

Российская академия наук
Институт вычислительной математики

Марчук Г.И.
Избранные труды

Том 4

**Математическое моделирование
в иммунологии и медицине**

Москва 2018

УДК 519.6
ББК 22.19
С56

Ответственный редактор: д.ф.-м.н. Г.А. Бочаров

Марчук Г.И. Избранные труды: в 5 т. / Российская академия наук, Институт вычислительной математики. – М.: РАН, 2018.

Т.4.: Математическое моделирование в иммунологии и медицине / [отв. ред. Г.А. Бочаров]. – 650с.

В четвертом томе собрания трудов Г.И. Марчука представлены работы, посвященные проблемам математического моделирования в иммунологии и медицине. Книга состоит из двух разделов. В первом разделе собраны воедино материалы опубликованных ранее монографий Г.И. Марчука по анализу закономерностей развития инфекционных процессов и иммунных реакций, разработке математических методов для количественной оценки тяжести течения заболеваний и построению математических моделей динамики вирусных и бактериальных инфекций. Во втором разделе книги представлены совместные работы с учениками, в которых получили дальнейшее развитие основополагающие подходы и принципы моделирования иммунных процессов при инфекционных заболеваниях, предложенные Г.И. Марчуком. Материалы исследований, включенные в настоящий том, связаны с разработкой широкого спектра вопросов по формированию методологии построения и применения математических методов и моделей в иммунологии и медицине.

Для исследователей в области прикладной математики, математического моделирования в биомедицине, биофизики, аспирантов и студентов старших курсов.

ISBN 978-5-906906-32-8

© Российская академия наук,
Институт вычислительной
математики, 2018
© Марчук Г.И., 2018

Оглавление

Предисловие редактора-составителя тома (Г. А. Бочаров)	8
Часть 1. Математические модели в иммунологии и медицине	20
Глава 1. Общие сведения, гипотезы и проблемы	20
1.1. Основные компоненты иммунного ответа	21
1.2. Субклиническая форма заболевания	25
1.3. Острая форма заболевания	26
1.4. Иммунная природа хронических заболеваний	28
1.5. Общая схема инфекционного заболевания	30
1.6. Иммунологические модели инфекционных заболеваний	32
1.7. Проблема биостимуляции иммунной системы	41
1.8. Иммунотерапия	46
1.9. Иммунофизиологические реакции организма	48
1.10. Иммунология и физиотерапия	51
1.11. Некоторые проблемы и гипотезы	55
Глава 2. Базовая модель инфекционного заболевания	62
2.1. Построение базовой модели заболевания	65
2.2. Качественный анализ базовой модели заболевания	70
2.3. Результаты моделирования	80
2.4. Влияние температурной реакции организма на динамику заболевания	90
2.5. Моделирование иммунного ответа организма на проникновение антигенов двух типов	96
2.6. К вопросу об уровне антител при хроническом заболевании	105
2.7. О хронизации процесса заболевания	107

2.8.	Простейшая модель гематомы	111
2.9.	Общие замечания	116
Глава 3. Математическое моделирование противовирусного и противобактериального иммунного ответа		118
3.1.	Иммунологическое описание модели противовирусного иммунного ответа	118
3.2.	Построение математической модели противовирусного иммунного ответа	121
3.3.	Моделирование защитных иммунофизиологических реакций организма	133
3.4.	Модель противобактериального иммунного ответа	142
3.5.	Математическая модель иммунного ответа при вирусно-бактериальной инфекции	146
Глава 4. Идентификация параметров моделей		154
4.1.	Идентификация параметров моделей путем последовательной локальной минимизации отклонений	157
4.2.	Статистическое оценивание параметров моделей заболеваний по экспериментальным данным	172
Глава 5. Численные алгоритмы реализации математических моделей		185
5.1.	Численный алгоритм решения задачи Коши для дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе методов Рунге – Кутты – Фельберга	187
5.2.	Численный алгоритм решения задачи Коши для дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе линейных многошаговых методов	193

Глава 6. Моделирование вирусного гепатита В	206
6.1. Идентификация параметров модели противовирусного иммунного ответа	208
6.2. Моделирование элементов иммунотерапии и процессов патогенеза при вирусном гепатите В	226
6.3. Моделирование действия интерлейкина-2 при вирусном гепатите В на основе математической модели противовирусного иммунного ответа с уточненным описанием процесса деления Т-лимфоцитов	240
Глава 7. Моделирование вирусных и бактериальных инфекций органов дыхания	253
7.1. Моделирование гриппа средней тяжести	254
7.2. Моделирование деструктивной пневмонии	269
7.3. Модель экспериментальной гриппозной инфекции	277
7.4. Применение модели для изучения механизмов влияния препаратов на динамику гриппозной инфекции	283
Глава 8. Процесс кроветворения и иммунная защита организма	290
8.1. Принципиальная модель динамики процесса кроветворения	292
8.2. Модель лимфоидной линии кроветворения	295
8.3. Модель эритроидной линии кроветворения	303
8.4. Модель макрофаго-гранулоцитарной линии кроветворения	329
8.5. Модель тромбоцитарной линии кроветворения	342
Глава 9. К проблеме математической обработки медицинской информации при лечении	347
9.1. Метод построения обобщенных клинических показателей оценки тяжести заболевания	348

9.2.	Метод построения обобщенных лабораторных показателей оценки тяжести заболевания	353
9.3.	Общие вопросы методологии	356
9.4.	Обобщенные показатели оценки тяжести патологического процесса для отдельных заболеваний	359
9.5.	Приложение базовой математической модели заболевания для анализа клинико-лабораторных данных	361
9.6.	Корреляционный анализ взаимосвязей характеристики иммунного ответа и выраженности патологического процесса	367
9.7.	Исследование динамики лабораторных показателей	371
9.8.	Использование математических методов в оценке тяжести и динамике функционального восстановления печени при вирусном гепатите у детей	379
9.9.	Применение математического метода анализа для оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза при острых пневмониях и хронических неспецифических заболеваниях легких	388
9.10.	Математический метод оценки тяжести течения инфаркта миокарда	404

Список литературы 417

Часть 2. Избранные статьи по математическому моделированию в иммунологии 447

1. Марчук Г. И., Погожее И. Б., Зуев С. М. Условия подобию процессов в системах взаимодействующих частиц // Доклады Академии наук. 1995. Т. 345, № 5. С. 605–606. 447
2. Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А. Математическое моделирование инфекционных заболеваний // Доклады Академии наук. 1996. Т. 346, № 3. С. 406–409. 452

-
3. Бочаров Г. А., Марчук Г. И. Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии // Журнал вычислительной математики и математической физики. 2000. Т. 40, № 12. С. 1905–1920. 462
4. Санникова Т. Е., Марчук Г. И., Романюха А. А., Яшин А. И. Старение системы иммунитета и динамика смертности. Анализ роли антигенной нагрузки // Успехи геронтологии. 2003. Вып. 12. С. 91–98. 491
5. Романюха А. А., Руднев С. Г., Санникова Т. Е., Марчук Г. И., Яшин А. И. От иммунологии к демографии: моделирование иммунной истории жизни // В кн.: Геронтология in Silico 2007. М. : Бином. Лаборатория знаний. С. 396–482. 510
6. Марчук Г. И., Романюха А. А. Математическое моделирование и гомеостатическая функция иммунной системы // Russ. J. Numer. Math. Modelling. 2010. V. 25, № 6. Pp. 563–580. 620
7. Бочаров Г. А., Данилов А. А., Василевский Ю. В., Марчук Г. И., Черешнев В. А., Людевиг Б. Моделирование защитного поля интерферона в лимфоидных органах с учетом их структурно-функциональной организации // Доклады Академии наук. 2011. Т. 439, № 3. С. 413–415. 645

Предисловие редактора-составителя Г. А. Бочаров

Развитие новых направлений прикладной математики в различных областях естествознания строится на фундаменте основополагающих понятий и постулатов, конструктивных принципов и методов исследований. Создание соответствующих оснований оказывается под силу лишь выдающимся математикам. Так, формирование концептуальных подходов к применению математики в биологии связано с именами В. Вольтерра, А. Н. Колмогорова, Н. Винера и др. В иммунологии, одной из бурно развивающихся дисциплин современной биомедицины, аналогичные основы применения методов математического моделирования были заложены Г. И. Марчуком. Прежде всего, им был успешно реализован процесс «координатизации» (понятие, введенное Г. Вейлем) объектов сложной природы, являющихся предметом изучения иммунологов и клиницистов, таких как тяжесть заболевания, уровень иммунитета, иммунореактивность и др., что было связано с выделением из большого числа признаков изучаемых систем набора «главных» параметров. Далее, были сформулированы проблемно ориентированные и содержательные математические модели иммунных процессов, инфекционных заболеваний и построены численные методы их реализации и исследования. И наконец, была разработана методология приложения результатов моделирования в клинической практике.

В 1980 г. Г. И. Марчуком была опубликована первая в мире научная монография в области математической иммунологии [1], через три года переведенная на английский язык и изданная в США (Optimization Software, INC, Publications Division, New York) [9]. Сочетание глубокого понимания механизмов функционирования иммунной системы и анализа тщательно собранных клинических данных позволило Г. И. Марчуку разработать семейство универсальных феноменологических математических моделей инфекционных заболеваний, которые позволили описать закономерности развития заболеваний различной природы, включая вирусный гепатит В, грипп, бактериальную пневмонию, смешанные инфекции. Математически эти модели сформулированы в виде систем дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, правые части которых отражают балансные соотношения для процессов «рождения – взаимодействия –

гибели» популяций возбудителей болезни и компонент иммунной системы, и впервые – обобщенной характеристики жизнедеятельности организма («координатизация» понятия тяжести болезни). Описания интенсивности процессов постулировались с использованием феноменологических (билинейных или мультилинейных) функциональных форм, параметризующих обратные связи (взаимодействия) в системе «патоген – организм». Предложенные уравнения не были получены из первичных вариационных принципов или физических законов сохранения. Они могут адаптивно меняться для различных целей и объектов моделирования, что предопределило в дальнейшем потенциал развития данных моделей. В отличие от других подходов к моделированию в иммунологии Г. И. Марчуком был найден оптимальный уровень идеализации для математического описания нелинейной сложной системы, какой является организм человека при инфекционном заболевании, в рамках которого оказалось возможным проводить калибровку и исследование моделей для реальных инфекций, а также строить логические выводы имеющие содержательную ценность для иммунологии. Тесное взаимодействие с ведущими иммунологами, прежде всего с Р. В. Петровым, который является соавтором математической модели противовирусного иммунного ответа и иммунофизиологических реакций защиты [2, 3], и рядом ведущих клиницистов позволило сосредоточить исследовательские ресурсы на актуальных проблемах иммунологии и клиники, а также заложить в основу математических моделей самые последние на момент их создания открытия иммунологии (какими были в начале 80-х годов принцип «двойного распознавания», взаимосвязь иммунных и физиологических процессов и др.).

Следует отметить, что Г. И. Марчук, задолго до появления современной системно-биологической парадигмы исследования иммунных процессов на основе многомасштабных моделей, убеждал в необходимости применения многопараметрических моделей иммунного ответа: «Спрашивается, имеет ли смысл рассматривать столь сложные модели при нынешнем состоянии медицины, когда эти параметры для индивидуального больного пока еще определить невозможно? Мы считаем, что смысл, и большой, имеется по двум причинам. Во-первых, подобные модели позволяют все более глубоко проникать в динамику сложнейших процессов защитных реакций организма от антигенов и выявить общие закономерности в динамике заболевания. С другой стороны, сложные модели ставят проблемы идентификации их пара-

метров и, таким образом, стимулируют как математиков, так и медиков к поиску оптимальных систем оценок параметров моделей для индивидуального больного. Ведь будущее медицины – лечение индивидуального больного на основе слежения за его индивидуальными иммунологическими, эндокринологическими, сосудистыми особенностями с учетом непрерывно приобретаемых с возрастом хронических локусов различной этиологии. Именно такая перспектива всегда двигала автора и его коллег к тщательному и все более усложняющемуся математическому моделированию». Данные принципы становятся еще более значимыми в современную эпоху системной медицины и биологии, которые основаны на развитии и применении высокопроизводительных технологий измерений активности иммунофизиологических систем на различных уровнях регуляции (генно-молекулярном, клеточном, тканевом, органном и всего организма). Генерируемые массивы метаданных о разномасштабных процессах делают задачу глубокого извлечения информации и знаний об иммунной системе в норме и при патологии на основе математических моделей как никогда ранее актуальной и сложной.

Исследования Г. И. Марчука по применению математических методов и моделей для анализа инфекционных заболеваний базировались на глубоком понимании природы иммунных процессов, которое формировалось в результате многолетнего сотрудничества с ведущими иммунологами и клиницистами, в числе которых были Р. В. Петров, Ю. М. Лопухин, Н. И. Нисевич, И. И. Зубикова, Э. П. Бербенцова [4–8]. Интерес со стороны иммунологов и клиницистов к такому взаимодействию был непосредственно обусловлен тем, что Г. И. Марчук предложил эффективную методологию «измерения» тяжести заболевания, разработав статистически обоснованный метод расчета тяжести заболевания по набору значимых клинических и лабораторных симптомов. Данный подход с большим успехом был применен для анализа тяжести течения вирусного гепатита у детей. Соответствующая методология была опубликована в виде сборника трудов под редакцией Г. И. Марчука и Н. И. Нисевич в 1978 г. [7], а уже через два года переведена и издана под названием “Mathematical Methods in Clinical Practice” в Оксфорде в Pergamon Press Ltd. [11]. В 1982 г. Г. И. Марчуком была проведена международная конференция «Математическое моделирование в иммунологии и медицине» (г. Москва), в которой приняли участие зарубежные ученые, внесшие значительный вклад в формиро-

вание данного направления: G. I. Bell (Los Alamos National Laboratory, USA), R. R. Mohler (Oregon State University, USA), A. Gandolfi (Istituto di Analisi dei Sistemi ed Informatica del CNR, Italy), T. Hraba (Institute of Molecular Genetics, Czechoslovak Academy of Sciences, Czechoslovakia) и др. Как признание значимости нового направления прикладной математики можно отметить появление в 2012 г. в лекционной серии книг знаменитого Курантовского института математических наук (Нью Йорк, США) монографии J. Percus “Mathematical methods in immunology”.

Г. И. Марчук высоко ценил и выражал неизменную признательность за помощь в подготовке клинического материала, разработке и практической реализации математических методов в клинической практике сотрудникам кафедры детских инфекционных болезней 2-го МОЛГМИ Г. В. Чаплыгиной, Т. В. Чередниченко, Л. Н. Гусевой, А. А. Новокшенову, А. Г. Боковой, В. Ф. Учайкину, Т. Н. Сырьевой, а также 4-го ГУ МЗ РСФСР В. М. Живодерову, Л. Г. Тамбовцевой, Н. С. Кранкиной, В. А. Семенову, В. В. Костоглодову, Г. Ф. Муравьевой, Н. М. Францевой, Н. В. Кустовой, Н. М. Лазаревой, В. К. Корниенко, А. С. Рымановой, И. Р. Березиной, Т. П. Васильевой [4, 5, 8]. Многие вопросы обсуждались с широким кругом ведущих специалистов в области иммунологии и медицины, включая М. И. Перельмана, В. А. Черешнева, Е. С. Кетиладзе, И. В. Походзей, Н. В. Путова, Л. Д. Сидорову, И. Б. Солдатову, Д. И. Тарасова, Г. Б. Федосеева.

Г. И. Марчуком была сформирована научная школа, в которую вошли его старшие коллеги И. Б. Погожев, Э. П. Бербенцова, а также ученики, пришедшие в Вычислительный центр СО АН СССР (г. Новосибирск): А. Л. Асаченков, Л. Н. Белых, С. М. Зуев, А. А. Романюха, Н. В. Перцев, а позже – в Отдел вычислительной математики АН СССР (г. Москва) – Г. А. Бочаров, В. Е. Дружченко и Ю. М. Скалько. В настоящее время исследования в области иммунологии и медицины продолжают учениками научной школы Гурия Ивановича в Институте вычислительной математики им. Г. И. Марчука РАН – К. К. Авиловым, А. С. Каркачем, С. Г. Рудневым, Т. Е. Санниковой, Д. С. Гребенниковым, В. В. Желтковой, Р. С. Савиновым, Р. М. Третьяковой, и в Институте математики им. С. Л. Соболева СО РАН – Н. В. Перцевым, И. А. Гайновой.

В целом Г. И. Марчуком опубликовано более 85 научных трудов (монографий и статей), посвященных применению математических

моделей и методов в задачах иммунологии и медицины. Настоящий том содержит большую часть материала монографий Г. И. Марчука, посвященных математическому моделированию в иммунологии и медицине, а также применению математических методов для построения количественных критериев объективной оценки тяжести патологических процессов при инфекционных заболеваниях.

Первая часть книги является обобщением материалов монографий Г. И. Марчука, опубликованных в период 1980–1997 гг. [1–3, 9, 10]. Это, прежде всего, методология построения на основе балансных принципов моделей иммунного ответа при инфекционных заболеваниях и логическая феноменология инфекционных заболеваний (главы 1–3). Начиная с первых математических моделей иммунного ответа при инфекционных заболеваниях, Г. И. Марчук учитывал в качестве важнейшего компонента инфекционного процесса тяжесть болезни, описываемую отдельной переменной пространства состояний. Это позволяло естественным образом учесть негативное воздействие инфекционного процесса на функционирование иммунной системы в виде дополнительной отрицательной обратной связи, на основе «естественной» переменной, которая является наблюдаемой (клинические или лабораторные индексы тяжести, см. главу 9), в отличие от ряда других переменных пространства состояний моделей. По существу, это был ключевой элемент подхода к построению замкнутых феноменологических моделей взаимоотношения иммунных и инфекционных процессов, который кардинально отличает исследования школы Г. И. Марчука по моделированию инфекционных заболеваний от получивших широкое распространение моделей на основе упрощенных схем взаимодействия иммунной системы с патогеном в рамках парадигмы «хищник (иммунная система) – жертва (вирус)». Прошло несколько десятилетий, прежде чем клинические характеристики тяжести болезни стали рассматриваться в качестве необходимых переменных в моделях инфекционных заболеваний другими исследователями.

Новые семейства моделей на основе дифференциальных уравнений с запаздыванием требовали разработки эффективных численных методов их решения и калибровки по реальным данным. Различные подходы к идентификации моделей по данным наблюдений изложены в главе 4. Их особенности можно выразить следующими ключевыми словами: последовательное приближение, метод малых возмущений.

Важнейшей компонентой исследований школы Г. И. Марчука яв-

лялась программная реализация математических моделей, построенных на основе систем дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (ДУЗА). Были построены адаптивные численные методы решения задачи Коши для нежестких и жестких систем ДУЗА, опубликованные в 1996 г. в журнале *Numerische Mathematik* (1996 г.). Данные результаты составляют 5-ю главу книги.

Применение моделей на основе ДУЗА для содержательного анализа вирусного гепатита и гриппа рассматривается в главах 6 и 7 соответственно. Соответствующие результаты были опубликованы в журнале *Journal of Theoretical Biology* (1991–1994 гг.). Следует особенно отметить, что впервые было разработано семейство моделей системы кроветворения, подробно описанных в 8-й главе. Эти модели рассматривали лимфоидную, эритроидную, макрофаго-гранулоцитарную и тромбоцитарную линии кроветворения и создали теоретический базис для математического описания гомеостаза иммунофизиологических процессов в организме.

Исследования Гурия Ивановича всегда выходили за рамки чисто академического интереса, будучи нацеленными в конечном итоге на приложения в клинике на основе индивидуально ориентированного подхода к оцениванию тяжести и прогнозированию исхода заболеваний, выбора адекватной терапии с учетом иммунного статуса пациента и наличия присоединенных заболеваний. Соответствующая методология изложена в последней 9-й главе первой части книги, а ее практическую реализацию можно найти в коллективных монографиях [4, 5, 8]. В ее основе лежат следующие принципы: выделение однородных групп больных, выделение основного базиса системы оценочных лабораторных и клинических показателей и построение обобщенных индексов тяжести заболевания.

Подходы и принципы моделирования иммунных процессов при инфекционных заболеваниях, предложенные Г. И. Марчуком, получили дальнейшее развитие в его совместных работах с учениками, наиболее оригинальные из которых включены во вторую часть настоящего тома. Первая статья [12] этой части посвящена анализу универсальных параметризаций моделей иммунного ответа для учета индивидуальных особенностей организма. Во второй статье [13] изложен концептуальный подход к калибровке моделей противовирусного иммунного ответа по данным динамики показателей инфекции и иммунного ответа на примере вирусного гепатита В и гриппа А. Далее, в [14] изложены

вычислительные аспекты решения прямых и обратных задач математической иммунологии, а также анализа чувствительности функционалов от решений моделей на основе ДУЗА с помощью сопряженных уравнений. Применение методов теории сопряженных уравнений Гурий Иванович рассматривал как важнейший элемент для будущей реализации задач оптимального управления. Следует добавить, что методология моделирования иммунного ответа при инфекционных заболеваниях, заложенная Г. И. Марчуком, успешно применялась для исследования разнообразных вирусных инфекций в совместных исследованиях с известными иммунологами, в их числе W. E. Paul (National Institute of Allergy and Infectious Diseases, USA), Нобелевский лауреат E. M. Zinkernagel (Institute of Experimental Immunology, Switzerland), в работах [19–22]. Эти исследования экспериментально подтвердили ряд полученных ранее с помощью моделей представлений о механизмах развития вирусных инфекций, например, роль медленной репликации вирусов в хронизации инфекционного процесса, влияние поражения органа-мишени на исход инфекции.

Следует отметить, что важный этап развития методологии моделирования был связан с применением информационно-теоретических критериев идентификации и ранжирования моделей (критерии Акаике, «длины описания» Риссанена). В их основе лежит предложенное А. Н. Колмогоровым понятие «сложности» как длины программы, реализующей описание некоторого объекта. Наилучшей является та, которая имеет минимальную «длину». Актуальность данных критериев в задачах иммунологии связана с неединственностью отображения биологических схем процессов на структуру правых частей уравнений моделей, описывающих регуляторные связи в системе. В работах [21–23] продемонстрирована эффективность данных критериев для оптимального выбора структур моделей.

Исследованию роли антигенной нагрузки на функционирование системы иммунитета, включая возрастные изменения, посвящена четвертая статья второй части тома [15]. Дальнейшее развитие этих исследований было связано с учетом ресурсов, необходимых для реализации иммунных реакций при инфекционных заболеваниях, и рассмотрением в моделях энергетической цены антигенной нагрузки. Систематическое изложение соответствующего подхода представлено в пятой статье части 2 [16]. Исследованию принципов адаптации иммунной системы к внешним условиям и регуляции гомеостатической функции им-

мунной системы посвящена шестая статья второй части тома [17]. Результаты данного направления исследований можно найти в монографии А. А. Романюхи «Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний», (изд-во Бином, 2012 г.).

Семейство математических моделей, сформулированное в первой части тома, относится к классу одно- или многокамерных (компарментных) моделей. Вместе с тем иммунная система является пространственно-распределенной. Переход к рассмотрению трехмерной геометрии и пространственного моделирования иммунной системы ознаменовала работа [18], завершающая данный том. Развитие подхода, связанного с учетом анатомической структуры и транспортных процессов в иммунной системе, изложено в публикациях [24–25]. Наконец, для приложений в области проточной цитофлуориметрии был сформулирован новый класс моделей в виде систем дифференциальных уравнений в частных производных гиперболического типа первого порядка, описывающих процессы клеточного деления (включая учет асимметрии деления), и разработан подход к решению соответствующих коэффициентных обратных задач [26].

В завершение данного предисловия представляется важным привести восприятие исследований Г. И. Марчука в области математической иммунологии его современниками, выдающимися учеными в области биофизики, иммунологии и медицины. В предисловии к монографии Г. И. Марчука «Математические модели в иммунологии» [1] Р. В. Петров отметил: «Значение книги, по существу, состоит в том, что она дает высокоэффективный инструмент для анализа многокомпонентного процесса реагирования организма на антиген и ряд перспективных практических рекомендаций по диагностике, прогнозированию и лечению тех инфекционных и неинфекционных процессов, при которых реакции иммунной системы являются определяющими». Известный биофизик, чл.-корр. АН СССР М. В. Волькенштейн, автор одной из первых моделей иммунной реакции, в своей рецензии на эту же книгу отметил, что «... задачи, поставленные и решаемые Г. И. Марчуком и его сотрудниками, состоят в построении и анализе математических моделей инфекционного заболевания с учетом всей совокупности факторов, определяющих течение болезни. Конечная цель – конкретная помощь медицине, доведение анализа моделей до биологических следствий и практических рекомендаций. <...> Работы проводятся в тесном содружестве с клини-

цистами и иммунологами, и методология, развитая Г. И. Марчуком, – результат не только математических, но и клинических изысканий» (Формула болезни, Наука в СССР, 1981, № 5, с. 120–121). В предисловии к коллективной монографии Н. И. Нисевич, Г. И. Марчука, Н. И. Зубиковой, И. Б. Погожева «Математическое моделирование вирусного гепатита» [8] академик Ю. М. Лопухин отметил следующее: «Читая эту замечательную книгу, не перестаешь удивляться гибкости математической стороны творческого коллектива, умению бережно, с высшей степенью уважения учитывать все нюансы сложных, не всегда четко выраженных рассуждений клиницистов, придать подчас расплывчатым оценочным врачебным критериям форму законченных дефиниций, определить, а затем и тщательно выверить на практике их реальную цифровую относительную и абсолютную значимость. Именно это редкое взаимопонимание математиков и медиков определило высокий научный уровень монографии, выход в свет которой знаменует рождение чрезвычайно продуктивного и ценного раздела прикладной математики, открывающего принципиально новые пути развития современной медицины». Почти десять лет спустя, в предисловии к другой, не менее значимой монографии Г. И. Марчука и Э. П. Бербенцовой «Острые пневмонии. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение» [4] Ю. М. Лопухин отметил: «Заслуга математиков заключается в том, что их “вторжение” в медицину принесло, по крайней мере, три замечательных следствия, направленных на экономию сил и средств в медицине и способствующих индивидуальному подходу к лечению больного. Первым следствием является возможность с помощью математического анализа отобрать из часто неоправданно огромного количества различных лабораторных и инструментальных показателей только те немногие, которые отличаются реальной информативностью, – это позволяет сократить на 80–90% бесполезные, ненужные, а иногда и мучительные для больного исследования. Второй крупной заслугой является введение во врачебную практику лабораторных и клинических индексов тяжести. С их помощью любой врач независимо от его квалификации, опыта работы и других данных может объективно оценить состояние пациента, наметить верный путь индивидуального лечения, вовремя обнаружить осложнения и добиться в конечном итоге полного излечения больного. И, наконец, третьим крупным достижением является разработка иммунологических математических моделей различных заболеваний

человека, которые по простейшим показателям (иммуноглобулинам, количеству *T*- и *B*-клеток) позволяют объективно оценивать сдвиги иммунологического реагирования больного и определять пути лечения таких сложнейших состояний, как хронические инфекционные заболевания, острая вирусная инфекция, сочетанная вирусная и бактериальная инфекция».

Издание трудов Г. И. Марчука, заложившего фундаментальные основы для построения математической теории иммунных процессов и инфекционных заболеваний, несомненно, будет интересно широкому кругу ученых и клиницистов, работающих над сложными междисциплинарными задачами современной биомедицины. Передача его живого творческого наследия молодому поколению исследователей живых систем, использующих методы математического моделирования, является главной задачей данного тома.

Литература

- [1] *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. – М. : Наука, 1980. – 264 с.
- [2] *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. Изд. 2-е, перераб. и доп. – М. : Наука, 1985. – 240 с.
- [3] *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. Изд. 3-е, перераб. и доп. – М. : Наука, 1991. – 304 с.
- [4] *Марчук Г. И., Бербенцова Э. П.* Острые пневмонии. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. – М. : Наука, 1989. – 304 с.
- [5] *Марчук Г. И., Бербенцова Э. П.* Хронический бронхит. Иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. – М. : Успехи физических наук, 1995.
- [6] Актуальные проблемы молекулярной, клеточной и клинической иммунологии / Ред. *Г. И. Марчук, Г. В. Петров* // Итоги науки и техники. Серия Иммунология, т. 13. – М. : Изд-во ВИНТИ, 1984. – 243 с.
- [7] Математические методы в клинической практике / Ред. *Г. И. Марчук, Н. И. Нисевич.* – Новосибирск : Наука, 1978.

- [8] *Нусевич Н. И., Марчук Г. И., Зубитва Н. И., Погожее И. В.* Математическое моделирование вирусного гепатита. – М. : Наука, 1981. – 352 с.
- [9] *Marchuk G. I.* Mathematical models in immunology. – N.-Y.: Optimization Software, inc., 1983, 351 p.
- [10] *Marchuk G. I.* Mathematical Modelling of Immune Responses in Infectious Diseases. – Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997. – 347 p.
- [11] *Marchuk G. I., Nisevich N. I.* (Editors) Mathematical Methods in Clinical Practice. – Oxford : Pergamon Press Ltd., 1980.
- [12] *Марчук Г. И., Погожее И. Б., Зуев С. М.* Условия подобия процессов в системах взаимодействующих частиц // Докл. РАН. – 1995. – Т. 345, № 5. – С. 605–606.
- [13] *Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А.* Математическое моделирование инфекционных заболеваний // Докл. РАН. – 1996. – Т. 346, № 3. – С. 406–409.
- [14] *Бочаров Г. А., Марчук Г. И.* Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии // Журнал вычислительной математики и математической физики. – 2000. – Т. 40(12). – С. 1905–1920.
- [15] *Санникова Т. Е., Марчук Г. И., Романюха А. А., Яшин А. И.* Старение системы иммунитета и динамика смертности. Анализ роли антигенной нагрузки // Успехи геронтологии. – 2003. – Вып. 12. – С. 91–98.
- [16] *Романюха А. А., Руднев С. Г., Санникова Т. Е., Марчук Г. И., Яшин А. И.* От иммунологии к демографии. Моделирование иммунной истории жизни. Геронтология in Silico: становление новой дисциплины. Математические модели, анализ данных и вычислительные эксперименты. – М. : Бином, 2007. – С. 396–482.
- [17] *Marchuk G. I., Romanyukha A. A.* Mathematical modelling and homeostatic function of the immune system // Russ. J. Numer. Math. Modelling. – 2010. – V. 25, № 6. – Pp. 563–580.
- [18] *Бочаров Г. А., Данилов А. А., Василев-ский Ю. В., Марчук Г. И., Черешнев В. А., Людевиц Б.* Моделирование защитного поля интерферона в лимфоидных органах с учетом их структурно-функциональной организации // Доклады РАН. – 2011. – Т. 439, № 3. – С. 413–415.
- [19] *Ehl S., Klenerman P., Zinkernagel R. M., Bocharov G.* The impact of Variation in the Number of CD8 T-Cell Precursors on the Outcome of Virus Infection // Cellular Immunology. – 1998. – V. 189. – Pp. 67–73.

[20] *Bocharov G., Ludewig B., Bertoletti A., Klenerman P., Junt T., Krebs P., Luzyanina T., Fraser C., Anderson R. M.* Underwhelming the Immune Response: Effect of Slow Virus Growth on CD8+-T-Lymphocyte Responses // *J. Virology*. – 2004. – V. 78. – Pp. 2247–2254.

[21] *Bocharov G., Züst R., Cervantes-Barragan L., Luzyanina T., Chiglintsev E., Chereshnev V., Thiel V., Ludewig B.* A Systems Immunology Approach to Plasmacytoid Dendritic Cell Function in Cytopathic Virus Infections // *PLoS Pathogens* J. 2010. 22;6(7):el001017.

[22] *Bocharov G., Quiel J., Luzyanina T., Alon H., Chiglintsev E., Chereshnev V., Meier-Schellersheim M., Paul W., Grossman Z.* Feedback regulation of proliferation versus differentiation explains the dependence of antigen-stimulated CD4 T-cell expansion on precursor number // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. 108(8):3318-23.

[23] *Andrew S., Baker Gh. T. H., Bocharov G.* Rival Approaches to Mathematical Modelling in Immunology // *J. Comput. Appl. Math.* – 2007. – V. 205. – Pp. 669–686.

[24] *Bocharov G., Danilov A., Vassilevski Yu., Marchuk G. I., Chereshnev V. A., Ludewig B.* Reaction-Diffusion Modelling of Interferon Distribution in Secondary Lymphoid Organs. // *Math. Model. Nat. Phenom.* – 2011. – V. 6(7). – Pp. 13–26.

[25] *Ludewig B., Stein J. V., Sharpe J., Cervantes-Barragan L., Thiel V., Bocharov G.* A global “imaging” view on systems approaches in immunology // *European J. Immunology*. – 2012. – V. 42. – Pp. 3116–3125.

[26] *Luzyanina T., Cupovic J., Ludewig B., Bocharov G.* Mathematical models for CFSE labelled lymphocyte dynamics: asymmetry and time-lag in division // *Journal of Mathematical Biology*. – 2014. – V.69. – Pp. 1547–1583.

Часть I

Математические модели в иммунологии

Глава 1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ, ГИПОТЕЗЫ И ПРОБЛЕМЫ

В настоящей главе будут рассмотрены общие положения иммунологии, бурное развитие которой вдохнуло новые идеи в биологию и медицину последних лет. Открытие клеточного и гуморального иммунитета привело к формированию новых взглядов и концепций на жизнедеятельность организма в целом и его защитные средства против чуждых клеточных новообразований, а также против бактерий и вирусов, способных поразить те или иные органы человека. Важным открытием последних двух десятилетий явилось установление того факта, что иммунная реакция организма на антигены почти не зависит от их специфичности по отношению к патологическим процессам, инициируемым ими в организме. Это значит, иммунный ответ связан с универсальным характером защиты организма против бактериальных и вирусных атак, так же как и против отравлений продуктами вирусно-бактериальной деятельности или интоксикаций чужеродными агентами биологической природы. Поэтому познание механизма иммунного ответа дает ключ к пониманию процесса заболевания и к методам его эффективного лечения.

Развитие иммунологии в настоящее время происходит так быстро, что общие и частные концепции, составляющие основу этой науки, меняются буквально на наших глазах, вовлекая в арсенал представлений об иммунных процессах все новые факты и гипотезы, уточняющие или в корне изменяющие отдельные элементы теории. При всем этом нельзя не отметить, что наиболее общие закономерности иммунологического плана уже хорошо изучены в результате исследований Бернета (Burnet [17]), Носсела (Nossal [113]), Фельдмана (Feldmann [209]), Гуда (Good [222]), Бенацерафа (Benacerraf [182]), Петрова [116], Лопухина [82] и др. и составляет солидную базу для построения моделей, имитирующих основные черты иммунного процесса.

Наше описание системы иммунного ответа мы начинаем с простейшей схемы, которая носит скорее принципиальный характер, поскольку она абстрагируется от многих иногда весьма важных деталей.

В следующих главах представлены более полные схемы формирования и развития иммунного ответа, которые дополняют наши простейшие рассмотрения более глубоким анализом.

1.1. Основные компоненты иммунного ответа

Будем считать, что предшественники иммунокомпетентных клеток (лимфоцитов и лейкоцитов), так же как и предшественники клеток крови, продуцируются в костном мозге. Обозначим эти клетки S .

Одна часть таких клеток, попадая в вилочковую железу, инициирует развитие клона T -лимфоцитов, которые пролиферируют и дифференцируются в T_H -лимфоциты-помощники, T_E -лимфоциты-эффекторы (киллеры) и T_S -лимфоциты-супрессоры¹ (рис. 1).

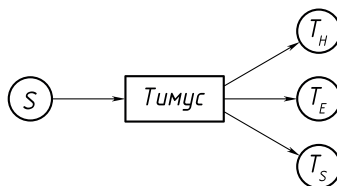


Рис. 1. Схема дифференцировки стволовой клетки S в T -лимфоциты.

T_E -лимфоциты-эффекторы, T_H -лимфоциты-помощники,
 T_S -лимфоциты супрессоры

Другая часть клеток S костного мозга порождает предшественников B -лимфоцитов, которые трансформируются в B -лимфоциты: у птиц — в специфическом органе, называемом бурсой (сумка Фабрициуса), а у млекопитающих — в костном мозге (рис. 2). Часть стволовых клеток, оставаясь в костном мозге, формируется в зрелые макрофаги M (рис. 3) и другие типы лейкоцитов периферической крови.



Рис. 2. Схема дифференцировки
 стволовой клетки S в B -лимфоциты

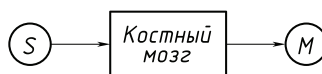


Рис. 3. Схема дифференцировки
 стволовой клетки S в макрофаги M
 и другие типы лейкоцитов
 периферической крови

¹В настоящее время клетки с данной функцией регуляции иммунного ответа называются регуляторными T -лимфоцитами, T_{reg} , с фенотипом $CD4^+CD25^+FOXP3^+$.

Каждая из популяций T -лимфоцитов выполняет свою собственную функцию в иммунном процессе. Так, T_H -помощники вступают во взаимодействие со специфическим антигеном и способствуют трансформации B -клеток в плазматические клетки. Лимфоциты-эффекторы T_E в основном ответственны за генетическую «чистоту» клеток своего организма. Они уничтожают переродившиеся клетки, изменившие свою генетическую структуру вследствие мутаций или поражения антигеном. Что касается T_S -супрессоров, то они поддерживают уровень чувствительности или, лучше сказать, нечувствительности к собственным антигенам организма и к различным антигенам, которые живут в организме (таким как кишечные бактерии, непатогенные микроорганизмы и т. д.). Супрессоры также играют большую роль в регуляции иммунного ответа.

Что касается B -лимфоцитов и макрофагов M , то они, по-видимому, также дифференцируются по различным функциям. Однако для простоты в наших моделях будем считать их однородными популяциями.

В здоровом организме постоянно происходит образование плазматических клеток, вырабатывающих иммуноглобулины IgM , IgG , IgA , IgD и IgE (антитела), которые способны связывать и нейтрализовывать антигены.

