

ОПТИМАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ДИНАМИКОЙ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА С ИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

© 2009 И.П. Болодурина, Ю.П. Луговскова¹

Для оценки и прогноза динамики популяций иммунокомпетентных клеток создана управляемая математическая модель, представленная разрывной системой нелинейных дифференциальных уравнений с постоянным запаздыванием в фазовых переменных. Для построения задачи оптимального управления осуществляется выбор критерия качества, соответствующего медицинскому критерию средней скорости повреждения организма, отражающего цель управления. На основании полученного для построенной задачи оптимального управления с разрывной правой частью и запаздывающим аргументом необходимого условия оптимальности разработаны алгоритмический и программный инструментарий, с помощью которого построены оптимальные программы лечения инфекционных заболеваний и приведены рекомендаций по выбору наиболее эффективных из них.

Ключевые слова: иммунитет, иммунный ответ, математическая модель, оптимальное управление, оптимальные программы лечения.

Введение

В последнее время в условиях сложной динамики иммунной системы выработка гибкой программы лечения, основанной на управлении функционированием иммунной системы, для достижения комплекса разнообразных целей, связанных с мерой эффективности защиты организма, критериев оценки которой множество, становится одной из важнейших задач медицины. В связи с этим представляют интерес задачи оптимального управления иммунным ответом, где управления можно рассматривать как функции

¹Болодурина Ирина Павловна (prmat@mail.osu.ru), Луговскова Юлия Петровна (ulia_lugovskova@inbox.ru), кафедра прикладной математики Оренбургского государственного университета, 460018, Россия, г. Оренбург, пр. Победы, 13.

от времени, отражающие возможные фармакологические или физиологические воздействия на иммунный процесс с целью лечения заболевания. При постановке задач оптимального управления в случае таких сложных явлений, как иммунная защита, довольно непросто адекватно ввести управление и сконструировать удовлетворительную меру качества достижения комплекса разнообразных целей, улучшающих иммунный ответ, что является одной из проблем, для изучения которой актуальна разработка специализированных методов вместе с алгоритмическим и программным обеспечением.

Несмотря на современное многообразие методов, отсутствие универсальной вычислительной процедуры, которая являлась бы эффективной для решения разнообразных прикладных задач оптимального управления, обусловлено рядом их особенностей: размерность пространства состояния, типы нелинейностей, многоэкстремальность, наличие разрывов в системе, постоянных, переменных запаздываний в фазовой переменной или функции управления и т.д. Поэтому оправдана и актуальна разработка специализированных методов оптимального управления, ориентированных на учет особенностей прикладных задач, в частности задачи оптимального управления иммунным процессом при инфекционных заболеваниях. Трудоемкость получения вычислительных методов, разработка численных алгоритмов и программная реализация для нахождения оптимального решения этой задачи связаны с наличием постоянного запаздывания по вектору состояния и разрыва в правой части нелинейной системы дифференциальных уравнений.

1. Математическая модель противоинфекционной защиты

С целью изучения наиболее общих закономерностей функционирования иммунной системы организма человека рассмотрим математическую модель инфекционного заболевания, предложенную Г.И. Марчуком в 1975 году [4]. Данная модель описывает фундаментальные механизмы иммунной защиты, сформулированные в клонально-селекционной теории Ф. Бернета, представленные на рис. 1.

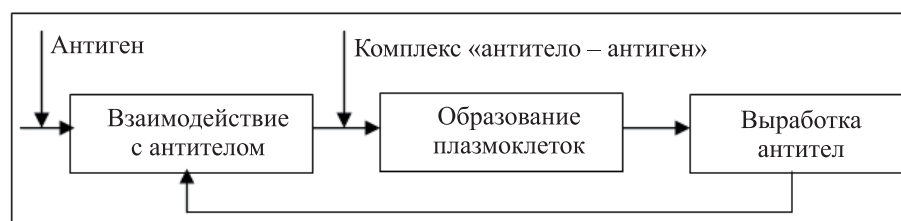


Рис. 1. Простейший механизм иммунной реакции

Для формирования базовой модели иммунной защиты рассмотрим следующие положения иммунологии:

1. В организме предсуществует ненулевой уровень иммунокомпетентных клеток со своими рецепторами — антителами, специфичными к всевозможным антигенам, свободно циркулирующим как внутри клеток, так и вне клеток — в лимфе и плазме крови.

2. Малая доза антигенов, попадая в организм, начинает размножаться в клетках органа-мишени, поражая его.

3. Часть антигенов сбрасывается в кровь, где сталкивается с рецепторами иммунокомпетентных клеток — с антителами, образуя комплексы антигено-антител, поглощающиеся антителообразующими клетками и стимулирующие иммунную систему.

4. Спустя время τ после стимуляции пропорционально количеству комплексов антигено-антител в организме формируются плазматические клетки, вырабатывающие антитела, специфичные к соответствующим антигенам.

5. Уменьшение числа плазматических клеток и антител происходит, помимо ряда других причин, описанных выше, за счет их старения.

6. Количество плазматических клеток, образовавшееся в ответ на антигенную стимуляцию, зависит от жизнеспособности пораженного органа: чем большим будет поражение этого органа, тем меньшим будет выход плазматических клеток из-за возникающей недостаточности, влияющей на активность иммунной защиты.

7. Процесс регенерации тканей органа-мишени запускается в ответ на повреждение.

