

УДК 61.001.57

А. С. Загоруйко, О. Е. Трофимов

(Новосибирск)

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛИ
ВИРУСНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ
МЕТОДАМИ НЕЛИНЕЙНОГО ПРОГРАММИРОВАНИЯ**

Приведены результаты моделирования управления параметрами математической модели вирусного заболевания с использованием разработанного ранее в ИАиЭ СО РАН пакета алгоритмов и программ нелинейного программирования. Предложено расширение модели, позволяющее учесть отрицательные эффекты, сопутствующие ее переводу в нужный режим.

В работе [1] для описания динамики вирусного заболевания предложена следующая система дифференциальных уравнений:

$$\frac{dV(t)}{dt} = (\beta - \gamma F(t))V(t); \quad (1)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(M(t), V(t))(\alpha + pF(t - \tau))V(t - \tau) - \mu_c(C(t) - C^*); \quad (2)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho C(t) - (\mu_f + \eta\gamma V(t))F(t); \quad (3)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m M(t). \quad (4)$$

В этой модели предполагается, что основными факторами вирусного заболевания являются: количество вирусов $V(t)$, число плазматических клеток $C(t)$, производящих антитела $F(t)$, и масса поврежденной ткани $M(t)$. Константы и функция ξ , входящие в уравнения, характеризуют конкретный организм.

В [2, 3] исследуются системы уравнений, являющиеся развитием и обобщением приведенной выше модели (1)–(4) и более детально описывающие механизмы взаимодействия вирусов с антителами. В [4] предложена вероятностная интерпретация модели (1)–(4).

Управление параметрами системы (1)–(4) можно рассматривать как процесс лечения. В настоящей работе приводятся результаты компьютерного моделирования процессов управления параметрами системы (1)–(4). Моделирование проводилось с использованием комплекса программ нелинейного программирования, разработанного ранее в ИАиЭ СО РАН [5–7].

В [8] при исследовании системы (1)–(4) выделены следующие типы режимов:

1. Нормальный. В этом режиме количество вирусов сначала может возрасти, но при увеличении времени наблюдения оно стремится к нулю (рис. 1).
2. Повышенный. С течением времени количество вирусов стремится к некоторой константе, отличной от нуля (рис. 2).

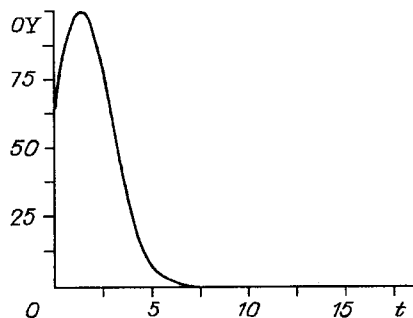


Рис. 1. Нормальный режим:
 V — количество вирусов

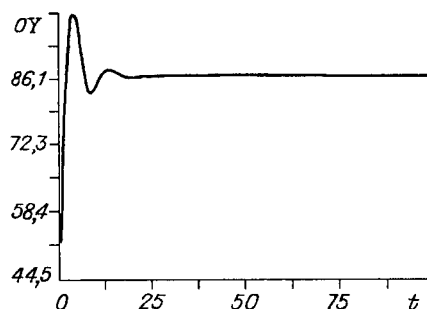


Рис. 2. Повышенный режим

3. Периодический. Количество вирусов есть периодическая функция времени. В чистом виде периодический режим нам получить не удалось, однако был зафиксирован затухающий колебательный режим (рис. 3).

Для получения различных типов режимов использовались результаты решения обратной задачи, т. е. нахождения таких коэффициентов системы (1) — (4), при которых достигается минимальное различие между вычисляемыми значениями переменных $V(t)$, $C(t)$, $F(t)$, $M(t)$ и заданными значениями $V_1(t)$, $C_1(t)$, $F_1(t)$, $M_1(t)$. Величины $V(t)$, $C(t)$, $F(t)$, $M(t)$ вычислялись прямым численным интегрированием. В качестве вектора параметров P были взяты коэффициенты системы (1) — (4), начиная с $\beta = P_1$ и кончая $\mu_m = P_{10}$, с размерностью, равной 10. Критерием оптимизации являлся минимаксный критерий, т. е. минимум максимального отклонения вычисляемых зависимостей $V(t)$, $C(t)$, $F(t)$, $M(t)$ от заданных $V_1(t)$, $C_1(t)$, $F_1(t)$, $M_1(t)$ в конкретные моменты времени.

Задав $V_1(t)$ соответственно режимам, приведенным в [8], и решив обратную задачу, мы получили типы режимов, указанные выше. Повышенный режим можно интерпретировать как затяжное течение заболевания, а нормальный — как легкую форму заболевания с выздоровлением. Как уже отмечалось выше, представленный в [8] периодический режим в чистом виде получить не удалось. Был получен колебательный затухающий режим, имитирующий хроническую форму болезни. Тем же путем при устремлении заданной кривой $V_1(t)$ вверх получены параметры системы, соответствующие повышенному монотонно возрастающему режиму (рис. 4), характеризующемуся непрерывным ростом вирусов со временем и ведущему к летальному исходу. Существование такого режима отмечено в [1].