Переходим к рассмотрению простейшего механизма иммунной реакции на антиген. Бактериальное или вирусное заболевание прежде всего предполагает период скрытого развития болезни, когда проникшие в организм антигены (бактерии, вирусы) размножаются, не встречая со стороны иммунной системы достаточно выраженной реакции. В этот период иммунная система настраивается на реакцию нейтрализации специфического антигена. Принципиальная схема такой настройки дана в работах Миллера (Miller [270]), Фельдмана (Feldmann [209]), Петрова [115, 116]. Суть ее состоит в следующем.

Процесс антителогенеза инициируется совместной работой трех типов клеток: макрофага, B -лимфоцита и T -лимфоцита. Как теперь установлено, главной клеткой, подающей антиген лимфоцитам, является макрофаг.

Антигены V , встречаясь с макрофагами M , поглощаются ими, перерабатываются, после чего макрофаги формируют «обойму» из антигенных детерминант на своей поверхности. Схематически эта ситуация изображена на рисунке 4.

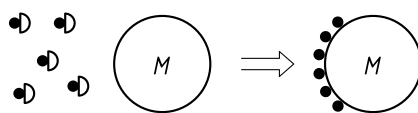


Рис. 4. Формирование «обоймы» антигенных детерминант на поверхности макрофага

Макрофаги M подают эту «обойму» B -лимфоцитам, в результате чего происходит связывание антигенных детерминант V с поверхностными рецепторами B -лимфоцитов иммуноглобулиновой природы (IgM и IgG) (рис. 5).

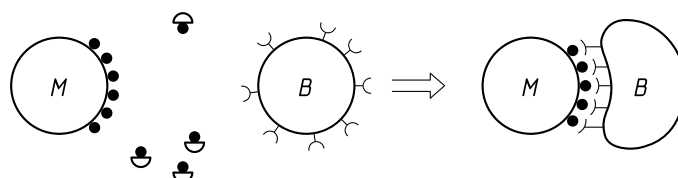


Рис. 5. Презентирование макрофагами детерминант B -лимфоциту

В присутствии T_H -помощника, активированного антигеном, происходит стимуляция B -лимфоцита, который начинает делиться и дифференцироваться в сторону плазматических клеток (рис. 6). Такой каскадный процесс образования клона плазматических клеток длится от нескольких часов до нескольких дней [113] (рис. 7).

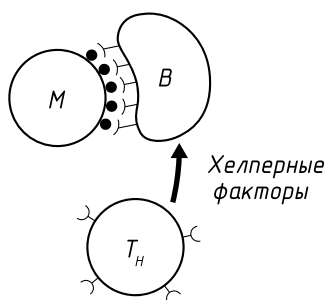


Рис. 6. Схема процесса стимуляции B -лимфоцита

Таким образом, согласно представленной упрощенной схеме, для включения B -лимфоцитов в процесс антителогенеза требуется комплекс сигналов, образуемый связыванием поверхностных рецепторов с антигеном при участии T_H -помощника. Будем рассматривать его в

простейшей модели иммунного ответа как один обобщенный включающий сигнал, определяемый количеством комплексов антигена с Ig-рецепторами B -лимфоцита, и называть VF -комплексом.

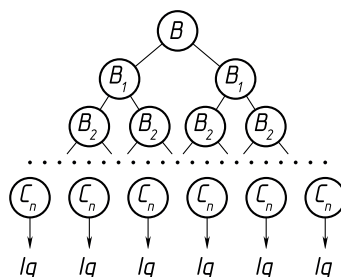


Рис. 7. Схема каскадного процесса последовательных делений и образования клона плазматических клеток

В случае когда в организм человека проникают антигены двух или более видов, процесс образования каскада плазматических клеток усложняется. В самом деле, если мы имеем два сорта антигенов V_1 и V_2 , то в организме появляются два различных вида комплексов V_1F_1 и V_2F_2 . При реакции на несколько антигенов одновременно на макрофаге могут оседать V -антигены различных типов. Тогда, по-видимому, происходит стимуляция B -лимфоцита, специфичного к тем антигенам, VF -комплексы которых преобладают. Эта стимуляция обычно происходит в присутствии клетки T_H -помощника.

В настоящее время имеются две основные гипотезы функционирования антителообразующих клеток. Первая утверждает, что одна и та же плазматическая клетка сначала производит IgM , затем переключается на производство IgG и т.д. Другая гипотеза утверждает, что каждый каскад вырабатывает строго определенный тип антител IgM , IgG или IgA и т. д. В соответствии с этим могут быть рассмотрены две различные модели. Возможно, однако, что оба указанных пути, как утверждает комиссия ВОЗ, существуют одновременно. Будем считать, что если антиген для организма оказался «новым», то сначала формируются плазматические клетки, производящие IgM . Такие иммуноглобулины имеют многодетерминантную основу, и организму «выгодно» их использовать в начальный период, когда иммунная система настраивается на борьбу со специфическими антигенами. После того как оптимизация процесса произошла (на молекулярном уровне пока не ясно как), начинается усиленное производство IgG , которые легче и подвижнее IgM , и, следовательно, вероятность встречи со

специфическим антигеном оказывается для них много большей, чем для IgM . В этот момент идет наиболее активная иммунная реакция организма на антиген. После того как антигенная популяция в основном подавлена, происходит переключение синтеза антител с IgG на IgA . Сведений о динамике иммуноглобулинов D и E меньше, и до конца еще не выявлена их роль в динамике иммунного процесса. Ясно только, что повышение уровня IgE связано с возникновением гиперчувствительности немедленного типа.

Мы рассмотрели иммунный процесс, связанный с образованием антител. Такой иммунитет получил название гуморального; он играет исключительную роль в жизнедеятельности организма. Однако наряду с этим важное значение имеет клеточный иммунитет, осуществляемый с помощью T_E -лимфоцитов (эффекторов), которые уничтожают перерожденные или чужие для организма клетки.

Математические модели, которые будут рассмотрены в следующих главах, допускают такую классификацию иммунного ответа на антиген: субклиническая форма, острая форма с выздоровлением, острая форма с летальным исходом, хроническая форма. Рассмотрим их последовательно.

1.2. Субклиническая форма заболевания

Такая форма болезни обычно протекает скрытно и не связана с физиологическим расстройством организма. Это — обычный контакт организма с уже известным антигеном, и в организме на данный момент имеется достаточно ресурсов для его подавления: специфических иммуноглобулинов, T_E -лимфоцитов-эффекторов, интерферона, макрофагов и других компонентов системы иммунитета. В этом случае размножающаяся популяция вирусов или бактерий подавляется имеющимися ресурсами, а антиген уничтожается, не достигнув концентраций, вызывающих заметные иммунную и физиологическую реакции организма. Динамика популяции антигенов в этом случае схематически представлена на рисунке 8.

Поскольку организм в своей повседневной жизни контактирует со множеством антигенных раздражителей, то обычно иммунный процесс борьбы с ними происходит субклинически. В этом состоит одна из замечательных особенностей иммунной системы.

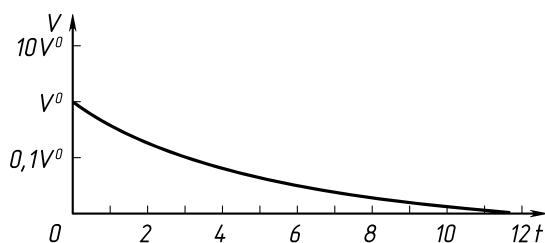


Рис. 8. Динамика концентрации антигена при субклинической форме заболевания

Следует отметить, что субклинические формы болезни сопровождаются некоторым усилением производства IgG и IgA без существенного увеличения IgM . Такая ситуация обычно бывает в случае повторных контактов с уже «знакомыми» для T - и B -клеток «памяти» антигеном.

1.3. Острая форма заболевания

Если антиген, проникший в организм, оказывается «незнакомым», то увеличение его концентрации за счет размножения сопровождается процессом его распознавания и формированием плазматических клеток, производящих IgM . Этот процесс обычно оказывается медленным (он длится несколько дней), и за это время концентрация антигена достигает уровней, превышающих уровень ощутимых физиологических и патологических изменений. В этом случае мы имеем дело с нормальным острым типом заболевания, схематически изображенным на рисунке 9. Это — классическая форма течения заболевания с повышением температуры, интоксикацией организма, с большими или средними патологическими изменениями поражаемого органа.

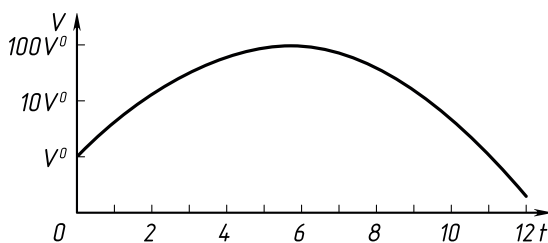


Рис. 9. Динамика концентрации антигена при острой форме заболевания

Наконец, возможен и острый тип заболевания с летальным исходом. Если отвлечься здесь от возможного отравления организма токсическими продуктами вирусной или бактериальной деятельности, то имеется один важный случай, когда для организма исход болезни может оказаться неблагоприятным. Это случается, когда иммунный ответ по разным причинам запоздал настолько, что в органе, подверженном действию вирусов или бактерий, произошли значительные патологические изменения и пораженный орган уже не обеспечивает нормальную работоспособность органов, ответственных за формирование иммунозначимых компонентов (T - и B -лимфоцитов, лейкоцитов, интерферона, комплемента и т. д.). В этом случае наступает тяжелая форма заболевания с возможным летальным исходом.

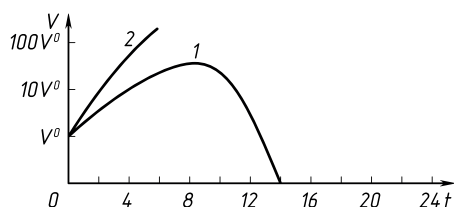


Рис. 10. Динамика концентрации антигена при острой форме заболевания: 1 — с выздоровлением; 2 — при летальном исходе

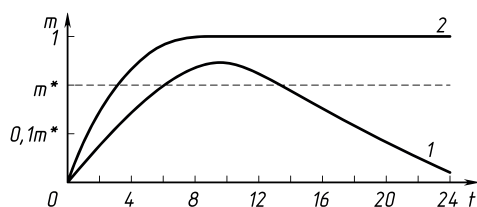


Рис. 11. Схема изменения относительной величины пораженной части органа-мишени в случае острой формы заболевания: 1 — с выздоровлением; 2 — при летальном исходе

Кривая 1 рисунка 10 характеризует острую форму заболевания с выздоровлением, кривая 2 — летальный исход. На рисунке 11 представлена схема изменения относительной характеристики поражения органа, соответствующая случаям 1 и 2. Здесь m^* — пороговое значение относительного поражения органа, при достижении которого его нормальная жизнедеятельность нарушается.

1.4. Иммунная природа хронических заболеваний

Перейдем теперь к иммунологической интерпретации хронических заболеваний. Общеизвестно, что хронические заболевания являются наиболее тяжелыми и изнурительными формами болезни и зачастую длятся многие годы. Медицина во многих случаях еще бессильна перед такими заболеваниями, а они, к несчастью, приобретают все более широкое распространение. Остановимся на принципиальной схеме возникновения хронического заболевания.

Математические модели показывают, что хронические заболевания являются устойчивой формой иммунного процесса и имеют либо почти циклическую, либо не зависящую от времени динамику (рис. 12). В случае хронических заболеваний концентрация антигена стремится не к нулю, а к некоторой величине $V^* > 0$. При хроническом процессе особую роль играют IgA (возможно, IgD). Что касается IgM и IgG , то они обычно остаются в пределах своего нормального уровня.

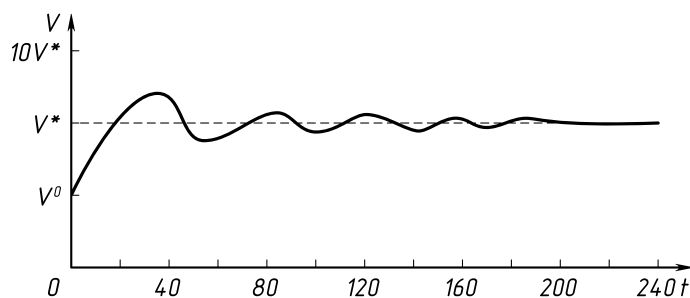


Рис. 12. Динамика концентрации антигена при хроническом заболевании

Стационарный асимптотический уровень антигенов V^* и антител (например, IgA) достигается в результате баланса ежесекундно нейтрализуемых и рождающихся вирусов или бактерий². На уничтожение антигенов затрачивается определенное количество антител, которые непрерывно производятся организмом. Таким образом, в организме устанавливается равновесие между антигенами и всеми участвующи-

²Помимо специфической нейтрализации антигенов и антител, на их концентрацию влияют неспецифические системы и процессы, разрушающие вирусы, бактерии и антитела (протеолитические ферменты, неспецифический фагоцитоз и др.).

ми в иммунном процессе компонентами. Так возникает очень устойчивое состояние болезни, классифицируемое как хроническая форма заболевания, выйти из которого можно, полностью подавив всю популяцию антигенов, либо с помощью тех или иных медицинских препаратов, либо с помощью самой иммунной системы с последующим самоизлечением организма.

Рассмотрим первый путь — пассивное лечение препаратами, вводимыми в организм больного. Это наиболее распространенный подход к терапии хронического заболевания. Медицина в настоящее время располагает большим арсеналом противовирусных и антибактериальных препаратов, которые могут быть введены непосредственно в пораженный орган и во многих случаях в принципе позволяют избавиться от популяции патогенных вирусов и бактерий. Однако после полного выведения из организма вирусов или бактерий данного вида, после некоторой ремиссии, зачастую снова возникает рецидив той же самой болезни.

В самом деле, освободив организм от патогенных вирусов и бактерий, мы не восстановили его иммунную сопротивляемость. При хроническом процессе его обострение обычно связано с новым заболеванием, когда защитная система хронических локусов ослабляется. Более того, активная антибиотическая терапия обычно приводит к угнетению и без того слабой иммунной системы. А это, в свою очередь, упрощает процесс возникновения рецидива заболевания. Отсюда следует, что многократно повторяемая противовирусная или антибактериальная терапия обычно не гарантирует наступления окончательной ремиссии от хронического заболевания, хотя в отдельных случаях и приводит к успеху.

По-видимому, основной метод лечения хронических заболеваний состоит в сочетании методов активизации иммунной системы с противовирусной или антибактериальной терапией (Ермольева [48]).

Остановимся на проблеме иммунодефицитов, приобретенных в результате хронических болезней. По-видимому, здесь можно высказать следующее предположение. В течение многих лет хронической болезни иммунная система организма часть своих ресурсов (антител) направляет на нейтрализацию антигенной популяции. Одним из таких ресурсов является производство антител класса IgA, осуществляющих иммунный надзор слизистых систем в период спокойного течения хронического заболевания. В результате того, что более или менее значительная часть IgA постоянно используется для борьбы с

антигенами, их концентрация в крови оказывается ниже нормальной. Этот новый уровень оказывается новой нормой для IgA в организме, которая существенно не изменяется при выведении из организма патогенных вирусов или бактерий — источника хронического заболевания. Поскольку этот уровень оказывается более низким, то сопротивляемость организма против данных возбудителей оказывается более слабой и, как следствие, организм может оказаться подверженным рецидиву хронической болезни. Это значит, что после полного выведения из организма патогенных источников хронического заболевания необходимо провести стимулирование иммунных компонентов до уровня, соответствующего норме. В этом случае можно считать излечение хронического заболевания полным.

1.5. Общая схема инфекционного заболевания

Приведем схему типичных форм заболевания (рис. 13). Кривые 1 характеризуют заболевания, проходящие скрытно. Антиген выводится из организма за счет высокого нормального уровня антител, специфичных к данному антигену. Кривые 2 характеризуют острый нормальный процесс болезни, кривые 3 — болезнь с летальным исходом, кривая 4 — хроническую форму болезни.

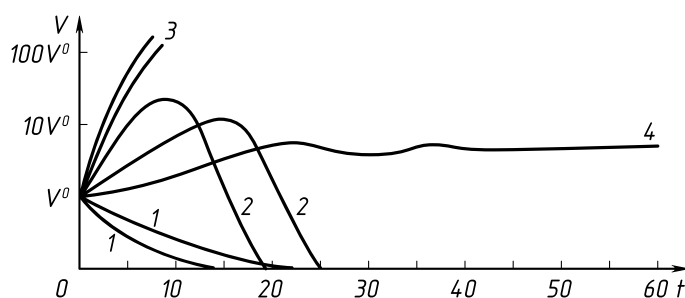


Рис. 13. Динамика концентрации антигена при различных формах заболевания: 1 — субклинической; 2 — острой с выздоровлением; 3 — острой с летальным исходом; 4 — хронической

В некоторых случаях по разным причинам в организме происходит такая «плотная» блокировка антигенов, при которой процесс болез-

ни оказывается крайне замедленным и не проявляется в показателях, характеризующих функциональные или патологические изменения в организме. Такое состояние может продолжаться месяцы и годы. Человек кажется полностью здоровым. Однако если в этот период он инфицируется вирусами или бактериями другой специфичности и в результате возникает острое вирусное или бактериальное заболевание, то через некоторое время может возникнуть новая, осложненная форма заболевания, которая иногда оказывается более опасной. Такая ситуация, например, возникает в периоды эпидемий гриппа. Схематически в этом случае можно представить картину осложненного процесса заболевания следующим образом.

Прежде всего предположим, что в организме в латентном состоянии существует популяция хорошо заблокированных антигенов, слабо взаимодействующая с организмом. Пусть для определенности это будут стафилококки. Для блокировки их деятельности организмом непрерывно вырабатываются специфические антитела IgG , IgA и другие необходимые компоненты защиты. Проникшие в дыхательные пути вирусы гриппа, преодолев внутриклеточные защитные средства и используя для воспроизводства своей популяции генетический материал клеток, истощают и поражают орган-мишень.

При обострении процесса в игру вступает иммунная система организма, вырабатывающая средства защиты в виде специфических иммуноглобулинов, а также T_E -лимфоцитов-эффекторов, уничтожающих пораженные клетки. В результате вся иммунная система настраивается на борьбу с новым врагом и иммунный надзор латентного стафилококка ослабляется. Таким образом, создаются благоприятные условия для усиленного размножения стафилококка. Однако на фоне борьбы с основным врагом — вирусом гриппа — увеличение концентрации стафилококка длительное время оказывается не замеченным организмом, поскольку концентрация VF -комплексов стафилококка по сравнению с концентрацией VF -комплексов вируса гриппа оказывается малой (см. § 1.1). Наконец, после того как оказавшиеся без надлежащего иммунного контроля стафилококки начинают бурно размножаться и поражать легкие, организм, по-видимому, переключает часть своих ресурсов, а затем, после уничтожения вирусов гриппа, направляет все ресурсы на выработку средств защиты к стафилококку. И этот, в прошлом скрытый, враг становится теперь для организма главным. Но это уже начало осложнения, которое, как мы видим, потенциально было запрограммировано логикой событий. Поскольку

четкой границы между латентной формой и хронической формой заболевания не существует, то высказанные здесь соображения в равной степени относятся и к спокойному периоду хронической болезни.

Необходимо отметить еще одну возможность возникновения осложненной формы болезни, а именно: Гаврилов, Жданов и Семенов в [38] отмечают, что заражение вирусом иногда вызывает иммунодепрессию по отношению к антигену, внесенному в организм позднее, чем произошло заражение вирусом. Такая иммунодепрессия, возможно, является одной из причин развития осложнения заболевания.

1.6. Иммунологические модели инфекционных заболеваний

Когда мы говорим о модели иммунного ответа, то имеем в виду механизм защиты организма от вторжения антигенов в той или иной степени детализации. Что касается математических моделей, то они являются адекватным отображением иммунологических моделей, основанных на теоретических и экспериментальных представлениях о защитной системе организма. Например, когда рассматривается простейшая модель иммунного ответа, то изучается взаимодействие всего четырех компонентов системы: антиген (вирус, бактерия), антитело, плазматическая клетка, производящая антитела, и количественная характеристика повреждения органа. Система этих показателей в принципе дает возможность изучить лишь общие закономерности защитной реакции человека, антитело здесь выступает как некоторый обобщенный элемент иммунной защиты, будь то T -лимфоцит-эффектор или иммуноглобулин. Но такая система становится моделью лишь в том случае, когда на основе иммунологических представлений в ней установлены связи между всеми четырьмя компонентами: антигеном, антителом, плазматической клеткой и масштабом поражения органа. Эти связи устанавливает иммунология.

В самом деле, при формировании нашей простейшей модели иммунной защиты мы использовали следующие положения иммунологии. Во-первых, антитело связывает антиген, образуя комплексы антитело — антиген. Пропорционально количеству таких комплексов в организме через время τ формируются плазматические клетки, которые осуществляют массовую выработку антител. Наконец, последняя связь состоит в том, что количество плазматических клеток, образо-

вавшееся 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. Как видно, в этой модели отсутствуют многие детали, однако учтены все существенные компоненты механизма иммунной защиты.

Для более детального рассмотрения защитного механизма на основе иммунологических представлений вводятся и более дифференцированные компоненты, например, *T*- и *B*-лимфоциты; иммуноглобулины *IgM*, *IgG*, *IgA*; макрофаги; система плазматических клеток, вырабатывающих иммуноглобулины всех трех видов; механизм пролиферации *T*- и *B*-лимфоцитов и т. д. Но опять вся эта система становится моделью только в том случае, если в ней полностью определены количественные связи между всеми составляющими. Именно такие модели мы имеем в виду при рассмотрении механизма защиты организма от антигенов.

Рассмотренная выше простейшая иммунологическая модель вирусного или бактериального заболевания отражает лишь самые общие закономерности реакции иммунной системы организма на вторжение антигена. В реальных условиях, однако, эти реакции намного сложнее.

Следует отметить, что система клеточного и гуморального иммунитета на самом деле многообразнее. Так, например, *B*-лимфоциты, связываясь с комплементом, становятся киллерами зараженных вирусами клеток. Заметим, что способность к киллерному действию против клеток, зараженных вирусом, обладают также макрофаги. С учетом вышесказанного удобно, рассматривая клеточный защитный механизм, говорить просто о киллерах и макрофагах. Их главная задача — уничтожать зараженные вирусом клетки и экскретировать продукты их распада. Это удивительное свойство самозащиты организма — уничтожать зараженную вирусами часть своих клеток и таким образом останавливать процесс размножения вирусов.

Все это происходит на фоне непрерывного процесса распознавания своих клеток, базирующегося на системе гистосовместимости (Цинкернагель (Zinkernagel) [331], Бенацераф (Benacerraf) [182]). Эта система основана на том, что все клетки организма, и в том числе макрофаги, лимфоциты и т. д., снабжены рецепторами, по которым и происходит узнавание «своей» и «чужой» клетки. Это — великопное изобретение природы. Более того, чтобы не ошибиться в

распознавании чужеродных антигенов — главного врага организма, в иммунной системе предусмотрено так называемое двойное распознавание при взаимодействии *T*-лимфоцита-помощника и макрофага. Только после этой, так сказать, страховки иммунная система включается на пролиферацию нужных клеток и гуморальных антител.

1.6.1. Иммунологическая модель вирусной инфекции. Рассмотрим сначала вирусный антиген — наиболее коварный для организма. Попав в организм, он находит клетки своей тропности и внедряется в них, преодолевая защитный клеточный механизм в виде внутриклеточного интерферона и других средств противодействия (Бернет (Burnet) [16]). Если все «препятствия» преодолены, то вирус обычно начинает размножаться на клеточном генетическом ресурсе. В результате клетка истощается и погибает, а вирусы выходят из клетки в межклеточное пространство или кровь и находят новые клетки-мишени, в которых продолжают развитие своей популяции.

Итак, у организма имеются два вирусных врага: вирус в клетке и вирус вне клетки, в плазме. Для уничтожения вирусов в клетке иммунная защита использует *T*-эффекторы и внутриклеточный интерферон, при этом *T*-эффектором уничтожается и собственная зараженная клетка. Это очень мощное защитное средство, поскольку из каждой пораженной клетки в межклеточное пространство или плазму крови должны поступать сотни и тысячи вирусов для поражения новых клеток. Именно поэтому организму выгоднее уничтожать вирусы в самой клетке, даже за счет уничтожения собственной клетки. Но если все же часть вирусов попадает в межклеточное пространство или плазму крови, то они нейтрализуются антителами, которые не могут попасть внутрь клеток, а защищают свой организм вне клеток. Таким образом, и здесь имеется надежный заслон против вирусов. Однако этот заслон оказывается надежным только в том случае, если антиген распознан достаточно быстро и иммунная система не имеет врожденных или приобретенных дефицитов. Имея в виду эти два механизма иммунитета, постараемся теперь разобраться в формах тяжести заболевания и их исходов.

Мы не будем анализировать субклиническую форму вирусного заболевания, поскольку в этом случае система клеточного и гуморального иммунитета без образования клона новых плазматических клеток вполне справляется с внедряющимися антигенами имеющимся запасом специфических компонентов иммунной системы. Будем рассматривать более тяжелые случаи острых вирусных заболеваний, ко-

гда уже происходят патологические изменения в тропных по отношению к данному виду вируса органах. Здесь возможны три формы тяжести патологического процесса: легкая, среднетяжелая и тяжелая. В иммунологическом аспекте эти три формы связаны с масштабами вирусного поражения клеток тропного органа.

При нормальном функционировании иммунной системы обычной для вирусного заболевания является легкая форма. В этом случае поражение клеток организма бывает минимальным, поскольку настройка иммунной системы на формирование клона плазматических клеток, синтезирующих специфические антитела, идет примерно за сутки, так что в течение двух-трех суток этих антител становится достаточно для подавления всей популяции вирусов в плазме. Что касается вирусов, репродуцирующихся в клетках, то они уничтожаются киллерной системой. Таким образом, в случае легкой формы заболевания вирусная популяция уничтожается за два-три дня, и далее идет восстановление пораженных клеток органа. На это уходит еще несколько дней. В результате больные легкой формой гриппа или другой вирусной инфекцией, как правило, полностью излечиваются примерно за одну неделю.

Теперь рассмотрим среднетяжелую форму. В этом случае по разным причинам формирование клона плазматических клеток в организме задерживается, а вирусы, не встречая должного сопротивления со стороны иммунной системы, заражают значительную часть тропного органа. Следует иметь в виду, что время удвоения популяции вирусов без иммунной защиты обычно равно нескольким десяткам минут и, естественно, что при задержке с формированием специфических клонов даже на несколько часов вирусы успевают поразить значительную часть органа. Поэтому в данном случае уничтожение вирусов в организме несколько задерживается, но несущественно — примерно на сутки-двое. Однако на восстановление пораженного органа уходит уже примерно две-три недели, в зависимости от вирулентности вирусной инфекции и размера поражения тропного органа.

И наконец, тяжелая форма вирусного заболевания. Она обычно свойственна людям с врожденными или приобретенными (вторичными) иммунодефицитами клеточного или гуморального типа. И в том и в другом случае идет замедление синтеза антител на фоне исходно низкого уровня иммунокомпетентных клеток и антител. Все это создает условия для значительного поражения клеток тропного органа и развития острой реакции уничтожения киллерами собственных зара-

женных вирусом клеток. В результате длительной борьбы иммунная системы с вирусом происходит уничтожение вирусов с последующим длительным периодом восстановления. Активный процесс выведения может длиться одну-две недели, а на восстановление после тяжелого поражения вирусами органов уходит месяц и больше. В некоторых случаях, однако, формируется хроническая форма вирусоносительства с изменением гомеостаза.

1.6.2. Гипертоксическая форма вирусного заболевания. Кроме рассмотренных выше трех форм, имеется еще одна наиболее опасная гипертоксическая, или злокачественная, форма заболевания с непредсказуемым исходом. Именно эта форма при эпидемиях гриппа уносит из жизни значительное число больных. Этот случай тяжелой формы быстротечного заболевания связан с обширным вирусным поражением клеток, обусловленным, как правило, длительным периодом образования клона иммунокомпетентных клеток. Если, например, тропным органом для вирусов являются легкие, то при гипертоксической форме заражение вирусом легких приводит к их общему отеку и кислородной недостаточности. В результате резко уменьшается снабжение кислородом лимфоидной ткани и, как следствие, падает производство нужных для защиты организма *T*-лимфоцитов и антител. Если в этом случае не будут приняты специальные меры, то летальный исход почти неизбежен.

Имея в виду исключительное значение лечения гипертоксических форм вирусных заболеваний, остановимся на этом вопросе более подробно, подчеркнув основные принципы используемой терапии. Методы лечения, о которых будет идти речь в дальнейшем, были разработаны Марчуком, Бербенцовой, Астаховой в 1980 г.

Мы исходили из следующих положений. Прежде всего при гипертоксической форме вирусы очень быстро заражают многие клетки тропного к ним органа из-за задержки формирования клонов плазматических клеток. Разрушая клетки, вирусы проникают в межклеточное пространство и кровь и заражают новые клетки. Не встречая должного сопротивления со стороны гуморального иммунитета вследствие задержки с антителообразованием, вирус все обширнее поражает клетки жизненно важных органов, вызывая опасную недостаточность в деятельности организма в целом.

В данной критической ситуации прежде всего следует ослабить агрессию вирусов на время, необходимое для завершения клонообразования и массовой выработки антител. Это обычно одни или двое су-

ток. Ранее отмечалось, что депрессировать патологическую деятельность вирусов можно с помощью повышения температуры тела. Но при такой форме инфекционного процесса она уже, как правило, бывает критически высокой и ее не следует без крайней необходимости снижать жаропонижающими средствами. Значит, этот фактор депрессии вирусов уже задействован самим организмом. Остается еще одно средство — введение глюкокортикостероидных гормонов, которые оказывают депрессирующее действие на репродукцию вирусов.

Хотя глюкокортикостероидные гормоны также оказывают депрессирующее действие и на иммунную систему, за такой короткий период (один-два дня) оно не становится опасным для клонообразования плазматических клеток. Одновременно требуется найти хотя бы временную замену или поддержку антителам. В этом смысле наилучшим, с нашей точки зрения, средством является пассивная иммунизация антивирусными препаратами направленного или поливалентного действия. Обычно это препараты на глобулиновой основе, которые, попадая в плазму, активно связывают вирусы с последующим выведением их макрофагами. Наконец, необходимо увеличить мембранную проницаемость для активации киллерного действия T_E -лимфоцитов-эффекторов и макрофагов по отношению к зараженным клеткам, т. е. улучшить хемотаксис. Наиболее действенным здесь средством является хлористый кальций. Такой комплекс терапии с контролем объективной оценки тяжести обычно позволяет изменить исход заболевания, предотвратить тяжелые осложнения.

1.6.3. Иммунологическая модель бактериальной инфекции.

При бактериальном поражении, как известно, бактерии не внедряются в клетки пораженного органа, а циркулируют в жидких средах (крови, лимфе и т.п.) или локализуются в эпителии различных органов или тканях. Бактерии поражают и уничтожают клетки своими токсинами, используя далее клеточный материал для развития своей популяции. Таким образом, киллерное действие против собственных клеток, наблюдаемое при поражении вирусом, в бактериальном процессе просто отсутствует. Это значит, что организм своей иммунной и макрофагальной системой ведет борьбу непосредственно с бактериями в пораженных локусах, при этом главная роль отводится киллерам и макрофагам, которые с помощью энзимов уничтожают бактерии. Большое значение в иммунной защите организма также имеют антитела: они создают благоприятные условия для фагоцитирования бактерий макрофагами. Здесь также возможны три формы тяжести забо-

левания: легкая, среднетяжелая и тяжелая. Но все они, в отличие от вирусных инфекций, зависят от степени воспалительного процесса — главной характеристики патологической деятельности бактерий. При этом оказалось, что чем больше бактериальное поражение органа, тем более тяжелой оказывается степень воспалительного процесса.

Если говорить о механизме бактериального заболевания, то есть многочисленные данные, свидетельствующие о том, что начало ему дает вирусная инфекция, которая, поражая клетки тропного органа, «прокладывает путь» бактериальной инфекции. Возможно, этому способствует не только патологическое начало, которое свойственно острой форме вирусного заболевания, но и отвлечение всех иммунных компонентов на борьбу с вирусом — опаснейшим врагом для организма: ведь время удвоения популяции вирусов, как отмечалось выше, равно нескольким десяткам минут, а время удвоения бактерий как более организованных форм составляет примерно 12 часов. С учетом внутриклеточных защитных средств, и прежде всего интерферона, количество вирусов за время удвоения бактерий может увеличиться в организме примерно в 20–60 раз. Это поистине астрономический темп! Именно поэтому организм все свои защитные средства в первую очередь бросает на борьбу с вирусом, ослабляя тем самым надзор за пока не патогенными бактериями. Бактерии активизируются, из непатогенных становятся патогенными и без надлежащего иммунного надзора формируют локусы — очаги бактериального заболевания. Обычно так начинается бактериальный процесс. Тем временем, справившись с вирусной инфекцией, организм переключает свои иммунные ресурсы на нового врага — бактериальную инфекцию. Начинается формирование клонов *T*-лимфоцитов и плазматических клеток, специфических по отношению к бактериям данного вида, и создается иммунная защита против бактерий. Процесс излечения от бактериальной инфекции начался. Если следовать этой модели, то становится очевидной важность первоочередного выявления вирусной инфекции, которая создает благоприятные условия для развития бактериального заболевания. В этом случае задача клинициста — установить тип вирусной и бактериальной инфекций и провести противовирусное лечение с учетом пассивной иммунизации для полного подавления вирусной популяции с одновременной антибактериальной терапией нужными антибиотиками.

Иногда в клинической практике при вирусном заболевании, предшествующем бактериальному процессу, назначают антибиотики для

предотвращения бактериального осложнения. Однако такая терапия, вследствие иммунодепрессантных свойств большинства антибиотиков и сульфаниламидов, иногда приводит к обратному результату, а именно к активации вирусной инфекции: при этом болезнь принимает более отягощенную форму и часто переходит в острую вирусно-бактериальную форму. Для того чтобы избежать такой ситуации, необходимо применять противовирусные препараты и сочетать такие антибиотики и в таких концентрациях, которые не депрессируют или в малой степени депрессируют иммунную систему. Но во всех случаях нужно иметь в виду, что вирусное начало инфекционного процесса наиболее опасно и прервать его в возможно ранней форме — основная задача терапии. После этого можно применять активную антибактериальную терапию при строгом контроле динамики течения болезни.

1.6.4. Иммунологическая модель вирусно-бактериальной инфекции. Мы уже касались проблемы взаимосвязи бактериальной и вирусной инфекций при бактериальном заболевании, где вирус своей патологической активностью «прокладывает путь» бактериальной инфекции. Рассмотрим теперь типичный случай формирования острой вирусной и бактериальной инфекции на фоне хронической бактериальной инфекции. Она обычно формируется при затяжном течении бактериального процесса при иммунной недостаточности клеточных и гуморальных компонентов. Длительное пребывание организма в условиях непрерывного и вяло протекающего бактериального процесса приводит к формированию нового уровня антител данной специфичности по отношению к патогенным бактериям. Если ранее гомеостаз не допускал в организме присутствия патогенных бактерий, то теперь он не только допускает, но и фиксирует их определенное количество. Иммунная система теперь стремится сохранить данное количество бактерий в локусе, вместо того чтобы их уничтожить. Оказывается, что если бактерий становится в локусе больше, чем определено гомеостазом, то начинается производство дополнительных антител, которые восстанавливают их норму. Если же по каким-либо причинам количество бактерий в локусе уменьшается, то иммунная система ослабляет свой надзор для восстановления устойчивого уровня концентрации бактерий. Это состояние чрезвычайно устойчиво — недаром у врачей бытует мнение, что от хронического заболевания вылечиться невозможно, можно лишь перевести его в более или менее длительную ремиссию. Заметим, что в состоянии ремиссии реализуется тот самый уровень концентрации антител, который регулируется гомеостазом.

Итак, в организме у больного хроническим бактериальным заболеванием постоянно присутствуют патогенные бактерии, а это значит, что имеется постоянная угроза обострения хронического процесса. Рассмотрим это подробнее.

Обычно «пусковым механизмом» для обострения хронического бактериального процесса являются вирусные инфекции. В самом деле, пусть больной с хронической бактериальной инфекцией находится в состоянии ремиссии. Для определенности предположим, что имеем дело с хроническим бронхитом. Далее предположим, что больной инфицируется вирусом, к которому в организме больного еще нет необходимых антител. Тогда начинается процесс клонообразования плазматических клеток, вырабатывающих антитела, специфические по отношению к новому вирусу. В этот период формирования антител идет активная репродукция вирусов. В результате, с учетом иммунных дефицитов организма, резко обостряется тяжесть вирусного заболевания. Вирус становится для организма главным врагом, на борьбу с которым направляются все ресурсы иммунной системы, при этом иммунный надзор за бактериальным хроническим локусом временно ослабляется, что приводит к постепенному обострению бактериального процесса на фоне развития вирусной инфекции. В результате хронический бактериальный процесс может перейти в острую форму на фоне острого вирусного заболевания. Так начинается вирусно-бактериальная пневмония. Спрашивается, какой же враг опаснее: бактерии или вирусы? Как правило, конечно, вирусы, удвоение концентрации которых в организме, как об этом говорилось ранее, происходит намного быстрее, чем у бактерий. Поэтому такой процесс развития вирусной инфекции может привести к летальному исходу, и именно вирусный компонент бактериально-вирусного заболевания требует главного внимания. Необходимо затормозить прогрессирующее развитие вирусной инфекции, а затем полностью вывести ее из организма с помощью антивирусной терапии. Если бактериальный процесс переходит в тяжелую форму, то уже на ранней стадии заболевания необходимо применять антибактериальные препараты, но они, во-первых, должны быть эффективными по отношению к данной бактериальной инфекции и, во-вторых, не должны депрессировать иммунную систему, поскольку это обостряет и без того тяжелую форму вирусного заболевания.

Конечно, приведенная схема подхода к лечению вирусно-бактериальной и бактериально-вирусной инфекций не является универ-

сальной. В отдельных случаях бактериальный компонент оказывается более опасным, особенно когда речь идет о возможном формировании деструкций тканей или когда вирусная инфекция протекает не остро, подавляясь, хотя и не полностью, защитными иммунными средствами. В этих случаях первостепенное внимание должно быть уделено антибактериальной терапии при непрерывном контроле за динамикой вирусной инфекции, которая буквально за несколько часов может обострить болезнь до тяжчайших форм с непредвиденным исходом.

