

# **Искусственный интеллект и социальная динамика ВИЧ-инфицированной иммунной системы человека**

В.В. Величенко, Д.А. Притыкин

## **1. Введение в проблему. Интеллектуальные инструменты кибернетики**

Условия, в которых живет биологический мир планеты, все более наполняются техническим содержанием. И если о жизни в техносфере применительно к человечеству в целом говорить преждевременно, то отдельный человек как индивидуальный носитель жизни все чаще оказывается в инженерно-организованной среде, работает и живет в ней. Возможно, поэтому инженерная физиология осознала себя как целое раньше, чем будущая инженерная биология.

Необходимость проводить расчеты быстро, эффективно и без участия человека привела к созданию решающих приборов, моделирующих установок и т.п., что стимулировало прогресс в сфере вычислительной техники и информатики. Это стало символом революции в отношениях человека и техники.

Тогда же понимание того, что одни и те же процессы переработки информации протекают и в человеке, и в машине, привело к появлению кибернетики. Формальный аппарат и методы кибернетики (прежде всего методы теории управления), первоначально ориентированные в основном на технические системы, были использованы позже для исследования и описания самого организма человека уже как методы биологической кибернетики [1].

Чтобы помочь организму, надо, по меньшей мере, понимать, как он устроен. Попытки поддержать жизненные процессы в организме наталкиваются на недостаточное знание их сути.

Наша цель – предложить медикам кибернетические инструменты, которыми они могут воспользоваться для решения своих гуманистических задач. Это инструменты искусственного интеллекта, или, лучше сказать, сверхинтеллекта [2]. Здесь мы затронем также вторую, уже собственно кибернетическую, важную часть нашей темы – самостоятельную роль математической теории и компьютера при решении особенно трудных и часто непосильных для естественного интеллекта человека интеллектуальных задач.

По существу, задача, которую математика ставит перед собой в иммунологии, сводится к построению компьютерного механизма принятия решений в задаче системного анализа сложных биологических систем. Ведь до сих пор, в медицинских учреждениях при лечении различных заболеваний, врачи-профессионалы полагаются в основном на опыт (как личный, так и накопленный многими поколениями) и, в меньшей степени, на интуицию. Однако, если в технике, с усложнением технических средств, оказалось, что для эффективного использования этих средств интуиции и опыта человеку не хватает, то что уж говорить о медицине, которая имеет дело с человеческим организмом – наиболее сложно организованным из существующих устройств. Нарушение равновесия между объемом информации и возможностями ее обработки и использования для успешного лечения пациента может оказаться критическим. Именно здесь на помощь традиционной (и нетрадиционной) медицине может прийти математика.

Для математиков, как и для медиков, «СПИД» – грозное явление, которым необходимо заниматься вне зависимости от биологических причин его появления, недостаточности медицинских средств для купирования распространения, и не взирая на бесполезность этой работы. Не надеясь на уничтожение причин этой катастрофы, необходимо искать все методы и средства для возможного облегчения участи пострадавших.

Необходимо отметить, что теория управления, с точки зрения которой написана эта работа, имеет дело не с реальными объектами, а с их описаниями, моделями. При этом сама теория управле-

ния не занимается проблемой построения моделей; считается, что эта проблема лежит вне компетенции теории управления, хотя некоторые оценки соответствия модели объекту могут быть даны и в ее рамках. Настоящая работа построена на основе специальных дифференциальных уравнений динамики иммунной системы ВИЧ-инфицированного человека, разработанных американскими математиками [3, 4]

Безотносительно к точности описания динамики развития ВИЧ инфекции в организме человека именно этими конкретными уравнениями, они достоверно указывают на огромную сложность происходящих в зараженном организме процессов. Они настолько сложны, что методы современной математики не дают возможности получить их решение аналитическими средствами. Но это означает, что, тем более, ни один врач, ни любой консилиум врачей не могут дать достоверное предсказание течения этой сложнейшей болезни, и тем более, прогнозировать результаты лечения. Разумеется, за исключением прогноза близкого летального исхода на основе предшествующей статистики. Но требуется то совсем другое – прогноз жизни и стратегия лечения для достижения этой цели. И стратегия эта должна быть выстроена с предельной точностью, чтобы вести пациента как можно дольше между близкой смертью от СПИДа при недостаточных дозах химических медикаментов и смертью от их передозировки. В принципе, для долговременных процессов лечения может потребоваться точность дозировки лекарств, сравнимая с точностью управления двигателями для обеспечения попадания космического аппарата или ракеты в цель, невидимую невооруженным глазом. В наших рабочих обсуждениях мы говорим, что ВИЧ инфицированного больного необходимо вести по «лезвию ножа» – поддерживая в этом неустойчивом равновесии предельно долго.

Теперь приведем краткое описание принципов работы указанной программы. Поскольку эта программа выполняет интеллектуальные функции прогнозиста и стратега лечения в сложной и непосильной для врача проблеме лечения сложнейшего заболевания, мы присваиваем ей квалификацию «Искусственного интеллекта», которую в детальных рубриках этой обширной научной области мы конкретизируем термином «Технический интеллект» [2]. Отличие состоит в том, что «Искусственный интеллект» занимается, в главном, мо-

делированием *умственной деятельности человека* и решением интеллектуальных задач с помощью «человеческих» средств – например, путем компьютерной автоматизации многоходовых и разветвленных логических заключений. «Технический интеллект» в рамках этой общей науки использует любые математические и технические средства для решения интеллектуальных проблем, *недоступных человеку*. К ней как раз относится рассматриваемая проблема лечения ВИЧ инфекции.