В соответствии с изложенными фактами и представлениями о динамике иммунного ответа выделим следующие переменные модели, которые являются непрерывными функциями:

$V = V(t)$ — концентрация размножающихся антигенов (патогенов) в пораженной части органа-мишени, част/мл;

$C = C(t)$ — концентрация антиген-специфических лимфоцитов (носителей и продуцентов антител) в лимфоидной ткани, клет/мл;

$F = F(t)$ — концентрация антител (молекул иммунной природы, — иммуноглобулинов, рецепторов иммунокомпетентных клеток и т.д. — нейтрализующих антигены) в крови, част/мл;

$m = m(t)$ — доля разрушенных антигеном клеток в пораженной части органа-мишени, влияющая на ослабление жизнедеятельности организма в ходе заболевания, связанного с уменьшением активности органов, обеспечивающих поставку иммунологического материала: лейкоцитов, лимфоцитов, антител и т. д., необходимых для борьбы с размножающимися антигенами.

Математическая модель инфекционного заболевания строится на основе соотношений баланса для каждой из зависимых переменных в предположении, что "организм" описывается однородным замкнутым объемом, в котором все компоненты процесса равномерно перемешаны. Описывая изме-

нение численности клеточных популяций, участвующих в процессе иммунного ответа на отрезке времени $[t^0, T]$, где $t^0 = 0$ — момент инфицирования, с учетом повреждения и регенерации органов, перейдем к системе нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом и разрывной правой частью, записанных в нормальной форме Коши

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= \beta V - \gamma FV, \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m) \alpha F(t - \tau) V(t - \tau) - \mu_c (C - C^*), \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m, \end{aligned} \tag{1}$$

с начальными условиями

$$V(0) = V^0, \quad F(0) = F^0, \quad C(0) = C^0, \quad m(0) = m^0 \tag{2}$$

и фазовыми ограничениями

$$V(t) \geq 0, \quad F(t) \geq 0, \quad C(t) \geq 0, \quad m(t) \geq 0, \tag{3}$$

где $\beta > 0$ — скорость (темп) размножения антигенов; $\gamma > 0$ — коэффициент, учитывающий вероятность встречи вирусов с антителами и силу их взаимодействия; $\alpha > 0$ — коэффициент стимуляции иммунной системы; $\rho > 0$ — скорость производства антител одной плазмоклеткой; $\mu_c, \mu_f > 0$ — величины, обратные продолжительности жизни плазмоклеток и антител, соответственно; $\eta > 0$ — количество антител, необходимое для нейтрализации одного вируса; $\sigma > 0$ — скорость (темп) поражения органа; $\mu_m > 0$ — скорость восстановления массы пораженного органа; $C^* > 0$ — предсуществующий уровень иммунокомпетентных клеток (плазмоклеток); $\tau > 0$ — время, необходимое для формирования каскада плазмоклеток; $\xi(m)$ — невозрастающая неотрицательная функция, учитывающая нарушение нормальной работы иммунной системы вследствие значительного поражения органа

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & 0 \leq m < m^*, \\ (1 - m) \frac{10}{9}, & m^* \leq m \leq 1, \end{cases}$$

$m^* = 0, 1$ — предельный уровень поражения, при котором еще возможна нормальная работа иммунной системы.

Модель (1)–(3) описывает общие закономерности, присущие всем инфекционным заболеваниям. Фактически эта модель определяет вид зависимости тяжести и исхода инфекции от характеристик иммунитета и свойств антигена [1–5].

Уровень концентрации антигенов служит основным показателем динамики болезни и работоспособности иммунной системы. Анализ результатов изменения концентрации антигенов, полученный

при интегрировании уравнений модели иммунного ответа (1) с учетом начальных данных (2), позволяет описать все основные формы заболеваний: субклиническую, острую, хроническую и летальную. На рис. 2 представлены динамики изменения концентрации антигенов, отражающие естественное течение различных форм заболеваний. Результаты получены в ходе качественного и численного анализа протекания первичного инфекционного заболевания на интервале $T = 100$ сут при начальных условиях $V(0) = 10^{-5}$, $C(0) = 1$, $F(0) = 1$, $m(0) = 0$ в зависимости от величин параметров, описанных в табл. 1.

Параметры модели, приведенные в табл. 1, определены согласно соотношениям, полученным в [4], на основе качественного исследования базовой модели иммунного ответа и уточнены в ходе вычислительных экспериментов по настройке модели на данные обобщенной картины заболевания.

2. Управление иммунологическими реакциями

Критериев оценки функционирования иммунной системы множество. Для исследования закономерностей противoinфекционной защиты воспользуемся вариационным принципом, основанным на предположении о том, что среди допустимых вариантов иммунной защиты организма реализуются те, которые минимизируют среднюю скорость его повреждения за фиксированное время T

$$J = \frac{1}{T} \int_0^T \sigma V(t) dt \rightarrow \min, \quad (4)$$

где $\sigma > 0$ — скорость (темп) поражения организма за счет антигенов.

Достижение поставленной цели тесно связано с проблемой управления иммунологическими реакциями. В качестве управления, регулирующего интенсивность процессов иммунного ответа и способствующего ускоренному восстановлению пораженных органов и тканей, выступают используемые при лечении средства (внешнее управление), а также вырабатываемые самим организмом различные гормоны и медиаторы (внутреннее управление).