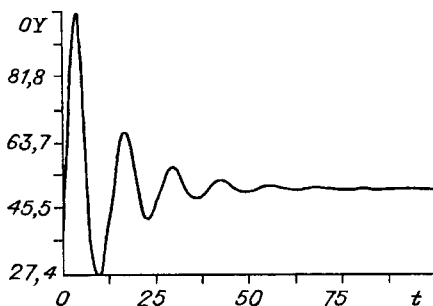


Рис. 3. Колебательный затухающий режим

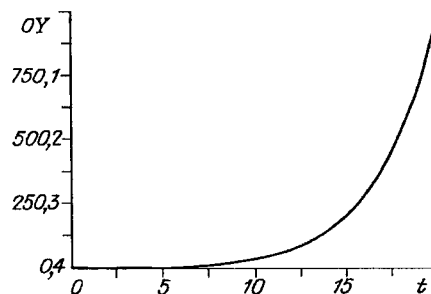
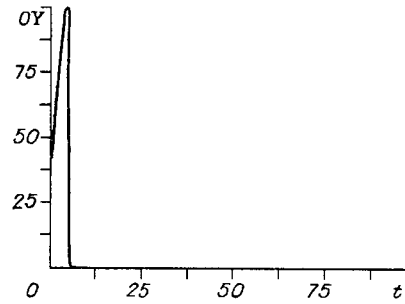


Рис. 4. Повышенный монотонно возрастающий режим

Рис. 5. Повышенный режим:
воздействие $P_6 >$ в 10 раз



Особый интерес представляют способы перехода из одного режима в другой. Рассмотрим некоторые из них.

Изменение состояния за счет управления параметрами модели. Краткий алгоритм: а) задается момент времени t_1 первого воздействия,

по достижении которого организуется диалоговый режим ЭВМ с оператором; б) в диалоговом режиме можно изменять величину любого из 10 параметров (вектор P) системы (1)–(4); в) задается момент времени t_2 следующего воздействия, и моделирование продолжается уже с измененными параметрами до времени t_2 и т. д. Если задать $t_i > T_{\max}$ (максимальное время моделирования), то предложения к диалоговому режиму больше не возникнет, если сам пользователь не пожелает этого.

На рис. 5 показан результат моделирования воздействия на параметр $P_6 = \rho$ (коэффициент воспроизводства антител в единицу времени) в момент $t = 5$, когда при повышенном режиме количество вирусов достигает приблизительно максимума, а параметр ρ увеличивается в 10 раз. Моделирование показало, что воздействие в 2 раза оказалось слишком мало для перевода повышенного режима в нормальный, а увеличение в 5 раз почти достаточно. Отметим, что чем больше воздействие, тем быстрее повышенный режим переходит в нормальный.

Изменение параметров позволяет переводить систему из одного режима в другой, однако такому переводу соответствует использование лечебных средств, которое может приводить к отрицательным сопутствующим эффектам. Целесообразно рассмотреть расширение модели, позволяющее учитывать подобные эффекты.

Управление состоянием объекта в расширенной модели. Введем новую переменную S и добавим к системе (1)–(4) новое дифференциальное уравнение следующего вида:

$$dS(t)/dt = qS(t - \tau_1) - \mu_s S(t - \tau_2), \quad (5)$$

где S — обобщенный количественный суммарный критерий неблагоприятного воздействия на органы или биосистемы (нервная, эндокринная, кровяная и др.) организма от введения лекарств или производства действий, повышающих его иммунную защиту; q — коэффициент, характеризующий степень неблагоприятного воздействия на организм в единицу времени; τ_1 — время задержки указанного неблагоприятного воздействия; μ_s — коэффициент, характеризующий восстановление пораженной биосистемы в единицу времени. Предполагается, что механизм восстановления начинает действовать с задержкой $\tau_2 > \tau_1$.

Функция $S(t)$ может быть связана с воздействием на любой параметр системы. Здесь мы в качестве примера рассмотрим воздействие на параметр γ .

Предположим, что действие лекарства таково, что в модели коэффициент γ , связанный с вероятностью нейтрализации вируса антителом, изменяется со временем пропорционально введенной переменной S и по достижении времени $t = \tau_3$ остается постоянным, т. е. $\gamma_s = (1 + C_{\text{эф}} S_{\tau_3})$, где $S_{\tau_3} = S(t)$, если $t \leq \tau_3$, и $S_{\tau_3} = S(\tau_3)$, если $t > \tau_3$; $C_{\text{эф}}$ — коэффициент эффективности действия лекарства.