Разумеется, нужно говорить строже – для решения проблем, недоступных человеку, но доступных человечеству. Ведь используя математику, мы используем, тем самым, интегрированный опыт и знания человечества. Здесь наглядна аналогия с физическим трудом: человеку непосильна работа, которую совершает, например, экскаватор, но эта физическая работа под силу человечеству, вложившему свой интеллект и труд в создание экскаватора. В обсуждении огромной темы искусственного интеллекта здесь приходится ограничиться этими короткими замечаниями ввиду ее грандиозной сложности.

## 2. Основы иммунологии организма

Когда инородное вещество (антиген) попадает в организм, организм выдает иммунный ответ, стараясь как можно быстрее избавиться от попавшего в него объекта. Этот ответ подразделяется на две характерные части: *клеточный иммунный ответ* и *гуморальный иммунный ответ*. В первую очередь, антиген сталкивается с *макрофагами* – клетками, которые «присматриваются» к инородным частицам, поглощают их и исследуют, представляя результаты своих исследований CD4-положительным Т-лимфоцитам (CD4+Т-клеткам). «CD4» обозначает маркер белка, находящегося на поверхности Т-клеток, а буква «Т» относится к тимусу, органу, в котором происходит созревание этих клеток, после того как они попадают туда из костного мозга (где они производятся). Эти клетки, называемые обычно Т-хелперами (нормальная концентрация – 1000 клеток в одном кубическом миллиметре крови), служат командным центром иммунной системы (см. рис. 1). Если Т-хелперы считают, что необходима реакция иммунной системы, производят-

ся *первичный иммунный ответ*. Сначала, клетки Т-хелперы самовоспроизводятся, развивая, тем самым, командные силы, которые могут вызвать как клеточный, так и гуморальный ответы. Кроме такого развития клеточный иммунный ответ приводит в действие Т-клетки второго типа, CD8-положительные Т-лимфоциты (CD8+Т-клетки). Эти клетки называются Т-киллерами. После того как Т-киллеры получают информацию о патогене, они начинают искать и уничтожать все клетки, инфицированные этим патогеном.

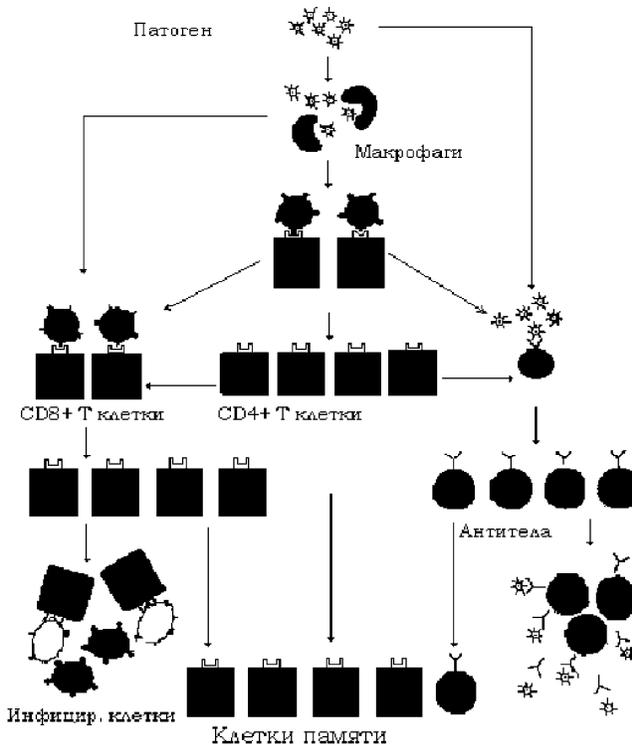


Рис. 1.

При гуморальном иммунном ответе (более широко известном как ответ антител) клетки Т-хелперы возбуждают третью систему клеток, называемых В-лимфоцитами (В-клетки). В-лимфоциты – это клетки крови, производящие химическое оружие, называемое анти-

телами. Антитела создаются под конкретный патоген и, следовательно, служат для непосредственного истребления антигенов. На рис. 1 представлена схематическая диаграмма всех процессов, происходящих при иммунном ответе.

В случае успеха иммунного ответа, определенные клетки сохраняют информацию о патогене. Эти клетки называются *клетками памяти*. Если тот же патоген (или схожий с ним) еще раз попадет в организм, то меры по его уничтожению будут приняты гораздо быстрее и в более жесткой форме.

### 3. Развитие ВИЧ инфекции

Подобно большинству вирусов вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) довольно прост. Вирусы не обладают способностью самостоятельно воспроизводиться. По этой причине для воспроизведения им необходима помощь «хозяина». Большинство вирусов несут в себе копии своих ДНК и вставляют их в ДНК хозяев. Таким образом, когда клетка-хозяин стимулируется к воспроизведению (часто это происходит вследствие присутствия в ней патогена), она воспроизводит копии вируса.

ВИЧ, внедряясь в организм, нацелен на CD4+Т-клетки. Именно то, что CD4+Т-клетки играют ключевую роль в иммунном ответе, является основной причиной разрушительного воздействия ВИЧ на организм. Белок (GP120) на поверхности вируса очень схож с белком, находящимся на поверхности Т-клеток. Происходит связывание, и содержание ВИЧ внедряется в хозяйскую Т-клетку. Отличие ВИЧ от большинства других вирусов состоит в том, что ВИЧ является ретровирусом. Он несет в себе копию своей РНК, которая затем транскрибируется в ДНК с помощью фермента, называемого обратная транскриптаза. После того как ДНК вируса воспроизводится клеткой-хозяином, она реорганизовывается, и новые клетки вируса отпочковываются с поверхности клетки-хозяина. Этот процесс может происходить либо медленно, так, что клетки-хозяева не страдают, либо быстро, что приводит к разрушению и смерти клетки-хозяина.