На основании базовой модели инфекционного заболевания (1) построим управляемую модель исходя из следующих предположений:

- 1) управлением в модели являются используемые при лечении медицинские препараты, то есть осуществляется внешнее управление путем введения дополнительных членов в правые части уравнений модели (1);
- 2) определенный вид управления характерен для конкретной формы заболевания.

На основе предположения 2 остановимся на поиске выбора корректного управления для определенной формы заболевания.

Таблица 1

Значения параметров модели противоинфекционной защиты при различных формах заболевания

Параметр	Значения при различных формах заболевания				Размерность
	субклиническая	острая	хроническая	летальный исход	
β	8	2	1	1,5	сут ⁻¹
γ	10	0,8	0,8	0,8	$\frac{\text{мл}}{\text{част}\cdot\text{сут}}$
α	10000	10000	1000	800	$\frac{\text{клет}\cdot\text{мл}}{\text{част}\cdot\text{молек}\cdot\text{сут}}$
μ_c	0,5	0,5	0,5	0,5	сут ⁻¹
ρ	0,17	0,17	0,17	0,17	$\frac{\text{молек}}{\text{клет}\cdot\text{сут}}$
η	10	10	10	10	$\frac{\text{молек}}{\text{част}}$
μ_f	0,17	0,17	0,17	0,17	сут ⁻¹
σ	10	10	10	12	$\frac{\text{мл}}{\text{част}\cdot\text{сут}}$
μ_m	0,12	0,12	0,12	0,12	сут ⁻¹
C^0	1	1	1	1	$\frac{\text{клет}}{\text{мл}}$
τ	0,5	0,5	0,5	2,6	сут

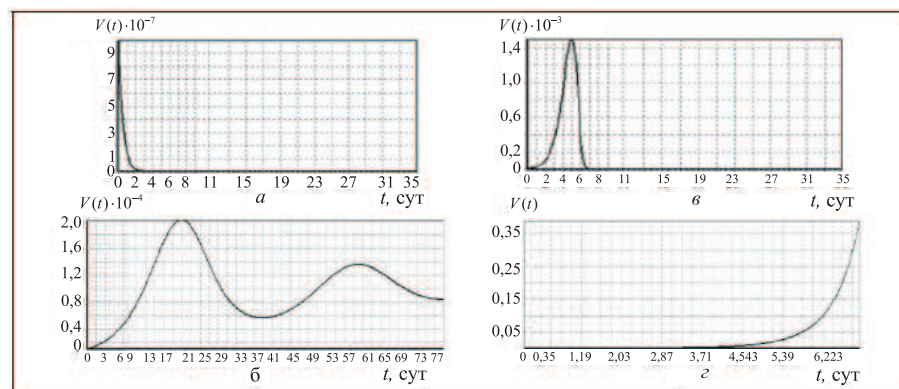


Рис. 2. Динамика изменения концентрации антигенов V(t) при различных формах заболевания:
 а — субклиническая; б — хроническая; в — острая; з — с возможным летальным исходом

Для управления функционированием иммунной системы при хронических формах заболеваний применяется биостимуляция, основанная на введении непатогенных, неразмножающихся антигенов, что способствует рассмотрению инфекционного процесса (биинфекции) как взаимодействия двух моноинфекций. В результате введения управляющей функции $u_1 = u_1(t)$ модель, определяющая поведение иммунной системы, состоит из уравнений, полученных в результате модификации системы (1) путем до-

бавления трех дифференциальных уравнений, отражающих характер процесса лечения

$$\begin{aligned}\frac{dV_1}{dt} &= -\gamma_1 F_1 V_1 + u_1, \\ \frac{dF_1}{dt} &= \rho_1 C_1 - \eta_1 \gamma_1 F_1 V_1 - \mu_{f_1} F_1, \\ \frac{dC_1}{dt} &= \xi(m) \frac{F_1 V_1}{FV + F_1 V_1} \alpha_1 F_1(t - \tau) V_1(t - \tau) - \mu_{c_1} (C_1 - C_1^*),\end{aligned}\quad (5)$$

где управление $u_1 = u_1(t)$ характеризует интенсивность введения биостимуляторов $V_1 = V_1(t)$, переменные $F_1 = F_1(t)$, $C_1 = C_1(t)$ описывают иммунную реакцию организма на биостимулятор.

Эффективность лечения острых форм заболеваний и заболеваний с возможным летальным исходом достигается с помощью реализации иммунотерапии, основанной на введении готовых иммуноглобулинов или донорских антител $u_2(t)$, которые позволяют изменить динамику болезни в пользу выздоровления. В результате введения управляющей функции $u_2 = u_2(t)$ модель, определяющая поведение иммунной системы, состоит из уравнений (1) с учетом модификации динамики функции $F(t)$, которая, отражая характер процесса лечения, может быть описана дифференциальным уравнением