Таким образом, заменяя в 1-м и 3-м уравнениях системы (1)—(4) коэффициент γ и дополняя эту систему уравнением (5), получим расширенную модель вирусного заболевания:

$$\frac{dV(t)}{dt} = (\beta - \gamma(1 + C_{\text{эф}}S_{\tau_3})F(t))V(t); \quad (1')$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \xi(M(t), V(t))(\alpha + pF(t - \tau))V(t - \tau) - \mu_c(C(t) - C^*); \quad (2')$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = \rho C(t) - (\mu_f + \eta\gamma(1 + C_{\text{эф}}S_{\tau_3})V(t))F(t); \quad (3')$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = \sigma V(t) - \mu_m M(t); \quad (4')$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = qS(t - \tau_1) - \mu_s S(t - \tau_2). \quad (5')$$

Заметим, что

$$S_{\tau_3} = \begin{cases} S(t), & \text{если } t \leq \tau_3, \\ S(\tau_3), & \text{если } t > \tau_3. \end{cases}$$

Если взять константу τ_3 , превышающую время наблюдения системы, то получим модель, в которой эффективность воздействия на коэффициент γ пропорциональна наносимому ущербу.

Система (1')—(5') позволяет моделировать воздействие на биосистему (введение лекарств или применение другого типа лечения), которое, с одной стороны, способствует лечению вирусного заболевания, повышая иммунную защиту организма, но, с другой стороны, может неблагоприятно влиять на него.

Рис. 6, 7 демонстрируют результаты моделирования воздействия при $\tau_1 = 5, \tau_2 = 8, \tau_3 = 8, C_{\text{эф}} = 6, q = 4,05, \mu_s = 4,1$. При этом повышенный режим переходит в нормальный, а критерий S неблагоприятного воздействия с течением времени стремится к нулю.

В рамках данной модели различным типам применяемого лечения соответствуют различные наборы коэффициентов $\{\tau_1, \tau_2, \tau_3, C_{\text{эф}}, q, \mu_s\}$, а пациент характеризуется набором коэффициентов основной системы. При выборе лечения для конкретного пациента может использоваться моделирование с за-

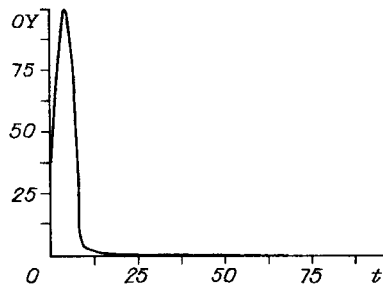


Рис. 6. Повышенный режим: воздействие на P_2

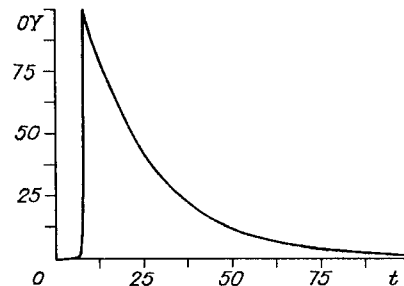


Рис. 7. Обобщенный критерий побочного влияния лекарств (S)

данными параметрами основной системы и допустимыми наборами дополнительных коэффициентов. Подобное моделирование позволяет учесть неблагоприятное воздействие различных типов лечения. Отметим также, что в общем случае тип лечения характеризуется не только набором $\{\tau_1, \tau_2, \tau_3, C_{эф}, q, \mu_s\}$, но и коэффициентами основной модели, на которые влияет лечение.

В заключение подчеркнем, что использование вычислительной технологии решения указанной обратной задачи дает возможность достоверной идентификации параметров исследованной модели вирусного заболевания, а также количественной оценки неблагоприятного воздействия различных типов лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Марчук Г. И. Простейшая математическая модель вирусного заболевания // Математические методы в клинической практике. Новосибирск: Наука, 1978.
2. Бочаров Г. А. Математическое моделирование вирусных и бактериальных инфекций: Автореф. дис. ... д-ра физ.-мат. наук. М.: ВЦ РАН, 1995.
3. Bocharov G. A., Romanuyka A. A. Numerical treatment of the parameter identification problem for delay-differential systems arising in immune response modelling // Appl. Numerical Math. 1994. 15. P. 307.
4. Trofimov O. E. About statistical interpretation of M-model of virus disease // Int. Conf. Advanced Mathematics Computations and Applications: Abstracts. Novosibirsk, 1995. P. 323.
5. Загоруйко А. С. Алгоритм решения систем дифференциальных уравнений с автоматическим выбором порядка и шага интегрирования // Автометрия. 1981. № 2.
6. Ефименко В. В., Загоруйко А. С. О программной реализации методов прямого интегрирования для задачи многомерной минимизации // Журн. вычисл. математики и мат. физики. 1980. 20, № 3.
7. Загоруйко А. С. Пакет программ для решения задач многомерной минимизации и систем нелинейных алгебро-трансцендентных уравнений // Автометрия. 1982. № 5.
8. Асадченков А. Л., Белых Л. Н. Исследование математической модели вирусного заболевания // Математические методы в клинической практике. Новосибирск: Наука, 1978.

Поступила в редакцию 23 февраля 1996 г.