## 4. Математический подход к моделированию иммунологии ВИЧ

Для исследования и моделирования иммунологии ВИЧ используются разные математические методы. Традиционно, основным инструментом, позволяющим понимать динамику заболевания на всех его уровнях, является статистика. В результате последних открытий в области клеточных автоматов и нейронных сетей, появляются новые возможности исследования иммунной системы. Группы исследователей работают со стохастическими вариантами моделей ВИЧ-инфекции, такие модели рассматривают популяции клеток как взаимодействующие дискретные вероятностные ряды.

Математическая модель, предлагаемая в данной работе, основывается на детерминистском подходе к исследованию заболевания. Она представляет процесс инфекции в форме динамической системы, описываемой системой нелинейных дифференциальных уравнений. Модель принадлежит к классу, так называемых, популяционных моделей, то есть, она построена на основе определенных гипотез о взаимодействии популяций, подлежащих рассмотрению, и, располагая некоторыми сведениями об этих популяциях ее можно развивать и дополнять.

На сегодняшний день существует несколько разных моделей иммунологии ВИЧ. Разные модели объясняют различные явления, наблюдаемые в ходе инфекции, однако ни одна из существующих моделей не учитывает все эффекты, наблюдающиеся в клинической практике. Это происходит из-за того, что механизм развития болезни еще не до конца ясен. Поэтому, после создания модели, необходимо проводить ее испытания, чтобы убедиться, что поведение модели качественно и количественно согласуется с тем, что наблюдается на практике. После этого модель можно использовать для поиска стратегий лечения.

Д.Е. Киршнер (University of Michigan Medical School) и Г.Ф. Веббом (Vanderbilt University, Nashville, Tennessee) [3] была разработана система уравнений, моделирующая химиотерапию ВИЧ с использованием нескольких препаратов. Уравнения отражают взаимодействие популяций неинфицированных  $CD4+T$ -клеток, инфицирован-

ных CD4+Т-клеток и популяции вируса. Модель, отражающая латентную (бессимптомную) стадию и стадию развития болезни, а также действие химиотерапии, описывает взаимодействие двух различных классов ВИЧ (чувствительного к действию лекарства и сопротивляющегося действию лекарства (резистентного)) с лимфоцитами в периферийной крови. При этом внешняя лимфоидная система является дополнительным источником вируса. Эксперименты с моделью показали, что для предотвращения резистентности, медицинские препараты, используемые против вируса, должны быть достаточно сильными, а кроме того, их необходимо применять массировано, чтобы не выпускать популяцию вируса за определенное пороговое значение [3]. Величина порогового значения зависит от способности вируса мутировать, становясь неуязвимым для лекарственных препаратов. Когда популяция вируса выходит за пороговое значение, резистентный вид быстро замещает дикий вирус. Если же численность популяции вируса не превышает порогового значения, то резистентный вид не утверждается, в таком случае происходит ремиссия. Важное различие между резистентностью и ремиссией состоит в том, что при последней наблюдается уменьшение производства вируса во внешней лимфоидной системе. Также было показано, что если остановить лечение даже по прошествии длительных периодов ремиссии, популяция вируса резко увеличивается.

## 5. Описание модели без лечения

В случае, когда лечение отсутствует, в системе предполагается наличие неинфицированных CD4+Т-клеток, а также CD4+Т-клеток инфицированных вирусом, чувствительным к действию лекарственных препаратов. Уравнения модели записываются следующим образом:

$$\begin{aligned} \dot{T}(t) &= S(t) - \mu_T T(t) + \lambda_1(t)T(t)V_S(t) - k_S V_S(t)T(t) \\ \dot{T}_S(t) &= k_S V_S(t)T(t) - \mu_{T_S} T_S(t) - \lambda_2(t)T_S(t)V_S(t) \\ \dot{V}_S(t) &= \lambda_3 T_S(t)V_S(t) - k_V T(t)V_S(t) + G_S(t) \end{aligned} \quad (1)$$

В уравнении (1) функция  $S(t)$  представляет собой приток неинфицированных CD4+Т-клеток из тимуса, костного мозга и других источников. Выглядит эта функция следующим образом:

$$S(t) = S_1 - \frac{S_2 V_S(t)}{B_S + V_S(t)},$$

где  $B_s$  – коэффициент насыщения (различные коэффициенты насыщения введены в модель, чтобы подстраивать параметры роста под большие изменения в популяциях, имеющие место во время развития болезни и лечения; полный список всех констант приведен в табл. 1). Далее,  $\mu_T$  – скорость смерти неинфицированных CD4+T-клеток, продолжительность жизни которых составляет  $1/\mu_T$ . Член  $\lambda_1(t)T(t)V_s(t)$  представляет размножение CD4+T-клеток в плазме, вызванное иммунным ответом, и включает в себя как непосредственный, так и опосредованный эффекты стимуляции антигенов  $\lambda_1(t) = \lambda_1/(C + V_s(t))$ , где  $C$  – коэффициент насыщения). Этот член объясняет повышенный оборот CD4+T-клеток. Данный вид уравнения несколько идеализирует механизмы роста популяции CD4+T-клеток, так как он не учитывает присутствие особых по отношению к антигену CD4+T-клеток. И, наконец,  $k_S$  – это скорость, с которой вирус инфицирует CD4+T-клетки (по предположению модели, эта константа является сомножителем в произведении  $V_S(t)T(t)$ ). В отсутствие вируса популяция CD4+T-клеток выходит на постоянный уровень  $S_1/\mu_T$ .

