

И. П. Болодурин, Ю. П. Луговская (Оренбург, ОГУ).
Оптимальное управление иммунным ответом при хронической форме инфекционных заболеваний.

Многие тяжелые инфекционные заболевания определяются состоянием иммунной системы человеческого организма. Для разработки оптимальных методов терапии при тяжелых формах инфекционных заболеваний (острой форме, с выздоровлением, острой форме с летальным исходом, хронической форме) на базе исходной динамической модели иммунного ответа, предложенной Г. И. Марчуком [2], [4], [5], путем введения управления как функций от времени построена управляемая модель динамики иммунной защиты организма, описывающая изменение численности клеточных популяций на отрезке времени $[t^0, T]$, где $t^0 = 0$ есть момент инфицирования, и представленная в безразмерной форме нелинейной системой дифференциальных уравнений с разрывной правой частью и запаздывающим аргументом:

$$\begin{aligned} \frac{dV}{dt} &= h_1 V - h_2 FV, & \frac{dF}{dt} &= h_4(C - F) - h_8 FV + u_1, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m) \frac{FV}{FV + F_1 V_1} h_3 F(t - \tau) V(t - \tau) - h_5(C - 1), \\ \frac{dV_1}{dt} &= -g_2 F_1 V_1 + u_2, & \frac{dF_1}{dt} &= g_4(C_1 - F_1) - g_6 F_1 V_1, \\ \frac{dC_1}{dt} &= \frac{F_1 V_1}{FV + F_1 V_1} g_3 F_1(t - \tau) V_1(t - \tau) - g_5(C - 1), & \frac{dm}{dt} &= h_6 V - h_7 m, \end{aligned} \quad (1)$$

где переменная $V = V(t)$ характеризует инфекционное начало (вирус), переменные $C = C(t)$, $F = F(t)$ — защитные силы организма (плазматические клетки, антитела), $0 \leq m(t) \leq 1$ — степень поражения организма, h_i ($i = 1, \dots, 8$) и g_k ($k = 1, \dots, 6$) — постоянные коэффициенты. Функция

$$\xi(m) = \begin{cases} 1, & \text{при } 0 \leq m < 0,1, \\ 10(1 - m)/9, & \text{при } 0,1 \leq m \leq 1, \end{cases}$$

есть невозрастающая функция, она учитывает снижение иммунной активности вследствие поражения организма, $\tau > 0$ — постоянное запаздывание, характеризующее время созревания плазматических клеток.

Функции управления $u_1 = u_1(t)$ и $u_2 = u_2(t)$ характеризуют скорость реализации иммунотерапии для управления функционированием иммунной системы при острых формах заболеваний и введения биостимуляторов $V_1 = V_1(t)$ для управления функционированием иммунной системы при хронических формах заболеваний в единицу времени соответственно и удовлетворяют ограничениям

$$0 \leq u_i(t) \leq b_i, \quad i = 1, 2, \quad (2)$$

где $b_i > 0$ ($i = 1, 2$) — максимальное число людей, подверженных иммунотерапии, биостимуляции в единицу времени, зависящее от ограниченных технических и финансовых средств. Переменные $F_1 = F_1(t)$, $C_1 = C_1(t)$ описывают иммунную реакцию организма на биостимулятор.

К системе (1) присоединены начальные условия

$$\begin{aligned} V(0) &= V^0, & F(0) &= F^0, & C(0) &= C^0, \\ V_1(0) &= V_1^0, & F_1(0) &= F_1^0, & C_1(0) &= C_1^0, & m(0) &= m^0, \end{aligned} \quad (3)$$

и фазовые ограничения

$$V(t) \geq 0, \quad F(t) \geq 0, \quad C(t) \geq 0, \quad V_1(t) \geq 0, \quad F_1(t) \geq 0, \quad C_1(t) \geq 0, \quad m(t) \geq 0. \quad (4)$$

Целью управления является достижение состояния практического выздоровления по критерию минимума суммарной нагрузки поражения организма и импульса антигенной нагрузки за фиксированное время T :

$$I = \sigma_1 \int_0^T m(t) dt + \sigma_2 \int_0^T V(t) dt \rightarrow \min, \quad (5)$$

где $\sigma_1 > 0$, $\sigma_2 > 0$ — константы скорости повреждения клеток организма.

Для задачи оптимального управления (1)–(5) создано алгоритмическое и программное обеспечение [1], позволяющее находить оптимальные управления $u_1(t)$ и $u_2(t)$, $t \in [0, T]$, которые минимизируют функционал (5) при ограничениях (1)–(4), и давать им содержательную интерпретацию.

Результаты проведенных расчетов показали, что использование биостимуляции позволяет перевести хроническую форму заболевания в острую форму с выздоровлением или с летальным исходом, что требует особого внимания к данной программе лечения. Избежать летального исхода и значительно облегчить ход острой формы заболевания, сведя его практически к субклинической форме, позволяет реализация иммунотерапии. Таким образом, использование биостимуляции помогает перевести хроническую форму заболевания в острую, течение которого облегчается при помощи реализации иммунотерапии. Одновременное применение биостимуляции и иммунотерапии при хронической форме заболевания способствует достижению состояния выздоровления организма человека и приводит за указанный временной промежуток к уменьшению значения функционала (5), что подтверждает положительный результат влияния смешанного управления на течение хронической формы заболевания.

Работа выполнена при поддержке гранта 08-06-81602a/у.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Андреева Е. А., Цирулева В. М.* Математическое моделирование. Тверь: Твер. гос. ун-т, 2004.
2. *Белья Л. Н.* Анализ математических моделей в иммунологии. М.: Наука, 1988.
3. *Дасгут Д.* Искусственные иммунные системы и их применение. М.: Физматлит, 2006.
4. *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. М.: Наука, 1980.
5. *Погожев И. Б.* Применение математических моделей заболеваний в клинической практике. М.: Наука, 1988.