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F + u_2. \quad (6)$$

Таким образом, оптимизационная управляемая модель динамики иммунной защиты направлена на минимизацию функционала (4) при динамических условиях, заданных системой дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F + u_2, \\ \frac{dC}{dt} &= \begin{cases} \alpha \frac{FV}{FV + F_1 V_1} F(t - \tau) V(t - \tau) - \mu_c (C - C^*), & 0 \leq m < 0,1, \\ \frac{10}{9} (1 - m) \alpha \frac{FV}{FV + F_1 V_1} F(t - \tau) V(t - \tau) - \mu_c (C - C^*), & 0,1 \leq m \leq 1, \end{cases} \\ \frac{dV_1}{dt} &= -\gamma_1 F_1 V_1 + u_1, \\ \frac{dF_1}{dt} &= \rho_1 C_1 - \eta_1 \gamma_1 F_1 V_1 - \mu_{f_1} F_1, \\ \frac{dC_1}{dt} &= \begin{cases} \alpha_1 \frac{F_1 V_1}{FV + F_1 V_1} F_1(t - \tau) V_1(t - \tau) - \mu_{c_1} (C_1 - C_1^*), & 0 \leq m < 0,1, \\ \frac{10}{9} (1 - m) \alpha_1 \frac{F_1 V_1}{FV + F_1 V_1} F_1(t - \tau) V_1(t - \tau) - \mu_{c_1} (C_1 - C_1^*), & 0,1 \leq m \leq 1, \end{cases} \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m,\end{aligned}\quad (7)$$

с начальными условиями

$$\begin{aligned}V(0) &= V^0, \quad F(0) = F^0, \quad C(0) = C^0, \quad V_1(0) = V_1^0, \\ F_1(0) &= F_1^0, \quad C_1(0) = C_1^0, \quad m(0) = m^0\end{aligned}\quad (8)$$

и фазовыми ограничениями

$$\begin{aligned}V(t) &\geq 0, \quad F(t) \geq 0, \quad C(t) \geq 0, \quad m(t) \geq 0, \\ V_1(t) &\geq 0, \quad F_1(t) \geq 0, \quad C_1(t) \geq 0,\end{aligned}\quad (9)$$

где функции управления $u_1(t)$ и $u_2(t)$ характеризуют скорость введения биостимуляции и реализации иммунотерапии в единицу времени соответственно и удовлетворяют ограничениям

$$0 \leq u_i(t) \leq b_i, \quad i = 1, 2, t \in [0, T], \quad (10)$$

где $b_i > 0$, $i = 1, 2$ — максимальное число людей, подверженных биостимуляции, иммунотерапии в единицу времени, зависящее от ограниченных технических и финансовых средств.

3. Необходимое условие оптимальности управления иммунологическими реакциями

Введем абсолютно-непрерывную на отрезке $[0, T]$ вектор-функцию состояния $x = (V, F, C, m, V_1, F_1, C_1)$ и кусочно-непрерывную на отрезке $[0, T]$ вектор-функцию управления $u = (u_1, u_2)$. Поверхность переключения $S(t, m)$ — непрерывно дифференцируемая по совокупности аргументов скалярная функция, имеющая вид $S(t, m) = S(m) = m - 0, 1$. Рассмотрим случай однократного протыкания траекторией поверхности переключения в точке τ_α , где τ_α — момент переключения, то есть точка, в которой $S(m(\tau_\alpha)) = 0$.

В поставленной задаче (4), (7)–(10), система дифференциальных уравнений (7) является системой с разрывной правой частью и с запаздывающим аргументом, которая с учетом введенных обозначений имеет вид

$$\dot{x}(t) = \begin{cases} f_1(t, x(t), x(t - \tau), u(t)), & S(t, m) < 0, \\ f_2(t, x(t), x(t - \tau), u(t)), & S(t, m) \geq 0, \end{cases}$$

где $f_1(t, x(t), x(t - \tau), u(t))$ и $f_2(t, x(t), x(t - \tau), u(t))$ — вектор-функции, описывающие правую часть системы дифференциальных уравнений (7) до и после момента переключения соответственно.

Для построения оптимального управления использован принцип максимума Понтрягина. Так как в задаче имеются фазовые ограничения (9), то обеспечим их выполнение путем введения штрафного слагаемого в функционал (4) и перейдем к последовательности задач, в которой отсутствуют фазовые ограничения, а функционал имеет вид

$$J = \frac{1}{T} \int_0^T \sigma V(t) dt + A, \quad (11)$$

где

$$A = A_k \int_0^T [(\max\{-V, 0\})^2 + (\max\{-C, 0\})^2 + (\max\{-F, 0\})^2 +$$

$$\begin{aligned}
& +(\max\{-m, 0\})^2 + (\max\{-V_1, 0\})^2 + (\max\{-C_1, 0\})^2 + \\
& +(\max\{-F_1, 0\})^2] dt, \quad k = 1, 2, \dots, \quad A_k > 0, \\
& \lim_{k \rightarrow \infty} A_k = \infty, \quad A_k - \text{параметры штрафа.}
\end{aligned}$$

Функция Понтрягина для задачи (7),(8),(10),(11) имеет вид

$$H(t, x(t), x(t-\tau), u(t), \psi(t), \lambda_0) = \begin{cases} H_1(t, x(t), x(t-\tau), u(t), \psi_1(t), \lambda_0), & S(m) < 0, \\ H_2(t, x(t), x(t-\tau), u(t), \psi_2(t), \lambda_0), & S(m) \geq 0, \end{cases}$$