Во втором уравнении член  $k_S V_S(t)T(t)$  обеспечивает прирост инфицированных CD4+T-клеток, по мере того как вирус поражает чистые T-клетки. Далее следует член потерь в результате естественной смерти этих клеток, не зависящей от вируса –  $\mu_{T_i} T_S(t)$ . Кроме того, инфицированные клетки умирают по причинам, связанным с присутствием вируса, что выражено последним членом второго уравнения –  $\lambda_2(t)T_S(t)V_S(t)$ , где  $\lambda_2(t) = \lambda_2/(C_i + V_s(t))$ , а  $C_i$  – коэффициент насыщения. Зависимость члена потерь  $\lambda_2(t)T_S(t)V_S(t)$  от  $V_S(t)$  допускает увеличение количества разрывов инфицированных клеток, когда иммунная система разрушается и все меньше этих клеток устраняется CD8+T-клетками.

В третьем уравнении популяция вируса увеличивается за счет члена  $\lambda_3(t)T_S(t)V_S(t)$ , где  $\lambda_3(t) = \lambda_3/(C_i + V_s(t))$ . Этот член связан с внутренним производством вируса в крови. Зависимость этого члена от  $T_S(t)$  допускает уменьшение производства вируса в плазме, когда популяция инфицированных CD4+T-клеток в плазме уменьшается.

Поскольку в основном вирус попадает в плазму из внешнего лимфатического источника, популяция вируса в плазме во время заключительной стадии болезни резко растет. Член потерь  $k_V(t)T(t)V_S(t)$  в третьем уравнении связан с очисткой вируса. Также в этом уравнении описано поступление вируса из внешней лимфоидной системы, оно представлено членом  $G_S(t) = G_S V_S(t)/(B + V_S(t))$ , где  $B$  – коэффициент насыщения. Этот член вносит основной вклад в популяцию вируса в крови.

Продолжительность жизни инфицированных CD4+Т-клеток и вируса могут быть получены из второго и третьего уравнений, если инфекция протекает асимптотически (то есть темпы роста популяций уравновешены темпами их убывания). Члены потерь во втором уравнении дают среднюю продолжительность жизни инфицированных CD4+Т-клеток, равную  $1/(\mu_{T_i} + \lambda_2 V_s(t)/(C_i + V_s(t)))$ , которая изменяется от  $1/\mu_{T_i}$  до  $1/(\mu_{T_i} + \lambda_2)$  с ростом  $V_s(t)$ . Член потерь в третьем уравнении дает среднюю продолжительность жизни вируса, равную  $1/k_V T(t)$ , которая растет, начиная с  $1/k_V T(0)$  с убыванием  $T(t)$ .

Модель построена на основе результатов последних клинических исследований иммунных систем, пораженных ВИЧ. После начального периода острой вирусемии, проходящего в течение первых нескольких недель после сероконверсии, количество CD4+Т-клеток постепенно падает с 600–800/мм<sup>3</sup> до 0 мм<sup>3</sup> за период времени, равный примерно 10 годам (нормальное количество CD4+Т-клеток изменяется в пределах 800–1000/мм<sup>3</sup>). Уменьшение количества CD4+Т-клеток происходит быстрее на ранней стадии инфекции. Инфицированные CD4+Т-клетки составляют до 4% от всего количества CD4+Т-клеток. Продолжительность жизни инфицированных CD4+Т-клеток примерно равна 4-м дням. После начальной вирусемии концентрация вируса в плазме с течением инфекции увеличивается от менее 50/мм<sup>3</sup> до 1000/мм<sup>3</sup> и более, причем в конце симптоматической стадии наблюдается резкий скачок. Продолжительность жизни вируса вне клетки составляет около 7,2 часов.

На рис. 2а и 2б показаны результаты моделирования, полученные с помощью (1), отражающие ход болезни в отсутствие лечения, за основу взяты концентрации CD4+Т-клеток и вируса (начальный период вирусемии не рассматривается). Кривые рис. 2 хорошо согласуются с типичным течением болезни.

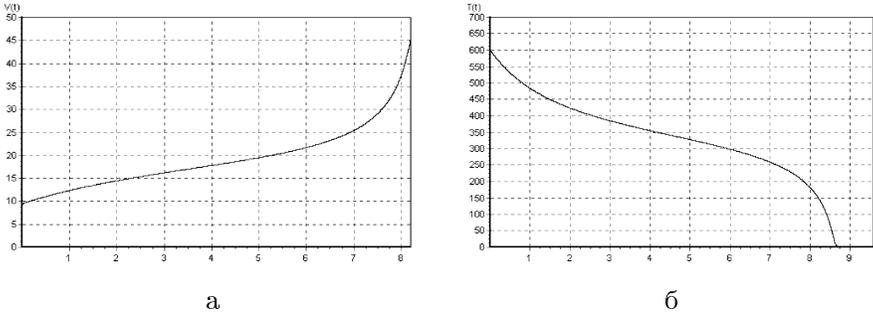


Рис. 2. Моделирование динамики ВИЧ при начальных условиях:  $T(0) = 600/\text{мм}^3$ ,  $V_S(0) = 10/\text{мм}^3$ . Кривые согласуются с экспериментальными данными. Установившиеся параметры вируса взяты из середины диапазона и соответствуют типичному 9-летнему течению болезни. Вклад внешней лимфоидной системы в концентрацию вируса в плазме составляет более 90%, что можно вычислить, пользуясь третьим уравнением. Кривые  $T(t)$  и  $V_S(t)$  примерно обратно пропорциональны, что видно из третьего уравнения (такая зависимость характерна для выбранных параметров).

