

УДК 612.017.1

И.Г. Перова, О.И. Хлудеева

Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков

УПРАВЛЕНИЕ РАЗВИТИЕМ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Рассмотрен процесс функционирования иммунной системы для оценки и прогноза протекания инфекционных заболеваний. На основе математической модели инфекционного заболевания построена модель, адаптированная для расчета ее компонентов с помощью программных средств, что позволит упростить процесс подбора оптимального лечения, а также прогнозировать динамику развития заболевания.

Ключевые слова: *иммунная система, инфекционный процесс, математическая модель, протекание инфекционных заболеваний.*

Введение

Человеческий организм в процессе своей жизнедеятельности постоянно находится под влиянием факторов различной природы, способных оказывать негативное влияние на его функционирование. В настоящее время инфекционные заболевания имеют широкую распространенность и на протяжении длительного времени занимают третье место по распространенности после заболеваний сердечно-сосудистой системы и онкологической патологии. Таким образом, одной из важнейших задач в медицине является выработка гибкой программы лечения, основанной на управлении функционированием иммунной системы. В связи с этим представляют интерес задачи оптимального управления иммунным ответом, где управления можно рассматривать как функции от времени, отражающие возможные фармакологические или физиологические воздействия на иммунный процесс с целью лечения заболевания.

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, наличие разрывов в системе, постоянных, переменных запаздываний в фазовой переменной или функции управления и т.д. Поэтому оправдана и актуальна разработка специализированных методов прогнозирования развития инфекционных заболеваний, ориентированных на учет особенностей прикладных задач, в частности задачи оптимального управления иммунным процессом при инфекционных заболеваниях.

Разработка модели прогнозирования инфекционных заболеваний

Иммунная система представляет собой сложную систему, состоящую из нескольких функционально различных компонентов, она обладает функ-

циями защиты и адаптации к изменяющимся условиям окружающей среды. Иммунная система использует многоуровневую защиту против внешних антигенов, включая действие неспецифических (врожденных) и специфических (приобретенных) защитных механизмов. Основная роль иммунной системы заключается в распознавании всех клеток (или молекул) организма и классификации их как «своих» или «чужих» [1].

В организме человека поддерживается большое количество иммунокомпетентных клеток, которые циркулируют по всему телу. Основным типом клеток, участвующих в иммунном ответе и обладающих свойствами специфичности, разнообразия, памяти и адаптивности, являются лимфоциты. Клетки, имеющие название фагоцитов, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и моноциты являются вспомогательными клетками, основная функция которых заключается в обеспечении способности иммунной системы к уничтожению антигенов. В организме имеется два основных типа лимфоцитов – Т- и В-лимфоциты. Местом созревания и дифференцировки лимфоцитов служат первичные лимфоидные органы. Основной функцией вторичных лимфоидных органов является захват антигенов и обеспечение взаимодействия с ними лимфоцитов для стимуляции иммунного ответа.

При попадании антигена в организм лишь малая часть клеток иммунной системы способна к распознаванию его пептидов. Такое распознавание стимулирует процессы размножения и дифференцировки лимфоцитов, приводящие к образованию клонов идентичных клеток (или антител). Этот процесс, называемый размножением клона, формирует многочисленную популяцию специфичных к антигену антителопродуцирующих клеток. Размножение клона иммунокомпетентных клеток приводит к разрушению или нейтрализации антигена. Часть образовавшихся клеток сохраняется для иммунной памяти. В результате, последующее воздействие похожего антигена приводит к более быстрой им-

мунной реакции (вторичному ответу) [2, 3].

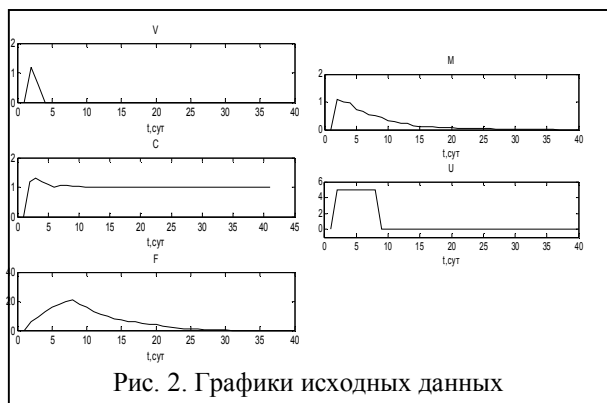
Уровень концентрации антигенов служит основным показателем динамики болезни и работоспособности иммунной системы. В зависимости от изменения концентрации антигенов в организме, инфекционные заболевания можно разделить на 4 формы (рис. 1):

- субклиническая;
- хроническая;
- острая;
- с возможным летальным исходом.