Процесс излечения от вирусно-бактериальной инфекции так сложен, что до сих пор к нему не найден однозначный подход, который должен вырабатываться в процессе лечения на основе количественной оценки тяжести течения заболевания с учетом остроты воспалительного процесса и иммунного статуса больного.

1.7. Проблема биостимуляции иммунной системы

Как уже отмечалось выше, лечение хронических заболеваний требует нормализации иммунных процессов, которые оказываются ослабленными и протекают крайне вяло. Математические модели позволили найти механизм, способствующий выходу организма из хронического состояния. Оказалось, что весьма эффективным методом лечения является обострение болезни, т. е. возможность перевода хронической формы в острую. Этот метод хорошо известен клиницистам и иногда именуется «лечение обострением». Рассмотрим иммунологическую сторону этого подхода³.

Поскольку хронические состояния болезни оказываются весьма устойчивыми, задача терапии данного типа состоит в существенном повышении в организме концентрации антигенов (иногда на 2–3 порядка), которая приводит к эффективной стимуляции иммунной системы по отношению к данному антигену.

В естественных условиях такая картина наблюдается, например, в случае присоединения другого вирусного заболевания к имеющемуся хроническому с обострением последнего. Но при этом не всегда достигается полное выздоровление, поскольку антибиотикотерапия, обычно применяемая в подобных случаях, зачастую вызывает имму-

³Помимо дефектов в иммунной системе, хронические формы заболевания могут характеризоваться нарушениями и в других защитных системах.

нодепрессию, которая ограничивает возможности иммунного надзора и допускает либо существование в организме слабоактивных популяций антигенов хронической болезни, либо проникновение в организм новых возбудителей той же специфичности из-за слабого иммунного барьера. Таким образом, в естественных условиях, как правило, после обострения хронического заболевания повышается вероятность возникновения рецидивов.

В клинической же практике уже давно эффективно используется для этих целей полисахарид пирогенал, который, наряду с биостимулирующим действием, обладает способностью повышать температуру тела. Первое применение этого препарата восходит к прошлому веку. В те времена он эффективно применялся для лечения люэса. В последние годы сфера применения этого препарата непрерывно расширяется: от туберкулеза [48] и пневмонии [19, 90] до гепатита. По-видимому, первые систематические исследования по лечению хронических болезней (главным образом пневмонии) с применением биостимуляторов в виде полисахаридов были выполнены Ермольевой [43]. Такое лечение может быть описано моделью заболевания, основанной на иммунологических представлениях, в следующем виде⁴.

При хроническом лечении болезни достигается устойчивое равновесие между приростом и элиминацией антигена. Все иммунные компоненты в этом случае находятся в некотором стационарном и не сильно отличном от нормы состоянии. Для того чтобы вывести организм из этого состояния «равновесия», необходимо добиться расширенного воспроизводства специфических антител. Однако этот уровень равновесия очень устойчив из-за нелинейности иммунного процесса. Поэтому добиться активизации иммунной системы можно только в том случае, если нарушить соотношение баланса. Это достигается с помощью «отвлекающей» биостимуляции. Пусть в организм по возрастающей вводятся полисахариды или другие биостимуляторы антигенной природы. В организме начинается иммунная реакция против нового антигена (биостимулятора). При увеличении дозы биостимуляторов организм как бы «отвлекается» от старого хронического врага, уменьшая производство соответствующих антител для его нейтрализации и сосредоточив свои силы на новом антигене. Это происходит потому, что концентрация VF -комплексов биостимулятора в организме становится много больше концентрации аналогичных

⁴Можно ожидать, что в реальной жизни отдельные черты этой схемы правильно описывают процесс лечения.

свободных комплексов для хронического антигена, поэтому распознавание последних оказывается затруднительным. Все это создает благоприятные условия для интенсивного размножения антигена хронической болезни, вследствие чего повышается его концентрация в организме. После того как инъекции биостимуляторов прекращаются, в организме образуется большее количество VF -комплексов хронического антигена, чем до введения биостимуляторов. Это приводит к эффективной стимуляции иммунной системы, в результате чего возбудители хронической болезни быстро выводятся из организма и наступает выздоровление (рис. 14). Так можно представить себе один из путей лечения хронических заболеваний на основе биостимулирующей (а точнее, иммуностимулирующей) терапии. Конечно, данная схема охватывает процесс лишь в общих чертах и работает в том случае, когда иммунная система оказывается в относительно хорошем состоянии и увеличение концентрации хронического антигена не приводит к серьезным патологическим изменениям.

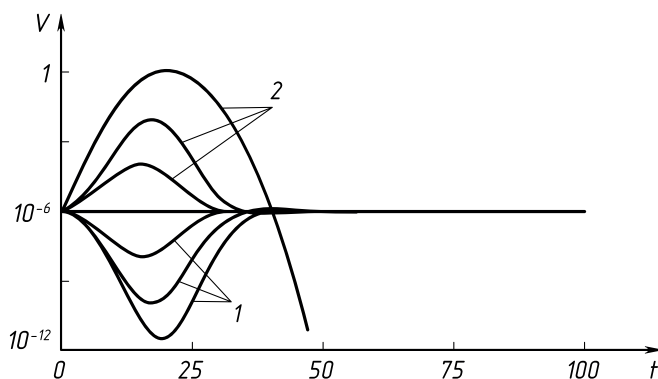


Рис. 14. Схема лечения хронического заболевания:
1 — пассивная терапия; 2 — иммуностимулирующая терапия

Возможен, по нашему мнению, и другой вариант лечения хронического заболевания. Он состоит в следующем. На основе постепенной биостимуляции, как и раньше, в организме происходит общее повышение уровней лимфоцитов, макрофагов, иммуноглобулинов и других жизненно важных компонентов. Часть этих ресурсов непосредственно может пойти на борьбу с хроническим антигеном и последствиями его деятельности. Здесь особенно важной может оказаться роль макрофагов по утилизации последствий антигенной деятельности («отработанных» лимфоцитов, комплексов антиген–антитело и т. д.). Это

приводит к известной нормализации функционирования пораженного органа и в конечном итоге, к повышению эффективности иммунной системы в борьбе с хроническим антигеном. Указанный процесс в ряде случаев, по-видимому, может привести к полному излечению заболевания. Если к этому процессу самолечения добавить элементы противобактериальной или противовирусной терапии, то при высоком иммунном фоне уничтожение хронического антигена может произойти более эффективно. Здесь следует отметить, что наряду с бактерицидными свойствами антибиотики зачастую обладают свойствами иммунодепрессантов и при биостимуляции иммунной системы они могут быть применены для лечения хронических заболеваний. Именно в комбинации биостимулирующих иммунную систему препаратов, по-видимому, лежит основной путь к лечению хронических болезней. Этот подход в настоящее время активно разрабатывается для лечения больных острыми пневмониями, хроническими бронхитами и бронхиальной астмой [15, 19, 87, 90, 91] на основе комплексной иммуностимулирующей и антибиотикотерапии.

С точки зрения предупреждения хронических заболеваний большое значение приобретает разработка методов повышения сопротивляемости, или резистентности, организма. Развитие иммунологии позволило трактовать резистентность организма как способность организма при инфицировании обеспечить иммунный ответ, обусловленный исходным иммунным статусом заболевшего.

Для стимуляции иммунной системы используются различные биологические стимуляторы (синонимы — иммунокорректоры, иммунопротекторы, иммуномодуляторы). Наиболее широкое применение получили аутогемотерапия и различные ее варианты, а также инъекции таких препаратов, как алоэ, стекловидное тело, ФИБС, жень-шень, пентоксил и др. Перечисленные препараты вызывают кратковременный неспецифический иммунный ответ без возникновения иммунной памяти, поэтому при их введении не всегда наблюдается достаточный иммунный, а следовательно, и клинический эффект. К тому же наличие в них побочных веществ нередко вызывает местное раздражение или общую реакцию сенсибилизации, что препятствует повторному введению препаратов. Большая часть перечисленных иммуностимуляторов в клинической практике применяется и до настоящего времени, но, к сожалению, без иммунологического контроля.

В настоящее время во всех экономически развитых странах мира в период ожидаемой эпидемической вспышки гриппа для про-

филактики пандемий гриппа и предупреждения возникновения тяжелых гипертоксических форм гриппа проводится иммунизация или вакцинация групп населения живой или убитой гриппозной вакциной [51, 52, 72, 141, 149]. Установлено, что главным фактором, ответственным за тяжесть заболевания, является быстрота настойки иммунной системы на выработку специфических антител. Поэтому очень важно, чтобы в организме были клетки памяти по отношению к потенциальному (возможному) антигену. Иммунизация создает популяции лимфоцитов — клеток памяти, которые при проникновении соответствующего антигена немедленно настраивают иммунную систему на борьбу с данным антигеном. Пролиферация (настройка) В-клеток памяти в этом случае происходит очень быстро, в результате возникают антитела — специфические иммуноглобулины, которые нейтрализуют антигены в стадии субклинической или легкой клинической формы заболевания. Если клеток памяти нет (иммунизация не проводилась), то организм настраивает свою защитную иммунную систему против незнакомого ему антигена, и если настройка иммунной системы происходит медленно, то может случиться, что за этот период вирусы (или бактерии) создадут большую популяцию новых поколений антигенов и вызовут поражение значительной части органов, т. е. разовьется тяжелая форма заболевания. Такая же ситуация может возникнуть и при генетически детерминированных иммунодефицитах.

Исследователями установлено, что иммунизация частично влияет на иммунный статус человека, так как в ее процессе происходит выработка строго специфических антител на введение той или иной вакцины. Эффективность иммунизации оказывается выше, и она не вызывает осложнений, если проводится с учетом иммунного статуса населения. Применение вакцин позволяет проводить неспецифическую и специфическую стимуляцию иммунной системы.

Наиболее активными иммуностимуляторами к настоящему времени признаны липополисахаридные комплексы, выделенные из бактерий протидиозум, кишечной, брюшнотифозной или синегнойной палочек, пневмококка или бактериальные полисахариды — пирогенал, протидиозан, сальмазан и другие.

Бактериальные полисахариды, как полагают, стимулируют гормональную активность системы гипоталамус — кора надпочечников, усиливают действие антибактериальных факторов организма и выработку внутриклеточного интерферона и уменьшают отрицательное влияние

антибиотиков на иммунную систему. Усиленный иммунный ответ на введение бактериальных полисахаридов происходит вследствие стимуляции гуморального иммунитета, усиления фагоцитарной активности нейтрофилов, макрофагов, оказания опсонизирующего действия на лейкоциты в отношении тех бактерий, из которых получены полисахариды. Бактериальные полисахариды повышают активность всех субпопуляций *T*-лимфоцитов (эффекторов, супрессоров и хелперов) одновременно с интенсификацией макрофагально-киллерного действия, если эти иммунологические показатели были снижены.

При нормальном иммунном статусе больного (без дефицитов) применение биостимулирующей терапии не дает результатов, а в некоторых случаях приводит к понижению уровня *T*-лимфоцитов в крови. В исследованиях установлено, что из всех перечисленных биологических стимуляторов пирогенал (в меньшей степени продигиозан) является поликлональным стимулятором, вызывает специфический и неспецифический иммунный ответ. К настоящему времени в литературе имеются сведения о коррегирующем влиянии на иммунную систему, кроме пирогенала и продигиозана, большого числа других медикоментозных средств и о положительном клиническом опыте по их применению при различных заболеваниях, которые сопровождаются вторичными иммунодефицитами. При приобретенных иммунодефицитах применяются *T*-активин, тимолин, тимомодулин, Б-активин, бронховаксом и другие⁵.

1.8. Иммунотерапия

Более чем тридцатилетний период широкого применения антибиотиков и сульфаниламидов показал, что не всегда эти препараты уменьшали остроту воспалительных процессов. Возможной причиной этого является наличие иммунодефицитов: клонообразование плазматических клеток происходит вяло и не обеспечивает производства необходимого уровня иммуноглобулинов для полного подавления бактериальной инфекции. Если такая ситуация остается неизменной продолжительное время, то процесс обычно завершается хронизацией, при этом иммунный статус и весь гомеостаз переформируются для обеспечения непрерывного производства специфических антител, нейтрализующих новый хронический воспалительный процесс. Речь теперь

⁵См. Марчук, Бербенцова [90].

идет не о полном выведении бактериального антигена из организма, а лишь о контроле его количества на заданном уровне в месте локализации. Оказывается, что организму с дефицитом иммунной системы энергетически выгоднее поддерживать на постоянном уровне концентрацию патологического антигена, нежели выводить его из организма полностью, на что требовалось бы расширение воспроизводства антител, которое организм обеспечить не может.

В связи с этим, когда у иммунодефицитного больного развивается острый воспалительный процесс без положительной динамики, целесообразно применять иммунотерапию, основанную на введении готовых иммуноглобулинов или донорских (пассивных) антител, которые на фоне интенсивной антибактериальной терапии позволяют «перевесить чашу весов» в пользу выздоровления до наступления процесса хронизации. Возможно, что это пока единственный способ выведения патогенных бактерий из организма больного.

Особенно важна иммунотерапия в тех случаях, когда, несмотря на принимаемые меры борьбы с инфекцией, острота воспалительного процесса продолжает нарастать вплоть до тяжелой клинической формы с непредсказуемым исходом. В этих случаях вовремя введенные пассивные антитела помогают если не привести к полному излечению, то по крайней мере перевести острый процесс заболевания в более легкую степень или в хроническую форму.

Имеется еще одна ситуация, когда при бактериальном процессе весьма эффективно использование иммунотерапии, а именно — обострение хронического инфекционного заболевания, когда обычными интенсивными методами не удается стабилизировать состояние больного. Обычно такая ситуация возникает у больных с большим иммунным дефицитом.

Особенно важна иммунотерапия при тяжелых вирусных или бактериально-вирусных заболеваниях. Быстрое нарастание тяжести заболевания в этих случаях обычно связано со значительным дефицитом иммунной системы, защитные средства которой формируются медленнее, чем идет вирусное поражение тропного органа. Этот процесс в случае одновременного обострения хронической бактериальной инфекции еще более усугубляется. Напомним, что при вирусном поражении тропного органа зараженные клетки уничтожаются собственной лимфоидной или макрофагальной системой, обладающей киллерным эффектом. Другого пути для борьбы с внедрившимися в клетку вирусами (кроме клеточного интерферона) организм не имеет. Поэтому

му массовое заражение клеток ведет к массовому уничтожению этих клеток собственной иммунной системой. Естественно, что тяжесть заболевания при этом возрастает. Во многих случаях, однако, вирусы, уничтожив клетку, выходят в межклеточное пространство и заражают новые клетки. Если в плазме крови собственных антител недостаточно, то процесс поражения все новых клеток будет прогрессировать и может возникнуть угроза летального исхода. Такая ситуация типична для гипертоксической формы вирусного заболевания. Поэтому при нарастании тяжести заболевания необходимо провести иммунотерапию, направленную на подавление вирусов, которые оказались во внеклеточной плазме. Для этого в зависимости от этиологии вирусного процесса применяются противогриппозные или противокоревые гамма-глобулины либо нормальные иммуноглобулины человека, что способствует снижению патологического воздействия вирусов на тропный орган. Иммунотерапия пассивными антителами целесообразна при установленных или предполагаемых врожденных и вторичных (приобретенных) иммунодефицитах.

1.9. Иммунофизиологические реакции организма

1.9.1. Температурная реакция организма. Как известно, повышение температуры является мощной защитной реакцией организма в борьбе с вирусным или бактериальным заболеванием. Почти все вирусы и бактерии подвержены депрессирующему влиянию повышения температуры. Одновременно при повышении температуры тела возрастает активность иммунного процесса. Подтверждением этому является тот общеизвестный факт, что, например, при желудочно-кишечных отравлениях развивается бурная температурная реакция, хотя болезнетворные бактерии и вирусы в организме отсутствуют. Это значит, что температурная реакция в организме в этом случае, по-видимому, нужна для интенсификации производства макрофагов, белковых и других компонентов, способствующих скорейшей нейтрализации и выведению из организма токсических веществ. Можно без преувеличения сказать, что положительную роль температурной реакции отмечал в своей жизни почти каждый человек. Особенно ярко это проявляется при острых воспалительных процессах — панарициях, когда в результате повреждения и последующего внесения раз-

личных инфекций нарывають пальцы рук и ног. Издавна известно, что такие гнойные воспаления хорошо лечатся с помощью очень горячих ванн. Такая процедура угнетает или вообще уничтожает популяцию бактерий, вызывающих патологический процесс, и обычно приводит к полному выздоровлению. Не случайно эмпирический опыт людей привел к использованию довольно эффективного средства против острых респираторных заболеваний — питью горячего молока с маслом и содой. Такая процедура приводит к локальному повышению температуры гортани и угнетает вирусы или бактерии, а иногда приводит к полному их уничтожению. Аналогичных примеров можно было бы привести здесь много. Естественно, что сейчас медицина располагает более мощными средствами борьбы с такими болезнями, но накопленный человеческий опыт все же дает основание усмотреть в этом методе терапии эмпирически проявляющиеся закономерности, которые мы хотим объяснить с иммунологических позиций. Мощным средством повышения температуры, например, является пирогенал, о применении которого в лечебной практике уже говорилось выше. Итак, способность к повышению температуры является важнейшим механизмом самозащиты и самоизлечения организма. Поэтому использование такой способности организма для повышения эффективности лечения является важной задачей терапии. Между тем не вызванное необходимостью употребление жаропонижающих лекарственных препаратов приводит к уменьшению сопротивляемости организма, тем самым создавая более благоприятные условия для развития популяции вирусов или бактерий. К сожалению, с возрастом температурная реакция организма обычно снижается и поэтому организм переносит заболевание все более трудно. Наиболее выраженная температурная реакция имеется у детей раннего возраста, которые часто заболевают из-за еще несовершенной иммунной системы, но и быстро поправляются, по-видимому, благодаря исключительно выраженной температурной реакции. Дети температурят часто, но серьезно заболевают обычно довольно редко.

Возникает естественный вопрос о возможности стимулирования повышения температуры у людей пожилого возраста. Ответ на него — утвердительный. Более того, эти методы во многих случаях уже применяются в практической жизни, и их следует лишь проанализировать с общеиммунологических позиций и затем подтвердить с помощью математических моделей. Однако основой здоровья и быстрого выздоровления после инфекций по-прежнему является нормальный

иммунный статус человека. Именно в этом состоит едва ли не главная цель диспансеризаций, которые в настоящее время становятся всеобщими.

Мы уже отмечали важную роль пирогеналотерапии, которая является антигенной стимуляцией всей иммунной системы, в том числе фагоцитарной. Здесь нам хотелось бы обратить внимание только на способность пирогеналотерапии с помощью биостимуляции повышать температуру организма. Следует отметить, что в этом смысле пирогенал (экстракт убитой синегнойной палочки) используется в медицине уже давно для лечения люэса, возбудитель которого — бледная спирохета — погибает при температуре 40 °С. Пирогеналотерапия люэса состояла в том, чтобы с помощью внутримышечных инъекций стимулировать повышение температуры тела до 41 °С.

В настоящее время эта терапия для лечения люэса уже не актуальна. Однако искусственная стимуляция повышения температуры тела, по-видимому, будет находить все большее применение в лечебной практике не только при хронических заболеваниях, но и при острых заболеваниях в начальный период развития болезни, когда температурная реакция у больного плохо выражена. Естественно, что набор физиотерапевтических средств значительно более широк и мы не будем рассматривать иммунную значимость каждого из них. Наша задача состояла в том, чтобы обратить внимание на возможность их интерпретации с точки зрения иммунологического воздействия на организм, поскольку такой аспект анализа физиотерапии дает более глубокое представление об их применении в тех или иных ситуациях лечебной практики.

В молодом возрасте у человека наблюдается весьма четкая корреляция между температурой тела и пульсом. Но с годами она нарушается: температурная реакция организма на внедрение антигена ослабляется, а тахикардия возрастает. Таким образом, по-видимому, происходит некоторая компенсация эффекта ослабления температурной реакции частоты пульса. В самом деле, если температурная реакция недостаточна, то недостаточно и депрессирующее влияние температуры на развитие популяции вирусов и бактерий. Это можно частично компенсировать более интенсивным кровотоком, снабжающим поврежденные инфекцией органы дополнительными белковыми, ферментными и иммунными компонентами. Так или иначе, но при инфекции четко прослеживается повышение частоты пульса — в результате усиливаются защитные функции организма и выводятся вирусные

и микробные токсины, нарушающие нормальную жизнедеятельность организма.

1.9.2. Реакция отека и артериальное давление. Если повышение температуры и частоты пульса наблюдается как при вирусных, так и при бактериальных заболеваниях, то повышение артериального давления при инфицировании связывают с реакцией на вирусную инфекцию. И вот почему. Вирус, внедрившийся в клетку, вызывает ответную реакцию организма в виде отека, который, во-первых, локализует очаг вирусного поражения тканей, и во-вторых, лимфатический отек привлекает защитные компоненты иммунной и макрофагальной системы для борьбы с вирусами, поступающими из клеток в межклеточное пространство. Поэтому роль отека в защите органа от обширного поражения вирусами огромна. На роль отека при инфицировании респираторными вирусами без участия бактерий обращено внимание в ряде публикаций [52, 72, 118, 155].

В самом деле, поскольку образовался отек, то нормального артериального давления обычно оказывается недостаточно, чтобы обеспечить кислородом заблокированные отеком очаги вирусного поражения. Именно для нормального жизнеобеспечения кислородом и повышается артериальное давление. Поэтому способность организма «регулировать» артериальное давление — важнейший компонент защитной реакции.

Повышение артериального давления является защитной реакцией организма, связанной с образованием лимфатических отеков пораженных вирусом тканей. Если искусственно давление снизить, то кровь не будет доставлять кислород к заблокированным отеком органам, в результате этого появляются условия для кислородного голодания тканей с возможным инфарктом. Так возникают инфаркты миокарда, легких и почек. Поэтому к снижению артериального давления нужно прибегать только в тех случаях, когда повышенное давление может привести к опасным последствиям для жизни больного (см. § 3.3).

1.10. Иммунология и физиотерапия

Истинные механизмы благоприятного действия многих физиотерапевтических процедур до сих пор остаются неизвестными. Особенно это касается общих воздействий, не связанных с оптимизацией кровоснабжения определенных участков тела, с функциональной «разработкой» тех или иных суставов, сухожилий, мышц и т. п. Ниже

приводится гипотетическая трактовка механизма лечебного эффекта некоторых видов физиотерапии, ни в коей мере не отменяющая иные физиологические и биохимические механизмы, включаемые и реализующиеся в организме под влиянием разнообразных физиотерапевтических воздействий. Эта трактовка исходит из представления об опосредовании лечебного эффекта через стимуляцию иммунной системы. Она ставит перед физиотерапией важную проблему — проблему проведения процедур под динамическим контролем иммунной системы больного в соответствии с требованиями ВОЗ.

Мы уже отмечали в § 1.9 важное значение температурной реакции организма на активизацию иммунной системы в связи с антигенным вторжением. Однако многие разновидности популяций антигенов, связанных с патогенными бактериями или вирусами, когда-то внедрившись в организм человека, продолжают свою жизнь многие годы в состоянии полной или частичной блокировке иммунной системой. При подходящих условиях они активизируются, вызывая дискомфорт в состоянии здоровья или даже болевые симптомы, связанные с патологическим воздействием на организм. Это могут быть и «старые», казалось бы, уже забытые «слабые места» организма, но также могут быть и новые раздражители, связанные с ранее неизвестным инфекционным воздействием. Но важно, что при таких слабых патогенных проявлениях деятельности антигенов организм обычно не включает механизм температурной реакции, свойственный острой форме заболевания. Поэтому слабое антигенное воздействие обычно приводит к вялой и длительно протекающей форме болезни. Более того, лекарственное воздействие в этом случае не всегда приводит к успеху, поскольку оно не только не уничтожает очаг инфекции, но, депрессируя систему, ослабляет общий иммунный надзор за антигенными популяциями и вызывает обострение одного или нескольких хронических заболеваний, свойственных почти любому организму. При этом чем более мощное бактерицидное воздействие применяется для лечения, тем больший иммунодепрессивный эффект оно оказывает. Отсюда следует, что антибактериальная терапия при слабых проявлениях хронической болезни должна прежде всего основываться на терапии, не вызывающей иммунодепрессивное воздействие на организм.

Одним из потенциально эффективных средств повышения иммунной активности при слабо выраженной реакции организма на антиген, безусловно, является температурная реакция организма или локальное повышение температуры в местах концентрации антигенной по-

пуляции. Именно под таким углом зрения мы рассмотрим действие некоторых физиопроцедур, являющихся, безусловно, мощными средствами лечения при слабых проявлениях активизации инфекционного процесса.

В качестве примера сначала рассмотрим наиболее распространенную процедуру — согревающие компрессы. Они обычно назначаются при воспалительных процессах ревматоидного, мышечного характера или при воспалении некоторых слизистых оболочек тканей, доступных для температурного воздействия. Согревающие компрессы, локально повышая температуру участков тела, подверженных слабому патогенному воздействию вирусов или бактерий, обычно активизируют иммунную систему именно в нужном месте и одновременно ослабляют антигенную активность. В результате происходит либо полное излечение, либо блокировка антигенов в организме и прекращение их патогенного действия. Родственной этому, но несколько более сложной с точки зрения иммунологической интерпретации является процедура использования горчичников. Этот вид физиотерапии связан с раздражением кожного покрова организма, реакцией на которое является локальное повышение температуры и, что более важно, усиление притока к соответствующему пораженному участку иммунных компонентов (лимфоцитов, макрофагов, антител), а также других компонентов и белковых фракций. Конечно, не всегда температурная активизация процесса безопасна. При аппендиците, например, резкое обострение может закончиться перфорацией.

Очень эффективным и весьма распространенным средством физиотерапии являются токи высокой частоты, обычно применяемые для глубокого прогревания органов, в которых происходит активизация антигенной деятельности вирусов или бактерий. Главный эффект от применения токов — это локальное повышение температуры пораженного органа, которое способствует угнетению деятельности инфекции и повышению притока к этому органу иммунных компонентов для борьбы с антигенами. В результате постепенно происходит восстановление утраченных организмом позиций в борьбе с антигенами и их блокировка или полная элиминация.

Особый интерес с точки зрения иммунологии имеет использование банок. Они применяются в тех случаях, когда требуется привлечение иммунных компонентов к пораженному органу на относительно длительный период. В самом деле, эта процедура способствует связыванию в окрестности кожного покрова более или менее значитель-

ной части крови. Есть все основания предполагать, что из активно функционирующей кровь превращается в относительно чуждую для организма антигенную фракцию. Таким образом, создается довольно устойчивый воспалительный процесс с локальным повышением температуры и интенсификацией работы иммунной системы. В этом случае экстрavasкулярная кровь, как отмечено выше, становится антигенным биостимулятором, который оказывается полезным при лечении основного заболевания.

Наконец, из физиотерапевтических средств профилактики и лечения следует обратить внимание на баню. Роль бани в жизни людей недалекого прошлого трудно переоценить, поскольку баня, с точки зрения иммунологии, по-видимому, является наиболее эффективным средством аутобиостимуляции организма с помощью гиперемии кожного покрова, повышения температуры поверхности тела и дыхательных путей, глубокого прогрева многих органов, в том числе пораженных антигеном. Физиологическое действие бани как бы покрывает собой почти весь спектр рассмотренных выше физиотерапевтических средств, и поэтому баню можно считать более или менее универсальным средством против многих заболеваний, особенно в ранней стадии их развития или в ремиссии.

Поскольку речь зашла о бане, то попутно в порядке гипотезы хотелось бы отметить, что баня, возможно, является также важным средством восстановления функционирования систем ферментативной и, может быть, гормональной регуляции всех органов.

Имеется мнение, что в нормальном состоянии все «ветви» этой регулярной системы, управляющей гормональной и ферментной деятельностью, проводят слабые биотоки, а при нарушении системы в отдельных ее частях формируются «изоляторы», которые не дают возможность передавать сигналы биостимулирующего характера к соответствующим органам [165]. В тибетской медицине для восстановления функции таких активных центров (скопления клеток) обычно применяется иглотерапия, которая в конечном счете приводит к нормализации функционирования системы и к восстановлению нормальной работы тех или иных органов. Некоторые наблюдения показали, что баня, так же как и иглотерапия, путем сильной гиперемии и других раздражителей восстанавливает регуляторные функции системы управления биорегуляцией организма. Поэтому становится более или менее понятным, почему в старину в бане лечились практически от любых болезней. Здесь, как видно, имеют место два важных эффекта:

активизация иммунной системы и восстановление общей регуляторной ферментно-гормональной сети управления. Естественно, что терапия с помощью бани должна проводиться под контролем опытных врачей-физиологов и терапевтов. Здесь нужны абсолютные показания к бане, так же как и к другим физиотерапевтическим средствам.

В заключение следует отметить, что эффективность физиопроцедур существенно зависит от иммунологического статуса больного. При нормальном статусе физиотерапия является важным фактором стимулирования самолечения организма от инфекции. Однако если иммунная система имеет врожденные или приобретенные дефициты, то физиопроцедуры могут и не оказать действенного влияния на излечение вяло протекающих процессов, хотя депрессирующее влияние на антигенную популяцию они, по-видимому, все же окажут. В этом случае их нужно сочетать с подходящими лекарственными препаратами. Таким образом, мы столкнулись с проблемой выяснения зависимости эффективности физиотерапии от иммунного статуса человека. Можно ожидать, что изучение связи физиотерапевтических средств с иммунологическими аспектами реакции организма на антиген даст новый импульс в теории и практике лечения.

1.11. Некоторые проблемы и гипотезы

В настоящем параграфе мы коснемся некоторых важных проблем, связывающих иммунологию и медицину. Некоторые из рассматриваемых проблем продвинуты уже далеко. Другие только формируются в литературе в виде гипотез. Но и те и другие дают импульс научным исследованиям, хотя некоторые из них являются весьма спорными. Возможно, что новые результаты в иммунологии и имитационное математическое моделирование помогут ответить на интересующие медицину вопросы.

Естественно, что успехи, достигнутые в иммунологии, окажут и уже оказывают прямое влияние на методы лечения, на всю клиническую практику в медицине (см. Петров [115, 116]).

Первыми с проблемами неинфекционной иммунологии, по-видимому, столкнулись хирурги как при послеоперационном заживлении ран, так и при восстановлении деятельности отдельных органов, подвергшихся хирургическому вмешательству (Петровский и др. [117]). Послеоперационное заживление у разных людей протекает по-разному и существенно зависит от состояния иммунной системы. Поэтому им-

мунологический статус в предоперационный период и его дальнейшая динамика становятся важнейшими компонентами обоснования тактики проведения хирургической операции.

Далее, операции по трансплантации органов привели к пониманию индивидуальных генетических особенностей организма и проблемы его несовместимости с чужими органами и клетками. Как известно, пересадка ткани или органа донора больному сопровождается сильной иммунной реакцией отторжения, в которой ведущую роль играет система T_E -лимфоцитов-эффекторов. Задача иммунологов в этом случае состоит в депрессировании клеточного иммунитета в предоперационный период. И хотя медицинская наука в последние годы обогатилась первоклассными разработками таких операций, тем не менее эффект полного приживания пересаженного органа еще не достигнут. Как теперь хорошо известно, успех операции по пересадке органа прежде всего обеспечивается подбором донора, генетически близкого к реципиенту (Петров [115, 116], Лопухин и Петров [82]). Это ставит проблему создания банка сведений об иммунологическом статусе населения. Нет сомнения, что пройдет немного времени и определение иммунологического статуса человека будет столь же обычным, как, например, определение группы крови или резус-фактора.

Известно, что в иммунном процессе большую роль играют антитела IgM , IgG , IgA , IgD и IgE . Весьма распространенные болезни, такие как острые респираторные заболевания, в большей мере связаны с антителами IgA , которые, как правило, защищают слизистые оболочки органов. Поэтому если в организме по той или иной причине появилась недостаточность этого иммуноглобулина, то сопротивляемость снижается и вероятность заболевания возрастает. Такая иммунная недостаточность обычно приводит к частным заболеваниям носоглотки, легких, евстахиевых труб и т. д. Поэтому частые фарингиты, отиты, тонзиллиты являются не столько результатами болезни горла, носоглотки или среднего уха, сколько следствием заболевания иммунной системы. Местное, локальное, лечение таких заболеваний приводит лишь к кратковременной ремиссии. Радикальное улучшение состояния здоровья может произойти только в случае восстановления нормального количественного и качественного уровня IgA в организме. Можно предположить, что основной задачей терапии восстановления уровня IgA является ликвидация хронического заболевания, т. е. полная ликвидация ассоциации стафилококков, стрептококков и других бактерий. Только при этом условии может восстановиться

нормальный иммунологический уровень антител в организме. Однако еще не ясно, сможет ли уровень восстановиться до нормы сам по себе или для этой цели нужны специфические биостимуляторы. В настоящее время многие иммунологи мира ведут исследования по поиску биостимуляторов для повышения уровня IgA. (Есть основания полагать, что индо-тибетская «травяная» медицина располагает некоторым набором биостимуляторов такого сорта. Очевидно, этот вопрос требует специального изучения.)

Имеется еще одна очень важная область медицины, которая связана с заболеванием самой иммунной системы. Речь идет об аутоиммунных реакциях, когда нарушается система T -клеточного иммунитета по распознаванию «своей» или «чужой» клетки. В этом случае некоторые свои клетки начинают рассматриваться T_E -системой как чужие, а своя собственная система иммунитета начинает ошибочно работать против хозяина. Установлено (см. [116, 306]), что ревматоидные заболевания суставов, сердечных мышц и т. д. являются примерами болезней такого характера. По-видимому, в этом случае супрессорный компонент иммунной системы, ответственный за чувствительность T_E -системы, оказывается сниженным, и это приводит к активизации T_E -системы. Не случайно, что при аутоиммунных заболеваниях клиницисты обычно пользуются иммунодепрессантами, понижающими T_E -киллерную активность. Конечно, о природе аутоиммунных процессов известно еще недостаточно, однако описанная гипотеза в наши дни приобретает все большее число сторонников.

Иммунология открывает новые пути и в терапии, где оптимальная стратегия лечения все больше будет опираться на иммунологический статус больного. Особое внимание будет уделено людям с врожденными или приобретенными иммунодефицитами. Именно эти люди потребуют особой профилактики против заболеваний, трудно переносимых в связи с иммунной недостаточностью тех или иных компонентов. Особое внимание будет оказываться детям в период формирования иммунной системы, когда в борьбе с инфекционными заболеваниями организм испытывает наибольшее напряжение и вероятность отказа иммунной системы особенно велика. Это большая часть клинической медицины, которая потребует к себе исключительного внимания.

Большую важность приобретает геронтология: она все более существенно будет опираться на сведения о состоянии иммунной системы, которая к возрасту в 70–80 лет становится ослабленной. Это требует изменения общепринятой методики лечения инфекционных и особен-

но хронических заболеваний, которые должны проходить в условиях иммунодефицита системы; следовательно, лечение сильно отличается от тактики лечения аналогичных заболеваний людей молодого и среднего возраста с относительно хорошей иммунной системой.

Теперь несколько слов о раковых заболеваниях. Иммунологи склонны считать, что некоторые раковые заболевания являются следствием врожденных или приобретенных иммунодефицитов организма. В частности, имеется ряд экспериментальных данных, полученных при лечении детей, страдающих *T*-клеточной недостаточностью. Анализ таких данных позволил сделать заключение, что вероятность заболеть раком для ребенка с врожденным *T*-клеточным дефицитом в тысячи раз больше, чем для детей с нормальной иммунной системой [82, 144].

Другие наблюдения показывают, что иммунодепрессия, вызванная лучевыми средствами, химическими и биологическими препаратами, ведет к повышению частоты опухолевых заболеваний [42].

И, наконец, существует максимальная возрастная заболеваемость опухолевыми болезнями. Она приходится на конец раннего детского периода, когда иммунная система только формируется, и на 60–70 лет, когда иммунная система ослабляется в связи с частичной или полной атрофией вилочковой железы (Блохин [18], Петров [115, 116]).

На основе этих и других фактов можно сделать вывод о том, что опухолевые образования появляются в организме в том случае, когда ухудшается иммунный надзор за генетически переродившимися клетками, осуществляемый *T*-лимфоцитами-эффекторами. Это значит, что иммунодепрессия *T*-системы повышает вероятность опухолевого заболевания, поскольку она понижает эффективность *T*-эффекторов к распознаванию переродившихся клеток.

Лопухин и Петров [82] считают, что при злокачественных опухолях хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия, примененные с учетом характера опухоли, на определенной стадии устраняет дисбаланс между популяцией раковых клеток, *T*-лимфоцитами и макрофагами. В этом случае после удаления опухоли *T*-лимфоцитов и макрофагов оказывается уже достаточно, чтобы уничтожить остаток перерожденных тканей и восстановить иммунный клеточный надзор в организме.

В настоящее время наиболее активными иммунодепрессантами являются многие антибиотики, которые употребляются в значительных количествах. Если встать на точку зрения зависимости развития аллергических, аутоиммунных, раковых заболеваний от иммунологиче-

ского статуса, то становится ясной некоторая опасность от безмерного увлечения антибиотикотерапией, особенно для людей пожилого возраста с ослабленной иммунной системой (Чазов и др. [157]). Следует иметь в виду также опасность возникновения рака от контактов с канцерогенными химическими веществами, поскольку они существенно повышают вероятность генетических мутаций клеток, число которых может превзойти максимальное количество, выводимое популяциями T -лимфоцитов-киллеров и макрофагов.

Не исключено, что в будущем иммунная система пожилых людей будет профилактически стимулироваться биологически активными веществами, способными обеспечить нормальное функционирование всех компонентов иммунной системы на более или менее длительный период времени. Возможно, что это также будет действенной профилактикой против острых инфекционных заболеваний.

Мы здесь не касаемся молекулярно-генетических аспектов рака, изучение которых активно развивается в наши дни. Основные гипотезы и поиски здесь направлены на установление структуры ракового генома. Он, как известно, также активно «работает» в эмбриональный период, затем, когда необходимость сверхскоростного роста клеток плода отпадает, он перестает функционировать до того времени, пока не создастся необходимость в запуске механизма для завершения жизненного цикла.