## 6. Описание модели, включающей лечение

Система уравнений, учитывающая действие химиотерапии выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \dot{T}(t) &= S(t) - \mu_T T(t) + \lambda_1(t) T(t) V(t) - (\eta_1(t) k_S V_S(t) + k_r V_r(t)) T(t) \\ \dot{T}_S(t) &= \eta_1(t) k_S V_S(t) T(t) - \mu_{T_i} T_S(t) - \lambda_2(t) T_S(t) V(t) \\ \dot{T}_r(t) &= k_r V_r(t) T(t) - \mu_{T_i} T_r(t) - \lambda_2(t) T_r(t) V(t) \\ \dot{V}_S(t) &= (1 - q) \lambda_3 T_S(t) V(t) - k_V T(t) V_S(t) + \eta_2(t) G_S(t) \\ \dot{V}_r(t) &= \lambda_3 T_r(t) V(t) + q \lambda_3 T_S(t) V(t) - k_V T(t) V_r(t) + G_r(V(t)) \frac{V_r(t)}{B + V(t)} \end{aligned}$$

Здесь  $V(t) = V_S(t) + V_r(t)$  – общая популяция вируса в момент времени. То, что  $V(t)$  входит в коэффициенты темпов роста, приводит к конкуренции между чувствительной и резистентной группам вируса. Лечение подавляет процесс инфицирования CD4+Т-клеток, а также подавляет приток вируса из внешнего источника. Само ле-

чение моделируется убывающими функциями  $\eta_1(t) = \exp(-c_1 t)$  (которая подавляет процесс инфицирования CD4+Т-клеток) и  $\eta_2(t) = \max\{\exp(-c_2 t), c_3\}$  (которая уменьшает приток вируса из внешней лимфоидной системы). Параметры  $c_1$ ,  $c_2$  и  $c_3$  определяют скорость и силу действия лекарственных препаратов. Действие функции  $\eta_1(t)$  полностью подавляет процесс инфицирования CD4+Т-клеток в плазме, но это происходит не сразу после ее включения. Действие функции  $\eta_2(t)$  приводит к замедленному и неполному запрещению притока вируса из внешней лимфоидной системы. Лечение не действует на резистентную группу вируса и на CD4+Т-клетки, пораженные резистентным вирусом.

Предполагается, что до начала лечения, в системе не наблюдается присутствия резистентного вируса. После начала лечения присутствие резистентного вируса становится более заметным, и он представлен в системе как часть  $q$  чувствительной популяции. Модель не предполагает, что лекарственные препараты уменьшают мутацию. Величина  $q$  соответствует способности вируса к мутации ( $q$  больше при монотерапии и меньше при использовании нескольких препаратов). Также предполагается, что приток резистентного вируса из внешней лимфоидной системы определяется пороговой функцией  $G_r(V)$ , где  $G_r(V) = 0$ , если  $V$  меньше некоторого порогового значения  $V_0$ , и  $G_r(V) = G_S$  в противном случае. Это предположение значит, что резистентный вирус может утвердиться только при наличии в системе популяции вируса определенной величины, превышающей пороговое значение  $V_0$ .

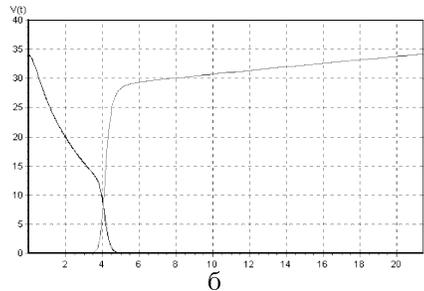
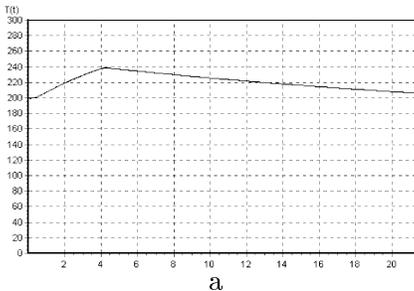


Рис. 3.

На рис. 3а и 3б показаны результаты моделирования схемы лечения несколькими препаратами. Лечение начинается, когда концентрация неинфицированных CD4+Т-клеток составляет  $200/\text{мм}^3$ , инфицированных –  $9,5/\text{мм}^3$ , а концентрация вируса –  $34/\text{мм}^3$  (эти величины получены из модели без лечения 7,9 лет спустя после начала болезни). На рис. 3б левая линия показывает чувствительный вирус, а правая – резистентный. Полное замещение дикого вируса мутантом происходит через пять недель после начала лечения. Параметры лечения –  $c_1 = 0,5$ ,  $c_2 = 0,025$ ,  $c_3 = 0,15$ , а параметр мутации  $q = 10^{-7}$ .

## 7. Оптимальные стратегии лечения

Теперь перейдем к непосредственному управлению моделью. Как уже указывалось выше, модель содержит пять фазовых переменных ( $T$ ,  $T_s$ ,  $T_r$ ,  $V_s$ ,  $V_r$ ) и две управляющие функции  $\eta_1(t)E$  и  $\eta_2(t)$ . Управляющие функции будут иметь вид  $\eta_1(t) = \exp(-u_1 c_1 t^*)$  и  $\eta_2(t) = \max\{\exp(-u_2 c_2 t^*), u_2 c_3\}$ , где  $u_i$  могут принимать значения 0 и 1, играя роль «выключателей» лечения. При каждом новом включении лечения отсчет времени  $t^*$  будет начинаться с нуля. Используемый математический аппарат теории оптимального управления подробно описан, например, в [5].

