответа // Вычислительные процессы и системы. Вып. 1. М.: Наука, 1983. С. 5–11.
5. *Vajpai P., Chaturvedi A., Dwivedi A.P.* Optimal therapeutic control modeling for immune system response // International Journal of Computer Applications. 2011. Vol. 21, № 4. P. 27–30.
6. *Bodnar M., Forsys U.* A model of immune system with time-dependent immune reactivity // Nonlinear Analysis: Theory, Methods & Applications. 2009. Vol. 70, № 2. P. 1049–1058.
7. *Marchuk G.I.* Mathematical modeling of immune response in infectious diseases. Dordrecht: Springer Science & Business Media, 2013. 350 p.
8. *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.
9. *Русаков С.В., Чирков М.В.* Математическая модель влияния иммунотерапии на динамику иммунного ответа // Проблемы управления. 2012. № 6. С. 45–50.
10. *Чирков М.В.* Управление в условиях неопределенности на основе математической модели противовирусного иммунного ответа // Научно-технический вестник Поволжья. 2017. № 4. С. 226–228.

## Modeling of discrete control of antiviral immune response in conditions of uncertainty

**M. V. Chirkov, S. V. Rusakov**

Perm State University; 15, Bukireva st., Perm, 614990, Russia  
8(342) 2 396 584

In this paper is considered numerically solving a problem of discrete control with uncertainty of the immune response in infectious disease. The problem of discrete control is described by a nonlinear system of ordinary differential equations with a retarded argument. Control under conditions of uncertainty implies that the parameter values are unknown and parameter estimation is adjusted as new experimental values become available. In order to solve this problem, the algorithm that allows us to construct a control function and at the same time to identify parameters within mathematical model of the infectious disease is proposed. By means of the proposed algorithm, the treatment programs based on an immunotherapy are constructed and parameters of the mathematical model of antiviral immune response are identified. It is shown that immunotherapy allows us to effectively cure the acute form of a disease.

**Keywords:** *mathematical model of infectious disease; parameter identification; discrete control; immunotherapy.*