где

$$\begin{aligned}
H_i(t, x(t), x(t-\tau), u(t), \psi_i(t), \lambda_0) = & -\lambda_0 \left[\frac{1}{T} \sigma V(t) + A_k ((\max(-V(t), 0))^2 + \right. \\
& + (\max(-F(t), 0))^2 + (\max(-C(t), 0))^2 + (\max(-m(t), 0))^2 + (\max(-V_1(t), 0))^2 + \\
& \left. + (\max(-F_1(t), 0))^2 + (\max(-C_1(t), 0))^2) \right] + (\psi_i(t), f_i(t, x(t), x(t-\tau), u(t))), \\
& i = 1, 2, k = 1, 2, \dots, \quad A_k > 0, \lim_{k \rightarrow \infty} A_k = \infty.
\end{aligned}$$

Функции $\psi(t) = (\psi_1(t), \psi_2(t))$ — сопряженная вектор-функция, определенная на промежутке $[0, \tau_\alpha] = T_1$ или $[\tau_\alpha, T] = T_2$ соответственно, непрерывная и почти всюду непрерывно дифференцируемая на этих отрезках.

Используя принцип максимума Понтрягина, сформулируем теорему о необходимых условиях оптимальности для задачи оптимального управления с разрывной правой частью и запаздывающим аргументом.

Теорема. Пусть процесс $\bar{w} = (\bar{x}(t), \bar{x}(t-\tau), \bar{u}(t), \tau_\alpha)$, где τ_α — точка переключения, является оптимальным в поставленной задаче (7), (8), (10), (11). Тогда с необходимостью существуют множитель $\lambda_0 \geq 0$ и неравные одновременно нулю функции $\psi_1(t), \psi_2(t)$ такие, что выполняются следующие условия:

1) оптимальное управление $\bar{u}(t)$, $t \in [0, T]$ во всех точках непрерывности доставляет максимум функции Понтрягина $H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t-\tau), u(t), \psi_i(t), \lambda_0)$, по всем $0 \leq u_i(t) \leq b_i$, $i = 1, 2$, то есть

$$H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t-\tau), \bar{u}(t), \psi_i(t), \lambda_0) = \max_{0 \leq u_i(t) \leq b_i} H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t-\tau), u(t), \psi_i(t), \lambda_0),$$

$i=1, 2$;

2) сопряженные вектор-функции $\psi_i(t)$, $i = 1, 2$ удовлетворяют системе дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}
\dot{\psi}_i(t) = & - \frac{\partial H_i(t, \bar{x}(t), \bar{x}(t-\tau), \bar{u}(t), \psi_i(t), \lambda_0)}{\partial x} - \\
& \frac{\partial H_i(t+\tau, \bar{x}(t+\tau), \bar{x}(t), \bar{u}(t+\tau), \psi_i(t+\tau), \lambda_0)}{\partial x},
\end{aligned}$$

$$i = 1, 2, \quad t \in [0, T],$$

$$\psi_i(t) \equiv 0, \quad i = 1, 2, \quad t > T;$$

3) условие трансверсальности

$$\psi_2(T) = 0;$$

4) условия допустимости (7), (10);

5) в точке τ_α пересечения траекторией поверхности переключения выполняется условие скачка сопряженной вектор-функции

$$\psi_1(\tau_\alpha - 0) = \psi_2(\tau_\alpha + 0) + \lambda \frac{dS(\bar{m}(\tau_\alpha))}{dm},$$

$$H_1(\tau_\alpha - 0) = H_2(\tau_\alpha + 0),$$

$$\lambda = \frac{(f_2(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha), \bar{x}(\tau_\alpha - \tau), \bar{u}(\tau_\alpha + 0)) - f_1(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha), \bar{x}(\tau_\alpha - \tau), \bar{u}(\tau_\alpha - 0))) \cdot \psi_2(\tau_\alpha)}{\frac{dS(\bar{m}(\tau_\alpha))}{dm} f_1(\tau_\alpha, \bar{x}(\tau_\alpha), \bar{x}(\tau_\alpha - \tau), \bar{u}(\tau_\alpha - 0))},$$

где λ — величина скачка в точке τ_α .

Так как функция Понтрягина линейна по управлению, то введем функции переключения: $\varphi_i^1 = \psi_i^4$, $\varphi_i^2 = \psi_i^2$, $i = 1, 2$.

Из условия максимума функции Понтрягина находим оптимальное управление

$$\bar{u}_k = \begin{cases} 0, & \varphi_i^k < 0, \\ b_k, & \varphi_i^k > 0, \\ \in [0, b_k], & \varphi_i^k = 0, \end{cases} \quad k = 1, 2; \quad i = 1, 2.$$

Таким образом, имеем краевую задачу принципа максимума Понтрягина, замкнутую управлением \bar{u}_k , $k = 1, 2$.

Возможность применения принципа максимума Понтрягина для задачи оптимального управления (7), (8), (10), (11) с разрывной правой частью и запаздывающим аргументом доказана в работе [3].

4. Численная реализация задачи оптимального управления иммунным ответом

Для построения численной схемы приближенного решения задачи оптимального управления динамикой иммунного ответа проведем дискретную аппроксимацию непрерывной задачи (7), (8), (10), (11).

Разобьем отрезок $[0, T]$ точками $t_i = i \cdot \Delta t$, $i = \overline{0, q}$ на q частей ($0 = t_0 < t_1 < \dots < t_q = T$). Проведем дискретную аппроксимацию с постоянным шагом интегрирования $\Delta t = t_{i+1} - t_i$, $i = \overline{0, q-1}$, выбирая $\nu \Delta t = \tau$.