Из предыдущих рассуждений видно, что если популяция вируса превышает определенное пороговое значение (свое в каждом конкретном случае), то утверждается популяция резистентного вируса, что приводит к ухудшению развития болезни. Поэтому будет целесообразно искать стратегию лечения, которая приводит к наименьшему общему количеству вируса.

$$J = V_r(t_k) + V_s(t_k) \rightarrow \min$$

Приступим к решению поставленной задачи с помощью метода последовательных улучшений функционала. Сначала выберем некоторый набор управляющих параметров  $u_1$  и  $u_2$ , так что  $u_i = 1$  в любой момент времени. Поскольку метод последовательных улучшений функционала дает, вообще говоря, локальный минимум, существенно то, что в качестве начального приближения для  $u_i$  взята разумная

медицинская стратегия. При фиксированном управлении можно получить траекторию для  $\mathbf{x}$ , проинтегрировав уравнения модели. Далее, зная траекторию  $\mathbf{x}$ , мы можем проинтегрировать справа налево уравнения для сопряженных переменных  $\mathbf{p}$ . Таким образом, зная  $\mathbf{x}$  и  $\mathbf{p}$  в каждой точке и изменяя  $u_1$  и  $u_2$  на  $\Delta \mathbf{u}$ , с помощью формулы для малых приращений функционала можно улучшить значение  $J$ , изменив управление. На следующем шаге итерационного процесса в качестве приближенного значения управления выбирается управление, полученное в результате улучшения функционала на предыдущем шаге. (Подробное описание используемых методов см. в [5])

Применяя только что описанный метод к нашей задаче, получим:

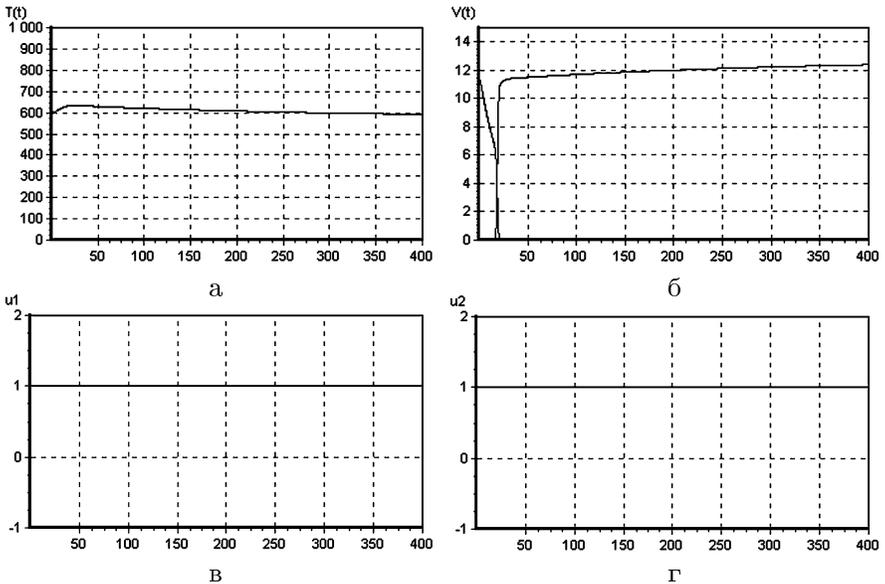


Рис. 4.

На рис. 4 а,б,в,г показаны результаты моделирования химиотерапии ВИЧ при начальных условиях:  $T(0) = 600/\text{мм}^3$ ,  $V_S(0) = 10/\text{мм}^3$ . Параметры лечения –  $c_1 = 0,5$ ,  $c_2 = 0,025$ ,  $c_3 = 0,15$ , а параметр мутации  $q = 10^{-7}$ . Порог резистентности в данном случае равен 3. В результате решения оптимизационной задачи управляющие параметры оказались равными 1 на всем промежутке.

В данном случае, несмотря на постоянное лечение, в пациенте устанавливается резистентная группа вируса, что как мы видели в предыдущей главе, приводит к летальному исходу. Это происходит из-за того, что слишком мал порог резистентности. При используемых параметрах модели и выбранных начальных условиях, минимальное значение порога, при котором лечение приводит к ремиссии – 6,53.

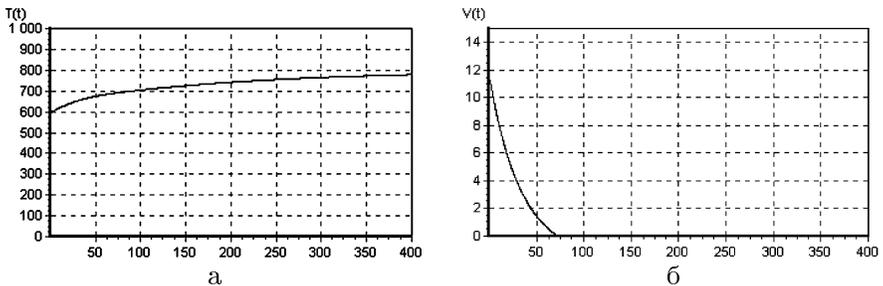


Рис. 5.

Решая ту же задачу при пороге резистентности равном 8, получим результат, приведенный на рис. 5а, 5б для моделирования химиотерапии ВИЧ при начальных условиях:  $T(0) = 600/\text{мм}^3$ ,  $V_S(0) = 10/\text{мм}^3$ . Параметры лечения –  $c_1 = 0,5$ ,  $c_2 = 0,025$ ,  $c_3 = 0,15$ , а параметр мутации  $q = 10^{-7}$ . Порог резистентности в данном случае равен 8. В результате решения оптимизационной задачи управляющие параметры оказались равными 1 на всем промежутке. В этом случае, в отличие от предыдущего наблюдается ремиссия, однако даже после того как популяция вируса значительно сократилась, система все равно требует лекарство.