Наконец, коснемся вопроса аллергий и иммунодефицитов. Аллергия является болезнью иммунной системы. По-видимому, она является следствием иммунной недостаточности супрессоров, ответственных за повышение чувствительности системы по отношению к тем или иным агентам — микробам, живущим в организме, пыльце растений, химическим соединениям, бытовой пыли и т. д. Нормальный уровень лимфоцитов супрессоров подавляет реакцию иммунной системы по отношению к антигенам или химическим раздражителям, которые существуют в организме или поступают из окружающей среды. Этот замечательный механизм торможения чувствительности создает условия для эффективного использования ресурсов организма как в нормальных условиях жизни, так и при агрессии антигенов, когда T_S -супрессоры регулируют весь арсенал иммунной системы клеточного и гуморального типов. Если уровень T_S -супрессоров снижен, то организм приобретает повышенную чувствительность к раздражителям той или иной природы. Такая гиперчувствительность является тяжелым заболеванием, связанным с приобретенными иммунодефицитами.

В последние годы в литературе отмечается, что причиной массовой аллергии является неумеренно частое применение различных лекарственных препаратов, которые во многих случаях понижают уровень иммунных компонентов.

Рассмотрим в качестве иллюстрации одну из возможностей развития аллергических заболеваний. Предположим, что на определенной стадии жизни пациент стал подвержен воздействию некоторого аллергена a_n , который обнаружен на основе хорошо отработанных тестов [1]. С точки зрения иммунологии это значит, что уровень супрессоров T_S по тем или иным причинам оказался ниже, чем необходимо для подавления аллергической реакции на аллерген (рис. 15).

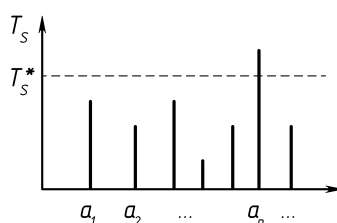


Рис. 15. Схема соотношения уровня аллергена a_i ($i = 1, \dots, n$) и супрессоров T_S в случае, когда a_n вызывает аллергическую реакцию

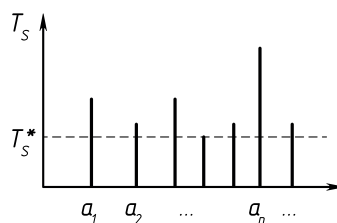


Рис. 16. Схема соотношения уровня аллергена a_i ($i = 1, \dots, n$) и супрессоров T_S при пониженном уровне T_S^* (множественная аллергия)

После активной терапии антибиотиками, сульфамидами и т. д., как правило, происходит иммунодепрессия T_S , а уровень T_S^* понижается (рис. 16). Теперь уже не одно вещество a_n , а большее их число являются аллергенами для организма. Поэтому кардинальное решение проблемы лечения аллергических заболеваний, по-видимому, лежит в

повышении уровня лимфоцитов-супрессоров T_S^* . В этом случае пациент может избавиться от всех аллергических раздражителей. Такая теория восстановления иммунной системы схематически изображена на рисунке 17.

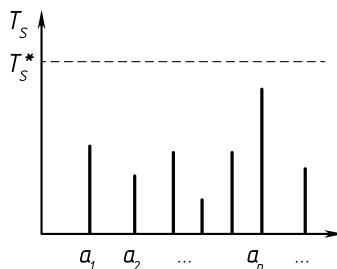


Рис. 17. Схема соотношения уровня аллергена a_i ($i = 1, \dots, n$) и супрессоров T_S при повышенном уровне T_S^* (отсутствие аллергических реакций)

Отсюда, в частности, вытекает практический совет, все чаще высказываемый в иммунологических работах. Если иммунная система работает нормально (без существенных дефицитов), то почти всякая болезнь может быть преодолена самим организмом. Конечно, организму нужно помогать всеми средствами, и в том числе антибиотиками. Однако при лечении людей прежде всего необходимо выяснить состояние иммунной системы и ее реактивные способности. Только тогда процесс лечения становится для врача обоснованным не статистическими данными, которыми он вынужден пользоваться, а знанием реального состояния иммунной системы пациента и ее возможностей.

Возвращаясь к гиперчувствительности, необходимо обратить особое внимание на радиацию (нейтронную, γ -квантов, рентгеновского излучения и ультрафиолета). Петров указывает [116], что в малых дозах, несколько снижая уровень супрессоров, радиация приводит к повышению чувствительности (регулируемости) системы иммунитета, мобилизуя организм к борьбе с врагом на более ранней стадии развития антигенной популяции. В больших дозах излучение не только подавляет супрессорную активность, но и развивает недостаточность всех звеньев иммунной системы, что приводит к нереагируемости системы, т. е. к развитию приобретенного иммунодефицита.

Все основные, указанные выше гипотезы и предположения будут проверены и уточнены количественно на математических моделях, к рассмотрению которых мы переходим.

Глава 2. БАЗОВАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ИНФЕКЦИОННОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

К настоящему времени клиницистами и иммунологами накоплен огромный материал наблюдений за течением различных инфекционных заболеваний и на основе анализа этого материала 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.

Одной из первых в данном направлении следует считать работу Хиджа и Коуэла (Hege, Cole [227]), которые построили уравнение, описывающее изменение количества циркулирующих антител в зависимости от числа плазматических клеток. Затем Йилек (Jilek [246–250]) предложил ряд вероятностных моделей взаимодействия антигена с иммунокомпетентной *B*-клеткой, а также промоделировал методом Монте-Карло процесс образования клона, происходящего из одной *B*-клетки.

В 1970 г. появляется первая работа Белла [176], который, используя основные гипотезы клонально-селекционной теории Ф. Бернета, строит математическую модель гуморальной иммунной реакции на неразмножающийся моновалентный антиген. В последующих работах Белл [176–178] модифицирует свою модель на случай гетерогенных антител и мультивалентного антигена. В 1974 г. им же была предложена простейшая модель иммунной реакции на размножающийся антиген [179], в которой взаимодействие между антигеном и антителом описывается в терминах хищник — жертва. Качественное исследование модели было проведено Пимбли (Pimbley [292, 293]), а затем, после введения в модель уравнения для *B*-клеток, Пимбли, Шу и Казариновым (Pimbley [294], Hsü, Kazarinoff [237]).

В это же время аналогичные модельные представления развиваются Смирновой [140] и Романовским с соавт. [131, 132].

В 1874 г. итальянские ученые Бруни, Джовенко, Кох и Штрём (Bruni, Giovenko, Koch, Strüm [190, 191]) предложили модель гуморальной иммунной реакции, которая описывает гетерогенность популяции иммуноцитов с помощью непрерывных функций двух аргументов — аффинитета и времени. Основной отличительной чертой модели является рассмотрение иммунной реакции с позиции теории би-

линейных систем. Дальнейшее развитие эта работа получила в двух направлениях. Молер (Mohler [274, 276]) модифицирует модель с целью описания более широкого круга явлений (производство антител разных классов, кооперация между T - и B -системами иммунитета и т. д.). С другой стороны, это работы, направленные на решение задачи идентификации исходной модели [273, 275].

В 1975 г. автором [85] была построена простейшая математическая модель инфекционного заболевания, которая представляет собой систему обыкновенных нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Кроме реакции антиген — антитело, эта модель описывает влияние поражения антигеном органа-мишени на динамику иммунного процесса. Качественное исследование модели проведено Асаченковым и Белых [3].

В 1978 г. автором и Асаченковым [4] была предложена более полная модель инфекционного заболевания, которая описывает кооперацию T - и B -систем иммунитета, производство иммуноглобулинов двух классов.

В 1975 г. Рихтер (Richter [304]) и Хоффман (Hoffmann [229]) предложили оригинальные модели иммунной реакции, в основу которых положена сетевая теория Ерне (Jerne [245]). Основное внимание в этих моделях уделяется рассмотрению различных событий, протекающих в сети.

В 1976 г. Вальтман и Бутц (Waltman, Butz [327]) описали модель иммунной реакции с использованием идеи порогового переключения B -лимфоцита из одного состояния в другое. Пороги вводятся в уравнения модели как времена запаздывания, которые являются функциями состояния системы. Дальнейшее развитие модель получила в работах Гатика (Gatica [213, 214]).

В 1976 г. Делиси (DeLisi) опубликовал несколько работ [199, 200, 203], посвященных механизмам иммунных взаимодействий на поверхности лимфоцита, а также предложил модель роста опухоли в организме [201, 202], которая по своей сути напоминает простейшую модель Белла.

Дибров, Лившиц, Волькенштейн [44] рассмотрели простейшую модель гуморального иммунного ответа, в которой особое внимание уделено анализу влияния величины запаздывания на динамику иммунного процесса.

Следует также отметить работы Перельсона (Perelson [286, 289]), в которых иммунная реакция рассматривается с позиции теории оп-

тимального управления, а также работы Мерилла (Merrill [268, 269]), в которых предлагается описывать иммунную реакцию с точки зрения теории катастроф.

Последнее десятилетие характеризуется появлением новых подходов и разнообразных математических моделей для исследования различных вопросов теоретической иммунологии: специфической хелперно-супрессорной иммунорегуляции [187, 189, 251, 260, 297], вопросов распознавания, обучения, памяти как следствия идиотипических сетевых взаимодействий, устойчивости и управляемости в иммунных сетях [208, 230, 231, 288].

В целом достаточно полное представление о современном состоянии исследований по математическому моделированию в иммунологии можно получить из монографий и сборников, вышедших в последнее время под редакцией Перельсона, Делиси, Вигеля (Perelson, DeLisi, Wiegel [196]); Хоффмана, Грабы (Hoffmann, Hraba [241]); Перельсона (Perelson [323]).

В настоящей главе будет построена и исследована базовая математическая модель заболевания. Предложенная математическая модель, разумеется, является весьма приближенной и требует детализации. Однако уже в таком виде она позволяет связать различные факторы, существенные для динамики инфекционного заболевания, в некоторую систему и, как нам кажется, будет полезной для изучения общей картины течения болезни и объяснения некоторых результатов наблюдений. Возможно также, что отдельные результаты теории будут использованы для поиска эффективных методов лечения. Наконец, следует отметить, что мы будем пытаться строить модель, осредненную для большой группы больных. Вопрос описания индивидуальных особенностей динамики болезни нами рассматриваться не будет.

Базовая математическая модель будет построена на основе соотношения баланса для каждого из компонентов, участвующих в иммунном ответе. Именно ввиду такой концепции частные особенности функционирования иммунной системы не оказываются существенными для анализа динамики болезни, а на первый план выступают основные закономерности протекания защитной реакции организма. Поэтому при построении простейшей модели мы не будем различать клеточные и гуморальные компоненты иммунитета, участвующие в борьбе с антигенами, проникшими в организм. Предположим лишь, что такими защитными компонентами организм располагает. Их мы будем называть *антителами*, вне зависимости от того, имеем ли мы

дело с клеточно-лимфоидной системой иммунитета или гуморально-иммуноглобулиновой. В этой модели мы также предположим, что организм располагает достаточными ресурсами макрофагов, утилизирующих продукты иммунной реакции, а также других неспецифических факторов, необходимых для нормального функционирования иммунной системы. В связи с этим мы ограничимся рассмотрением трех компонентов: антигена, антитела и плазматической клетки, производящей антитела. В качестве антигенов здесь будут выступать либо патогенные бактерии, либо вирусы.

Следует также отметить, что при заболевании большое значение имеет степень поражения органа, подверженного атаке антигенов, поскольку оно в конечном итоге приводит к снижению активности иммунной системы. Это, естественно, должно быть отражено в математических моделях.

Заметим, что базовая математическая модель в данной трактовке допускает различные вариации, которые помогут нам дать возможное объяснение некоторых важных особенностей функционирования иммунной системы, таких как формирование субклинических, острых и хронических процессов заболевания, выяснить роль температурных эффектов, изучить условия возникновения осложненных форм заболевания, а также выяснить механизм биостимуляции и др. Эти вопросы будут рассмотрены в настоящей главе.

2.1. Построение базовой модели заболевания

Итак, будем считать, что основными действующими факторами инфекционного заболевания являются следующие величины.

- 1) *Концентрация патогенных размножающихся антигенов $V(t)$.*
- 2) *Концентрация антител $F(t)$.* Под антителами понимаются субстраты иммунной системы, нейтрализующие антигены (иммуноглобулины, рецепторы клеток).
- 3) *Концентрация плазматических клеток $C(t)$.* Это популяция носителей и продуцентов антител (иммунокомпетентные клетки и иммуноглобулинопродуценты).
- 4) *Относительная характеристика пораженного органа $m(t)$.*

Переходим к построению уравнений модели. Первое уравнение будет описывать изменение числа антигенов в организме:

$$dV = \beta V dt - \gamma F V dt. \quad (2.1.1)$$

Первый член в левой части этого уравнения описывает прирост антигенов dV за интервал времени dt за счет размножения. Естественно, что он пропорционален V и некоторому числу β , которое будем называть *коэффициентом размножения антигенов*. Член $\gamma FVdt$ описывает число антигенов, нейтрализуемых антителами F за интервал времени dt . В самом деле, число таких вирусов, очевидно, будет пропорционально как количеству антител в организме, так и числу антигенов. γ – коэффициент, связанный с вероятностью нейтрализации антигена антителами при встрече с ним. Разделив соотношение (2.1.1) на dt , приходим к уравнению

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F)V. \quad (2.1.2)$$

Переходим к построению в т о р о г о у р а в н е н и я, которое будет описывать рост плазматических клеток. С этой целью воспользуемся простейшей гипотезой формирования каскадных популяций плазматических клеток. Как было указано в § 1.1, иммунокомпетентный B -лимфоцит стимулируется комплексом антигена с Ig-рецептором в присутствии сигнала от специфического T -помощника, активированного антигеном на макрофагах, и дает начало каскадному процессу образования клеток, синтезирующих антитела, нейтрализующие антигены данного сорта. Так как в нашей модели под антителами понимаются субстраты, способные связываться с антигенами, число лимфоцитов, стимулированных таким способом, будет пропорционально FV . Таким образом, приходим к соотношению, описывающему прирост плазмоклеток над нормальным уровнем C^* – постоянным уровнем плазмоклеток в здоровом организме:

$$d(C - C^*) = dC - Q(t - \tau)dt, \quad (2.1.3)$$

$$Q(t) = \alpha FV. \quad (2.1.4)$$

Более полное уравнение будет иметь вид

$$dC = \alpha F(t - \tau)V(t - \tau)dt - \mu_C(C - C^*)dt. \quad (2.1.5)$$

Первый член в правой части (2.1.5) описывает генерацию плазмоклеток; τ – время, в течение которого осуществляется формирование каскада плазматических клеток; α – коэффициент, учитывающий вероятность встречи антиген — антитело, возбуждение каскадной реакции и число образующихся новых клеток. Второй член в этой формуле описывает уменьшение числа плазматических клеток за счет

старения; μ_C – коэффициент, равный обратной величине их времени жизни. Разделив соотношение (2.1.5) на dt , приходим к уравнению

$$\frac{dC}{dt} = \alpha F(t - \tau)V(t - \tau) - \mu_C(C - C^*). \quad (2.1.6)$$

Для получения третьего уравнения подсчитаем баланс числа антител, реагирующих с антигеном. Будем исходить из соотношения

$$dF = \rho C dt - \eta \gamma F V dt - \mu_f F dt. \quad (2.1.7)$$

Первый член справа $\rho C dt$ описывает генерацию антител плазматическими клетками за интервал времени dt ; ρ – скорость производства антител одной плазматической клеткой. Второй член $\eta \gamma F V dt$ описывает уменьшение числа антител в интервале времени dt за счет связи с антигенами. В самом деле, как было отмечено выше при выводе уравнения (2.1.2), количество выбывающих за интервал времени dt антигенов за счет нейтрализации их антителами было равно $\gamma F V dt$. Если на нейтрализацию одного антигена требуется η антител, то мы и приходим к указанному члену формулы. Третий член $\mu_f F dt$ описывает уменьшение популяции антител за счет старения, где μ_f – коэффициент, обратно пропорциональный времени распада антител. Разделив (2.1.7) на dt , приходим к уравнению

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V)F. \quad (2.1.8)$$

Построенные уравнения не учитывают ослабления 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. Примем гипотезу о том, что производительность таких органов связана с размерами поражения органа-мишени. С этой целью введем в рассмотрение уравнение для относительной характеристики поражения органа-мишени.

Пусть M – характеристика здорового органа (масса или площадь), а M' – соответствующая характеристика здоровой части пораженного органа. Введем в рассмотрение величину m по формуле

$$m = 1 - \frac{M'}{M}. \quad (2.1.9)$$

Это будет относительная характеристика поражения органа-мишени. Для непораженного органа она, естественно, равна нулю, а для полностью пораженного — единице. Для этой характеристики рассмотрим уравнение (четвертое уравнение)

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m. \quad (2.1.10)$$

Первый член в правой части (2.1.10) характеризует степень поражения органа. Предполагается, что за интервал времени dt увеличение относительной величины пораженного органа пропорционально количеству антигенов, которое описывается членом σV , где σ — некоторая константа, своя для каждого заболевания. Уменьшение этой характеристики происходит за счет восстановительной деятельности организма. Этот член будет зависеть от m с коэффициентом пропорциональности μ_m , характеризующим обратную величину периода восстановления органа в e раз.

Совершенно ясно, что при сильном поражении жизненно важных органов производительность выработки антител падает. Это является роковым для организма и ведет к летальному исходу. Во многих случаях он связан именно с указанным выше обстоятельством. В нашей модели фактор поражения жизненно важных органов можно учесть в уравнении (2.1.6), заменив коэффициент α на произведение $\alpha\xi(m)$. Типичная схема для функции $\xi(m)$ представлена на рисунке 18.

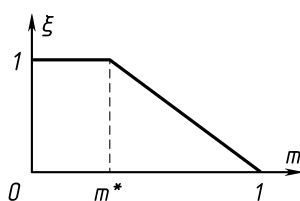


Рис. 18. График функции $\xi(m)$

На этом рисунке кривая $\xi(m)$ в интервале $0 \leq m \leq m^*$ равна единице. Это значит, что работоспособность иммунологических органов в этом интервале не зависит от тяжести болезни. Но далее при $m^* \leq m \leq 1$ их производительность быстро падает, что соответствует линейной части кривой на этом интервале. Естественно, что в реальных условиях график $\xi(m)$ может иметь более сложную форму, но качественно он всегда будет состоять из постоянной $\xi = 1$ в начале

изменения аргумента m и убывающей, может быть, по нелинейной зависимости при дальнейшем увеличении этого аргумента. Для разных болезней крутизна этой части кривой, а также величина m^* будут различны.

Таким образом, приходим к следующей системе нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом:

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_C(C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V)F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m.\end{aligned}\tag{2.1.11}$$

К системе уравнений (2.1.11) присоединим начальные данные при $t = t^0$.

Обычно для уравнений с запаздыванием начальные условия задаются на интервале $[t^0 - \tau, t^0]$. Однако по биологическому смыслу описываемых процессов до момента заражения t^0 вирусов в организме не было: $V(t) \equiv 0$ при $t < t^0$, и поэтому начальные условия можно задать в точке t^0 . В дальнейшем, когда речь будет идти о начальных условиях для уравнений такого типа, задание их в точке означает, что $V(t) \equiv 0$ при $t < t^0$. Имеем

$$\begin{aligned}V(t^0) &= V^0, C(t^0) = C^0, \\ F(t^0) &= F^0, m(t^0) = m^0.\end{aligned}\tag{2.1.12}$$

Итак, систему уравнений (2.1.11) с начальными данными (2.1.12) назовем *базовой математической моделью заболевания*.

Следует иметь в виду, что в нашей простейшей модели фигурирует объединенная популяция иммунокомпетентных и антителообразующих клеток $C(t)$. При отсутствии вирусов в организме $C(t) = C^* > 0$, т. е. C^* , по сути дела, является нормальным уравнением иммунокомпетентных клеток в здоровом организме. Если такие клетки отсутствуют, т. е. $C^* = 0$, то организм является толерантным (невосприимчивым) по отношению к данному антигену. Однако может показаться, что организм не имеет информации о данном антигене и, следовательно, иммунокомпетентных клеток против него нет. В таких случаях

возможно, что в реакцию вовлекаются иммунокомпетентные клетки с похожими по специфичности рецепторами, способные вызвать иммунный ответ против этого антигена. Будем считать, что в организме присутствует ненулевой уровень клеток C^* со своими рецепторами F^* , способный вызвать иммунную реакцию, и этот случай будем идентифицировать с упомянутым выше. Более тонкие пусковые механизмы иммунной реакции можно проследить только на более сложных математических моделях.

Сделаем ряд замечаний. Во-первых, согласно определению $0 \leq m(t) \leq 1$, но в модели этот факт явно не отражен. Подразумевается, что если орган поражен полностью, то патогенным антигенам больше нечего в этом органе поражать, т. е. $dm/dt = 0$, если $m(t) = 1$ ($t > t^0$).

Во-вторых, в (2.1.11) примем за начальный момент $t^0 = 0$ и в дальнейшем будем предполагать начальные условия неотрицательными, а все параметры модели постоянными и положительными величинами.

2.2. Качественный анализ базовой модели заболевания

2.2.1. Общие результаты. Система уравнений (2.1.11) вместе с начальными данными (2.1.12) описывает динамику развития патогенной инфекции на фоне иммунного ответа. Будем предполагать, что все входящие в систему уравнений константы неотрицательны; это непосредственно следует из их биологического смысла. Непрерывной и положительной является также функция $\xi(m)$. Тогда нетрудно показать (Белых, Марчук [13]), что при неотрицательных начальных данных при $t = t^0 = 0$

$$V^0 \geq 0, \quad C^0 \geq 0, \quad F^0 \geq 0, \quad m^0 \geq 0. \quad (2.2.1)$$

решение задачи (2.1.11), (2.1.12) существует и единственно при всех $t \geq 0$.

В [13] также доказано, что при указанных предположениях при всех $t \geq 0$ решение задачи (2.1.11), (2.1.12) будет непрерывным и неотрицательным:

$$V(t) \geq 0, \quad C(t) \geq 0, \quad F(t) \geq 0, \quad m(t) \geq 0. \quad (2.2.2)$$

Теорема существования и единственности решения задачи (2.1.11), (2.1.12) открывает возможность для использования базовой модели инфекционного заболевания для интерпретаций клинических ситуаций.

2.2.2. Стационарные решения. Система уравнений (2.1.11) допускает стационарные решения. Для их нахождения приравняем все производные нулю. Тогда получим

$$\begin{aligned}(\beta - \gamma F)V &= 0, \\ \xi(m)\alpha VF - \mu_C(C - C^*) &= 0, \\ \rho C - (\mu_f + \eta\gamma F)V &= 0, \\ \sigma V - \mu_m m &= 0.\end{aligned}\tag{2.2.3}$$

В силу независимости величин V и F от времени положено $V(t - \tau) = V = \text{const}$, $F(t - \tau) = F = \text{const}$. Далее заметим, что величина C^* связана с F^* соотношением:

$$C^* = \mu_f F^* / \rho,$$

где C^* и F^* – значения C и F для здорового организма при $V = 0$. Нетрудно видеть, что одним из стационарных решений является тривиальное, которое описывает состояние здорового организма:

$$V = 0, \quad C = C^*, \quad F = F^* = \rho C^* / \mu_f, \quad m = 0.\tag{2.2.4}$$

Здесь концентрация антигенной популяции и пораженная масса органа равны нулю, а количества плазматических клеток C и антител F соответствуют иммунологическому статусу здорового человека.

Покажем, что это состояние асимптотически устойчиво при $\beta < \gamma F^*$. С этой целью рассмотрим малые возмущения неизвестных функций от состояния равновесия (2.2.4), положив

$$V = V', \quad C = C^* + C', \quad F = F^* + F', \quad m = m'.\tag{2.2.5}$$

Подставим эти выражения в систему уравнений (2.1.11) и, считая V', C', F' и m' малыми, отбросим величины второго порядка малости. В результате получим систему

$$\begin{aligned}
\frac{dV'}{dt} - (\beta - \gamma F^*)V' &= 0, \\
\frac{dC'}{dt} + \mu_C C' &= \alpha F^* V'(t - \tau), \\
\frac{dF'}{dt} + \mu_f F' &= \rho C' - \eta \gamma F^* V', \\
\frac{dm'}{dt} + \mu_m m' &= \sigma V'.
\end{aligned} \tag{2.2.6}$$

Эту систему уравнений решим при следующих начальных данных:

$$V' = \varepsilon_1, \quad C' = \varepsilon_2, \quad F' = \varepsilon_3, \quad m' = \varepsilon_4 \quad \text{при } t = 0. \tag{2.2.7}$$

Решая первое из уравнений (2.2.6) при $V' = \varepsilon_1$, $t = 0$, получим выражение для V' :

$$V' = \varepsilon_1 e^{(\beta - \gamma F^*)t}. \tag{2.2.8}$$

Для того чтобы решение (2.2.8) с течением времени стремилось к нулю, необходимо и достаточно, чтобы выполнялось равенство

$$\beta < \gamma F^*. \tag{2.2.9}$$

Решение (2.2.8) перепишем в виде

$$V' = \varepsilon_1 e^{-(\gamma F^* - \beta)t} = \varepsilon_1 e^{-\beta_1 t}, \tag{2.2.10}$$

где $\beta_1 = \gamma F^* - \beta > 0$ в силу (2.2.9).

Поскольку V' отлично от нуля только при $t \geq 0$, то на интервале $[-\tau, 0]$ $V' = 0$ и, следовательно, для всех $t < \tau$ $V'(t - \tau) = 0$. А это значит, что решение второго из уравнений (2.2.6) при $t < \tau$ будет иметь вид

$$C' = \varepsilon_2 e^{-\mu_C t}. \tag{2.2.11}$$

При $t \geq \tau$ с учетом начального условия $C'(\tau) = \varepsilon_2 e^{-\mu_C \tau}$, полученного из (2.2.11), и того, что согласно (2.2.10) $V'(t - \tau) = \varepsilon_1 e^{-\beta_1(t - \tau)}$, решение для $C'(t)$ имеет следующий вид:

1) в случае $\beta_1 \neq \mu_C$

$$C'(t) = \varepsilon_2 e^{-\mu_C t} + \frac{\alpha F^*}{\mu_C - \beta_1} \varepsilon_1 [e^{-\beta_1(t - \tau)} - e^{-\mu_C(t - \tau)}]; \tag{2.2.11a}$$

2) в случае $\beta_1 = \mu_C$

$$C'(t) = \varepsilon_2 e^{-\mu_C t} + \alpha F^* \varepsilon_1 (t - \tau) e^{-\beta_1 (t - \tau)}. \quad (2.2.11б)$$

Легко увидеть, что в обоих случаях при выполнении неравенства (2.2.9), т. е. при $\beta_1 > 0$, малое отклонение от стационарного решения (2.2.5) $C'(t)$ стремится к нулю с течением времени. Общее решение третьего уравнения имеет вид

$$F'(t) = e^{-\mu_f t} \left[\int_0^t \rho C'(s) e^{\mu_f s} ds - \int_0^t \eta \gamma F^* V'(s) e^{-\mu_f s} ds + A \right] \quad (2.2.12)$$

где постоянная A определяется через соответствующие начальные условия. Рассмотрев, как это было сделано для второго уравнения, все возможные соотношения между коэффициентами модели, приводящие к различным выражениям в (2.2.12), можно убедиться, что $F'(t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty$, если $\beta_1 > 0$. То же самое справедливо и для решения четвертого уравнения из (2.2.6), которое имеет аналогичную (2.2.11а), (2.2.11б) структуру:

а) в случае $\beta_1 \neq \mu_m$

$$m'(t) = \varepsilon_4 e^{-\mu_m t} + \frac{\sigma}{\mu_m - \beta_1} \varepsilon_1 (e^{-\beta_1 t} - e^{-\mu_m t});$$

б) в случае $\beta_1 = \mu_m$

$$m'(t) = \varepsilon_4 e^{-\mu_m t} + \sigma \varepsilon_1 t e^{-\beta_1 t}.$$

Таким образом, все малые возмущения стационарного решения (2.2.4) при $\beta < \gamma F^*$ с течением времени стремятся к нулю, что и означает асимптотическую устойчивость данного решения.

В дальнейшем нас будет интересовать заражение здорового организма малой дозой антигена $V^0 = \varepsilon_1$, т. е. отклоняющейся в момент $t = 0$ от стационарного решения (2.2.4) переменной будет только V . Оказывается [13], что в этой ситуации можно оценить «малость» дозы заражения, которая не приводит к потере устойчивости. Такая доза удовлетворяет неравенству

$$0 < V^0 < \frac{\mu_f (\gamma F^* - \beta)}{\beta \eta \gamma} = V^*. \quad (2.2.13)$$

Величину V^* назовем *иммунологическим барьером*. Будем говорить, что иммунологический барьер *пройден*, если доза заражения V^0 удовлетворяет условию $V^0 > V^*$, и не пройден в противном случае. Тогда нашему исследованию можно дать следующую биологическую интерпретацию.

Биологическое следствие. Если при заражении здорового организма малой дозой антигенов иммунологический барьер не может быть пройден, то независимо от дозы заражения развития болезни не происходит, т. е. количество антигенов в организме с течением времени убывает, стремясь к нулю, а пораженный орган восстанавливается. Кроме того, повышение C^* — уровня иммунокомпетентных клеток в здоровом организме (например, за счет клеток памяти при вакцинации) — повышает иммунологический барьер (так как $F^* = \rho C^* / \mu_f$) и, следовательно, является эффективным методом профилактики и, возможно, лечения болезни.

Переходим теперь к изучению стационарных решений, имитирующих хронический процесс заболевания. Он также описывается системой уравнений (2.2.3) при $V > 0$ и $\xi(m) \equiv 1$. Система допускает такое решение:

$$\begin{aligned}\bar{V} &= \frac{\mu_C \mu_f (\beta - \gamma F^*)}{\beta (\alpha \rho - \mu_C \eta \gamma)}, \\ \bar{C} &= \frac{\alpha \mu_f - \eta \mu_C \gamma^2 C^*}{\gamma (\alpha \rho - \mu_C \eta \gamma)}, \\ \bar{F} &= \beta / \gamma, \\ \bar{m} &= \sigma \bar{V} / \mu_m.\end{aligned}\tag{2.2.14}$$

Черта сверху указывает, что речь идет о стационарном нетривиальном решении. Заметим, что решение (2.2.14) получено в предположении $\alpha \rho \neq \mu_C \eta \gamma$. В противном случае, т. е. при $\alpha \rho = \mu_C \eta \gamma$, нетривиальное стационарное решение существует только при $\beta = \gamma F^*$, причем \bar{V} может принимать любые положительные значения, $\bar{C} = C^* + \alpha F^* \bar{V} / \mu_C$, $\bar{m} = \sigma \bar{V} / \mu_m$, $\bar{F} = \beta / \gamma = F^*$. По-видимому, такому решению трудно придать биологический смысл, и оно представляет чисто математический интерес. Во всяком случае, мы в дальнейшем предполагаем $\alpha \rho \neq \mu_C \eta \gamma$ и будем говорить о решении (2.2.14).

Покажем, что стационарное решение (2.2.14) устойчиво (Белых [9, 12]). С этой целью решение системы уравнений (2.1.11) будем искать в виде

$$V = \bar{V} + V', \quad C = \bar{C} + C', \quad F = \bar{F} + F', \quad m = \bar{m} + m', \quad (2.2.15)$$

где $\bar{V}, \bar{C}, \bar{F}, \bar{m}$, определяемые формулами (2.2.14), удовлетворяют системе уравнений (2.2.3).

Подставляя выражение (2.2.15) в (2.1.11) и учитывая, что стационарное решение удовлетворяет системе (2.2.3), с точностью до малых величин второго порядка при $\xi(m) = 1$ получим

$$\begin{aligned} \frac{dV'}{dt} - \beta V' + \gamma \bar{V} F' + \gamma \bar{F} V' &= 0, \\ \frac{dC'}{dt} + \mu_C C' - \alpha [\bar{V} F'(t - \tau) + \bar{F} V'(t - \tau)] &= 0, \\ \frac{dF'}{dt} + (\mu_f + \eta \gamma \bar{V}) F' - \rho C' + \eta \gamma \bar{F} V' &= 0, \\ \frac{dm'}{dt} + \mu_m m' - \sigma V' &= 0. \end{aligned} \quad (2.2.16)$$

Исследуем эту систему на основе гармонического анализа, положив

$$V' = v e^{\lambda t}, \quad C' = c e^{\lambda t}, \quad F' = f e^{\lambda t}, \quad m' = m e^{\lambda t}. \quad (2.2.17)$$

Подставив выражение (2.2.17) в (2.2.16), будем иметь

$$\begin{aligned} (\lambda - \beta)v + \gamma \bar{V} f + \gamma \bar{F} v &= 0, \\ (\lambda + \mu_C)c - \alpha \bar{V} e^{-\lambda \tau} f - \alpha \bar{F} e^{-\lambda \tau} v &= 0, \\ (\lambda + \mu_f + \eta \gamma \bar{V})f - \rho c + \eta \gamma \bar{F} v &= 0, \\ (\lambda + \mu_m)m - \sigma v &= 0. \end{aligned} \quad (2.2.18)$$

Если исследовать корни характеристического уравнения системы (2.2.18), то можно показать, что отрицательная вещественная часть параметра λ , т. е. асимптотическая устойчивость решения системы, достигается для $\alpha \rightarrow \infty$ при следующих условиях (см. [9, 12, 13]):

$$\mu_C \tau \leq 1, \quad (2.2.19)$$

$$0 < \beta - \gamma F^* < \left(\tau + \frac{1}{\mu_C + \mu_f} \right)^{-1} \approx 0.33 (\text{сут}^{-1}).$$

Биологическое следствие. Поскольку в модели коэффициент α является величиной, характеризующей чувствительность иммунной системы, и $\beta - \gamma F^* = d \ln V / dt|_{t=0}$, то эти условия биологически можно проинтерпретировать следующим образом. Во-первых, в организме со сколь угодно большой чувствительностью иммунной системы может устойчиво присутствовать небольшая ненулевая популяция антигенов. Во-вторых, антигены, вызывающие устойчивые хронические формы болезни в организме с достаточно высокой чувствительностью иммунной системы, обладают вялой динамикой.

2.2.3. Возможные формы динамики болезни и их классификация. Анализ модели заболевания (2.1.11) позволяет судить о качественном поведении решения $V(t)$ — концентрации антигенов при том или ином наборе коэффициентов. Но прежде чем дать классификацию решений, рассмотрим два предельных случая, которые, по сути дела, являются границами для решения $V(t)$.

Допустим, что организм не производит антител данной специфичности, т. е. $F(t) = F^0 = 0$ для всех $t \geq 0$ и $\rho \equiv 0$. В этом случае уравнение для $V(t)$ имеет вид

$$\frac{dV}{dt} = \beta V.$$

Решение этого уравнения дается формулой

$$V(t) = V^0 e^{\beta t},$$

где V^0 — начальная концентрация антигенов (доза заражения) в момент времени $t = 0$. Что касается динамики поражения органа, то она описывается уравнением

$$\frac{dm}{dt} + \mu_m m = \sigma V^0 e^{\beta t},$$

решение которого при условии, что $m = 0$ при $t = 0$, имеет вид

$$m = \frac{\sigma V^0}{\beta + \mu_m} (e^{\beta t} - e^{-\mu_m t}).$$

Нетрудно увидеть, что при отсутствии восстановительных процессов в пораженном органе, т. е. при $\mu_m = 0$,

$$m = \frac{\sigma V^0}{\beta} (e^{\beta t} - 1)$$

и при всех $t \geq 0$

$$V = V^0 e^{\beta t}, \quad F = 0, \quad m = \frac{\sigma V^0}{\beta} (e^{\beta t} - 1). \quad (2.2.20)$$

По-видимому, такое решение соответствует течению болезни с летальным исходом, так как никаких компенсирующих рост антигенов факторов не имеется.

Рассмотренный случай является в известном смысле предельным. На практике такие случаи крайне редки. Однако иногда ответ иммунной системы на антиген оказывается столь слабым, что описанный здесь идеальный случай является для них хорошим приближением. Такая ситуация, например, возникает у некоторых людей преклонного возраста, иммунная система которых отказывает в выраженной реакции против антигена, или у людей с приобретенными или врожденными иммунными дефектами.

Второй предельный случай реализуется при сильно выраженном иммунном ответе, когда уровень присутствующих в организме антител, специфических к данному антигену, оказывается достаточным для того, чтобы уничтожить все проникшие в организм антигены, не включая в действие механизм антителообразования. В этом случае уравнение для $V(t)$ имеет вид

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F)V,$$

где $\beta \ll \gamma F$. Предполагая дозу заражения V^0 малой, можно считать F величиной постоянной, определяемой нормальным уровнем антител F^* . Тогда приведенной выше уравнение переписется в виде

$$\frac{dV}{dt} = (\beta - \gamma F^*)V,$$

и его решение будет иметь вид

$$V = V^0 e^{-(\gamma F^* - \beta)t}.$$

Это значит, что популяция антигенов в организме будет экспоненциально уменьшаться. В предельном случае $\beta = 0$ получим

$$V = V^0 e^{-\gamma F^* t}.$$

Итак, мы нашли два предельных решения, соответствующих летальному исходу и высокому иммунологическому барьеру. При заданных значениях коэффициентов модели и начальных условиях естественно, что все семейство разнообразных динамик заболевания уложится в заштрихованной области, указанной на рисунке 19.