Острая форма инфекционного процесса характеризуется обычно яркостью клинических проявлений, выраженной интоксикацией и сравнительно быстрым формированием той или иной степени иммунитета. Некоторые инфекционные болезни протекают только в острой форме (скарлатина, натуральная оспа, чума), а другие — и в острой, и в хронической форме (дизентерия, бруцеллез, вирусный гепатит). Хронический инфекционный процесс характеризуется длительным умеренным по тяжести течением с периодами обострения, ремиссиями и рецидивами; для него типично длительное пребывание возбудителя в организме и периодическая его активация [4].

Для исследования в рамках данной работы были взяты данные клинических анализов, представленных в виде графиков на рис. 2 [5].



В настоящее время клиницистами и иммунологами собрано большое количество материалов на-

блюдений за течением различных инфекционных заболеваний и на основе анализа этих материалов получены фундаментальные результаты, касающиеся механизмов взаимодействия антигенов и антител на различном уровне детализации: от макроскопического до внутриклеточного генетического. Эти результаты позволили подойти к построению математических моделей иммунных процессов. Для получения основных закономерностей функционирования иммунной системы человека Марчук Г.И. предложил математическую модель инфекционного заболевания, которая описывает фундаментальные механизмы защиты.

$$\begin{cases} \frac{dV}{dt} = \beta V - \gamma FV, \\ \frac{dF}{dt} = \sigma C - \zeta FV - \mu_f F, \\ \frac{dC}{dt} = \sigma(m) \beta F(t-\phi) V(t-\phi) - \mu_C (C - C^*), \\ \frac{dm}{dt} = \eta V - \mu_m m, \end{cases}$$

где V – концентрация размножающихся антигенов в органе, част/мл; C – концентрация антигенспецифических лимфоцитов в лимфоидной ткани, клет/мл; F – концентрация антител в крови, част/мл; m – доля разрушенных антигеном клеток в органе; β – скорость размножения антигенов; γ – коэффициент, учитывающий вероятность встречи вирусов с антителами и степень их взаимодействия; α – коэффициент стимуляции иммунной системы; ρ – скорость производства антител одной плазмоклеткой; μ_C , μ_f – величины, обратные продолжительности жизни плазмоклеток и антител; η – количество антител, необходимое для нейтрализации одного вируса; σ – скорость поражения органа; μ_m – скорость восстановления массы пораженного органа; C^* – предшествующий уровень иммунокомпетентных клеток (плазмоклеток), τ – время, необходимое для формирования каскады плазмоклеток; $\xi(m)$ – функция, учитывающая нарушение нормальной работы иммунной системы при значительном поражении органа [6 – 12].

В рамках данной работы предлагается провести дополнение предложенной Марчуком Г.И. модели путем добавления в нее функции, характеризующей введение иммуностимуляторов $u(k)$. Также предлагается перевести уравнения от дифференциальных уравнений в дискретный вид для того, чтобы появилась возможность определить коэффициенты модели, которые в обычных условиях можно определить только клинически [13 – 15].

$$\begin{cases} V(k) = aV(k-1) + bFV(k), \\ F(k) = cF(k-1) + fC(k) + gFV(k) + du(k), \\ C(k) = o(m) hFV(t-\phi) + iC(k-1), \\ m(k) = pm(k) + qV(k), \end{cases}$$

$$\text{где } a = \frac{1}{1 - T_0 V}; \quad b = -\frac{T_0 \Gamma}{1 - T_0 V}; \quad c = \frac{1}{1 + T_0 M_f};$$

$$d = \frac{T_0}{1 + T_0 M_f}; \quad f = \frac{T_0 c}{1 + T_0 M_f}; \quad g = \frac{T_0 \beta \Gamma}{1 + T_0 M_f}; \quad h = \frac{T_0 \beta}{1 + T_0 M_c};$$

$$l = \frac{T_0 M_c}{1 + T_0 M_c}; \quad p = \frac{1}{1 + T_0 M_m}; \quad q = \frac{T_0 \gamma}{1 + T_0 M_m}; \quad k - \text{ шаг дискретизации}; \quad T_0 - \text{ период.}$$

Полученные коэффициенты могут использоваться при условии, что в качестве исходных данных будут выступать: концентрация патогенных размножающихся антигенов $V(t)$, концентрация антител $F(t)$, концентрация плазматических клеток $C(t)$, относительная характеристика пораженного органа $m(t)$. Таким образом, с помощью полученных коэффициентов можно прогнозировать протекание инфекционного заболевания.