## 8. Стратегии лечения, приводящие к ремиссии, с использованием минимального количества лекарственных препаратов

В предыдущем параграфе мы увидели, что система требует лечения как в случае с утверждением резистентного вируса, так и при

наступлении ремиссии. Поэтому неизбежно встает вопрос: насколько важно потребление лекарства системой в обоих случаях? Ведь у медицинских препаратов есть побочные эффекты, не включенные в модель, и, кроме того, они дорого стоят. Поэтому представляется целесообразным рассмотреть задачу из предыдущего параграфа, но с ограничением на общее потребление лекарства.

$$\int_{t_{\text{н}}}^{t_{\text{к}}} [u_1(t) + u_2(t)] dt = a$$

Не меняя параметры системы, и принимая за начальные условия  $T(0) = 600/\text{мм}^3$ ,  $V_S(0) = 10/\text{мм}^3$ , поставим следующее ограничение на управление:

$$\begin{aligned} \dot{T}(t) &= S(t) - \mu_T T(t) + \lambda_1(t) T(t) V(t) - (\eta_1(t) k_S V_S(t) + k_r V_r(t)) T(t) \\ \dot{T}_S(t) &= \eta_1(t) k_S V_S(t) T(t) - \mu_{T_i} T_S(t) - \lambda_2(t) T_S(t) V(t) \\ \dot{T}_r(t) &= k_r V_r(t) T(t) - \mu_{T_i} T_r(t) - \lambda_2(t) T_r(t) V(t) \\ \dot{V}_S(t) &= (1 - q) \lambda_3 T_S(t) V(t) - k_V T(t) V_S(t) + \eta_2(t) G_S(t) \\ \dot{V}_r(t) &= \lambda_3 T_r(t) V(t) + q \lambda_3 T_S(t) V(t) - k_V T(t) V_r(t) + G_r(V(t)) \frac{V_r(t)}{B + V(t)} \\ \dot{x}_6(t) &= u_1 + u_2 \end{aligned}$$

Избавляясь от интегрального ограничения на управление методом расширения фазового пространства, получим:

$$\begin{aligned} T(0) &= 600; V_s(0) = 10; T_s(0) = T_r(0) = V_r(0) = x_6(0) = 0 \\ J^* &= V_r(t_{\text{к}}) + V_s(t_{\text{к}}) - V_i + (x_6 - a)^2 \rightarrow \min \end{aligned}$$

Решая эту задачу на отрезке времени равном 1000 дней, при  $a = 1000$  и пороге резистентности равном 7, получаем результат, приведенный на рис. 6.

Теперь, постепенно уменьшая ограничение на управления  $a$  и решая ту же задачу оптимизации, найдем минимальное количество лекарства, обеспечивающее непооявление резистентной группы вируса, то есть при котором концентрация вируса в крови не превышает порогового значения (рис. 7).

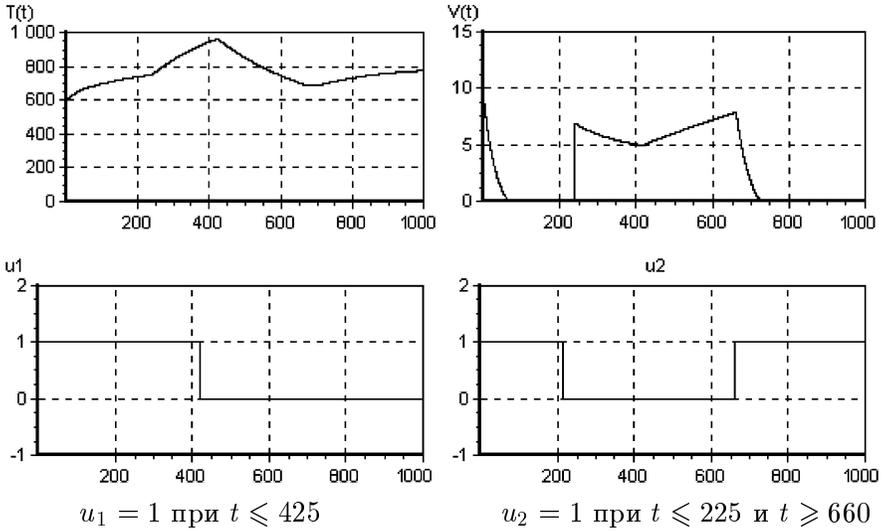


Рис. 6.

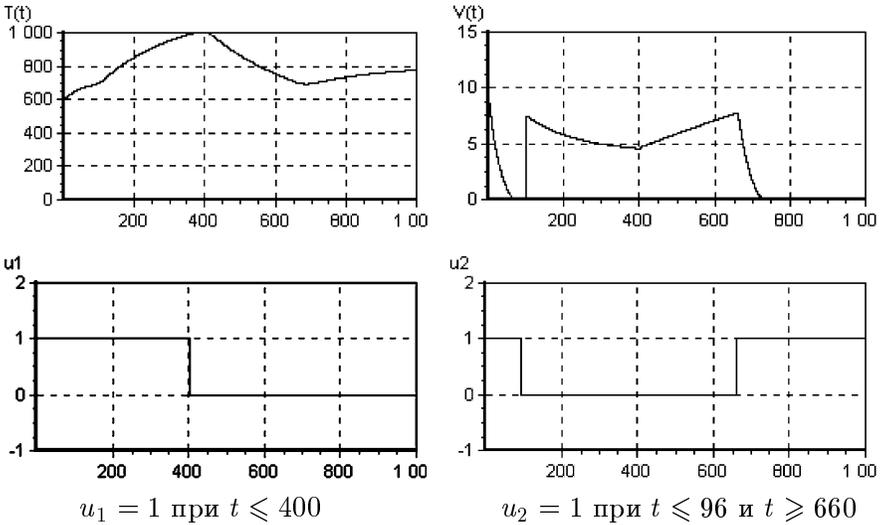


Рис. 7.