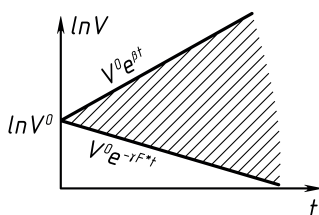


Рис. 19. Область, содержащая допустимые решения модели

Наша дальнейшая задача состоит в изучении поведения других, менее тривиальных динамик заболевания. Предположим, что в момент времени $t = 0$ происходит заражение здорового организма начальной дозой антигенов V^0 и выполняется $\beta > \gamma F^*$. Тогда начальные условия модели (2.1.11) имеют вид

$$V(0) = V^0, \quad C(0) = C^*, \quad F(0) = F^*, \quad m(0) = 0.$$

Концентрация антигенов при $t > 0$ начинает расти, так как в силу $\beta > \gamma F^*$ производная $dV/dt > 0$ в окрестности точки $t = 0$. В момент времени $t = t_1 > 0$ $V(t)$ достигает своего максимума, т. е. $V(t_1) = V_{\max}$, причем $F(t_1) = \beta/\gamma$. При $t > t_1$ по смыслу модели $F(t)$ превосходит уровень β/γ , а $V(t)$ убывает, пока выполняется $F(t) > \beta/\gamma$, так как $dV/dt < 0$.

Возможна такая ситуация, что $F(t) > \beta/\gamma$ выполняется на достаточно большом интервале времени (t_1, t_2) и $V(t)$ на этом интервале падает до малых значений (практически до нуля). Такая ситуация изображена на рисунке 20. Назовем решение такого типа *острой формой болезни*.

Если же интервал (t_1, t_2) достаточно узок, то в точке $t = t_2$ $F(t_2) = \beta/\gamma$ и $V(t)$ достигает своего минимума V_{\min} , не успевая упасть до малых значений, а при $t > t_2$ $V(t)$ вновь начинает

расти, так как $dV/dT > 0$ при $t = t_1 + \varepsilon$ вследствие $F(t) < \beta/\gamma$, где ε – малая величина. В дальнейшем качественно процесс не меняется и идет чередование локальных максимумов и минимумов $V(t)$ (рис. 21). Назовем решение такого типа *хронической формой болезни*.

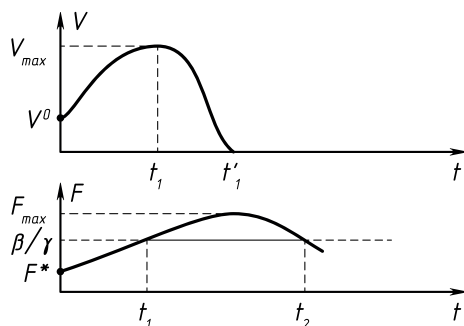


Рис. 20. Анализ решения, описывающего острую форму болезни

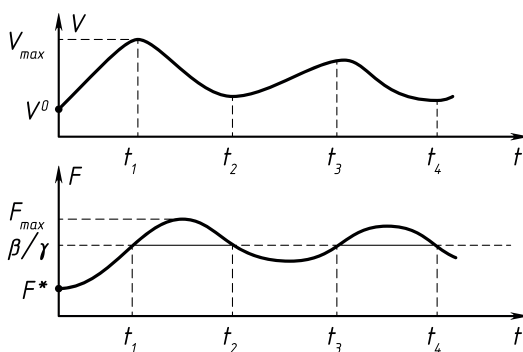


Рис. 21. Анализ решения, описывающего хроническую форму болезни

Таким образом, соотношение между длинами интервалов $\Delta t = t'_1 - t_1$ и $\Delta T = t_2 - t_1$ (см. рис. 20) определяет исход болезни. Если $\Delta T > \Delta t$, то имеем дело с острой формой (рис. 20). Если $\Delta T \leq \Delta t$, то имеем дело с хронической формой (рис. 21). Понятно, что чем выше будет максимальное количество произведенных антител F_{max} , тем больше $\Delta T = t_2 - t_1$ и, следовательно, меньше вероятность возникновения хронической формы.

Биологическое следствие. Хронические формы болезни обусловлены недостаточно эффективной реакцией иммунной системы. Это следует из того, что при слабой реакции иммунной системы (малый

коэффициент α , большое запаздывание τ , значительное поражение органа), с одной стороны, повышается V_{\max} , с другой стороны, понижается F_{\max} , в результате чего сужается интервал (t_1, t_2) .

Итак, в рамках модели (2.1.11) исход болезни зависит от того, может ли производная антигенов dV/dt стать отрицательной и как долго при этом она не сменит знака. Очевидно, что $dV/dt < 0$, если $V(t) > 0$ и $F(t) > \beta/\gamma$. В нашей модели всегда $V(t) \geq 0$, причем равенство нулю возможно только в случае $V^0 = 0$. Так как мы предполагаем, что заражение организма происходит, т. е. $V^0 > 0$, то необходимым и достаточным условием отрицательности dV/dt является выполнение неравенства $F(t) > \beta/\gamma$. Если иммунологический барьер не пройден ($V^0 < V^*$), то возможен:

Случай 1. $dV/dt < 0$ на бесконечно большом интервале времени.

Решение такого типа мы называли *субклинической формой болезни*. В случае $\beta > \gamma F^*$ $dV/dt > 0$ при t , близких к нулю, и $V(t)$ возрастает. Допустим, что $V(t)$ достигает максимума в точке $t = t_1$, а затем убывает. Выделим следующие два случая.

Случай 2. $dV/dt < 0$ на достаточно большом интервале времени (t_1, t_2) . Это *острая форма болезни* (см. рис. 20).

Случай 3. $dV/dt < 0$ на достаточно малом интервале времени (t_1, t_2) . Это *хроническая форма болезни* (см. рис. 21).

Если точки t_1 не существует, то имеет место

Случай 4. $dV/dt > 0$ на бесконечно большом интервале времени. Это соответствует *летальному исходу*.

2.3. Результаты моделирования

2.3.1. Субклиническая форма болезни. На рисунке 22 представлены результаты имитации на ЭВМ уравнений простейшей модели заболевания в случае $\beta < \gamma F^*$, причем выделены ситуации с эффективным, или «нормальным», ответом ($\alpha\rho > \mu_C\eta\gamma$) и со слабым ответом, или «иммунодефицитом» ($\alpha\rho < \mu_C\eta\gamma$). Как мы и предсказали аналитически, при достаточно малых дозах заражения, меньших иммунологического барьера ($V^0 < V^*$), характер выведения антигенов из организма не зависит как от самой дозы заражения, так и от силы иммунного ответа (кривые 1, 2). Это означает, что такое выведение обеспечивается постоянно присутствующим в организме уровнем антител F^* , что соответствует повседневному контакту организма с

малыми дозами антигенов, попадающих в организм при дыхании или с пищей.

При значительном увеличении дозы заражения по сравнению с величиной иммунологического барьера главную роль начинает играть сила иммунного ответа. Эффективный (нормальный) иммунный ответ способен предотвратить развитие инфекции (рис. 22а, кривая 3) или быстро пресечь ее развитие (рис. 22а, кривая 4). В последнем случае течение болезни напоминает острую форму с выздоровлением. При слабом же иммунном ответе превышение антигеном иммунологического барьера ($V^0 > V^*$) ведет в конечном счете к гибели организма (рис. 22б, кривая 3).

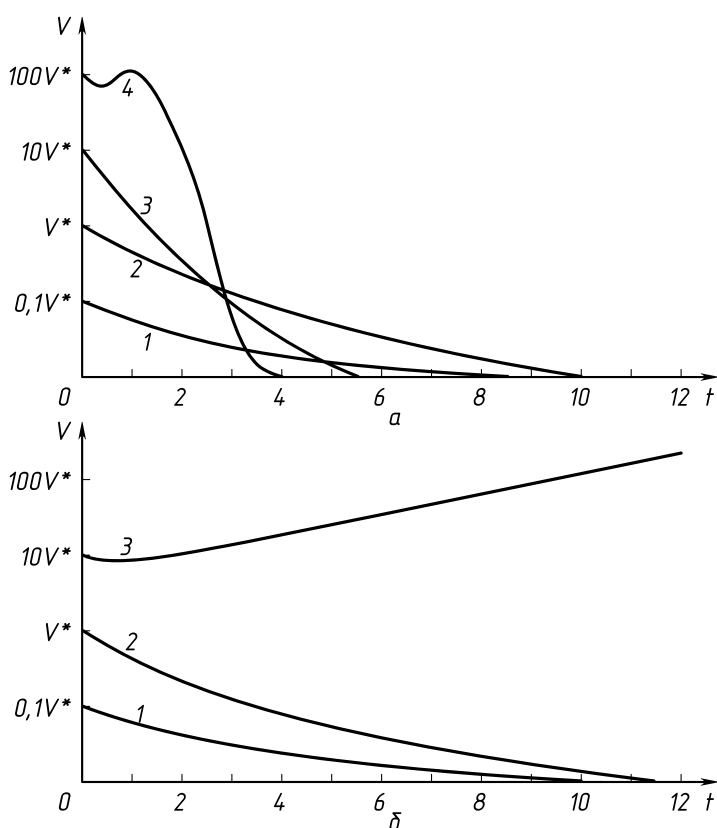


Рис. 22. Зависимость динамики концентрации антигенов $V(t)$ от дозы заражения при $\beta < \gamma F^*$ в случае: (а) — «нормальной иммунной системы»; (б) — «иммунодефицита». V^* — величина иммунологического барьера

Таким образом, область притяжения состояния здорового организма («зона выздоровления») с нормальной иммунной системой ($\alpha\rho > \mu_C\eta\gamma$) во много (в сотни) раз больше этой же области у организма с иммунодефицитом. Поэтому иммунодефицитные индивидуумы более восприимчивы к инфекциям, чем их здоровые сородичи.

Смысл лечения таких больных состоит в снижении концентрации антигенов до величины иммунологического барьера, после чего антиген выводится из организма независимо от силы иммунного ответа. Следует также заметить, что в случае нормальной иммунной системы дальнейшее увеличение дозы заражения ($V^0 > 100V^*$) приводит к летальному исходу.

Рассматриваемый нами случай $\beta < \gamma F^*$ можно интерпретировать и как вакцинацию здорового организма ослабленными антигенами. Смысл вакцинации — спровоцировать сильный иммунный ответ с целью заметного накопления клеток памяти. По нашим представлениям, это равносильно увеличению постоянно присутствующего в здоровом организме уровня C^* иммунокомпетентных клеток, а следовательно, и возрастанию иммунологического барьера. Эффект вакцинации будет определяться, с одной стороны, дозой вводимого препарата, а с другой — состоянием иммунной системы. Из результатов моделирования (рис. 22) следует, что инъекции малых доз, меньших иммунологического барьера, малоэффективны, так как в этом случае антиген может быть выведен из организма либо без развития иммунного ответа, либо при несильном иммунном ответе. В любом случае эффекта накопления клеток памяти не будет. С другой стороны, введение больших доз ($V^0 > V^*$) у индивидуумов с нормальной иммунной системой ($\alpha\rho > \mu_C\eta\gamma$) вызовет эффективный иммунный ответ и приведет к желаемому результату, в то время как у индивидуумов с иммунодефицитом ($\alpha\rho < \mu_C\eta\gamma$) вакцинация большими дозами может вызвать тяжелую форму болезни (рис. 22б, кривая 3).

2.3.2. Острая форма болезни. На рисунке 23а представлена схема решений простейшей модели заболевания, интерпретируемых нами как протекание острой формы болезни с выздоровлением в случае организма с нормальной системой иммунитета. В этом случае $\beta > \gamma F^*$, и, следовательно, иммунологического барьера к возбудителям болезни не существует. Как видно, для острых форм болезней характерны быстрое (в течение нескольких дней) возрастание количества антигенов в организме до величин, превышающих дозу заражения на несколько порядков, и не менее быстрое выведение антигенов

из организма. Такой характер течения болезни обусловлен, с одной стороны, высоким темпом размножения антигена, что приводит к его быстрому накоплению в организме, и с другой — сильным, эффективным иммунным ответом, в результате которого образуется достаточное для выведения возбудителей из организма количество антител. Второе обстоятельство является следствием первого в случае, когда пораженный антигенами орган слабо влияет на эффективность работы иммунной системы, т. е. в случае слабопатогенного антигена.

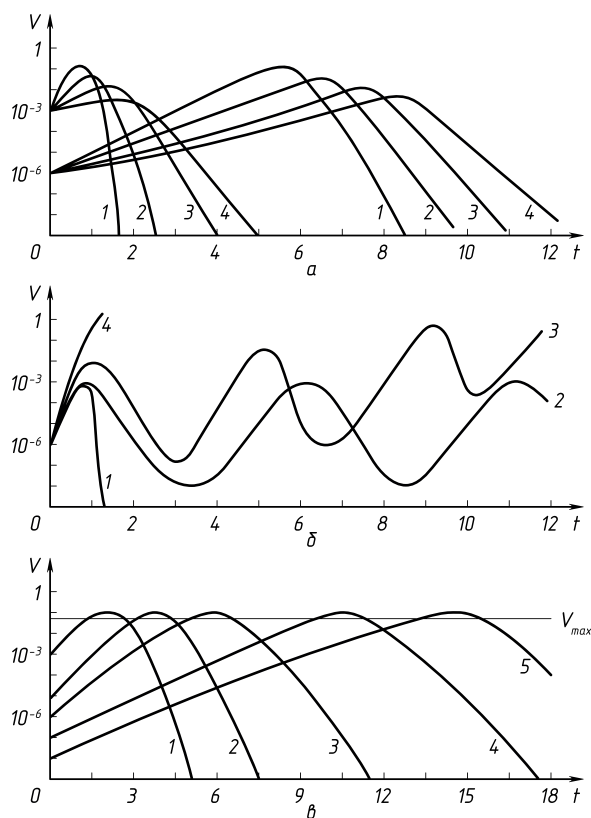


Рис. 23. *a* — динамика концентрации антигена при острой форме заболевания в зависимости от темпа размножения антигенов β ($\beta_1 > \beta_2 > \beta_3 > \beta_4$) при двух различных значениях дозы заражения V^0 ; *б* — переход острой формы заболевания (1) в хроническую (2, 3) и летальную (4) при изменении коэффициента поражения органа σ ($\sigma_1 < \sigma_2 < \sigma_3 < \sigma_4$); *в* — динамика концентрации антигена при острой форме заболевания в зависимости от дозы заражения V^0 ($V_1^0 > V_2^0 > V_3^0 > V_4^0 > V_5^0$)

Рисунок 23а демонстрирует протекание острой формы болезни в зависимости от темпа размножения антигенов β и дозы заражения V^0 . Как видно, при данной дозе заражения чем выше темп размножения, тем выше максимум количества антигенов, тем быстрее они его достигают и тем быстрее процесс заканчивается (см. наборы кривых 1, 2, 3, 4 при $V^0 = 10^{-6}$ или при $V^0 = 10^{-3}$). С другой стороны, при заданном темпе размножения чем выше доза заражения, тем быстрее достигается максимум количества антигена и тем быстрее процесс заканчивается (см. кривые 1 при $V^0 = 10^{-3}$ и $V^0 = 10^{-6}$). Это объясняется отчасти тем, что высокий темп размножения или большая доза заражения при прочих равных условиях позволяют быстрее достичь концентраций антигена, эффективно стимулирующих иммунную систему.

На рисунке 23а можно также заметить, что при прочих равных условиях максимум количества антигена не изменяется (или, точнее, почти не изменяется) при изменении дозы заражения (см., например, кривые 1 при $V^0 = 10^{-3}$ и $V^0 = 10^{-6}$). Однако более наглядно на это указывает рисунок 23в, где V_{\max} – оценка максимального значения $V(t)$, не зависящая от V^0 и полученная из уравнения базовой модели при некоторых упрощающих предположениях для случая $\beta > \gamma F^*$ и малых σ (Белых, Марчук [13]). Таким образом, в случае острой формы болезни величина «пика заболевания» не зависит от дозы заражения, а определяется иммунологическим статусом организма по отношению к данному антигену (т. е. набором параметров модели). Доза же заражения влияет на момент достижения пика: чем меньше V^0 , тем позже наступает пик.

По сути дела, все, что мы здесь сказали, относится к слабопатогенным антигенам. Как изменится течение острой формы в случае достаточной или сильной патогенности антигена? Ответ дает рисунок 23б. При увеличении коэффициента σ поражения органа антигенами острая форма болезни (кривая 1) переходит в хроническую (кривая 2). Это обусловлено тем, что в силу достаточно обширного поражения органа ухудшается общее состояние организма и, следовательно, снижается эффективность работы иммунной системы. Антител вырабатывается меньше, чем нужно, их не хватает на полное выведение из организма. Невыведенная часть антигена вновь размножается, и процесс повторяется. Так возникает хроническая форма болезни, обусловленная серьезным поражением органа. Как показывают численные эксперименты, этот процесс является устойчивым, почти

периодическим. Дальнейшее увеличение коэффициента поражения σ нарушает устойчивость этого процесса, что приводит к возникновению тяжелой формы болезни с нарастающими, чередующимися через довольно длительный интервал времени (порядка 40–50 дней) осложнениями (заканчивающейся без необходимого вмешательства извне летальным исходом — кривая 3). В этом случае орган поражается еще сильнее, и в силу этого антител вырабатывается меньше, чем в предыдущем случае. Их хватает только на временное подавление инфекции, причем не выведенная часть антигена становится значительной и быстро достигает максимального значения, не оставляя времени для восстановления жизнедеятельности органа.

В результате новая вспышка инфекции еще более поражает орган, в силу чего ослабевает и иммунный ответ. Каждая такая вспышка все сильнее поражает орган и все значительнее снижает производство антител. В конечном счете это приводит к полному поражению органа и к летальному исходу. При еще более высоких коэффициентах орган поражается настолько, что иммунная система теряет способность противостоять инфекции и в результате сразу же наступает летальный исход (кривая 4).

Биологическое следствие. На основе рассмотренных результатов можно сделать следующий вывод: с целью предотвращения перехода острой формы в более тяжелую следует стремиться к снижению патогенности антигенов.

2.3.3. Гипертоксическая форма заболевания. Известно, что при иммунной недостаточности, в отсутствие нормального развития клонообразования лимфоцитов-эффекторов и плазматических клеток, вирусное поражение тропного органа может быть столь обширным, что возникает гипертоксическая форма заболевания с непредвиденным исходом. Такая ситуация возникает в случае задержки в формировании клона плазматических клеток C и, следовательно, продукции антител, специфичных к данным антигенам.

В простейшей модели заболевания случай задержки иммунного ответа, обусловленный наличием иммунодефицитов, реализуется при больших величинах запаздываний $\tau_d > \tau$, где τ — нормальная продолжительность процесса клонообразования, а τ_d — увеличенная. Итак, имеем математическую модель с набором параметров, характеризующимся большей величиной τ_d по сравнению с τ , описывающую гипертоксическую форму заболевания:

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\
\frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha V(t - \tau_d)F(t - \tau_d) - \mu_C(C - C^*), \\
\frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V)F, \\
\frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m.
\end{aligned}$$

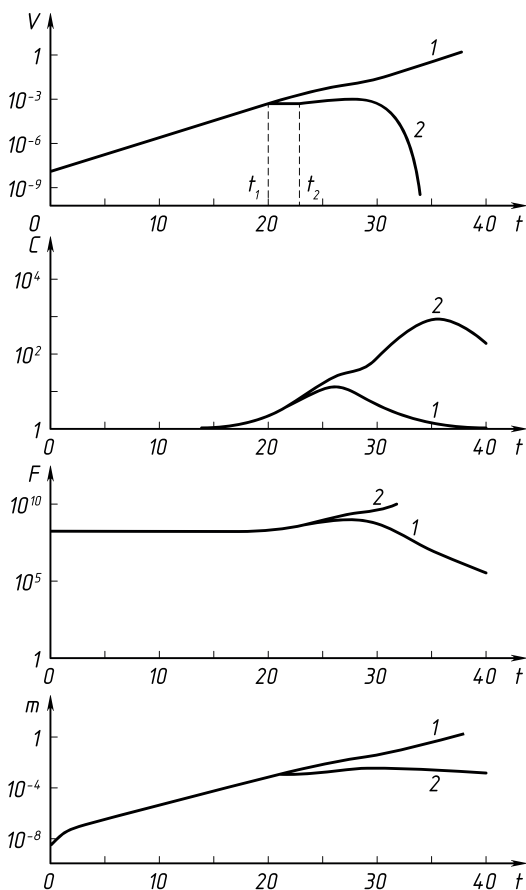


Рис. 24. Моделирование лечения гипертоксической формы (1) путем подавления репликации вирусов на интервале $t_1 \leq t \leq t_2$

Для того чтобы не допустить развития гипертоксической формы заболевания, необходимо ослабить темп репликации вирусов в орга-

низме и дать время для формирования клона плазматических клеток, вырабатывающих защитные антитела. Практически это можно сделать, например, с помощью гидрокортизона или других препаратов, депрессирующих вирусную активность. Введение такого препарата частично или полностью должно отменить механизм репликации вирусов. В простейшей модели это реализуется уменьшением коэффициента, определяющего скорость репликации вирусов (β). Если (β) на два-три дня существенно уменьшить, то за это время сформируется достаточное количество иммуноглобулинов и гипертоксическая форма может перейти в обычный острый процесс.

Результаты моделирования лечения гипертоксической формы представлены на рисунке 24. Видно, что подавление репликации вирусов β на $t_1 \leq t \leq t_2$ приводит к формированию достаточного клона плазматических клеток и продукции антител, тем самым предотвращая переход острой в гипертоксическую форму вирусного заболевания.

2.3.4. Хроническая форма болезни. Нами уже была отмечена возможность возникновения хронической формы болезни из острой при достаточно сильном поражении органа (рис. 23б, кривая 2). Здесь мы рассмотрим другие разновидности устойчивых хронических форм, в частности удовлетворяющие условиям устойчивости (2.2.19).

Такая типичная форма заболевания продемонстрирована на рисунке 25а (кривая 1). Как видно, для нее характерна вялая по сравнению с острой динамика возбудителей болезни. После заражения их количество медленно растет, достигает максимума, затем также медленно падает до минимума, и процесс роста и спада повторяется до тех пор, пока в организме не установится стационарный уровень антигенов \bar{V} (прямая 4). В этом случае устанавливается равновесие между числом размножающихся и выводимых иммунной системой возбудителей болезни. Вследствие вялой динамики антигена и его небольших количеств стимуляция иммунной системы слаба и заметного иммунного ответа не наблюдается. Напомним, что здесь рассматривается случай, когда справедливы условия (2.2.19), т. е. случай высоких коэффициентов стимуляции иммунной системы α , что гарантирует малость величины \bar{V} . Считается также, что возбудители слабопатогенны. Таким образом, кривую 1 можно интерпретировать и как постоянное присутствие в организме с нормальной иммунной системой небольшого числа слабопатогенных микробов, что является естественной ситуацией (Бароян [8]).

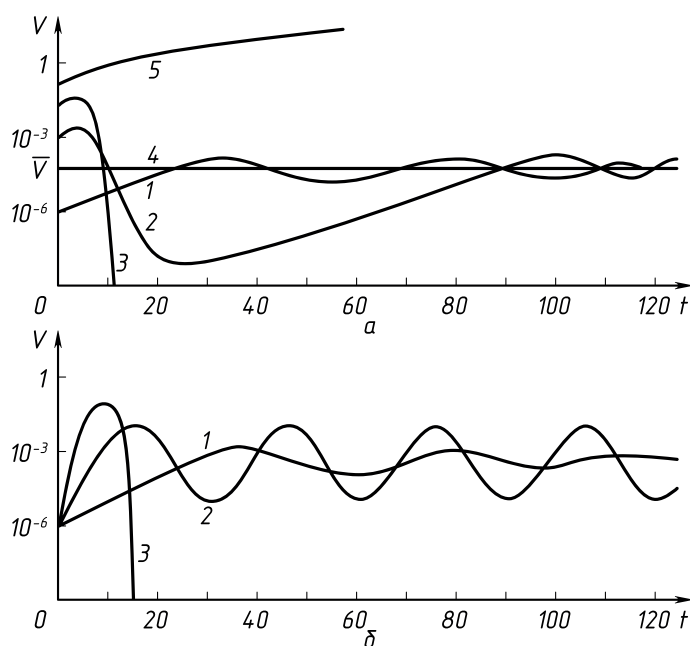


Рис. 25. Динамика концентрации антигена при хронической форме заболевания в зависимости от:
 (а) — дозы заражения $V^0 (V_1^0 < V_2^0 < V_3^0 < V_4^0 = \bar{V} < V_5^0)$,
 (б) — темпа размножения антигена $\beta (\beta_1 < \beta_2 < \beta_3)$

При заражении дозой, в несколько раз превышающей стационарный уровень \bar{V} , динамика антигенов несколько активизируется в силу более активной стимуляции иммунной системы (рис. 25а, кривая 2). Однако этот стимул для активизации иммунной системы оказывается обычно не столь эффективным, чтобы вывести антигены из организма. Он только приводит к значительному снижению их количества. После достижения минимума в популяции антигенов процесс становится аналогичным динамике кривой 1 и в конце концов заканчивается установлением стационарного уровня \bar{V} .

При еще больших дозах заражения ($\lg V^0 > \lg \bar{V} + p$, где $p \geq 2$) хронический процесс вырождается в острую форму с выздоровлением (кривая 3). Это обусловлено тем, что указанная доза заражения является эффективно стимулирующей иммунную систему, которая в ответ на заражение производит антитела в количестве, достаточном для выведения антигенов из организма. Однако всегда можно подобрать столь высокую дозу заражения, что даже слабopатогенные антигены в результате быстрого нарастания приведут к гибели организма

(рис. 25а, кривая 5). А это значит, что хроническая форма болезни в зависимости от дозы заражения может перейти в острую с выздоровлением или привести к летальному исходу.

Биологическое следствие. На основе результатов рисунка 25а можно сделать также следующие выводы. Во-первых, лечение хронических форм возможно через обострение болезни (значительное увеличение количества антигенов в организме по сравнению с хроническим состоянием). Во-вторых, нормальной иммунной системе «нецелесообразно» реагировать на малые дозы антигенов, обладающих вялой динамикой, поскольку в этом случае может возникнуть хроническая форма болезни. Эти выводы следуют из сравнения кривых 1 и 3 на рисунке 25а. Подчеркнем, что они справедливы в случае высокой чувствительности иммунной системы к антигену (высокий коэффициент стимуляции α) и слабопатогенного антигена (малый коэффициент поражения σ).

На рисунке 25б представлена зависимость протекания хронической формы болезни от темпа β размножения антигена. Пока β удовлетворяет условию (2.2.19), развивается типичная хроническая форма (кривая 1). При значении β , обращающем правую часть условия (2.2.19) в равенство, возникает, как показывают численные эксперименты, устойчивое периодическое решение, интерпретируемое нами как предельный случай типичной хронической формы болезни (кривая 2). Существование решения такого типа доказано в работе Скалько [139]. Такая форма болезни протекает динамичней любой типичной хронической формы, ее легче перевести в острую при помощи обострения болезни, ее максимумы и минимумы могут различаться на величину нескольких порядков, а период между соседними пиками составляет несколько недель. Дальнейшее увеличение темпа размножения антигенов переводит хронический процесс в острый с выздоровлением (кривая 3). Сравнение кривых 1, 2, 3 между собой показывает, что лечение острых форм болезни препаратами, снижающими темп размножения антигенов, способствует хронизации процесса болезни.

На рисунке 26 представлена зависимость протекания хронической формы от коэффициента поражения σ . Здесь для наглядности рассмотрена динамика характеристики $m(t)$ пораженного органа. Напомним, что в нашей модели поражение органа ослабляет иммунный ответ только в том случае, если оно превышает некоторый пороговый уровень m^* , т. е. при $m > m^*$. В случае слабопатогенных антигенов (σ мало) возникает типичная хроническая форма со стационарным

уровнем поражения $\bar{m} < m^*$ (кривая 1), что не влияет на работу иммунной системы. При увеличении σ процесс может перейти в новое устойчивое стационарное состояние $\bar{m} > m^*$, которое интерпретируется нами как тяжелая хроническая форма болезни (кривая 2). Существование и устойчивость такого решения доказаны в работе Белых, Каляева [14]. Поражение органа частично сковывает работу иммунной системы: в результате соответствующий ей стационарный уровень антигенов оказывается выше, чем при типичном процессе. Лечение обострением в таком случае не рекомендуется, так как орган и без того поражен значительно. Дальнейшее увеличение σ может привести к летальному исходу (кривая 3).

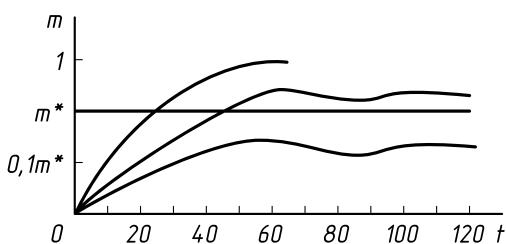


Рис. 26. Зависимость течения хронической формы заболевания от коэффициента поражения органа:
кривая 1 – нижняя; кривая 2 – средняя; кривая 3 – верхняя

2.4. Влияние температурной реакции организма на динамику заболевания

Живые культуры и вакцины самых разнообразных патогенных и непатогенных бактерий, чужеродные белки и продукты повреждения и распада клеток и тканей способны воздействовать на аппарат тепло-регуляции организма, вызывая повышение температуры. Пирогенное действие (т. е. способность повышать температуру) большинства бактерий связывают с освобождающимся при их распаде липидо-полисахаридным высокомолекулярным комплексом — эндотоксином. Определенным пирогенным действием обладают и экзотоксины, и продукты жизнедеятельности бактерий, выделяемые в окружающую среду [35].

Влияние повышения температуры на динамику инфекционного процесса двояко. С одной стороны, на большинство вирусов и бактерий

повышение температуры оказывает депрессирующее воздействие, например, повышение температуры тела неблагоприятно влияет на размножение и внедрение в клетки организма вируса гриппа [35].

Таблица 1. Титр антител у сенсibilизированных при лихорадке и контрольных кроликов (по конечному разведению иммуносыворотки*)

День исследования крови	Подопытные кролики					Контрольные кролики				
	Число сывороток	Из них с титром				Число сывороток	Из них с титром			
		1 : 320 1 : 160	1 : 80	1 : 40	1 : 20		1 : 320 1 : 160	1 : 80	1 : 40	1 : 20
3-й	4	1	2	1	–	6	–	3	–	3
7-й	4	3	1	–	–	5	–	3	3	–
10-й	4	2	1	1	–	5	–	2	3	–
14-й	4	–	2	1	1	6	–	–	2	4

Веселкин П.Н. Лихорадка. – М.: Медгиз, 1963.

С другой стороны, увеличение температуры в определенных пределах прямо пропорционально увеличивает скорость элементарных химических реакций (правило Арениуса — Ван-Гоффа), повышает активность ферментов, стимулирует иммунологическую реактивность, ускоряет течение физико-химических реакций иммунитета. В таблице 1 приведены результаты экспериментов, прямо указывающих на стимулирующее влияние повышения температуры тела, вызванное пирогеном, на скорость выработки и продукцию антител при введении кроликам лошадиной сыворотки.

Переходим теперь к рассмотрению математической модели влияния температурной реакции на иммунный ответ. Пусть инфекционное заболевание описывается базовой математической моделью

$$\begin{aligned}
 \frac{dV}{dt} &= (\beta_0 - \gamma F)V, \\
 \frac{dC}{dt} &= \xi(m)\alpha_0 V(t - \tau)F(t - \tau) - \mu_C(C - C^*), \\
 \frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F, \\
 \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m
 \end{aligned}
 \tag{2.4.1}$$

с начальными данными $t = t^0$:

$$V = V^0, \quad C = C^0, \quad F = F^0, \quad m = 0, \quad (2.4.2)$$

$$\varphi(t) = V(t)F(t) = 0, \quad t^0 - \tau \leq t < t^0.$$

Здесь $V(t)$ – количество антигена (вирусы, бактерии и т. д.), который способен размножаться и поражать орган-мишень; $F(t)$ – количество специфических иммунных агентов (антитела, рецепторы клеток и т. д.), которые способны связываться с антигеном и нейтрализовать его; $C(t)$ – иммунокомпетентные клетки, которые способны воспринимать антигенный стимул и в ответ на него вырабатывать специфические иммунные агенты; $m(t)$ – относительная характеристика поражения органа-мишени ($0 \leq m \leq 1$); $\xi(m)$ – кусочно-линейная функция, учитывающая влияние поражения органа-мишени на производительность лимфоидных органов ($0 \leq \xi(m) \leq 1$; $\xi(0) = 1$, $\xi(1) = 0$).

Будем считать, что скорость размножения антигена уменьшается с увеличением температуры тела. В простейшем случае эта зависимость может быть описана формулой

$$\beta(\theta) = \frac{\beta_0}{1 + \beta_1(\theta - \theta^*)}, \quad (2.4.3)$$

где β_0 – коэффициент размножения антигена при нормальной температуре тела; $\theta = \theta^* = 36,6$ °C; $\beta_1 = \text{const} > 0$. Далее предположим, что увеличение температуры стимулирует синтез всех белков, в том числе и иммуноглобулинов. Будем считать, что коэффициент стимуляции линейно зависит от температуры:

$$\alpha(\theta) = \alpha_0(1 + \alpha_1(\theta - \theta^*)), \quad (2.4.4)$$

где α_0 – коэффициент стимуляции при $\theta = \theta^*$; $\alpha_1 = \text{const} > 0$.

Примем следующую гипотезу о механизме изменения температуры в ходе инфекционного заболевания. Температура тела зависит от концентрации FV -комплексов. Если концентрация таких комплексов ниже некоторого порогового значения $(FV)^*$, температура не повышается. Если же их концентрация превысила $(FV)^*$, то повышение температуры будет пропорционально FV . Уравнение, описывающее изменение температуры в ходе заболевания, можно записать в виде

$$\frac{d\theta}{dt} = \alpha_T VF - \mu_T(\theta - \theta^*), \quad (2.4.5)$$

$$\theta(t^0) = \theta^*, \quad \alpha_T = \begin{cases} 0, & VF < (VF)^*, \\ \text{const} > 0, & VF \geq (VF)^*, \end{cases}$$

где (VF^*) — максимально допустимая концентрация VF -комплексов, которая еще не стимулирует повышения температуры.

Данные клинических наблюдений показывают, что подъем температуры при инфекционных заболеваниях у человека, как правило, не превышает $40\text{--}40,5^\circ\text{C}$. В связи с этим наряду с уравнением (2.4.5) можно рассмотреть более сложное уравнение

$$\frac{d\theta}{dt} = \alpha_T VF(1 - \alpha_2 VF) - \mu_T(\theta - \theta^*),$$

$$\theta(t^0) = \theta^*, \quad \alpha_T = \begin{cases} 0, & VF < (VF)^*, \\ \text{const} > 0, & VF \geq (VF)^*, \end{cases} \quad (2.4.6)$$

На рисунке 27 показана зависимость температуры от концентрации FV -комплексов при использовании уравнений (2.4.5), (2.4.6). Относительно величины μ_T в [63] приводятся следующие данные. Внезапное повышение температуры тела у человека весом 72 кг на 1°C вызовет реакцию, которая будет восстанавливать потерянное равновесие с начальной скоростью $0,16^\circ\text{C}$ в минуту. Эта величина и использовалась при численных экспериментах.

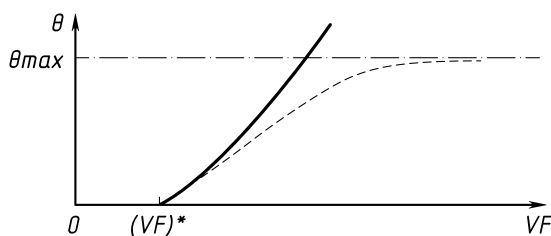


Рис. 27. Зависимость температуры от концентрации FV -комплексов при использовании уравнений (2.4.5) и (2.4.6) (сплошная кривая и штриховая кривая соответственно)

Качественный анализ модели и численные эксперименты показали (см. [2]): повышение температуры тела уменьшает максимальное значение концентрации антигена, что влечет за собой снижение характеристики поражения органа-мишени. Это может оказать решающее влияние на процесс болезни при острых формах заболевания с непредвиденным исходом. Схематически это можно пояснить следующим образом (см. рис. 28): если температурная реакция отсутствует, концентрация антигена достигает своего максимального значения в точке t_1 , когда $F = F^* = \beta_0/\gamma$. При возрастании температуры

$\beta(\theta)/\gamma < \beta_0/\gamma$ и скорость выработки антител выше, чем при нормальной температуре. Следовательно, концентрация антител раньше достигает уровня $\tilde{F}^* = \beta(\theta)/\gamma$, выше которого $dV/dt < 0$.

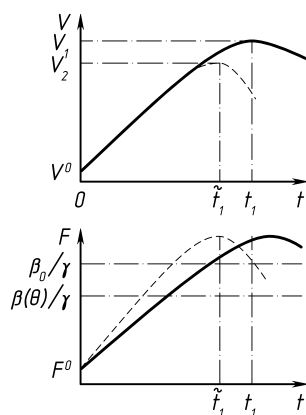


Рис. 28. Уменьшение максимального значения концентрации антигена при увеличении температуры тела

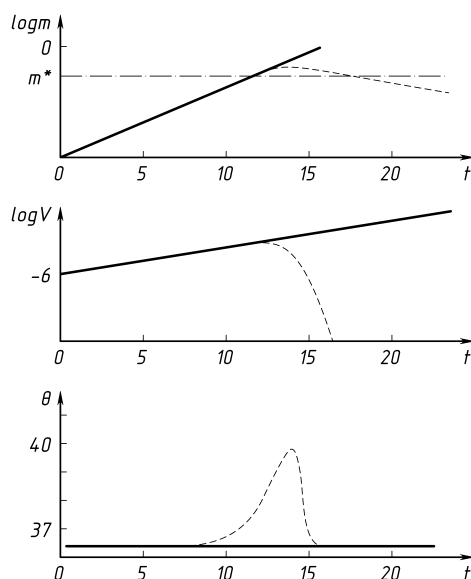


Рис. 29. Влияние температуры на динамику заболевания: сплошная кривая — реакция системы без учета повышения температуры; штриховая кривая — с учетом выраженной температурной реакции

На рисунке 29 приведены результаты численных экспериментов, когда температурная реакция может иметь особое значение. Здесь показана острая форма заболевания с непредвиденным исходом, когда значительное поражение органа-мишени может оказать решающее влияние на процесс болезни.

Как уже отмечалось в § 2.3, хронические формы болезни обусловлены недостаточно эффективной реакцией иммунной системы, что приводит к сужению интервала (t_1, t_2) , где производная $V(t)$ отрицательна: $dV/dt < 0$.