Обозначим значения фазовых функций и функций управления в точках разбиения

$$x(t_i) = (V(t_i), F(t_i), C(t_i), m(t_i), V_1(t_i), F_1(t_i), C_1(t_i)) =$$

$$= (V^i, F^i, C^i, m^i, V_1^i, F_1^i, C_1^i) = x^i,$$

$$u(t_i) = (u_1(t_i), u_2(t_i)) = (u_1^i, u_2^i) = u^i.$$

Предположим, что фазовая траектория протыкает поверхность переключения в точке τ_α на отрезке $[t_j, t_{j+1}]$. Обозначим значение фазовой функции и функции управления в точке протыкания через x^α и u^α . Запишем рекуррентные формулы для вычисления поведения траектории на всем временном промежутке для случая одного протыкания

$$x^{i+1} = \begin{cases} x^i + \Delta t f_1(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i), & i = \overline{0, j-1}, \\ x^i + \alpha f_1(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i) + (\Delta t - \alpha) f_2(\tau_\alpha, x^\alpha, x^{\alpha-\nu}, u^\alpha), & i = j, \\ x^i + \Delta t f_2(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i), & i = \overline{j+1, q-1}, \end{cases} \quad (12)$$

считая, что

$$x^\alpha = x^j + \alpha f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j). \quad (13)$$

α является функцией аргументов x^j , u^j и вычисляется по формуле

$$\alpha = \frac{-S(m^j)}{\frac{dS(m^j)}{dm^j} \cdot f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j)} = \frac{0, 1 - m^j}{f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j)}. \quad (14)$$

В дискретной задаче (12)–(14) требуется найти минимум функции

$$J(u) = \frac{1}{t_q} \sum_{i=0}^{q-1} \sigma V^i \Delta t + A_k \sum_{i=0}^q [(\max(-V^i, 0))^2 + (\max(-F^i, 0))^2 + (\max(-C^i, 0))^2 + (\max(-m^i, 0))^2 + (\max(-V_1^i, 0))^2 + (\max(-F_1^i, 0))^2 + (\max(-C_1^i, 0))^2] \Delta t \rightarrow \min. \quad (15)$$

Для решения дискретной задачи (12)–(15) воспользуемся методом множителей Лагранжа. Составим функцию Лагранжа

$$L = \lambda_0 \frac{1}{t_q} \sum_{i=0}^{q-1} \sigma V^i \Delta t + \lambda_0 A_k \sum_{i=0}^q (\max(-x^i, 0))^2 \Delta t +$$

$$+ \sum_{i=0}^{j-1} (\psi^{i+1}, x^{i+1} - x^i - \Delta t f_1(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i)) +$$

$$+ (\psi^{j+1}, x^{j+1} - x^j - \alpha f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j) - (\Delta t - \alpha) f_2(t_j + \alpha, x^\alpha, x^{\alpha-\nu}, u^\alpha)) +$$

$$+ \sum_{i=j+1}^{q-1} (\psi^{i+1}, x^{i+1} - x^i - \Delta t f_2(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i)).$$

Согласно теореме о необходимых условиях оптимальности конечномерных задач имеем условия стационарности функции Лагранжа по x^i , $i = \overline{1, q}$

$$\frac{\partial L}{\partial x^i} = 0, \quad i = \overline{1, j-1}; \quad \frac{\partial L}{\partial x^j} = 0; \quad \frac{\partial L}{\partial x^i} = 0, \quad i = \overline{j+1, q-1}; \quad \frac{\partial L}{\partial x^q} = 0. \quad (16)$$

Найдем частные производные функции Лагранжа по u

$$\frac{\partial L}{\partial u^i}, \quad i = 0, \dots, j-1, j+1, \dots, q-1; \quad \frac{\partial L}{\partial u^j}; \quad \frac{\partial L}{\partial u^\alpha}. \quad (17)$$

Используя соотношения (16), (17), выпишем рекуррентные формулы для вычисления импульсов ψ^i , $i = \overline{1, q}$ для регулярного случая $\lambda_0 = 1$

$$\begin{aligned} \psi^q &= 2A_k \max(-x^q, 0)\Delta t; \\ \psi^i &= \overline{\psi^{i+1}} - \frac{1}{t_q} \sigma \frac{\partial V^i}{\partial x^i} \Delta t + 2A_k \max(-x^i, 0)\Delta t + \Delta t \left(\frac{\partial f_2(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i)}{\partial x^i} \right)^T \psi^{i+1}, \\ i &= \overline{q-1, j+1}; \\ \psi^j &= \psi^{j+1} - \frac{1}{t_q} \sigma \frac{\partial V^j}{\partial x^j} \Delta t + 2A_k \max(-x^j, 0)\Delta t - \frac{\partial \alpha}{\partial x^j} (f_2(t_j + \alpha, x^\alpha, x^{\alpha-\nu}, u^\alpha) - \\ &- f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j), \psi^{j+1}) - \left((\alpha - \Delta t) \left(\frac{\partial f_2(t_j + \alpha, x^\alpha, x^{\alpha-\nu}, u^\alpha)}{\partial x^j} \right) - \right. \\ &\left. - \alpha \frac{\partial f_1(t_j, x^j, x^{j-\nu}, u^j)}{\partial x^j} \right)^T \psi^{j+1}; \\ \psi^i &= \overline{\psi^{i+1}} - \frac{1}{t_q} \sigma \frac{\partial V^i}{\partial x^i} \Delta t + 2A_k \max(-x^i, 0)\Delta t + \Delta t \left(\frac{\partial f_1(t_i, x^i, x^{i-\nu}, u^i)}{\partial x^i} \right)^T \psi^{i+1}, \\ i &= \overline{j-1, 1}. \end{aligned}$$

В дискретной задаче (12)–(15) для поиска оптимальных динамических траекторий и оптимального управления написана программа, реализующая алгоритм, основанный на методе проекции градиента по управлению.