Таким образом, при пороге резистентности равном 7, минимальное количество лекарства равно 836 условных единиц. То есть два

медицинских препарата необходимы пациенту в течение 836 дней из тысячи. Эти 836 дней состоят из 400 дней приема первого препарата и 436 дней – второго.

**Зависимость количества употребляемого лекарства от порога**

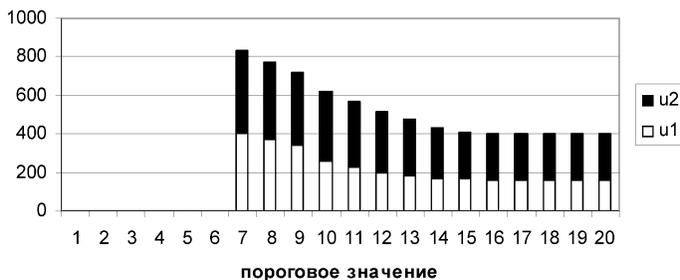


Рис. 8.

На рис. 8 приведена диаграмма, показывающая, как меняется общее количество употребляемых медицинских препаратов с ростом порогового значения.

## Заключение

В работе рассмотрена динамическая модель взаимодействия ВИЧ с иммунной системой человека, разработанная D. Kirschner. Расчеты показали, что модель хорошо согласуется с клиническими данными. В результате исследования, модель была усовершенствована, в ней были выделены управляющие функции, и была поставлена каноническая задача оптимального управления.

Решение задачи оптимального управления дает основание сделать относительно рассмотренной модели следующие выводы:

- Лечение больного, пораженного ВИЧ, индивидуально и зависит от параметров больного.
- Чтобы избежать резистентности, при лечении необходимо следовать схемам лечения, которые могут быть получены только в результате функционального анализа системы.

- В тех случаях, когда определенные параметры (порог резистентности) являются достаточно «хорошими», в пациенте удастся подавлять развитие ВИЧ в течение сколь угодно долгого времени. Таким образом, применение полученных схем лечения, сохраняет жизнь человеку.
- В результате решения оптимизационной задачи получена зависимость минимального общего количества употребляемых медицинских препаратов от роста порога резистентности. Этот результат представляется важным в свете того, что лекарство дает побочные эффекты, а также дорого стоит, поэтому его прием желательно уменьшить.

Модель, исследованная в данной работе, хотя и адекватно отражает некоторые эффекты, все же является достаточно простой. В связи с этим представляется необходимым продолжить исследования в данном направлении с тем, чтобы построить более точную модель, которая бы шире отражала весь спектр явлений, наблюдаемых в ходе взаимодействия иммунной системы с ВИЧ, что приведет к более полному пониманию проблемы лечения ВИЧ-инфицированного человека.

## Список литературы

- [1] Ахутин В.М., Нефедов В.П., Сахаров М.П. и др. Инженерная физиология и моделирование систем организма. Новосибирск: Наука, 1987.
- [2] Величенко В.В. Технический интеллект // Интеллектуальные системы. Т. 1. Вып. 1–4. МГУ, 1996. С. 5–18.
- [3] Webb G.F., Kirschner D.E. Resistance, Remission, and Qualitative Differences in HIV Chemotherapy // Emerging Infectious Diseases. Vol. 3. N 3. July – September 1997.
- [4] Webb G.F., Kirschner D.E. Using Mathematics to Understand HIV Immune Dynamics // Notices of American Mathematical Society. February 1996.
- [5] Величенко В.В. Численный метод решения задач оптимального управления // Журнал вычислительной математики и математической физики. 1966. 6. №4. С. 635–647.

## Приложение. Список констант и параметров

Обозн.	Описание	Значение
$\mu_T$	Умирание неинфицированных CD4+T-клеток	0.005/день
$\mu_{Ti}$	Умирание инфицированных CD4+T-клеток	0.25/день
$k_S$	Поражение CD4+T-клеток чувствительным вирусом	0.0005 мм <sup>3</sup> /день
$k_r$	Поражение CD4+T-клеток резистентным вирусом	0.0005 мм <sup>3</sup> /день
$k_V$	Потери вируса, вызванные иммунным откликом	0.0062 мм <sup>3</sup> /день
$\lambda_1$	Темп воспроизводства неинфицированных CD4+T-клеток	0.025/день
$\lambda_2$	Темп воспроизводства инфицированных CD4+T-клеток	0.25/день
$\lambda_3$	Темп воспроизводства вируса в крови	0.8/день
$G_S$	Параметр внешнего лимфоидного источника чувствительного вируса	41.2 мм <sup>3</sup> /день
$G_r$	Параметр внешнего лимфоидного источника резистентного вируса	Указ. в тексте
$V_0$	Порог	Указ. в тексте
$q$	Доля резистентного вируса, получаемая в результате воспроизведения нормального вируса	Указ. в тексте
$C$	К-т насыщения неинфицированных CD4+T-клеток	47.0/мм <sup>3</sup>
$C_i$	К-т насыщения инфицированных CD4+T-клеток	47.0/мм <sup>3</sup>
$B$	К-т насыщения внешнего источника вируса	2.0/мм <sup>3</sup>
$B_S$	К-т насыщения источника CD4+T-клеток	13.8/мм <sup>3</sup>
$S_1$	Приток CD4+T-клеток в отсутствие вируса	4.0 мм <sup>3</sup> день
$S_2$	Уменьшение притока CD4+T-клеток	2.8 мм <sup>3</sup> день
$c_1$	Параметр лечения, подавление темпа поражения CD4+T-клеток вирусом	Указ. в тексте
$c_2$	Параметр лечения, подавление темпа притока вируса из внешнего лимфоидного источника	Указ. в тексте
$c_3$	Параметр лечения, максимально возможное подавление темпа притока вируса из внешнего лимфоидного источника	Указ. в тексте