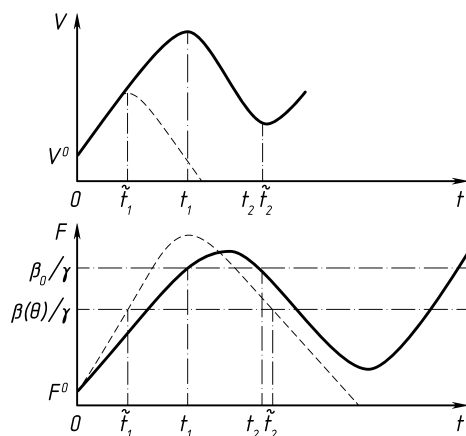


Рис. 30. Переход острой формы заболевания в хроническую при подавлении температурной реакции

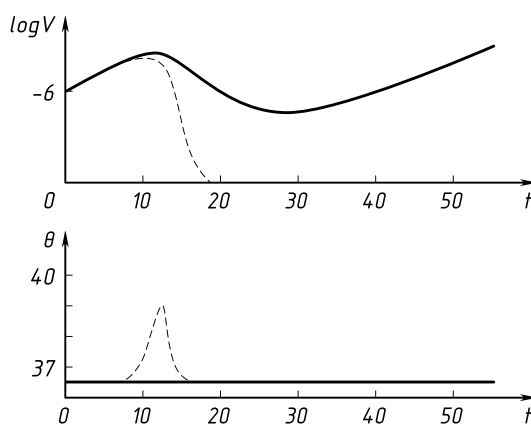


Рис. 31. Переход хронической формы заболевания в острую с выздоровлением под влиянием температурной реакции

Выраженная температурная реакция, уменьшая максимальное значение концентрации антигена и стимулируя антителогенез, способствует расширению интервала (\tilde{t}_1, \tilde{t}_2), что может привести к переходу хронической формы болезни в острую с выздоровлением. Схематически это показано на рисунке 30, а результаты численных экспериментов, иллюстрирующих сказанное выше, приведены на рисунке 31.

Биологическое следствие. Результаты моделирования указывают на важность температурной реакции с точки зрения хронизации болезни. Не вызванное необходимостью подавление температурной реакции может способствовать переходу острой формы заболевания в затяжную или хроническую. Кроме того, многие жаропонижающие средства оказывают анальгезирующее действие, уменьшая тем самым выраженность клинических симптомов, что может привести к недооценке клинической тяжести заболевания и ошибке в выборе тактики лечения [15].

Таким образом, температурная реакция является важным механизмом самозащиты и самоизлечения организма. С одной стороны, в рамках модели повышение температуры тела уменьшает максимальное значение концентрации антигена в ходе заболевания и, следовательно, снижает степень поражения органа-мишени. С другой стороны, повышение температуры стимулирует производство белковых и других компонентов иммунной системы, способствующих скорейшей нейтрализации и выведению антигена из организма. Поэтому не вызванное необходимостью применение жаропонижающих лекарственных препаратов приводит к уменьшению резистентности организма, создавая благоприятные условия для развития популяции вирусов или бактерий. Следствием этого может быть хронизация болезни.

2.5. Моделирование иммунного ответа организма на проникновение антигенов двух типов

Проведенное математическое моделирование инфекционного заболевания как конфликта между иммунной системой организма и размножающимся патогеном показало, что устойчивые формы болезни обусловлены вялым иммунным ответом. Оказалось, что для некоторых из них значительное (на несколько порядков) увеличение дозы заражения способствует переводу хронической формы в острую с выздоровлением, поскольку при этом значительно увеличивается эффек-

тивность ответа. Был сделан вывод о том, что такие хронические инфекции можно лечить обострением, т. е. повышением концентрации возбудителей болезни в организме. По-видимому, для этого необходимо, чтобы иммунная система на некоторое время как бы «забыла» о возбудителе болезни. Как нам кажется, в естественных условиях это можно осуществить, используя конкуренцию двух антигенов возбудителя болезни и специально вводимого «биостимулятора» [116]. Именно этим и была продиктована необходимость построения модели протекания иммунного ответа на проникновение в организм двух различных антигенов, или биинфекции. Представляет также интерес и моделирование протекания смешанных или присоединенных заболеваний, часто встречающихся в клинической практике. Указанные случаи и будут исследованы в данном параграфе. Впервые модели биинфекции были рассмотрены в [9–12].

2.5.1. Основная гипотеза о конкуренции антигенов. Известно [116], что в реализации иммунного ответа участвуют по крайней мере три клеточные системы: T - и B -лимфоциты и макрофаги. Механизм их кооперации заключается в следующем. Частицы антигена V поглощаются и перерабатываются макрофагами, в результате чего на поверхности макрофагов возникает концентрированная «обойма» антигенных молекул, ориентированных своими детерминантами наружу. Такая обойма и подается B -лимфоциту, включая его при наличии сигнала от T -лимфоцита-помощника в пролиферацию и дифференцировку, результатом чего является образование клона плазматических клеток, производящих антитела.

Заметим, что эта реакция специфическая, т. е. как T - и B -лимфоциты, так и образованные антитела могут реагировать только с антигеном V и ни с каким другим. Неспецифическим звеном здесь являются макрофаги. Отметим, что в базовой модели заболевания специфические рецепторы B -лимфоцитов включены в популяцию антител F .

Очевидно, что при реакции на несколько антигенов макрофаги могут презентировать V -антигены различных видов. Тогда, по-видимому, происходит стимуляция B -лимфоцитов, специфичных к тем антигенам, VF -комплексы которых преобладают над VF -комплексами других антигенов. Иначе говоря, предположим, что вероятность стимуляции B -лимфоцита, специфичного к антигену V_i , имеет вид

$$p_s(V_i) = \frac{F_i V_i}{\sum_{i=1}^N F_i V_i}, \quad (2.5.1)$$

где $i = \overline{1, N}$; N – число различных антигенов; $F_i V_i$ – число VF -комплексов для антигена V_i ; $\sum_{i=1}^N F_i V_i$ – общее число VF -комплексов для всех N антигенов.

Кроме того, необходимо учесть, что суммарная производительность клонов плазматических клеток ограничена возможностями организма. То есть мы должны потребовать, чтобы

$$\sum_{i=1}^N \rho_i C_i(t) \leq Q,$$

где Q – общая максимально возможная производительность плазматических клеток, вырабатывающих антитела различных специфичностей. Если это условие выполняется, то перераспределения ресурсов нет. В противном случае будем считать, что скорость выработки антител к i -му антигену q_i определяется по формуле

$$q_i = \frac{\rho_i C_i}{\sum_{i=1}^N \rho_i C_i} Q,$$

или

$$q_i = \begin{cases} \rho_i C_i, & \sum_{i=1}^N \rho_i C_i \leq Q, \\ \frac{\rho_i C_i Q}{\sum_{i=1}^N \rho_i C_i}, & \sum_{i=1}^N \rho_i C_i > Q. \end{cases}$$

Такая гипотеза о конкуренции антигенов будет основной для построения модели биинфекции. В дальнейшем примем $N = 2$.

2.5.2. Общая модель биинфекции. Поскольку кроме лечения хронических форм обострением представляет интерес исследование динамики смешанных инфекций (оба антигена — возбудители разных болезней), построим общую модель протекания инфекционного процесса, в котором участвуют два типа антигенов.

Предположим следующее (см. [11]):

— популяции антигенов, вызывающих биинфекцию, размножаются независимо друг от друга;

— базовая модель заболевания является моделью моноинфекции для любого из двух типов антигенов;

— общий инфекционный процесс (биинфекция) рассматривается как взаимодействие двух моноинфекций, которое опосредуется конкуренцией антигенов, общим состоянием организма (аналогом функции $\xi(m)$ в простейшей модели), и перераспределением ресурсов иммунной системы.

На основе сделанных предположений запишем систему уравнений, которую назовем общей моделью биинфекции:

$$\begin{aligned}
 \frac{dV_i}{dt} &= (\beta_i - \gamma_i F_i) V_i, \\
 \frac{dF_i}{dt} &= q_i C_i - \eta_i \gamma_i F_i V_i - \mu_{f_i} F_i, \\
 \frac{dC_i}{dt} &= \xi p_s(V_i) \alpha_i F_i(t - \tau) V_i(t - \tau) - \mu_{C_i} (C_i - C_i^*), \\
 \frac{dm_i}{dt} &= \sigma_i V_i - \mu_{m_i} m_i.
 \end{aligned} \tag{2.5.2}$$

Здесь $i = \overline{1, N}$ – «номер» антигена; $N = 2$ – число различных антигенов; $V_i(t)$ – концентрация i -го антигена; $F_i(t)$ – концентрация антител, специфичных к i -му антигену; $C_i(t)$ – концентрация плазматических клеток, производящих антитела, к i -му антигену; $m_i(t)$ – относительная характеристика поражения органа i -м антигеном, $0 \leq m_i \leq 1$; $\xi = \prod_{i=1}^N \xi_i(m_i)$ – функция, характеризующая общее состояние организма при биинфекции (см. [3]); $\xi_i(m_i)$ – невозрастающая непрерывная функция, характеризующая общее состояние организма при i -й моноинфекции, $\xi_i(0) \equiv 1$, $\xi_i(1) = 0$; $0 \leq \xi_i(m_i) \leq 1$. Ниже на основе модели (2.5.2) мы исследуем частные типы биинфекций, вводя по необходимости дополнительные предположения.

2.5.3. Лечение хронических форм обострением. Пусть $V_1(t)$ – концентрация возбудителей хронической инфекции, а $V_2(t)$ – концентрация вводимого в организм биостимулятора. Относительно V_2

предположим, что этот антиген не патогенен ($\sigma_2 = 0$, $m_2 \equiv 0$) и не размножается ($\beta_2 = 0$). Тогда его динамика описывается уравнением

$$\frac{dV_2}{dt} = -\gamma_2 F_2 V_2 + f(t), \quad (2.5.3)$$

где $f(t) = \mathcal{Q}(n)\delta(t - n\Delta t)$ описывает поступление биостимуляторов извне («инъекция биостимуляторов»), δ – дельта-функция; $\mathcal{Q}(n) = \mathcal{Q}_0 + an$, $\mathcal{Q}_0 > 0$, $a > 0$, $n = \overline{1, M}$; M – число инъекций; Δt – интервал времени между соседними инъекциями. Таким образом, функция $f(t)$ моделирует дискретное введение биостимуляторов в организм через интервал времени Δt , причем вводимая доза нарастает с течением времени.

Пусть стимуляторы начинают вводить с момента $t = t^0$. Тогда $V_2(t) \equiv 0$ при $t < t_0$. Предположим, что ранее биостимуляторы не вводились и организм «незнаком» с ними. Тогда при $t \leq t^0$ в организме устойчиво поддерживаются нормальные уровни плазматических клеток и антител, специфических к антигену V_2 : $C_2(t) = C_2^*$, $F_2(t) = \rho_2 C_2^* / \mu_{f_2} = F_2^*$. По смыслу моделируемого процесса при $t < t^0$ в организме протекает хроническая форма болезни, возбудителями которой являются антигены V_1 . Предположим, что это устойчивая форма и при $t \leq t^0$ справедлива система

$$\begin{aligned} V_1(t) &= \frac{\mu_{C_1} \mu_{f_1} (\beta_1 - \gamma_1 F_1^*)}{\beta_1 (\alpha_1 \rho_1 - \mu_{C_1} \eta_1 \gamma_1)} = V_{12} = \text{const} > 0, \\ F_1(t) &= \frac{\beta_1}{\gamma_1} = F_{12} = \text{const} > 0, \\ C_1(t) &= \frac{F_{12} (\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 V_{12})}{\rho_1} = C_{12} = \text{const} > 0, \\ m_1(t) &= \frac{\sigma_1 V_{12}}{\mu_{m_1}} = \text{const} < m^*. \end{aligned} \quad (2.5.4)$$

Здесь $X_{12} = \{V_{12}, F_{12}, C_{12}, m_{12}\}$ – стационарное решение второго типа базовой модели заболевания (см. § 2.2), для которого выполнены условия устойчивости при $\alpha \rightarrow \infty$ $\mu_{C_1} \tau \leq 1$ (см. (2.2.19)):

$$0 < \beta_1 - \gamma_1 F_1^* < \left(\tau + \frac{1}{\mu_{C_1} + \mu_{f_1}} \right)^{-1} \approx 0,33 \text{ (сут}^{-1}\text{)}. \quad (2.5.5)$$

Согласно сделанным допущениям модель (2.5.2) описывает следующий процесс. До введения биостимуляторов организм подвержен устойчивой хронической форме, вызванной антигенами V_1 . Начиная с момента времени $t = t^0$, с интервалом Δt по нарастающей в организм вводятся биостимуляторы V_2 , концентрация которых превосходит концентрацию хронического антигена. В силу нарастания вводимой дозы с течением времени выполнится условие $V_1(t) \ll V_2(t)$. Это в силу конкуренции приведет к тому, что стимуляция иммунной системы возбудителями болезни ($p_s(V_1) \approx 0$) резко снизится и иммунная система «забудет» про «хронический» антиген. Это, в свою очередь, дает возможность последнему увеличивать свою концентрацию, которая при продолжении курса биостимулирующей терапии в конце концов достигнет уровня $V_{\text{эф}}$, приводящего к эффективному иммунному ответу и, следовательно, к выздоровлению в случае моноинфекции (рис. 25а, кривая 3). В нашем же случае все еще выполняется $p_s(V_1) \approx 0$. Поэтому в момент $t_1 = t^0 + M\Delta t$, когда $V_1(t)$ уже близко к $V_{\text{эф}}$, инъекции биостимуляторов прекращаются и они выводятся из организма своими антителами. Организм вновь остается один на один с возбудителями болезни. В силу значительного увеличения их концентрации происходит эффективная стимуляция иммунной системы, приводящая к образованию большого количества антител. Концентрация возбудителей резко падает до близких к нулю значений. Наступает выздоровление.

Оценим интервал времени лечения $\Delta T = t_1 - t^0 = M\Delta t$. Как было показано в [13], для рассматриваемого хронического процесса $\beta^* = \beta_1 - \gamma_1 F_1^* < 0,33 \text{ сут}^{-1}$, $\lg V_{\text{эф}} \geq V_{12} + p$, где $p \geq 2$. Согласно описанному процессу для выздоровления необходимо, чтобы за время ΔT концентрация возбудителей достигла уровня $V_{\text{эф}}$, причем на интервале $[t^0, t_1]$ должно выполняться $V_1(t) \ll V_2(t)$, что дает $p_s(V_1) \approx 0$. Последнее, по-видимому, эквивалентно занулению коэффициента стимуляции α на интервале $[t^0, t_1]$; соответствующий процесс назовем идеальным обострением. Предположим, что при идеальном обострении против вирусов действует уровень антител $F_1^* = \rho_1 C_1^* / \mu_{f_1}$, т. е. $F_1(t) = F_1^*$ при $t \in [t^0, t_1]$. Тогда из $dV_1/dt = (\beta_1 - \gamma_1 F_1^*)V_1$ с учетом $V_1(t^0) = V_{12}$ следует

$$V_1(t) = V_{12} \exp\{(\beta_1 - \gamma_1 F_1^*)(t - t^0)\}.$$

Пусть $V_{\text{эф}} = 10^p V_{12}$, где $p \geq 2$ и $V(t_1) = V_{\text{эф}}$. Тогда $\Delta T = t_1 - t^0 = (\beta_1 - \gamma_1 F_1^*)^{-1} \ln 10^p > 3p \ln 10 \approx 7p$ (сут). Таким образом, в рамках

этой модели время лечения должно быть не менее нескольких недель, поскольку $p \geq 2$.

На рисунке 32 представлена имитация лечения обострением хронической формы болезни, проиллюстрированной на рисунке 25а, кривая 1. Биостимуляторы вводились в течение 23 дней, начиная с момента $t^0 = 2$ сут с интервалом $\Delta t = 1$ сут. Как видно, процесс заканчивается выздоровлением, но при этом значительно поражается орган-мишень. По-видимому, во избежание этого лечение обострением следует сопровождать «антипатогенной терапией». Итак, полученные результаты позволяют надеяться на то, что в случае «хорошей» иммунной системы (большой коэффициент стимуляции α) возможно лечение устойчивой хронических форм обострением, которое является результатом конкуренции возбудителей болезни и биостимуляторов.

Сравнивая между собой возможные в рамках математических моделей методы лечения хронических форм: обострение, фактор САП [139], повышение температуры [2], можно заметить, что все они обусловлены потерей устойчивости хронического процесса, что, в свою очередь, является следствием усиления иммунного ответа.

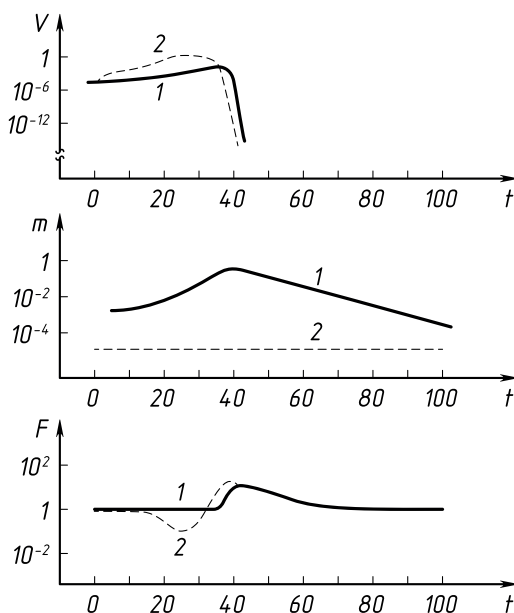


Рис. 32. Имитация лечения хронической формы болезни обострением
(1 – обострение хронического процесса,
2 – динамика биостимуляторов)

2.5.4. Моделирование смешанных инфекций. Мы рассмотрели в предыдущем пункте искусственное обострение хронического процесса, спровоцированное введением биостимуляторов. Однако такая ситуация может возникнуть и в реальности, например, при присоединении острой формы болезни к хроническому (латентному) процессу.

Рассмотрим этот вопрос подробнее в рамках модели биинфекции.

Пусть, как и ранее, при $t < t^0$ организм подвержен устойчивой хронической форме болезни, вызванной антигенами V_1 , а в момент времени $t = t^0$ происходит заражение антигенами V_2 , которые в случае моноинфекции вызывают острую форму болезни. Будем считать, что при $t < t^0$

$$V_2(t) \equiv 0, \quad F_2(t) = F_2^*, \quad C_2(t) = C_2^*, \quad m_2(t) = 0,$$

т. е. до момента заражения $t = t^0$ антигенов V_2 в организме не было.

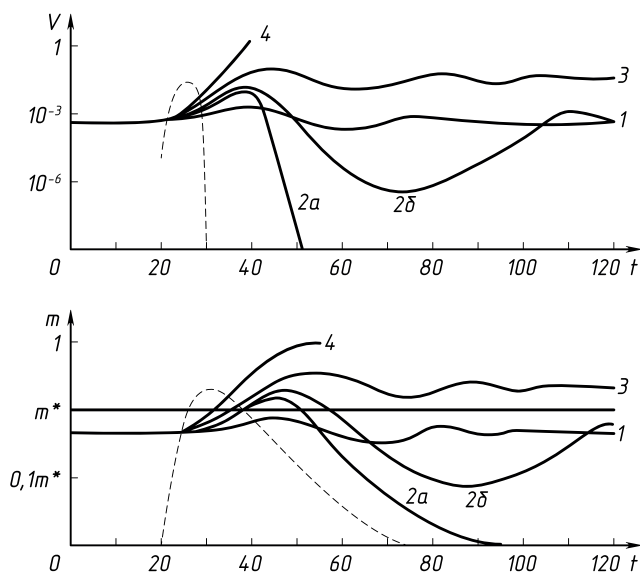


Рис. 33. Качественная картина протекания эндогенной биинфекции (штриховая кривая – присоединение острой формы болезни)

Назовем общий инфекционный процесс, образованный присоединением острой формы к хроническому процессу, эндогенной биинфекцией. В отличие от искусственного обострения в этом процессе важную роль будут играть два фактора: как перераспределение ресурсов иммунной системы между антигенами, так и ухудшение общего состояния организма вследствие поражения органов этими различными антигенами.

На рисунке 33 представлены схемы некоторых возможных форм протекания эндогенной биинфекции.

Биологическое следствие. Таким образом, биологическая интерпретация наших результатов состоит в следующем. Как в случае вирусно-бактериальных инфекций у людей с хорошей иммунной системой, так и при протекании эндогенной биинфекции у иммунодефицитных больных присоединение острой формы к хронической приводит к различного рода обострениям последней: от слабо заметного до тяжелых хронических и летальных форм. Острая форма является «внешним возмущением», которое может нарушить устойчивость хронического процесса. Чем меньше это возмущение, тем выше вероятность сохранения его устойчивости. Поэтому при лечении хронических форм очень важно быстро распознать присоединившуюся острую форму и подавить ее. В противном случае, хотя она сама и может быть подавлена иммунной системой, в силу нарушения устойчивости хронического процесса могут возникнуть самые неожиданные осложнения.

Рассмотрим другую интересующую нас ситуацию: заражение здорового организма двумя типами антигенов в разные моменты времени. Пусть $V_1(t)$ и $V_2(t)$ — концентрация возбудителей двух разных болезней, которые в случае моноинфекции вызывают в отдельности острую форму болезни. Предположим, что в момент $t = t^0$ происходит заражение здорового организма антигенами первого типа, а в момент $t = t^0 + \Delta t$, где $\Delta t > 0$, в организм, ведущий борьбу с первой инфекцией, проникает популяция антигенов второго типа. В этом случае возникает общий инфекционный процесс, который назовем экзогенной биинфекцией.

При моделировании такой ситуации было выяснено, что при интервале времени между заражениями $\Delta t = 4 \div 12$ дней в организме после «мнимого выздоровления» (выздоровление от «вторичной» болезни и значительное подавление «первичной») спустя длительный промежуток времени возникает «осложнение» (рис. 34). Оказалось, что увеличение Δt в указанных пределах ведет к тому, что осложнение наступает позже. Это связано со слабой зависимостью максимальной концентрации вирусов от дозы заражения.

Возможно, что на практике в начале процесса трудно отделить одну инфекцию от другой, из-за чего осложнение может быть истолковано как новое заражение после выздоровления. Наша модель раскрывает природу осложнения как длительного скрытого инфекционного про-

цесса, запрограммированного логикой событий. Поэтому даже если больной будет помещен в стерильные условия после разгара болезни, осложнение у него все равно появится.

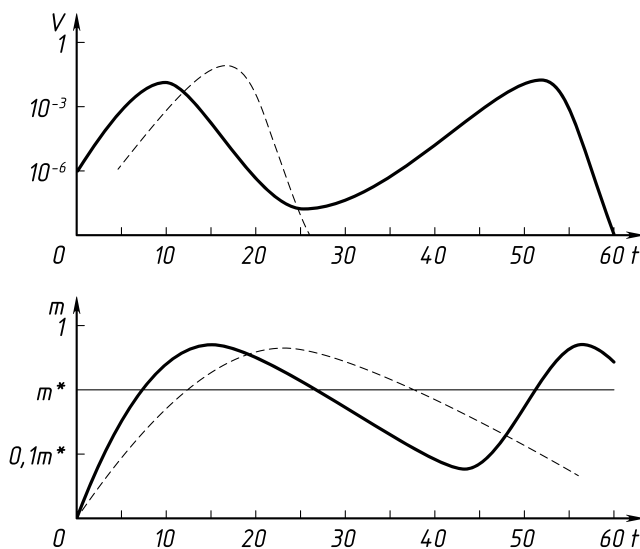


Рис. 34. Протекание экзогенной биинфекции при интервале между заражениями 5 суток

Таким образом, общая модель биинфекции позволила изучить три различные ситуации: лечение хронических форм обострением, присоединение острой формы к хронической (латентной) и взаимодействие двух острых форм заболевания.

2.6. К вопросу об уровне антител при хроническом заболевании

Связь уровня антител с тяжестью патологического процесса при хроническом заболевании проявляется при анализе иммуноглобулинов. Поскольку при стационарном хроническом заболевании уровни IgM и IgG обычно остаются в норме, то основным индикатором хронического процесса во многих случаях оказывается IgA, уровень которого снижается по мере увеличения тяжести хронического процесса. Этот многократно проверенный факт наводит на мысль о существовании некоторой закономерности, которую попытаемся установить на основе анализа уравнения баланса иммуноглобулинов IgA,

концентрацию которых обозначим через F . Тогда запишем

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta\gamma FV - \mu_f F. \quad (2.6.1)$$

Заметим, что в отсутствие антигенов ($V = 0$) приходим к стационарному уравнению баланса

$$0 = \rho C^* - \mu_f F^*, \quad (2.6.2)$$

где C^* и F^* – уровни плазматических клеток и антител IgA, определяемых гомеостазом. Из последнего соотношения следует связь F^* с C^* :

$$F^* = \frac{\rho C^*}{\mu_f}. \quad (2.6.3)$$

Предположим теперь, что $V \neq 0$, но процесс стационарный, т. е. имеем дело со случаем хронического заболевания. Тогда $dF/dt = 0$, и мы приходим к соотношению

$$\rho \bar{C} - \eta\gamma \bar{F}\bar{V} - \mu_f \bar{F} = 0. \quad (2.6.4)$$

Здесь чертой сверху отмечены элементы, соответствующие хроническому состоянию.

Далее, введем в рассмотрение гипотезу о том, что при хроническом состоянии уровень плазматических клеток определяется гомеостазом, т. е.

$$\bar{C} = C^*.$$

Это значит, что иммунная система перестает стимулироваться FV -комплексами и организм перестает реагировать на V -антигены (если их уровень длительное время остается одним и тем же). Тогда соотношение (2.6.4) примет вид

$$\rho C^* - \eta\gamma \bar{F}\bar{V} - \mu_f \bar{F} = 0,$$

откуда следует

$$\bar{F} = \frac{\rho}{\mu_f + \eta\gamma \bar{V}} C^* = \frac{F^*}{1 + \frac{\eta\gamma \bar{V}}{\mu_f}}. \quad (2.6.5)$$

Поскольку $\eta\gamma \bar{V}/\mu_f > 0$, то из (2.6.5) имеем

$$\bar{F} < F^*.$$

Биологическое следствие. При хроническом заболевании уровень «активных» антител (в данном случае IgA) должен быть ниже нормы, причем чем больше дефицит в антителах, тем более тяжелая форма хронического процесса имеет место. Это можно пояснить качественно следующим образом. Мы предположим, что хронизация процесса привела к возникновению толерантности по отношению к данным антигенам (бактериям или вирусам). Таким образом, организм перешел на нормальное производство плазматических клеток, соответствующее уровню гомеостаза C^* . Плазматические клетки вырабатывают определенное количество антител (см. (2.6.3)). Однако некоторая часть этих антител тратится на блокировку возбудителей хронической инфекции. В результате уровень антител \bar{F} в организме снижается по сравнению с нормой.

Мы здесь говорили об иммуноглобулинах, но то же самое, по-видимому, справедливо и в отношении уровня T -лимфоцитов-эффекторов. Однако этот вывод требует тщательного анализа и подтверждения на большом клиническом материале.

Конечно, условие дефицита антител при хронических заболеваниях является, по-видимому, типичным обстоятельством. Однако дефицит антител может быть врожденным или приобретенным. Поэтому здесь первостепенное значение должен иметь иммунный статус больного до заболевания. Вместе с тем следует отметить, что дефицит в антителах IgA свидетельствует о восприимчивости к инфекционным заболеваниям, связанной со слизистыми оболочками органов человека. А это является показанием к особо тщательному наблюдению за больным в процессе заболевания, с тем чтобы не допустить хронизации болезни.

2.7. О хронизации процесса заболевания

Процесс хронизации болезни относится к числу наиболее актуальных проблем современной медицины. Врачу-клиницисту очень важно знать вероятный прогноз исхода заболевания в тот период, когда еще можно изменить курс лечения и избежать выхода на хронический режим. Для этой цели необходимо использовать всю лабораторно-клиническую информацию и сведения о динамике патологического процесса. Но не только это. Нужны наиболее информативные показатели состояния защитных функций организма, которые прежде всего реагируют на изменения болезни в сторону хронизации. В самом деле, при острых формах инфекционных заболеваний с воспалитель-

ным процессом обычно в организме повышается уровень лейкоцитов, лимфоцитов, активизируется реакция СОЭ, становится положительным *C*-реактивный белок и т. д. При лечении все эти характеристики обычно нормализуются, и при общем удовлетворительном клиническом состоянии больного делается вывод об успешном завершении лечения выздоровлением.

Однако в некоторых случаях такой вывод оказывается преждевременным, поскольку заболевание переходит в хроническую форму, не проявляя себя выраженно ни в каких лабораторных и клинических показателях. Обычно такая хронизация является следствием снижения активности иммунной системы организма, вызванного лекарственными иммунодепрессирующими препаратами (антибиотики, сульфаниламиды и др.). Спрашивается, можно ли быть убежденным в полном излечении от болезней? Этот вопрос, конечно, многоплановый, но можно для тех или иных заболеваний с определенной уверенностью говорить о возможном излечении больного, используя при анализе наиболее информативные иммунологические, лабораторные и клинические показатели.

Так, при инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей и легких наиболее информативными показателями являются иммуноглобулины (*IgM*, *IgG*, *IgA*) и компоненты «формулы крови» (фибриноген, лейкоциты, СОЭ, *C*-реактивный белок, лимфоциты, эозинофилы и т. д.). Если имеем дело с гепатитом, то наряду с иммунными показателями, требуется анализ показателей о свободном и связанном билирубине, бета-липопротеидах и ферментах. В случае других инфекционных заболеваний (например, желудка, кишечника, почек и т. д.), наряду с иммунным статусом требуется иметь сведения о специфических и характерных для данных заболеваний показателях. Во всех этих случаях необходима полная нормализация иммунного статуса и других показателей, характеризующих патологическое состояние организма.

Остановимся для примера на инфекционных заболеваниях верхних дыхательных путей и легких, хронизация которых в наши дни особенно высока. В этом случае инфекционное поражение организма связано с поражением слизистых оболочек и дыхательных путей. Известно, что иммунная защита слизистых органов обеспечивается в конечном итоге антителами *IgA*. Если организм не имеет для данного типа иммуноглобулинов врожденного или приобретенного дефицита, то, как

было показано в § 2.6, характерным тестом выздоровления является нормализация IgA .

Остановимся на формуле крови. Зачастую врач обращает внимание на завышение по сравнению с нормой лабораторных показателей крови, которые обычно характеризуют степень воспалительного процесса. При острых инфекционных заболеваниях не всегда обращается внимание на показатели, сниженные по сравнению с нормой. Но именно в некоторых из таких показателей содержится ценная информация о наступлении хронизации процесса. Одним из важнейших таких показателей является уровень лейкоцитов в крови и, в частности, наступление лейкопении. Для того чтобы обосновать этот вывод, построим математическую модель динамики макрофагов (лейкоцитов) и рассмотрим вытекающие из нее следствия.

Пусть φ – количество макрофагов в организме в момент времени t . Если φ^* – количество макрофагов в здоровом организме, то их динамику в случае патологических нарушений можно описать следующим уравнением:

$$\frac{d\varphi}{dt} = q - p - \alpha(\varphi - \varphi^*). \quad (2.7.1)$$

Здесь q описывает генерацию «рождающихся» макрофагов, число которых в единицу времени будем считать пропорциональным концентрации VF -комплексов, стимулирующих иммунную систему, т. е.

$$q = aVF, \quad (2.7.2)$$

где V – концентрация антигенов; F – концентрация антител; $a > 0$ – константа.

Второй член в правой части формулы (2.7.1) описывает число убывающих в единицу времени макрофагов за счет выведения из организма продуктов иммунной реакции (VF -комплексов). Он также пропорционален VF , т. е.

$$p = bVF, \quad (2.7.3)$$

где $b > 0$ – константа.

Третий член в правой части (2.7.1) ответствен за гомеостаз макрофагов и их естественную убыль в процессе старения.

Заметим, что при отсутствии иммунной реакции ($VF = 0$) из (2.7.1) следует $\varphi = \varphi^*$.

Уравнение (2.7.1) перепишем с учетом (2.7.2) и (2.7.3) в виде

$$\frac{d\varphi}{dt} = (a - b)VF - \alpha(\varphi - \varphi^*). \quad (2.7.4)$$

В качестве начального условия возьмем

$$\varphi(t) = \varphi^* \quad \text{при} \quad t = 0. \quad (2.7.5)$$

Введем в рассмотрение функцию $\Phi = \varphi - \varphi^*$. Тогда задача (2.7.4), (2.7.5) запишется в виде

$$\frac{d\Phi}{dt} = (a - b)VF - \alpha\Phi, \quad (2.7.6)$$

$$\Phi = 0 \quad \text{при} \quad t = 0. \quad (2.7.7)$$

Предположим, что величина VF уже известна из соответствующих тестов.

Рассмотрим теперь хроническое заболевание. В этом случае из-за ослабления иммунного ответа в длительно протекающем процессе генерация макрофагов q оказывается величиной, значительно меньшей p , поскольку величина p связана с убылью макрофагов за счет выведения из организма продуктов патологического процесса. Это значит, что в этом случае $a < b$ и мы имеем

$$\Phi = -(b - a) \int_0^t VF e^{-\alpha(t-t')} dt' < 0. \quad (2.7.8)$$

Отсюда $\varphi < \varphi^*$.

Важно отметить, что хронический процесс будет тем тяжелее, чем меньшее значение будет принимать Φ и, следовательно, более выраженной окажется лейкопения.

Может случиться, что при хронической форме заболевания $a = b$. Тогда

$$\varphi = \varphi^*. \quad (2.7.9)$$

По-видимому, этот случай реализуется в ремиссии хронического процесса.

Что касается острых форм заболевания, то для них характерна выраженная иммунная реакция, когда $q > p$, т. е. $a > b$. Интегрируя уравнение (2.7.6) при условии (2.7.7), имеем

$$\Phi = (a - b) \int_0^t VF e^{-\alpha(t-t')} dt' > 0, \quad (2.7.10)$$

т. е. $\varphi > \varphi^*$. Более того, чем тяжелее течение процесса, тем a оказывается больше b и, следовательно, тем выше становится уровень лейкоцитов по сравнению с нормой.

Биологическое следствие. Снижение уровня макрофагов является естественным показателем хронизации процесса. При этом чем более выраженной является форма хронического процесса, тем более выраженной становится и лейкопения.

При острых инфекционных заболеваниях уровень макрофагов резко повышается по сравнению с нормой, причем тем более значительно, чем тяжелее патологический процесс.

Отсюда, в частности, следует, что медленное снижение уровня макрофагов в организме с переходом в лейкопению с большой вероятностью связано с начавшейся хронизацией процесса (если только это снижение не вызвано искусственно депрессирующим влиянием лекарственных препаратов).

Напрашивается важный, на наш взгляд, вывод о том, что наблюдение за иммунным статусом и формулой крови больного должно продолжаться до тех пор, пока не нормализуются все соответствующие показатели. Если же в наступившей ремиссии дефициты в указанных показателях сохранились, то это требует более тщательного клинического обследования, например, с применением бронхоскопии или других методов контактной диагностики. Только после проведения такого обследования можно дать определенное заключение о полном излечении.

2.8. Простейшая модель гематомы

В течение жизни по тем или иным причинам, в основном травматического характера, в организме возникает гематома — местное кровоизлияние нарушенных кровеносных сосудов. Через весьма короткий период времени кровь, образовавшая гематому, становится чуждой и требует выведения из организма. Перерожденная кровь распознается лимфоцитами-эффекторами, постепенно «растаскивается» ими и затем экскретируется.

Пусть $W(t)$ — количество перерожденной крови в момент времени t , а W_{\max} — максимальное ее количество в период травмы. Обозначим через $T(t)$ количество лимфоцитов-эффекторов в момент времени t . Предположим, что под влиянием гематомы происходит активизация пролиферации T -лимфоцитов-эффекторов пропорционально

количеству чуждой крови W . Тогда нетрудно прийти к системе уравнений для вычисления динамики процесса

$$\frac{dT}{dt} = aW - bWT - \alpha(T - T^*), \quad (2.8.1)$$

$$\frac{dW}{dt} = -cWT. \quad (2.8.2)$$

В качестве начальных данных примем

$$\begin{aligned} T &= T^* \quad \text{при} \quad t = 0, \\ W &= W_{\max}. \end{aligned} \quad (2.8.3)$$

Здесь a, b, c, α — положительные константы.

Уравнение (2.8.1) описывает динамику популяции T -лимфоцитов-эффекторов. Первый член в правой части уравнения описывает дополнительное производство лимфоцитов, пропорциональное «масштабу» гематомы. Второй член описывает уменьшение количества лимфоцитов вследствие их расхода на выведение клеток чуждой крови. Наконец, третий член связан с гомеостазом T -клеток и их старением.

Уравнение (2.8.2) описывает динамику «рассасывания» гематомы за счет деятельности T -лимфоцитов. Заметим, что в уравнениях (2.8.1) и (2.8.2) члены WT описывают вероятность встречи T -клеток с W -клетками крови с последующим их взаимодействием и уничтожением W -клеток.

Следует отметить, что в рассматриваемой простейшей модели мы неявно предполагаем, что макрофагов в организме достаточно для того, чтобы экскретировать как «выеденные» T -лимфоцитами перерожденные клетки крови, так и сами «отработавшие» T -лимфоциты.

Не решая системы уравнений (2.8.1), (2.8.2), уже можно сделать некоторые полезные выводы, вытекающие из качественного анализа простейшей модели. Прежде всего о времени выздоровления. Решим уравнение (2.8.2) при начальном уровне $W = W_{\max}$. Будем иметь

$$W(t) = W_{\max} \exp \left[-c \int_0^t T dt' \right], \quad (2.8.4)$$

или

$$\frac{W(t)}{W_{\max}} = \exp \left[-c \int_0^t T dt' \right].$$

Условно предположим, что выздоровление наступает в тот момент, когда нерассосавшаяся часть гематомы становится примерно в $e^2 \approx 8$ раз меньше исходной. Такая ситуация наступит при выполнении условия

$$c \int_0^{\bar{t}} T dt' = 2. \quad (2.8.5)$$

Если в течение времени выздоровления уровень T -лимфоцитов примерно остается одинаковым, равным среднему за весь интервал лечения $0 \leq t \leq \bar{t}$, т. е. $T = \bar{T} = \text{const}$, то уравнение (2.8.5) можно решить относительно \bar{t} . Получим

$$\bar{t} = \frac{2}{c\bar{T}}. \quad (2.8.6)$$

Биологическое следствие. Время рассасывания гематомы обратно пропорционально уровню T -лимфоцитов-эффекторов.