5. Результаты численного моделирования

Наиболее серьезную медицинскую проблему представляют острые и хронические формы заболевания, так как, в отличие от субклинической формы, они наносят большой вред организму. Так, при острой форме заболевания средняя скорость повреждения организма при параметрах модели (1)–(3), представленных в табл. 1, равна $3, 3 \cdot 10^{-4} \text{ сут}^{-1}$, а при хронической форме — $0,001 \text{ сут}^{-1}$.

На рис. 3 представлены результаты реализации алгоритма, состоящего в построении оптимального управления $u_1(t)$ при хронической форме заболевания и $u_2(t)$ при острой форме заболевания при $t \in [0, T]$, минимизирующего функционал (11) при ограничениях (7), (8), (10). Интегрирование проводилось на отрезке времени, равном 100 дней, при параметрах, представленных в табл. 1, с начальными условиями: $V(0) = 10^{-5}$, $C(0) = 1$, $F(0) = 1$, $m(0) = 0$, $b_1 = 5$ при острой форме заболевания и $V(0) = 10^{-5}$, $C(0) = 1$, $F(0) = 1$, $m(0) = 0$, $V_1(0) = 0$, $C_1(0) = 1$, $F_1(0) = 1$, $(b_2(0) = 10^{-2}$, $\gamma_1 = 0,5$, $\alpha_1 = 80$, $\mu_{f1} = 0,17$, $\rho_1 = 0,17$, $\mu_{c1} = 0,5$, $\eta_1 = 20$) при хронической форме заболевания.

Результаты расчетов показали, что при применении иммунотерапии максимум концентрации антигенов почти в 1000 раз меньше, чем без её применения, и находится почти на уровне начальной концентрации антигенов, что облегчает ход острой формы заболевания (рис. 2), сводя его практически к субклинической форме (рис. 3). Продолжительность заболевания снизилась с 8 до 3 суток. При этом значение функционала (11), равное

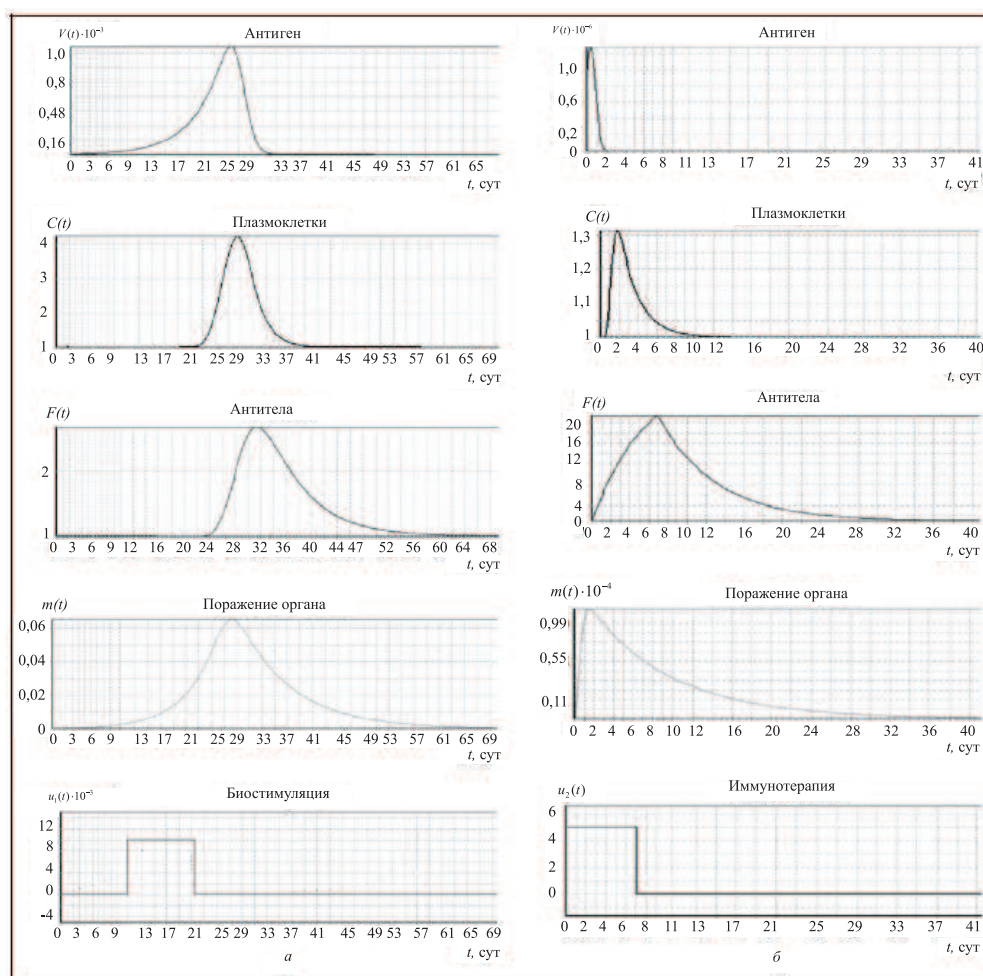


Рис. 3. Результаты оптимизации для лечения хронических форм заболевания с помощью биостимуляции (а) и острых форм заболевания с помощью иммунотерапии (б)

$1,3 \cdot 10^{-6} \text{ сут}^{-1}$, полученное в результате лечения острой формы заболевания с помощью иммунотерапии (рис. 3), меньше, чем при естественном течении данной формы заболевания (рис. 2), что подтверждает положительный эффект влияния лекарственного препарата, применять который необходимо с самого начала заболевания.