Выводы

В данной работе на основе функционирования иммунной системы, а также математической модели Марчука построена задача управления динамикой развития инфекционного заболевания.

Для оценки влияния препаратов стимулирующих размножение иммунокомпетентных клеток в организме дополнили математическую модель Марчука функцией, характеризующей введение иммуностимуляторов. Дифференциальные уравнения приведены к дискретному виду для возможности расчета ее коэффициентов с помощью программных средств, это намного упростит задачу подбора оптимального лечения больных инфекционными заболеваниями.

Список литературы

1. Дасгутта Д. Искусственные иммунные системы и их применение [Текст] / Д. Дасгутта; под ред. Д. Дасгутты. Пер. с англ. под ред А.А. Романюхи. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2006. – 344 с.
2. Перова И.Г. Управление динамикой развития инфекционных заболеваний [Текст] / И.Г. Перова, О.И. Хлудеева // 5-й международный радиоэлектронный форум

«Прикладная радиоэлектроника. Состояние и перспективы развития» МРФ-2014. – Том 3.

3. Delisi C. Detection and analysis of recognition and selection in the immune response [Текст] / С. Delisi // Bull. Math. Biol. – 1977. – V. 39. – P. 705-719.

4. Ярилин А.А. Иммунология [Текст] / А.А. Ярилин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 752 с.

5. Болодурина И.П. Оптимальное управление динамикой взаимодействия иммунной системы человека с инфекционными заболеваниями [Текст] / И.П. Болодурина, Ю.П. Луговскова // Вестник СамГУ. – Естественно-научная серия. – 2009. – № 8(74).

6. Бейли Н. Математика в биологии и медицине [Текст] / Н. Бейли. – М.: Мир, 1970. – 327 с.

7. Погожев И.Б. Применение математических моделей заболеваний в клинической практике [Текст] / И.Б. Погожев, Г.И. Марчук. – М.: Наука, 1988. – 192 с.

8. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии [Текст] / Г.И. Марчук. – М.: Наука, 1991. – 304 с.

9. Белых Л.Н. Анализ математических моделей в иммунологии. [Текст] / Л.Н. Белых, Г.И. Марчук. – М.: Наука, 1988. – 192 с.

10. Марчук Г.И. Методы вычислительной математики [Текст] / Г.И. Марчук. – М.: Наука, 1989. – 608 с.

11. Марчук Г.И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты [Текст] / Г.И. Марчук. – М.: Наука, 1991. – 304 с.

12. Белых Л.Н. Качественный анализ простейшей математической модели инфекционного заболевания [Текст] / Л.Н. Белых, Г.И. Марчук // Математическое моделирование в иммунологии и медицине. – Новосибирск: Наука, 1982.

13. Егоров А.И. Обыкновенные дифференциальные уравнения с приложениями [Текст] / А.И. Егоров. – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2005. – 384 с.

14. Романюха А.А. Анализ данных и моделирование инфекционных заболеваний [Текст] / А.А. Романюха, С.Г. Руднев, С.М. Зуев // Современные проблемы вычислительной математики и математического моделирования. Т.2. – М.: Наука, 2005. – С. 352-404.

15. Корн Г. Справочник по математике для научных работников и инженеров: Определения, теоремы, формулы [Текст] / Г. Корн, Т. Корн; Пер. с англ. под ред И.Г. Арамановича. – М.: Наука, 1973. – 832 с.

Поступила в редколлегию 8.12.2014

Рецензент: д-р техн. наук, проф. Е.А. Винокурова, Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков.

УПРАВЛІННЯ РОЗВИТКОМ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

І.Г. Перова, О.І. Хлудеева

Розглянутий процес функціонування імунної системи для оцінки і прогнозу протікання інфекційних захворювань. На основі математичної моделі інфекційного захворювання побудована модель, адаптована для розрахунку її компонентів за допомогою програмних засобів, що дозволить спростити процес підбору оптимального лікування, а також прогнозувати динаміку розвитку захворювання.

Ключові слова: імунна система, інфекційний процес, математична модель, протікання інфекційних захворювань.

MANAGEMENT DEVELOPMENT OF INFECTIOUS DISEASES

I.G. Perova, O.I. Khludeeva

The process of functioning of the immune system is considered for an estimation and prognosis of flowing of infectious diseases. On the basis of mathematical model of infectious disease a model, adapted for the calculation of its components by programmatic facilities, is built, that will allow to simplify the process of selection of optimum treatment, and also to forecast the dynamics of development of disease.

Keywords: immune system, infectious process, mathematical model, flowing of infectious diseases.