Обладая информацией об уровне T -лимфоцитов в начале восстановительного периода, врач с определенной вероятностью с помощью (2.8.6) может дать прогноз времени излечения гематомы. Однако процесс выведения из организма отчужденной крови нельзя смешивать с выздоровлением всего организма, получившего повреждения травматического характера: перелом кости, разрыв или растяжение мышц и сухожилий и т. д. Эти процессы восстановления подчиняются другим закономерностям.

Важно обратить внимание на следующее обстоятельство. Если гематома является процессом, сопутствующим более серьезной травме, то нельзя не отметить некоторое положительное ее влияние на процесс восстановления поврежденных органов, а именно: если размеры гематомы сравнительно невелики, то отчужденная кровь переходит в антигенную фракцию и интенсифицирует активность почти всех компонентов иммунной системы. Она также локально привлекает к пораженному участку макрофаги, эритроциты, а также белковые фракции, необходимые для восстановления пораженного органа. Поэтому в данном случае отчужденная кровь становится активным биостимулятором восстановительных функций организма. Если же гематома обширна, то она может еще более усилить тяжесть заболевания. Поэтому обширные гематомы требуют удаления из организма хирургическим путем.

Особую опасность для человека представляют собой гематомы, образовавшиеся в коре головного мозга при разрыве кровеносных сосу-

дов за счет их склеротического перерождения и приводящие к инсульту. Такие гематомы зачастую нарушают нормальное функционирование отдельных центров головного мозга, а иногда приводят к необратимым процессам функционального расстройства организма. Поэтому слежение за рассасыванием гематомы в этом случае представляет собой особо ответственную задачу для клиницистов.

Наконец, о возрастных явлениях. Интересно, что гематомы у детей и людей молодого возраста рассасываются очень быстро, в то время как у пожилых даже небольшие синяки — слабые гематомы — исчезают очень медленно. На основе простейшей модели, рассмотренной в настоящем параграфе, можно понять причину такого различия, связанного с возрастным аспектом.

Поскольку время рассасывания гематом обратно пропорционально уровню T -лимфоцитов, то становится ясным, что в молодом возрасте иммунная система имеет хорошую реакцию на патологические отклонения организма (в том числе и в случае образования гематом). В самом деле, уровень T -лимфоцитов-эффекторов для этой категории людей оказывается при указанных ситуациях достаточно высоким, а это приводит к ускоренному излечению. Что касается категории людей пожилого возраста, то для них реакция иммунной системы оказывается ослабленной, уровень T -лимфоцитов — низким и, как следствие, — большой период времени излечения.

Переходим теперь к рассмотрению другого важного вопроса, связанного с гематомой. Это вопрос о динамике макрофагов. При изучении проблемы хронизации процесса заболевания мы получили уравнение баланса макрофагов в виде

$$\frac{d\varphi}{dt} = (a - b)VF - \alpha(\varphi - \varphi^*) \quad (2.8.7)$$

при условии

$$\varphi = \varphi^* \quad \text{при} \quad t = 0, \quad (2.8.8)$$

где φ — концентрация макрофагов в организме; $aVF = p$ — прирост макрофагов за счет антигенной (V) стимуляции иммунной системы, активизирующей рост популяции лимфоцитов-эффекторов (F); $bVF = q$ — убыль числа макрофагов за счет экскретирования продуктов взаимодействия антигенов и лимфоцитов-эффекторов. Наконец, последний член в (2.8.7) описывает убыль макрофагов за счет старения ($\alpha\varphi$) и восстановление популяции в соответствии с гомеостазом ($\alpha\varphi^*$).

По сравнению с антигенами инфекционного характера в случае гематомы мы имеем дело с перерождением клеток собственной крови. Можно предположить, что удаление перерожденных клеток является процессом естественным и постоянно действующим в организме. Поэтому он едва ли связан со стимулированием расширения производства макрофагов. Если эту гипотезу взять за основу, то в уравнении (2.8.7) следует положить $p = 0$. В результате будем иметь

$$\frac{d\varphi}{dt} = -bVF - \alpha(\varphi - \varphi^*), \quad (2.8.9)$$

$$\varphi = \varphi^* \quad \text{при} \quad t = 0. \quad (2.8.10)$$

Решение этой задачи имеет вид

$$\varphi = \varphi^* - b \int_0^t VF e^{-\alpha(t-t')} dt'. \quad (2.8.11)$$

Поскольку $b \geq 0$, $V \geq 0$, $F \geq 0$, то

$$b \int_0^t VF e^{-\alpha(t-t')} dt' \geq 0.$$

Отсюда следует важный вывод:

$$\varphi \leq \varphi^*, \quad (2.8.12)$$

причем равенство в (2.8.12) наступает при полном излечении от гематомы. Если гематома из организма не выведена, то имеет место строгое неравенство $\varphi < \varphi^*$, причем это неравенство усиливается с усилением масштаба гематомы и ослабляется при благоприятном течении лечения.

Биологическое следствие. При гематомах нарушается нормальный уровень макрофагов и наступает лейкопения, причем ее выраженность соответствует тяжести заболевания (масштабам гематомы). Поэтому, зная динамику макрофагов, можно уточнить представление о масштабах гематомы. Это особенно важно в тех случаях, когда гематома имеет внутренний характер и недоступна визуализации.

Итак, мы приходим к выводу, что гематома проявляется, по крайней мере, в двух, как правило, выраженных показателях: в уровне

T -лимфоцитов и уровне лейкоцитов, причем при гематоме обычно повышется уровень T -лимфоцитов-эффекторов и падает уровень макрофагов. Располагая сведениями о динамике этих двух показателей, можно обеспечить необходимый прогноз динамики и контроль за лечением. Естественно, что если у больного в нормальных условиях имеет место T -недостаточность или дефицит в макрофагах, то при анализе необходимо сделать соответствующие коррективы, отправляясь от его личной «нормы» в уровнях соответствующих показателей.

2.9. Общие замечания

Следует иметь в виду, что рассмотренная в настоящей главе базовая модель инфекционного заболевания является математической абстракцией. Под *инфекционным заболеванием* мы понимаем отображение взаимоотношений, установившихся между двумя членами биоценоза, один из которых (антиген) благодаря механизмам патогенности способен существовать в другом, а этот другой (организм) при помощи системы иммунитета способен оказывать противодействие патогенному действию.

Модель не описывает какое-то конкретное заболевание, вызванное каким-то конкретным антигеном. Основная задача, которую мы ставим перед моделированием, — это описание и поиск наиболее общих закономерностей, присущих всем инфекционным заболеваниям.

Построение и анализ данной модели позволили систематизировать и объяснить с единых позиций различные хорошо известные факты, касающиеся механизмов протекания инфекционных заболеваний, накопленные иммунологами и клиницистами. Так, например, исследование устойчивости стационарных решений модели позволило получить условия возникновения и классифицировать различные формы заболевания. Изучение зависимости решений модели от начальных данных привело к математически обоснованному методу лечения хронических форм болезни, который мы называли *методом обострения*. В рамках модели было установлено, что возникновение и динамика заболеваний не зависят от начальной дозы заражения, а определяются иммунологическим статусом организма. Кроме того, различные модификации модели дают возможность проследить влияние температурной реакции организма на динамику болезни и объяснить возможный механизм протекания смешанных инфекций.

Разумеется, построение моделей конкретного заболевания требует, с одной стороны, большей детализации процесса, а с другой, широкого привлечения клинико-лабораторных данных для идентификации параметров модели. Но при этом, по-видимому, закономерности, полученные в рамках базовой модели, сохранятся.

Глава 3. МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОТИВОВИРУСНОГО И ПРОТИВОБАКТЕРИАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА

В данной главе на основе достижений иммунологии последних лет будет построена модель вирусного заболевания, разработанная автором совместно с Петровым [96]. В качестве основного положения модели при описании патологических изменений в организме принято киллерное действие T -лимфоцитов в отношении пораженных вирусом клеток. Уничтожение собственных клеток, пораженных вирусом, является важным механизмом подавления инфекции. Что касается вирусной популяции, попавшей из пораженных клеток в лимфу и плазму крови, то считается, что она в основном подвергается атаке со стороны иммуноглобулинов с последующим выведением вирусов из организма. Тяжесть течения болезни в соответствии с этой моделью зависит от масштаба поражения вирусом органа-мишени и эффективности иммунного ответа. Будет рассмотрена также модификация математической модели противовирусного ответа, в которой учитываются локальные иммунофизиологические механизмы реализации действия лимфоцитов-киллеров и антител в пораженном вирусами органе, связанные с формированием отека и изменением кровоснабжения органа, также разработанная в совместном исследовании автора и Петрова [97, 98].

Далее на основе математической модели противовирусного иммунного ответа будет введена модель противобактериального иммунного ответа. Эти модели в целом представляют основу, позволяющую перейти к задачам моделирования смешанных инфекций.

3.1. Иммунологическое описание модели противовирусного иммунного ответа

Иммунная реакция против внедрившихся в организм возбудителей вирусных инфекций (грипп, корь, полиомиелит, вирусный гепатит и т. д.) включает оба типа иммунного ответа — гуморальный с выработкой антител B -системой лимфоцитов и клеточный с накоплением цитотоксических T -лимфоцитов-эффекторов. Основным типом иммунного ответа, обеспечивающим защиту организма, является клеточный. Антитела нейтрализуют вирусные частицы, циркулирующие

в крови, но не могут обеспечить освобождение организма от инфекционного начала, поскольку вирионы размножаются внутри клеток, чувствительных к данному вирусу тканей. Что касается антител, то они внутрь клеток проникнуть не могут. Накопившиеся в результате иммунного ответа цитотоксические *T*-лимфоциты-эффекторы по рецепторам на мембранах обнаруживают зараженные вирусом клетки и уничтожают их, выступая в роли киллеров (убийц) клеток собственного организма. Таким образом, противовирусный иммунный ответ клеточного типа носит как бы аутоиммунный характер. Однако это не есть истинное аутоиммунное реагирование. Последнее имеет в виду патологические реакции иммунной системы против собственных нормальных (ничем не измененных) клеток или нормальных клеточных антигенных субстанций. Лимфоциты-киллеры при противовирусном иммунитете уничтожают *пораженные вирусом клетки* собственного организма. И это, по-видимому, единственный способ очистить организм от вирусов, если, конечно, внутриклеточные защитные механизмы (интерферон, энзимы, контролирующие репликацию нуклеиновых кислот) пораженных вирусом клеток сами не справятся с их размножением.

Ведущее значение *T*-клеточного иммунного ответа в противовирусном иммунитете доказано в течение прошедшего десятилетия (Прим. ред. 1980-е годы). Накопившиеся *T*-эффекторы, снабженные рецепторным аппаратом против вирусных антигенов, находят пораженные вирусом клетки и, *действуя против вирусных антигенов*, экспрессированных на поверхности, убивают зараженные клетки.

В 1974–1975 гг. (Zinkernagel [331]) было доказано, что процессы узнавания, включения *T*-лимфоцитов-эффекторов в пролиферацию и цитотоксическое действие накопившихся *T*-киллеров запускаются не самим вирусным антигеном, а комплексом вирус — трансплантационный антиген. Было обнаружено так называемое двойное распознавание. В качестве первичных молекул, комплексирующихся с вирусом, выступают молекулы трансплантационных антигенов главной системы гистосовместимости ($H - 2K$ и $H - 2D$ у мышей и $HLA - A$, $HLA - B$ и $HLA - C$ у человека). Термин «двойное распознавание» подчеркивает, что узнающие рецепторные структуры лимфоцитов комплементарны не вирусной частице, а комплексу вирус–трансплантационный антиген.

Принцип двойного распознавания справедлив не только для вирусных антигенов, но и для антигенов любой другой природы, в том

числе для антигенов, стимулирующих не клеточный, а гуморальный иммунный ответ — антителогенез (Benacerraf [182]). Только в этих случаях в качестве первичных молекул, комплексирующихся с антигеном, выступают другие антигены главной системы гистосовместимости (*Ia* у мышей и *HLA — D* у человека). Главными клетками, подающими антигены *T*-лимфоцитам-помощникам для распознавания, — антиген-презентирующими клетками — являются макрофаги.

Таким образом, *T*-лимфоциты распознают антигены только в комплексе с макрофагальными антигенами главной системы гистосовместимости; макрофаг оказался первой клеткой, взаимодействующей с чужеродными антигенами, а антигены главной системы гистосовместимости играют выдающуюся роль в клеточных взаимодействиях. По ним макрофаги и лимфоциты узнают друг друга. Если эти антигены на взаимодействующих клетках не тождественны, скажем, имеют генетически детерминированные отличия, кооперации макрофаг — *T*-лимфоцит, макрофаг — *B*-лимфоцит, *T — B* и *T — T* не происходят. Лимфоциты-помощники при включении антителогенеза обозначаются *Th* (helper), а при включении клеточного ответа — *Ta* (amplifier). (В настоящее время приняты обозначения *Th2* и *Th1* для этих субпопуляций CD_4^+ *T*-лимфоцитов, соответственно. Прим. редактора.) Лимфоциты-эффекторы соответственно обозначаются как *Te* (effector). В качестве включающего сигнала следует принять комплекс антиген — трансплантационный антиген макрофага, который подается *T*-помощнику или *T*-усилителю. Главными факторами освобождения организма от вирусов следует считать антитела, направленные против вируса, и клетки-эффекторы, направленные против клеток собственного организма, модифицированных вирусом.

На рисунке 35 приводится схема взаимодействия клеток в процессе стимуляции клеточного иммунного ответа против вирусов (*а*) и гуморального иммунного ответа (*б*) против любых, в том числе и вирусных, антигенов. Макрофаги обозначены *M*; из стимулированных *Te* и *B* путем деления возникает клон цитотоксических *Te*-эффекторов *E* и плазматических клеток *P* — продуцентов специфических иммуноглобулинов (*Ig*) — антител. Антигены главной системы гистосовместимости взаимодействующих клеток обозначены *Ia* и *SD*; комплексы *Ia* — вирусный антиген и *SD*-вирус обозначаются Ia^{*6} и *SD*^{*}.

⁶*Ia*-антигены, кодируемые *I*-областью главного комплекса гистосовместимости (МНС класса II); *SD* (serum defined) — обобщенное обозначение для антигенов *H — 2K* и *H — 2D* мышей, а также для *HLA — A, B, C* человека (МНС класса I).

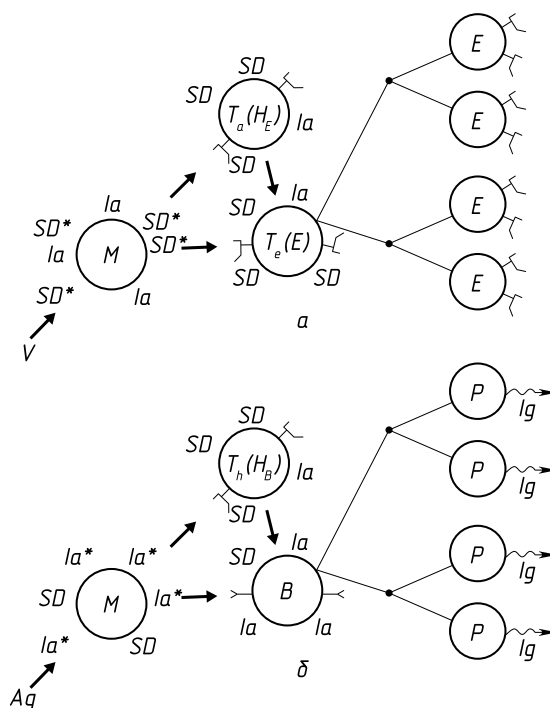


Рис. 35. *а* — пролиферация T -лимфоцитов-эффекторов и накопление клона цитотоксических T -лимфоцитов (киллеров) против клеток, зараженных вирусом; *б* — пролиферация B -лимфоцитов и накопление клона плазматических клеток, синтезирующих антитела против вирусных антигенов

Рецепторы двойного распознавания обозначены символом в виде ломаной линии (\sim), рецепторы простого распознавания — одиночной антигенной детерминанты или свободного антигена — (Y). Стрелки отмечают специфическое распознавание и направление включающего сигнала.

3.2. Построение математической модели противовирусного иммунного ответа

При построении уравнений, описывающих развитие противовирусного иммунного ответа клеточного типа, были сделаны следующие предположения.

1. Макрофаги M , презентрующие антигены вируса V в комплексе с SD молекулами, которые будем обозначать M_V , стимулируют

Ta-лимфоциты-помощники, которые обозначим H_E , и *Te*-лимфоциты-эффекторы, которые обозначим E ; накопившиеся цитотоксические эффекторы (E) убивают зараженные вирусом клетки C_V чувствительной к данному вирусу ткани (C).

2. Предполагается, что количество макрофагов M в организме достаточно для того, чтобы M_V возникали в количестве, пропорциональном числу вирусов.

3. Стимуляция *T*-помощников (H_E) зависит от величины предшествующего клона данной специфичности (т. е. с рецепторами против комплекса Ia с данным вирусом), а также от количества M_V .

4. Предполагается, что H_E , стимулированные M_V , делятся, т. е. их число нарастает. При достаточном количестве M_V возникшие в результате деления H_E вновь стимулируются. После осуществления акта взаимодействия с клетками E , клетка-помощник (H_E) свой жизненный цикл заканчивает. Иначе говоря, принята гипотеза моногамии лимфоцитов-помощников.

5. Принято, что клетка E под влиянием двух сигналов — от M_V и H_E — дает начало клону клеток-эффекторов (E), обладающих цитотоксическим (киллерным) действием в отношении C_V . Вследствие этого количество вновь возникающих клеток E зависит от предшествующего в организме клона клеток E данного типа специфичности (т. е. несущих рецепторы против SD^*), от количества M_V и от числа стимулированных H_E .

6. Клетки чувствительной к вирусу ткани (как и все ядерные клетки организма) несут идентичные SD -комплексы, которые у зараженных вирусом клеток превращаются в SD^* . В течение определенного времени зараженные клетки выполняют свои нормальные функции. Они гибнут или вследствие развития необратимого вирусного поражения, или при элиминации клеток C_V с помощью *T*-эффекторов (E). Поэтому пораженная масса чувствительной к вирусу ткани складывается из числа клеток, убитых вирусом, и числа клеток, убитых лимфоцитами-эффекторами.

При построении уравнений, описывающих развитие иммунного ответа гуморального типа (рис. 35б), были сделаны следующие предположения.

7. Макрофаги, презентрующие антигены вируса в комплексе с Ia молекулами, стимулируют лимфоциты-помощники (H_B) и *B*-клетки.

8. Комплексообразование с вирусным антигеном через Ia -структуры осуществляют те же макрофаги, которые присоединяют вирусные час-

тицы через SD -структуры.

9. Стимуляция лимфоцитов-помощников H_B зависит от величины предшествующего клона данной специфичности (т. е. с рецепторами против комплекса Ia с данным антигеном), а также от количества M_V .

10. Предполагается, что H_B включаются аналогично H_E (см. п. 4) и также характеризуются моногамией в отношении B -клеток.

11. B -клетка под влиянием двух сигналов — от M_V и H_B — дает начало клону антителопродуцентов (плазматических клеток P) аналогично E -клетке (см. п. 5).

12. Вырабатываемые антитела связывают и элиминируют только внеклеточные вирусные частицы, освободившиеся из зараженных вирусом клеток после их разрушения. Количество таких вирусов пропорционально числу зараженных клеток, убитых вирусом, и числу клеток, убитых лимфоцитами-эффекторами.

13. Все вирусы в этой модели будем считать «свободными», т.е. свободно циркулирующими вне клеток в лимфе и плазме крови, полагая, что все внутриклеточные процессы описываются феноменологически через коэффициент размножения вирусов с выходом в плазму.

В соответствии с изложенными фактами и представлениями о динамике противовирусного иммунного ответа выделим следующие переменные модели:

$V_f(t)$ — количество свободно циркулирующих в организме вирусов;

$M_V(t)$ — количество стимулированных (антигенпрезентирующих) макрофагов;

$H_E(t)$ — количество T -лимфоцитов-помощников клеточного иммунитета;

$H_B(t)$ — количество T -лимфоцитов-помощников гуморального иммунитета;

$E(t)$ — количество T -клеток-эффекторов (киллеров);

$B(t)$ — количество B -лимфоцитов;

$P(t)$ — количество плазматических клеток;

$E(t)$ — количество антител;

$C_V(t)$ — количество зараженных вирусами клеток органа-мишени;

$m(t)$ — нефункционирующая часть пораженного вирусами органа-мишени.

Переходим теперь к описанию системы уравнений иммунного ответа на вторжение возбудителя вирусной природы. Естественно, что соответствующие уравнения системы должны быть следствием баланс-

ных соотношений по отношению к основным компонентам, участвующим в иммунном ответе. При этом соотношения балансов записываются для момента времени t на интервале Δt , столь малом, что на нем различные процессы взаимодействия вирусов и иммунной системы можно считать аддитивными. Далее заметим, что все количественные характеристики различных компонентов в окончательных балансных соотношениях, которые при $\Delta t \rightarrow 0$ приобретают форму дифференциальных уравнений, нормируются на единицу времени, поэтому указанный факт в дальнейшем не будет, как правило, отмечаться особо.

Запишем уравнение баланса для числа свободных вирусов:

$$\begin{aligned} \frac{dV_f}{dt} = \nu C_V + nb_{CE}C_VE - \gamma_{VM}MV_f - \gamma_{VF}FV_f - \\ - \gamma_{VC}(C^* - C_V - m)V_f. \end{aligned} \quad (3.2.1)$$

Слева в уравнении (3.2.1) член dV_f/dt характеризует темп (скорость) изменения популяции вирусов в организме, первый член справа учитывает увеличение популяции вирусов за единицу времени при их размножении в зараженных клетках C_V . Коэффициент ν зависит от темпа воспроизводства вирусов с учетом статистически усредненных внутриклеточных факторов защиты. В этой модели предполагается, что возникшие в зараженных клетках новые вирусы проникают в плазму и становятся «свободными». Именно свободные вирусы стимулируют клетки M , переводят их в M_V и затем уничтожаются антителами.

Второй член описывает поступление в плазму вирусов, высвобождающихся из зараженных вирусами клеток C_V при разрушении их лимфоцитами-эффекторами E .

Третий и четвертый члены в (3.2.1) описывают уменьшение числа свободных вирусов за счет взаимодействия с макрофагами M и антителами F . Последний член в уравнении (3.2.1) описывает уменьшение популяции V_f за счет внедрения свободных вирусов в здоровые клетки и заражения их, при этом учитывается конечность числа клеток органа-мишени, доступных заражению. Величины $\gamma_{VM}, \gamma_{VF}, \gamma_{VC}$ можно принять константами. Они характеризуют обратные величины времен осуществления взаимодействия вирусов V_f с макрофагами, антителами и здоровыми клетками соответственно.

Переходим далее к описанию уравнения баланса для числа макрофагов, связанных с вирусами (стимулированных макрофагов) M_V :

$$\frac{dM_V}{dt} = \gamma_{MV} M V_f - \alpha_M M_V. \quad (3.2.2)$$

Первый член справа (3.2.2) описывает увеличение числа макрофагов, связывающихся с вирусами благодаря комплексам SD и Ia в единицу времени. Здесь, так же как и в уравнении (3.2.1), M — число всех макрофагов в организме, которое считается известным, определяемым гомеостазом. Коэффициент γ_{MV} зависит от времени формирования SD^* -, Ia^* -комплексов. Второй член в (3.2.2) учитывает уменьшение популяции M_V -клеток за счет естественной отработки или старения. Коэффициент α_M равен обратной величине среднего времени жизни M_V -клеток в организме.

Рассмотрим далее уравнение баланса числа лимфоцитов-помощников, H_E -клеток, обеспечивающих пролиферацию E -клеток:

$$\begin{aligned} \frac{dH_E}{dt} = & b_H^{(E)} P_H^{(E)}(t - \tau_H^{(E)}) - \\ & - b_H^{(E)} M_V H_E - b_p^{(H_E)} M_V H_E E + \alpha_H^{(E)} (H_E^* - H_E), \end{aligned} \quad (3.2.3)$$

где

$$P_H^{(E)}(t) = \rho_H^{(E)} M_V(t) H_E(t).$$

Первый член справа (3.2.3.) описывает увеличение числа T -лимфоцитов-помощников за счет их деления под влиянием осуществленного контакта (взаимодействия) со стимулированным макрофагом M_V . Естественно, что в нем должно учитываться запаздывание процесса появления новых H_E -клеток после взаимодействия их со стимулированным макрофагом M_V . Пусть это запаздывание равно $\tau_H^{(E)}$. Коэффициент $b_H^{(E)}$ является обратной величиной среднего времени взаимодействия H_E -клетки с M_V . Второй член описывает убыль H_E -клеток, которые делятся после контакта со стимулированными вирусами макрофагами. Третий член в (3.2.3) описывает уменьшение H_E -клеток (стимулированных макрофагами M_V) при взаимодействии их с лимфоцитами-эффекторами E , в результате которого происходит пролиферация (образование в результате деления) эффекторов. Коэффициент $b_p^{(H_E)}$ учитывает время двойного взаимодействия, а $\rho_H^{(E)}$ описывает число образующихся клеток. Последний член в (3.2.3) учитывает поддержание гомеостаза H_E -клеток, равного H_E^* в отсутствие

иммунной реакции организма, и уничтожение клеток за счет старения. Коэффициент $\alpha_H^{(E)}$ равен обратной величине среднего времени жизни H_E -клеток.

Следует отметить, что члены $b_H^{(E)} M_V H_E$ и $b_p^{(H_E)} M_V H_E E$ в уравнении (3.2.2) отсутствуют, поскольку мы предположили, что после взаимодействия M_V с H_E и E стимулированный макрофаг не погибает, а продолжает осуществлять свои функции.

Запишем далее уравнение для T -лимфоцитов-хелперов, обеспечивающих пролиферацию B -клеток H_B :

$$\begin{aligned} \frac{dH_B}{dt} = & b_H^{(B)} \rho_H^{(B)} M_V (t - \tau_H^{(B)}) H_B (t - \tau_H^{(B)}) - \\ & - b_H^{(B)} M_V H_B - b_p^{(H_B)} M_V H_B B + \alpha_H^{(B)} (H_B^* - H_B). \end{aligned} \quad (3.2.4)$$

Здесь первый член справа связан с пролиферацией H_B -клеток, где учтен также эффект запаздывания появления новых клеток после первичного контакта H_B -клетки со стимулированным вирусом макрофагом. Второй член описывает убыль H_B -клеток на последующее деление. Третий член справа описывает уменьшение H_B -клеток в результате взаимодействия с M_V и B -клетками. Последний член в уравнении описывает гомеостаз. Константа $\rho_H^{(B)}$ описывает число клеток, возникших в результате деления.

Уравнение баланса эффекторов E будет иметь вид

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} = & b_p^{(E)} P_E (t - \tau_E) - b_p^{(E)} M_V H_E E - b_{EC} C_V E + \\ & + \alpha_E (E^* - E). \end{aligned} \quad (3.2.5)$$

Первый член справа учитывает прирост числа новых эффекторов, возникающих в единицу времени через интервал времени τ_E вследствие деления стимулированных эффекторов, где $b_p^{(E)}$ — коэффициент, учитывающий темп стимуляции E -клеток. Второй член описывает убыль E -клеток, которые уходят в процесс деления. Третий член в (3.2.5) учитывает убыль популяции лимфоцитов-эффекторов E за счет уничтожения зараженных вирусом клеток. Здесь b_{EC} — коэффициент, равный обратной величине среднего времени взаимодействия эффекторов с C_V -клетками. Последний член описывает гомеостаз E -клеток.

Запишем теперь уравнение баланса лимфоцитов-эффекторов E , стимулированных двойным взаимодействием: с одной стороны, со стимулированным макрофагом M_V , а с другой — T -лимфоцитом-помощником H_E :

$$P_E(t) = \rho_E M_V(t) H_E(t) E(t).$$

Это соотношение отражает тот факт, что количество стимулированных эффекторов пропорционально произведению вероятности осуществления двойного взаимодействия E с M_V и H_E . Здесь ρ_E — коэффициент, учитывающий количество возникающих при пролиферации E -клеток.

Уравнение баланса для B -клеток имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} = & b_p^{(B)} \rho_B M_V(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - \\ & - b_p^{(B)} M_V H_B B + \alpha_B (B^* - B). \end{aligned} \quad (3.2.6)$$

Два первых члена справа описывают соответственно пролиферацию B -клеток и их расход на последующую пролиферацию, где ρ_B число B -клеток, образующихся в результате деления. Последний член (3.2.6) описывает гомеостаз.

Запишем теперь уравнение баланса для плазматических клеток. Пусть P — концентрация плазматических клеток. Тогда их динамика будет описываться следующим уравнением:

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} = & b_p^{(P)} \rho_P M_V(t - \tau_P) H_P(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \\ & + \alpha_P (P^* - P). \end{aligned} \quad (3.2.7)$$

Первый член справа описывает темп образования и созревания плазматических клеток из стимулированных B -клеток с учетом запаздывания. Последний член в (3.2.7) учитывает убыль клеток P за счет старения, а также поддержание гомеостаза при отсутствии антигенной стимуляции.

Далее запишем уравнение для антител F :

$$\frac{dF}{dt} = \rho_F P - \gamma_{FV} F V_f - \alpha_F F. \quad (3.2.8)$$

Здесь первый член справа описывает образование антител клоном плазматических клеток P , а ρ_F — скорость продукции антител. Вто-

рой член описывает расход антител на уничтожение вирусов, последний — уменьшение количества антител за счет естественного старения.

Переходим теперь к описанию уравнения баланса зараженных вирусом клеток C_V :

$$\frac{dC_V}{dt} = \sigma(C^* - C_V - m)V_f - b_{CE}C_VE - b_mC_V. \quad (3.2.9)$$

Это уравнение описывает как заражение здоровых клеток C «свободным» вирусом, переводящее их в C_V , так и уменьшение числа зараженных клеток за счет элиминации их эффекторами и уничтожения вирусами.

Наконец запишем уравнение для нефункционирующей части поражаемого вирусом органа:

$$\frac{dm}{dt} = b_{CE}C_VE + b_mC_V - \alpha_m m. \quad (3.2.10)$$

Здесь в правой части первый член учитывает эффект элиминации эффекторами зараженных вирусом клеток, а второй член — необратимое поражение вирусами клеток C_V , которые перестают функционировать. Последний член описывает восстановление пораженных клеток за счет регенерации ткани. b_{CE} , b_m , α_m — соответствующие коэффициенты.

Остается еще сказать несколько слов об обратных связях с переменной m . Как было принято в базовой модели иммунного ответа (см. § 2.1), при существенном поражении вирусами органа возникает недостаточность в развитии иммунной реакции. Это значит, что величины $\rho_H^{(E)}$, $\rho_H^{(B)}$, ρ_E , ρ_B , ρ_P будут уменьшаться в зависимости от увеличения m . Для того чтобы учесть этот фактор, вместо величин $\rho_H^{(E)}$, $\rho_H^{(B)}$, ρ_E , ρ_B , ρ_P в системе уравнений нужно подставить соответственно

$$\rho_H^{(E)}\xi(m), \rho_H^{(B)}\xi(m), \rho_E\xi(m), \rho_B\xi(m), \rho_P\xi(m),$$

где функция $\xi(m)$ связана со снижением эффективности иммунной системы при поражении органа вирусами, $0 \leq \xi(m) \leq 1$.

Объединим построенные уравнения в систему, которую назовем математической моделью противовирусного иммунного ответа:

$$\begin{aligned} \frac{dV_f}{dt} = & \nu C_V + nb_{CE}C_VE - \gamma_{VF}FV_f - \gamma_{VM}MV_f - \\ & - \gamma_{VC}(C^* - C_V - m)V_f, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dM_V}{dt} &= \gamma_{MV} M V_f - \alpha_M M_V, \\
\frac{dH_E}{dt} &= b_H^{(E)} \left[\xi(m) \rho_H^{(E)} M_V(t - \tau_H^{(E)}) H_E(t - \tau_H^{(E)}) - M_V H_E \right] - \\
&\quad - b_p^{(H_E)} M_V H_E E + \alpha_H^{(E)} (H_E^* - H_E), \\
\frac{dH_B}{dt} &= b_H^{(B)} \left[\xi(m) \rho_H^{(B)} M_V(t - \tau_H^{(B)}) H_B(t - \tau_H^{(B)}) - M_V H_B \right] - \\
&\quad - b_p^{(H_B)} M_V H_B B + \alpha_H^{(B)} (H_B^* - H_B), \\
\frac{dE}{dt} &= b_p^{(E)} \left[\xi(m) \rho_E M_V(t - \tau_E) H_E(t - \tau_E) E(t - \tau_E) - \right. \\
&\quad \left. - M_V H_E E \right] - b_{EC} C_V E + \alpha_E (E^* - E), \\
\frac{dB}{dt} &= b_p^{(B)} \left[\xi(m) \rho_B M_V(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - \right. \\
&\quad \left. - M_V H_B B \right] + \alpha_B (B^* - B), \\
\frac{dP}{dt} &= b_p^{(P)} \xi(m) \rho_P M_V(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \\
&\quad + \alpha_P (P^* - P), \\
\frac{dF}{dt} &= \rho_F P - \gamma_{FV} V_f F - \alpha_F F, \\
\frac{dC_V}{dt} &= \sigma V_f (C^* - C_V - m) - b_{CE} C_V E - b_m C_V, \\
\frac{dm}{dt} &= b_{CE} C_V E + b_m C_V - \alpha_m m.
\end{aligned}
\tag{3.2.11}$$

К построенной системе уравнений необходимо присоединить начальные данные. Если организм не поражен вирусом, то соответствующим решением будет

$$\begin{aligned} V_f = 0, \quad M_V = 0, \quad H_E = H_E^*, \quad H_B = H_B^*, \quad E = E^*, \\ B = B^*, \quad P = P^*, \quad F = \frac{\rho_F P^*}{\alpha_F}, \quad C_V = 0, \quad m = 0. \end{aligned} \quad (3.2.12)$$

Нас, как и прежде (см. гл. 2), интересует вполне естественная ситуация: заражение здорового организма малой дозой свободных вирусов V_f^0 . В связи с этим будем считать, что до момента заражения t^0 , т. е. при $t < t^0$, система находится в стационарном состоянии (3.2.12), а в момент $t = t^0$ происходит заражение малой дозой $V_f(t^0) = V_f^0$. Все остальные компоненты в момент $t = t^0$ сохраняют свои стационарные значения. В силу автономности модели без потери общности можно считать $t^0 = 0$.

Общие свойства системы уравнений модели. Будем предполагать, что все коэффициенты, входящие в систему уравнений модели (3.2.11), неотрицательны. Это предположение соответствует их физическому смыслу. Рассмотрим начальные условия для системы (3.2.11) общего вида:

$$\begin{aligned} V_f(0) = V_f^0, \quad M_V(0) = M_V^0, \quad H_E(0) = H_E^0, \quad H_B(0) = H_B^0, \\ E(0) = E^0, \quad B(0) = B^0, \quad P(0) = P^0, \quad F(0) = F^0, \\ C_V(0) = C_V^0, \quad m(0) = m_0, \\ M_V(t)H_E(t) = \varphi_1(t), \quad -\tau_H^{(E)} \leq t < 0, \\ M_V(t)H_B(t) = \varphi_2(t), \quad -\tau_H^{(B)} \leq t < 0, \\ M_V(t)H_E(t)E(t) = \varphi_3(t), \quad -\tau_E \leq t < 0, \end{aligned} \quad (3.2.13)$$

$$M_V(t)H_B(t)B(t) = \varphi_4(t), \quad -\tau \leq t < 0, \quad \tau = \max\{\tau_B, \tau_P\},$$

где $\varphi_i(t)$, $i = \overline{1, 4}$ – непрерывные функции.

Можно доказать следующие утверждения (Бочаров [23, 24], Белых [12]).

1. Решение задачи Коши (3.2.11), (3.2.13) при неотрицательных величинах коэффициентов в (3.2.11) и неотрицательных начальных

условиях (3.2.13) существует единственно и неотрицательно при всех $t \geq 0$.

2. Компоненты $V_f(t)$, $M_V(t)$, $C_V(t)$ и $m(t)$ — вектор-функции решения задачи Коши (3.2.11), (3.2.13) при условии, что величины коэффициентов и начальные условия неотрицательны и выполнены неравенства $\gamma_{VM}M > 0$ и $0 \leq C_V^0 + m^0 \leq C^*$, являются ограниченными при $t > 0$ функциями, причем $0 \leq C_V(t) + m(t) \leq C^*$ при всех $t > 0$.

3. Достаточным условием асимптотической устойчивости стационарного решения (3.2.12) является выполнение неравенств

$$\begin{aligned} &(\gamma_{VM}M + \gamma_{VF}F^* + \gamma_{VC}C^*)(b_{CE}E^* + b_m) > \\ &> \sigma C^*(\nu + nb_{CE}E^*) \end{aligned} \quad (3.2.14)$$

и

$$\alpha_M > 0, \alpha_H^{(E)} > 0, \alpha_H^{(B)} > 0, \alpha_E > 0, \alpha_B > 0, \alpha_F > 0, \alpha_m > 0.$$

Неравенство (3.2.14) гарантирует существование иммунологического барьера V^* такого, что при заражении здорового организма (3.2.12) малой дозой вирусов V_f^0 такой, что $V_f^0 < V^*$, развития болезни не происходит. Для ее развития необходимо либо прохождение иммунологического барьера ($V_f^0 > V^*$), либо нарушение условия устойчивости (3.2.14).