Выздоровление при хронической форме (рис. 2) наступает в результате обострения заболевания (рис. 3), что приводит за указанный временной промежуток к увеличению значения функционала (11). Результаты расчетов показали, что значение средней скорости повреждения организма при хронической форме заболевания уменьшается за более продолжительный период исследования.

Количественные оценки обсуждаемых программ лечения приведены в

табл. 2. Численные данные, полученные математическими методами, переведены на язык медицинских критериев эффективности лечения, среди которых главными являются средняя скорость повреждения организма и время полного выздоровления.

Таблица 2

Сравнительные данные программ лечения

Форма заболевания, ее графики	Объем введения биостимулятора, част/мл	Объем введения антител для иммунотерапии, част/мл	Средняя скорость повреждения организма, сут ⁻¹	Время полного выздоровления, сут
Субклиническая, рис. 2	0	0	$5,5 \cdot 10^{-7}$	5
Острая, рис. 2	0	0	$3,3 \cdot 10^{-4}$	8
Хроническая, рис. 2	0	0	0,001	Выздоровление не наступает
Острая, рис. 3	0	5	$1,3 \cdot 10^{-6}$	3
Хроническая, рис. 3	10^{-2}	0	0,0014	45

Рассмотренные программы лечения, полученные при численной реализации алгоритмов оптимизации, приводят к результатам, которые допускают содержательную интерпретацию и не противоречат имеющимся фактическим данным. Анализ табл. 2 показывает, что время продления болезни при рациональном лечении инфекции снижается, при этом за более продолжительный период исследования наблюдается уменьшение и средней скорости повреждения организма.

Заключение

В работе на базе исходной динамической модели иммунного ответа путем расширения пространства фазовых переменных, введения управляющих функций и формирования критерии качества построена задача оптимального управления иммунным процессом, описанная разрывной системой с постоянным запаздыванием, которая интерпретируется как задача оптимального лечения инфекционных заболеваний. Получено необходимое условие оптимальности и создано алгоритмическое и программное обеспечение для поиска оптимального решения построенной задачи управления

динамикой иммунного процесса, описанной системой нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом и разрывной правой частью, которое позволяет объяснить различные факты, касающиеся механизмов протекания инфекционных заболеваний, и изучить вопрос об обосновании рекомендаций по выбору наиболее эффективных программ лечения. Построение моделей конкретного заболевания потребует, с одной стороны, большей детализации процесса, а с другой стороны, широкого привлечения клинико-лабораторных данных для идентификации параметров модели. Но при этом закономерности, полученные в рамках исследованной управляемой модели, сохранятся.

Литература

- [1] Бельх Л.Н., Марчук Г.И. Анализ математических моделей в иммунологии. М.: Наука, 1988. 192 с.
- [2] Дасгут Д. Искусственные иммунные системы и их применение. М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. 344 с.
- [3] Болодурина И.П., Луговскова Ю.П. Моделирование оптимальных стратегий лечения с учетом энергетических затрат противоинфекционной защиты // Математическая теория систем: материалы международной конференции. М.: ИСА РАН, 2009. С. 142–149.
- [4] Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. М.: Наука, 1980. 264 с.
- [5] Погожев И.Б., Марчук Г.И. Применение математических моделей заболеваний в клинической практике. М.: Наука, 1988. 192 с.

Поступила в редакцию 7/VI/2009;
в окончательном варианте — 7/VI/2009.

OPTIMAL CONTROL OF THE DYNAMICS OF INTERACTION BETWEEN THE HUMAN IMMUNE SYSTEM AND THE INFECTIOUS DISEASES

© 2009 I.P. Bolodurina, U.P. Lugovskova²

To evaluate and forecast the dynamics of populations of immunocompetent cells a controlled mathematical model presented by discontinuous system of nonlinear differential equations with constant delay in the phase variable is constructed. To construct the optimal control the selection of quality, relevant health criterion of the average speed of the damage of the body, reflecting the goal of management is carried out. Based on the obtained for the construction of optimal control with discontinuous right-hand side and the delay of necessary optimality conditions algorithmic and software tools with the help of which we construct the optimal treatment of infectious diseases are developed and advice on choosing the best of them is given.

Key words: immunity, immune response, mathematical model, optimal control, optimal treatment program.

Paper received 7/VI/2009.

Paper accepted 7/VI/2009.

²Bolodurina Irina Pavlovna (prmat@mail.osu.ru), Lugovskova Ulia Petrovna (ulia_lugovskova@inbox.ru), the Dept. of Applied Mathematics, Orenburg State University, Orenburg, 460018, Russia.