Система уравнений модели может иметь неотрицательные стационарные решения $\bar{x} \triangleq [\bar{V}_f, \bar{M}_V, \bar{H}_E, \bar{H}_B, \bar{E}, \bar{B}, \bar{P}, \bar{F}, \bar{C}_V, \bar{m}]^T$, отличные от (3.2.12) и такие, что $\bar{V}_f > 0$, $\bar{C}_V > 0$, $\bar{m} > 0$. Решения такого типа описывают хроническое течение заболевания, их существование было показано численно при моделировании хронических форм вирусного гепатита B [87].

Достаточные условия асимптотической устойчивости стационарных решений \bar{x} системы уравнений (3.2.11) были получены в работах Дьёри, Перцева [45, 46]. Рассмотрим систему уравнений первого приближения системы (3.2.11) в окрестности \bar{x} :

$$\begin{aligned} \frac{dy(t)}{dt} = & Ay(t) + A_1y(t - \tau_H^{(E)}) + A_2y(t - \tau_H^{(B)}) + \\ & + A_3y(t - \tau_E) + A_4y(t - \tau_B) + A_5y(t - \tau_P), \end{aligned} \quad (3.2.15)$$

$y(t)$ — вектор-функция со значениями в R^{10} , $A, \{A_i\}_{i=1}^5$ — матрицы размерностью 10×10 .

Представим матрицу A в виде $A = A_0 + B$, где B – диагональная матрица, состоящая из диагональных элементов A . Построим матрицу $G = [g_{ij}]_{i,j=\overline{1,10}}$ по следующему правилу: $G \triangleq B + \sum_{k=0}^5 A_k^+$, где элементами матриц A_k^+ являются абсолютные значения соответствующих элементов A_k ($k = \overline{0,5}$). В [45, 46] показано, что достаточным условием асимптотической устойчивости стационарного решения $y(t) \equiv 0$ системы (3.2.15) является устойчивость матрицы G , условия которой определены критерием Севастьянова – Котелянского (Гантмахер [39]).

Опуская выкладки, можно окончательно получить, что стационарное решение \bar{x} системы (3.2.11) асимптотически устойчиво, если выполнены следующие неравенства:

$$\frac{(\gamma_{VM}M + \gamma_{VF}\bar{F})\bar{m} + 2\gamma_{VC}\bar{m}(C^* - \bar{m})}{\gamma_{VM}M + \gamma_{VF}\bar{F} + 2\gamma_{VC}\bar{m}} < \bar{C}_V,$$

$$(\rho_E \xi(\bar{m}) + 1)(b_p^{(E)} \bar{M}_V \bar{H}_E \bar{E})^2 < \alpha_H^{(E)} \alpha_E H_E^* E^*,$$
(3.2.16)

$$\det G_6 > 0,$$

$$(\rho_B \xi(\bar{m}) + 1)(b_p^{(B)} \bar{M}_V \bar{H}_B \bar{B})^2 < \alpha_H^{(B)} \alpha_B H_B^* B^*,$$
(3.2.17)

$$\det G > 0,$$

где G_6 – матрица размерностью (6×6) с элементами

$$g_{11} = -\gamma_{VM}M - \gamma_{VF}\bar{F} - \gamma_{VC}(C^* - \bar{C}_V - \bar{m}),$$

$$g_{12} = \nu + nb_{CE}\bar{E} + \gamma_{VC}\bar{V}_f,$$

$$g_{13} = \gamma_{VC}\bar{V}_f, \quad g_{16} = nb_{CE}\bar{C}_V, \quad g_{21} = \sigma(C^* - \bar{C}_V - \bar{m}),$$

$$g_{22} = -\sigma\bar{V}_f - b_{CE}\bar{E} - b_m, \quad g_{23} = \sigma\bar{V}_f, \quad g_{26} = b_{CE}\bar{C}_V,$$

$$g_{32} = b_{CE}\bar{E} + b_m, \quad g_{33} = -\alpha_m, \quad g_{36} = b_{CE}\bar{C}_V,$$

$$g_{41} = \gamma_{MV}M, \quad g_{44} = -\alpha_M, \quad g_{53} = b_H^{(E)} \rho_H^{(E)} \bar{M}_V \bar{H}_E \left| \frac{d\xi(m)}{dm} \right|_{m=\bar{m}},$$

$$g_{54} = b_p^{(H_E)} \bar{H}_E \bar{E} + b_H^{(E)} \bar{H}_E (\rho_H^{(E)} \xi(\bar{m}) + 1),$$

$$g_{55} = -\frac{\alpha_H^{(E)} H_E^*}{H_E},$$

$$g_{56} = b_P^{(H_E)} \bar{M}_V \bar{H}_E, \quad g_{62} = b_{EC} \bar{E},$$

$$g_{63} = b_P^{(E)} \rho_E \bar{M}_V \bar{H}_E \bar{E} \left| \frac{d\xi(m)}{dm} \right|_{m=\bar{m}},$$

$$g_{64} = b_P^{(E)} \bar{H}_E \bar{E} (\rho_E \xi(\bar{m}) + 1), \quad g_{65} = b_P^{(E)} \bar{M}_V \bar{E} (\rho_E \xi(\bar{m}) + 1),$$

$$g_{66} = -\frac{\alpha_E^{(E)} E^*}{E},$$

а остальные $g_{ij} = 0$.

Заметим, что неравенства (3.2.16) фактически описывают достаточные условия асимптотической устойчивости стационарного решения частного случая модели — модели противовирусного иммунного ответа клеточного типа, тогда как неравенства (3.2.17) учитывают компоненты модели противовирусного иммунного ответа гуморального типа.

В частности, из неравенств (3.2.16), (3.2.17) можно получить достаточные условия асимптотической устойчивости (3.2.14).

Численные расчеты показывают, что существуют отличные от (3.2.12) стационарные решения \bar{x} , для которых выполняются условия (3.2.16) [45].

Сформулированная математическая модель противовирусного иммунного ответа в дальнейшем будет использоваться для проведения численных экспериментов на ЭВМ.

Следует подчеркнуть, что при математическом моделировании особое внимание следует уделить правильному выбору коэффициентов дифференциальных уравнений, феноменологически отражающих различные характеристики иммунного ответа.

3.3. Моделирование защитных иммунофизиологических реакций организма

В построенной нами математической модели противовирусного иммунного ответа эффективность иммунного ответа была рассмотрена без учета локальных механизмов реализации киллерного действия

T-лимфоцитов-эффекторов и антител в пораженном вирусом органе. В то же время образование в лимфоидных тканях и циркуляция в крови киллеров и антител сами по себе еще не могут реализовать их действие. Необходим выход этих иммунных факторов защиты из кровяного русла через стенки капилляров в межклеточные тканевые щели. Без этого лимфоцит-киллер не может достичь пораженной вирусом клетки-мишени, а антитела не могут предотвратить заражение вирусом здоровых клеток, соседствующих с пораженной. Иначе говоря, гуморальные и клеточные факторы иммунитета являются составными частями процесса лимфообразования и должны постоянно повторять путь лимфы:

кровь \Rightarrow тканевые щели \Rightarrow

\Rightarrow мелкие лимфатические сосуды \Rightarrow

\Rightarrow региональные лимфатические сосуды \Rightarrow

\Rightarrow крупные коллекторы лимфы \Rightarrow

\Rightarrow грудной поток \Rightarrow кровь;

фактически процесс образования межклеточной жидкости и ее отток из тканей любого органа (лимфоток) — это обязательное условие рационализации противовирусной иммунной защиты (Марчук, Петров [96]).

Представим себе принципиальную схему любого органа. Назовем его абстрактным органом. Он состоит из специфических в функциональном отношении клеток данного органа (паренхиматозных клеток), клеточных и неклеточных структур соединительнотканной стромы с макрофагами, организованных лимфоидных скоплений и системы движения жидкости. Эта система представлена артериями, капиллярами, венами, тканевыми межклеточными щелями, лимфатическими сосудами. На рисунке 36 изображена упрощенная схема абстрактного органа с учетом потока внутритканевой жидкости:

кровь \Rightarrow межклеточные тканевые щели \Rightarrow

\Rightarrow лимфатические сосуды.

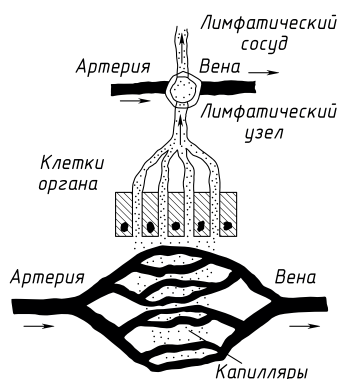


Рис. 36. Упрощенная схема потока внутритканевой жидкости в абстрактном органе

В нормальных условиях количество возникающей лимфы, ее объем в межклеточных щелях и темп протока оптимальны для осуществления питающих, кислородообеспечивающих и иммуноконтролирующих функций. Данное нормальное количество лимфы в тканях может быть обозначено Λ^* . По своему физиологическому значению оно может быть определено как «нормальный отек». Повышенное количество (Λ) — внесосудистой жидкости в органе составляет ту или иную степень отека. Относительная его величина превышения над нормальным выражается как $l = \frac{\Lambda - \Lambda^*}{\Lambda^*}$. Поскольку система лимфатических сосудов не имеет специальных механизмов регуляции просвета, количество внутритканевой лимфы и скорость ее протока определяются интенсивностью поступления ее компонентов (плазмы и лимфоцитов) из крови. Для этого необходимо повышение внутрикапиллярного кровяного давления и усиленное проникновение лимфоцитов через сосудистую стенку. Повышение внутрикапиллярного давления может быть обеспечено повышением артериального давления и замедлением венозного оттока. Следует иметь в виду, что при нарастании отека повышение артериального давления необходимо для поддержания на должном уровне кислородного обеспечения клеток, затрудненного увеличенными объемами жидкости отека. Повышенное прохождение клеток из кровяного русла индуцируется рядом медиаторов, выбрасываемых из поврежденных или взаимодействующих с ними клеток ткани данного органа.

В связи с вышеизложенным мы рассматриваем определенную степень отека как обязательный и необходимый компонент защитной

реакции, которая развивается в ткани любого органа при вирусном поражении клеток. Этот компонент обеспечивает повышенный приток антител и лимфоцитов в район поражения и требует для своей позитивной реализации повышения артериального давления, некоторых других физиологических механизмов и выброса из пораженных или взаимодействующих с ними клеток активных медиаторов, обеспечивающих повышенный приток лимфоцитов в зону отека. Как указывалось выше, без реализации данного процесса, именуемого отеком, эффективные механизмы иммунной защиты (антитела и лимфоциты-киллеры) не могут сработать, так как они не будут доставлены до пораженных вирусом клеток-мишеней. Чем интенсивнее лимфоток, чем большее количество лимфоцитов проходит через участок поражения, тем больше вероятность накопления в этом участке сенсibilизированных лимфоцитов-киллеров данного клона, т. е. клона, несущего специфические рецепторы в отношении данных мишеней. При этом, естественно, чем интенсивнее рециркуляция лимфоцитов в организме, тем быстрее отсеlectionируется и накопится в очаге поражения эффективное количество лимфоцитов-киллеров данной специфичности, данного клона.

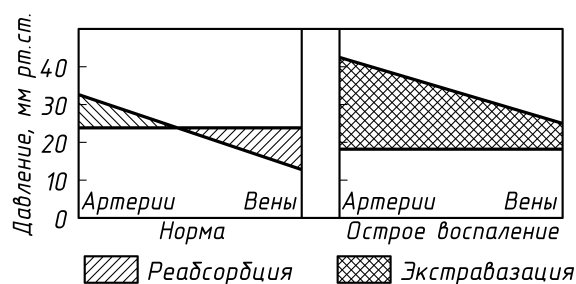


Рис. 37. Диаграммы, иллюстрирующие кровяное давление и коллоидно-осмотическое давление плазмы (горизонтальная линия) в нормальных и воспаленных тканях (по Райту)

Признание необходимости отека, сопровождаемого повышением артериального давления, ставит вопрос о количественных и временных границах их целесообразности, о возможной терапевтической эффективности их коррекции (стимуляции – подавлении) и об изыскании путей стимулирования рециркуляции лимфоцитов с интенсификацией лимфотока (рис. 37). Возникает и проблема «предела компенсации», т. е. того уровня отека или повышения артериального давления, вы-

ше которого возникает угроза патологических расстройств и опасного для жизни нарушения функции данного или другого органа. Для печени это может быть нарушение детоксицирующей функции, для почек — функции фильтрации или концентрации, для сердца — развитие ишемизации определенных участков или даже инфаркта, поскольку кислородное обеспечение миокарда имеет особо важное значение. Только в этой ситуации терапия должна быть направлена на снижение лимфотока и артериального давления.

Понятие «предел компенсации» следует ввести и в реакцию разрушающего действия лимфоцитов-киллеров против пораженных вирусом клеток-мишеней. Представим себе два крайних случая. Первый характеризуется тем, что вирусное поражение затронуло небольшую группу клеток органа. Выход из строя данного небольшого числа клеток компенсируется работой непораженных. Возникающий отек обеспечивает поступление достаточного количества антител и лимфоцитов-киллеров. Антитела нейтрализуют внеклеточную популяцию вирусов. Киллеры уничтожают зараженные клетки. Развитие патологии прекращается, регенерационные процессы восстанавливают или замещают часть клеток. Второй случай характеризуется тем, что вследствие запаздывания иммунного ответа первичное поражение не ликвидировано. Вирусы распространились и поразили подавляющее большинство клеток органа. Отек нарастает, развившиеся с запозданием лимфоциты-киллеры приходят и разрушают это подавляющее большинство клеток-мишеней. Фактически происходит аутоиммунное разрушение данного типа клеток. Орган выходит из строя. Иначе говоря, при каком-то уровне поражения клеток вирусом (предел компенсации) интенсивность клеточной иммунной реакции следует не стимулировать, а тормозить фармакологическими средствами для того, чтобы не вызвать такого темпа аутоиммунного разрушения клеток, который не сможет восполняться существующими темпами регенерации.

Описанные выше взаимосвязанные процессы развития поражения клеток вирусами, стимулирования иммунного ответа, формирования отека, повышения артериального давления, нейтрализация внеклеточных вирусов антителами и разрушения лимфоцитами-киллерами пораженных вирусом клеток-мишеней должны быть подвергнуты математическому моделированию. При этом могут быть установлены пределы компенсации для каждого из рассматриваемых процессов. Последнее даст возможность принимать решение о назначении стимулирующей или супрессирующей данный процесс терапии.

В основе ранее построенной модели вирусного заболевания (3.2.11) лежит положение о том, что запуск иммунофизиологических реакций защиты осуществляется первичным вирусным поражением определенного числа клеток данного органа. Выраженность реакций определяется величиной этого первичного поражения, т. е. числом зараженных клеток (C_V). Как указывалось выше, отек характеризуется величиной l — безразмерным параметром отклонения объема лимфы (Λ) в очаге поражения по отношению к норме (Λ^*), т. е.

$$l = \frac{\Lambda - \Lambda^*}{\Lambda^*}. \quad (3.3.1)$$

Будем считать, что величина l зависит от количества зараженных клеток C_V и возможных физиологических или фармакологических воздействий на лимфоток, обозначенных σ . Тогда

$$l = kC_V + \sigma, \quad (3.3.2)$$

где k — некоторая константа.

Далее предположим, что иммунная реакция в очаге поражения возможна только при наличии отека ($l \neq 0$) и пропорциональна его интенсивности, т. е. величине l . Отсюда в нашей основной модели соответствующие коэффициенты взаимодействия антител F с вирусами и T -лимфоцитов-эффекторов E с зараженными клетками необходимо заменить на произведение этих же коэффициентов на некоторую функцию от l , т. е.

$$\begin{aligned} b_{EC} &\rightarrow b_{EC}f(l), & b_{CE} &\rightarrow b_{CE}f(l), \\ \gamma_{VF} &\rightarrow \gamma_{VF}f(l), & \gamma_{FV} &\rightarrow \gamma_{FV}f(l). \end{aligned} \quad (3.3.3)$$

Для начала можно функцию $f(l)$ считать линейной, т. е.

$$f(l) = 1 + \mu l, \quad \mu = \text{const}. \quad (3.3.4)$$

Далее, предположим, что функция $\xi(m)$ зависит не только от m , но и от l , т. е.

$$\xi(m) \rightarrow \xi(m, l). \quad (3.3.5)$$

Наконец будем считать, что артериальное давление повышается пропорционально распространенности и выраженности отека, поскольку артериальное давление должно обеспечить интенсификацию кровоснабжения, необходимую для обеспечения кислородного питания при увеличении отека. Если g — кровяное давление, то

$$g = g^*(1 + \alpha l), \quad (3.3.6)$$

где g^* – норма, α – коэффициент.

С учетом указанных предположений основная система уравнений противовирусного иммунного ответа будет иметь вид

$$\begin{aligned} \frac{dV_f}{dt} &= \nu C_V + nb_{CE}f(l)C_VE - \gamma_{VE}f(l)FV_f - \gamma_{VM}MV_f - \\ &\quad - \gamma_{VC}(C^* - C_V - m)V_f, \\ \frac{dM_V}{dt} &= \gamma_{MV}MV_f - \alpha_M M_V, \\ \frac{dH_E}{dt} &= b_H^{(E)} \left[\xi(m, l) \rho_H^{(E)} M_V(t - \tau_H^{(E)}) H_E(t - \tau_H^{(E)}) - M_V H_E \right] - \\ &\quad - b_p^{(H_E)} M_V H_E E + \alpha_H^{(E)} (H_E^* - H_E), \\ \frac{dH_B}{dt} &= b_H^{(B)} \left[\xi(m, l) \rho_H^{(B)} M_V(t - \tau_H^{(B)}) H_B(t - \tau_H^{(B)}) - M_V H_B \right] - \\ &\quad - b_p^{(H_B)} M_V H_B B + \alpha_H^{(B)} (H_B^* - H_B), \\ \frac{dE}{dt} &= b_p^{(E)} \left[\xi(m, l) \rho_E M_V(t - \tau_E) H_E(t - \tau_E) E(t - \tau_E) - \right. \\ &\quad \left. - M_V H_E E \right] - b_{EC} f(l) C_V E + \alpha_E (E^* - E), \\ \frac{dB}{dt} &= b_p^{(B)} \left[\xi(m, l) \rho_B M_V(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - \right. \\ &\quad \left. - M_V H_B B \right] + \alpha_B (B^* - B), \\ \frac{dP}{dt} &= b_p^{(P)} \xi(m, l) \rho_P M_V(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \\ &\quad + \alpha_P (P^* - P), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dF}{dt} &= \rho_F P - \gamma_{FV} f(l) V_f F - \alpha_F F, \\
\frac{dC_V}{dt} &= \sigma V_f (C^* - C_V - m) - b_{CE} f(l) C_V E - b_m C_V, \\
\frac{dm}{dt} &= b_{CE} f(l) C_V E + b_m C_v - \alpha_m m,
\end{aligned} \tag{3.3.7}$$

с начальными условиями при $t \leq t^0$, соответствующими заражению здорового организма

$$\begin{aligned}
V_f(t) &= V_f^0 \theta(t - t^0), \quad M_V(t) = C_V(t) = m(t) = 0, \\
H_E(t) &= H_E^*, \quad H_B(t) = H_B^*, \quad E(t) = E^*, \quad B(t) = B^*, \\
P(t) &= P^*, \quad F(t) = F^* = \frac{\rho_f P^*}{\alpha_f},
\end{aligned} \tag{3.3.8}$$

где $\theta(t) = \begin{cases} 1, & t \geq 0, \\ 0, & t < 0. \end{cases}$

В заключение считаем необходимым сформулировать ряд общих и конкретных вопросов и проблем, которые подлежат экспериментальному, клиническому и математическому изучению, моделированию, внедрению.

1. Действительно ли лимфатические сосуды не имеют аппарата, регулирующего их просвет, а скорость лимфотока определяется объемом отека?

2. Каковы фармакологические и другие способы интенсификации и торможения лимфотока? Возможно ли шунтирование периферических лимфоузлов или установление лимфовенозных анастомозов?

3. Необходимы ли внедрение в клиническую практику известных и изыскание новых методов интенсификации и торможения рециркуляции и миграции лимфоцитов с разработкой способов усиленного выброса в кровь депонированных в лимфоидных тканях лимфоцитов и иммуноглобулинов. Целесообразно ли накопление в криоконсервированном виде собственных лимфоцитов, выделенных из крови в период ремиссии, с введением их в регионарное кровяное русло в период обострения болезни?

4. В каком режиме целесообразно фармакологическое или физиотерапевтическое повышение артериального давления в начале вирусной инфекции? В каком режиме целесообразна интенсификация отека?

Возможно ли посредством ускорения или задержки венозного оттока увеличить тканевый лимфоток?

5. Необходима разработка критериев определения пределов компенсации величины отека, повышения артериального давления, интенсивности иммунного разрушения лимфоцитами-киллерами пораженных вирусами клеток-мишеней для того или иного конкретного органа — сердца, печени, почек и т. д.

6. Необходима отработка способов и режимов иммуносупрессии, наиболее эффективных в отношении лимфоцитов-киллеров в условиях достижения предела компенсации взаимодействия киллер — мишень.

7. Необходимы детальные иммуноморфологические исследования вирусных заболеваний на основе изложенной выше модели иммунофизиологических реакций на вирусное поражение органа.

8. Необходима разработка методов количественной оценки очагов вирусного поражения органов с определением тропности наиболее широко распространенных вирусов к тем или иным органам либо клеточным системам. В первую очередь такому исследованию должны быть подвергнуты адено-, рино- и энтеровирусные инфекции.

9. Необходимы широкие вирусологические исследования конкретных органов с установлением их подверженности поражениям ДНК-вирусами и РНК-вирусами и характеристикой вирусов наибольшей тропности для каждого органа.

10. В соответствии с моделью максимально раннее применение иммуноглобулинов должно обеспечивать высоковывраженный лечебный эффект, поскольку содержащиеся антивирусные антитела нейтрализуют внеклеточную популяцию вирусов и приостанавливают процесс распространения вирусного поражения на незараженные клетки. Вместе с тем из работ 40-х гг. XX в. известно, что применение специфических антител совместно с иммунизирующим микроорганизмом (сенсibilизированные вакцины) уменьшает иммунизаторный эффект. Необходимы новые, более точные исследования проблемы влияния на иммунную систему совместного воздействия антигена и антител, а также антител, находящихся в препаратах иммуноглобулинов.

11. Важнейшие проблемы возникают перед кардиологией (в связи с возможным применением следствий предлагаемой модели (регуляции артериального давления, лимфотока) при лечении вирусных осложнений у больных гипертонией, ишемической болезнью сердца, при инфаркте миокарда, а также при состояниях, сопровождающихся па-

дением артериального давления. Для этих пациентов должны быть определены иные пределы компенсации составляющих модель компонентов; схемы терапевтических воздействий могут оказаться необычными с точки зрения ранее принятых представлений.

12. Есть все основания полагать, что многие физиотерапевтические и бальнеологические процедуры (массажи, определенные комплексы лечебной физкультуры, грязелечебницы, ванны, УВЧ и др.) действуют посредством усиления тканевого лимфотока и интенсификации рециркуляции лимфоцитов в организме. Однако проблема в таком плане ранее не формулировалась, систематические исследования в этом направлении отсутствуют. Целесообразно их организовать для формулирования критериев показаний и успешности данных процедур.

3.4. Модель противобактериального иммунного ответа

Сформулированная в § 3.2 модель иммунного ответа при вирусном заболевании описывает совместное функционирование *T*- и *B*-систем иммунитета.

В отличие от противовирусного иммунного ответа, иммунный ответ, обеспечивающий защиту организма при бактериальной инфекции (например, дыхательных путей), является в основном гуморальным. Специфические антитела (*IgM*, *IgG*), выработанные в ходе реакции *B*-системы лимфоцитов на бактериальную агрессию, связываются с поверхностными антигенами бактерий (опсонизация). После этого бактерии разрушаются различными защитными системами организма — системой комплемента, системой фагоцитоза (нейтрофилы, макрофаги, моноциты) и др.

Как отмечалось ранее в § 3.1, принцип двойного распознавания при кооперации клеток в ходе развития гуморального иммунного ответа справедлив для антигенов любой природы, в том числе и бактериальных⁷. С учетом этих особенностей уравнения противобактериального иммунного ответа представляют собой ту часть модели противовирус-

⁷Ряд бактериальных антигенов является тимус-независимым, т. е. участие лимфоцитов-помощников в формировании клона плазматических клеток не обязательно, хотя и усиливает темп размножения и дифференцировки специфических *B*-лимфоцитов.

ного иммунного ответа, которая описывает реакцию B -системы лимфоцитов.

При построении системы уравнений, описывающих развитие иммунного ответа гуморального типа при бактериальной инфекции, были сделаны следующие предположения.

1. Макрофаги, присоединившие благодаря Ia -комплексам (МНС класса II) бактериальные антигены, стимулируют лимфоциты-помощники H_B и B -клетки.

2. Стимуляция лимфоцитов-помощников H_B зависит от величины предшествующего клона данной специфичности и количества M_V .

3. B -клетка под влиянием двух сигналов от M_V и H_B дает начало клону плазматических клеток, продуцирующих антитела.

4. Вырабатываемые антитела связываются с бактериальными частицами, которые затем разрушаются имеющимися в достаточном количестве нейтрофилами, комплементом и другими механизмами защиты.

Переменными моделями противобактериального иммунного ответа являются:

$K(t)$ — количество патогенных бактерий в органе-мишени;

$M_K(t)$ — количество стимулированных макрофагов в лимфоидной ткани органа-мишени;

$H_B(t)$ — количество T -клеток-помощников данной специфичности;

$B(t)$ — количество B -лимфоцитов данной специфичности;

$P(t)$ — количество плазматических клеток, вырабатывающих антитела данной специфичности;

$F(t)$ — количество специфических антител;

$m(t)$ — доля пораженных клеток органа-мишени.

Перейдем к построению уравнений модели. Уравнение баланса для числа бактерий имеет вид

$$\frac{dK}{dt} = \beta K - \gamma_{KM}MK - \gamma_{KF}FK. \quad (3.4.1)$$

Здесь первый член справа феноменологически описывает темп размножения бактерий в органе-мишени, второй и третий члены описывают уменьшение популяции бактерий за счет поглощения макрофагами M и опсонизации антителами F с последующим разрушением бактерий комплементом и фагоцитами.

Уравнение для стимулированных бактериями макрофагов запишем в виде

$$\frac{dM_K}{dt} = \gamma_{MK}KM - \alpha_M M_K. \quad (3.4.2)$$

Первый член справа в (3.4.2) описывает темп увеличения стимулированных данными бактериями макрофагов, а второй член — естественную их убыль за счет «жизненной отработки» и старения. M — число всех макрофагов в организме, которое определяется гомеостазом.

Уравнение для T -лимфоцитов-помощников имеет вид

$$\begin{aligned} \frac{dH_B}{dt} = & b_H^{(B)} \left[\rho_H^{(B)} M_K(t - \tau_H^{(B)}) H_B(t - \tau_H^{(B)}) - M_K H_B \right] - \\ & - b_p^{(H_B)} M_K H_B B + \alpha_H^{(B)} (H_B^* - H_B). \end{aligned} \quad (3.4.3)$$

Здесь первый член в круглых скобках связан с пролиферацией H_B -клеток, причем учтен также эффект запаздывания накопления клеток после первичного контакта H_B -клетки со стимулированными бактериями макрофагами. Второй член в скобках описывает убыль H_B -клеток на последующую пролиферацию. Третий член справа в (3.4.3) описывает уменьшение H_B -клеток в результате взаимодействия с M_K и B -клетками. Последний член в уравнении описывает гомеостаз. Константа $\rho_H^{(B)}$ описывает число клеток, возникших в результате деления.

Уравнение баланса для B -клеток:

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} = & b_p^{(B)} \left[\rho_B M_K(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - M_K H_B B \right] + \\ & + \alpha_B (B^* - B). \end{aligned} \quad (3.4.4)$$

Оба члена в первых скобках, как и в уравнении (3.4.3), описывают соответственно пролиферацию B -клеток и их расход на последующую пролиферацию, где ρ_B — число B -клеток, образующихся в результате деления. Последний член в (3.4.4) описывает гомеостаз.

Запишем теперь уравнение баланса для плазматических клеток P . Динамика их образования будет описываться следующим уравнением:

$$\frac{dP}{dt} = b_p^{(P)} \rho_P M_K(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \alpha_P (P^* - P). \quad (3.4.5)$$

Первый член справа в (3.4.5) описывает темп образования и созревания плазматических клеток из стимулированных B -клеток с учетом запаздывания. Последний член в (3.4.5) учитывает поддержание гомеостаза при отсутствии антигенной стимуляции, а также расход клеток P под влиянием старения.

Далее запишем уравнение для антител:

$$\frac{dF}{dt} = \rho_F P - \eta_F \gamma_{FK} K F - \alpha_F F. \quad (3.4.6)$$

Здесь первый член справа описывает образование антител клоном плазматических клеток P , ρ_F — число возникающих антител в единицу времени. Второй член описывает расход антител на уничтожение бактерий, последний — уменьшение числа антител за счет естественного старения.

Наконец запишем уравнение для нефункционирующей части поражаемого вследствие выделения токсинов бактериями органа:

$$\frac{dm}{dt} = \sigma K - \alpha_m m. \quad (3.4.7)$$

Здесь первый член справа описывает поражение органа пропорционально популяции бактерий в организме, а второй — уменьшение поражения ткани за счет ее восстановления.

Если теперь ввести функцию $\xi(m)$, характеризующую снижение производительности иммунных компонентов в зависимости от степени поражения органа, то окончательно систему уравнений, описывающую противобактериальный иммунный ответ на основе данной модели, запишем в виде⁸

$$\frac{dK}{dt} = \beta K - \gamma_{KM} M K - \gamma_{KF} F K,$$

$$\frac{dM_K}{dt} = \gamma_{MK} K M - \alpha_M M_K,$$

⁸Естественная модификация уравнений для B -клеток и P плазматических клеток позволяет описать тимус-независимость гуморального иммунного ответа для бактериальных антигенов. Эта модификация существенна при описании протекания бактериальной инфекции у пациентов с ослабленной T -системой иммунитета (после трансплантации, хирургических вмешательств, при ряде онкологических заболеваний).

$$\begin{aligned}
\frac{dH_B}{dt} &= b_H^{(B)} \left[\xi(m) \rho_H^{(B)} M_K(t - \tau_H^{(B)}) H_B(t - \tau_H^{(B)}) - M_K H_B \right] - \\
&\quad - b_p^{(H_B)} M_K H_B B + \alpha_H^{(B)} (H_B^* - H_B), \\
\frac{dB}{dt} &= b_p^{(B)} \left[\xi(m) \rho_B M_K(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - M_K H_B B \right] + \\
&\quad + \alpha_B (B^* - B), \\
\frac{dP}{dt} &= b_p^{(P)} \xi(m) \rho_P M_K(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \alpha_P (P^* - P), \\
\frac{dF}{dt} &= \rho_F P - \eta_F \gamma_{FK} K F - \alpha_F F, \\
\frac{dm}{dt} &= \sigma K - \alpha_m m.
\end{aligned}
\tag{3.4.8}$$

Начальные условия, соответствующие заражению здорового организма:

$$\begin{aligned}
K(0) &= K_0, \quad M_K(0) = 0, \quad H_B(0) = H_B^*, \quad B(0) = B^*, \quad P(0) = P^*, \\
F(0) &= F^* = \frac{\rho_F P^*}{\alpha_F}, \quad m(0) = 0; \\
M_K(t) H_B(t) &= 0, \quad -\tau_H^{(B)} \leq t < 0, \\
M_K(t) H_B(t) B(t) &= 0, \quad -\tau \leq t < 0, \quad \tau = \max\{\tau_B, \tau_P\}.
\end{aligned}
\tag{3.4.9}$$

Нетрудно увидеть, что в отсутствие бактерий ($K = 0$) будем иметь решение

$$M_K = 0, \quad H_B = H_B^*, \quad B = B^*, \quad P = P^*, \quad F = \frac{\rho_F P^*}{\alpha_F}, \quad m = 0.$$

3.5. Математическая модель иммунного ответа при вирусно-бактериальной инфекции

Рассмотрим типичный случай формирования острой вирусной и бактериальной инфекции на фоне бактериального хронического процесса. Длительное пребывание организма в условиях непрерывного и

вяло протекающего бактериального процесса приводит к формированию нового уровня антител, специфичных к патогенным бактериям. Это состояние чрезвычайно устойчиво. Вместе с тем у таких больных постоянно существует угроза обострения хронического бактериального процесса из-за временного ослабления защитных сил организма. Мы уже отмечали, что обычно «пусковым механизмом» для обострения бактериального хронического процесса являются вирусные инфекции. Предположим, что больной инфицируется вирусом, к которому в организме нет предшествующих антител. Экспериментальные и клинические данные показывают, что в этих условиях вирус характеризуется высоким темпом размножения и в течение двух-трех суток его концентрация в органе-мишени увеличивается в 10^6 – 10^7 раз. Это приводит к развитию острой вирусной инфекции и мощной антигенной стимуляции. Так как процессы иммуногенеза, связанные с острой вирусной и хронической бактериальной инфекцией, происходят в одной и той же лимфоидной ткани, например, связанной с легкими, то развитие противовирусного иммунного ответа ослабляет интенсивность иммунных процессов, ограничивающих хроническую бактериальную инфекцию.

Математическая модель вирусно-бактериального заболевания представляет собой объединение описанных выше математических моделей противовирусного иммунного ответа и противобактериального иммунного ответа. Предполагается, что взаимодействие вирусного и бактериального инфекционных процессов связано как с развитием поражения органов (вирусного и бактериального), приводящего к снижению эффективности иммунного ответа, так и с конкуренцией в процессе клонообразования между специфическими лимфоцитами, опосредующими противовирусный и противобактериальный иммунный ответ. При этом представляется, что интенсивность общей реакции иммунной системы организма имеет предел, и если ввести в рассмотрение некоторую характеристику Q — суммарной производительности системы иммунитета в ходе заболевания, то она ограничена сверху ($Q(t) \leq Q_{\max}$) возможностями организма. Следовательно, организм не может при заболевании вырабатывать антитела и T -лимфоциты-эффекторы больше некоторой максимальной величины. Можно предположить, что этот предел Q_{\max} зависит от общего состояния организма, так что развитие вирусного или бактериального поражения органов и тканей уменьшает Q_{\max} .

Конкретные механизмы, которые реализуют это ограничение на производительность иммунной системы, могут быть различными. Например, процессы иммуногенеза, связанные с острой вирусной и хронической бактериальной инфекцией, происходящие в одной и той же лимфоидной ткани, могут характеризоваться наличием конкуренции в ходе клонообразования между специфическими лимфоцитами, опосредующими противовирусный и противобактериальный иммунный ответы, за ограниченное число антигенпрезентирующих макрофагов. При этом появление большого количества вирусных антигенов в разгар вирусного заболевания приводит к временному снижению уровня презентирования, а следовательно, и интенсивности реакции на бактериальные антигены.

Другой механизм, реализующий ограничение на выработку иммунных компонентов, может быть связан с наличием физических ограничений на размеры лимфоузла, его кровоснабжения, концентрации клеток и, следовательно, на число пролиферирующих клонов лимфоцитов.

Сформулируем принципиальные положения, необходимые для построения математической модели вирусно-бактериального заболевания:

1. Пусть m_V — характеристика нефункционирующей части органа-мишени при вирусном поражении, а m_K — характеристика бактериального поражения своего тропного органа. Введем в рассмотрение величину обобщенного поражения организма при вирусно-бактериальной инфекции

$$m = a_V m_V + a_K m_K. \quad (3.5.1)$$

Константы a_V и a_K характеризуют «снижение» воспроизводства иммунных компонентов защиты при поражении органов вирусами и бактериями соответственно.

2. Поражение организма при вирусно-бактериальном заболевании приводит к ослаблению процессов иммуногенеза. Будем описывать это влияние с помощью функции $\xi(m)$, где m из (3.5.1), уменьшающейся с ростом обобщенного поражения m , по аналогии с ранее принятым подходом п. 2.1, 3.2. При этом считается, что одна и та же функция $\xi(m)$ от обобщенного поражения одинаково влияет на развитие противовирусного и противобактериального иммунных процессов.

3. Суммарная производительность иммунной системы при реакции на различные антигены ограничена $Q(t) \leq Q_{\max}$, при этом предел

зависит от общего поражения организма, т. е. $Q_{\max} = Q_{\max}(m)$ так, что чем сильнее поражение, тем ниже этот предел.

4. Предполагается, что выработка плазматических клеток, синтезирующих иммуноглобулины, и T -эффекторов в организме такова, что существует некоторый предел совместной интенсивности образования этих лимфоцитов в ходе иммунной реакции на различные антигены вирусной и бактериальной природы.

Введем обозначения $Q_{E_V}(t)$, $Q_{P_V}(t)$, $Q_{P_K}(t)$ для скоростей процесса образования клонов-эффекторов и плазматических клеток, специфических к вирусным и бактериальным антигенам:

$$\begin{aligned} Q_{E_V}(t) &= \rho_{E_V} b_p^{(E_V)} M_V(t - \tau_{E_V}) H_{E_V}(t - \tau_{E_V}) E_V(t - \tau_{E_V}), \\ Q_{P_V} &= \rho_{P_V} b_p^{(P_V)} M_V(t - \tau_{P_V}) H_{B_V}(t - \tau_{P_V}) B_V(t - \tau_{P_V}), \\ Q_{P_K} &= \rho_{P_K} b_p^{(P_K)} M_K(t - \tau_{P_K}) H_{B_K}(t - \tau_{P_K}) B_K(t - \tau_{P_K}), \end{aligned} \quad (3.5.2)$$

где через H_{E_V} , H_{B_V} , E_V , B_V , H_{B_K} , B_K обозначены T - и B -лимфоциты, специфические к вирусным (V) и бактериальным (K) антигенам. Будем считать, что суммарная величина $Q(t)$ скорости наработки плазматических клеток, продуцирующих антитела против вирусов и бактерий, а также T -эффекторов против вирусных антигенов ограничена:

$$Q_{E_V}(t) + Q_{P_V}(t) + Q_{P_K}(t) = Q(t) \leq Q_{\max}. \quad (3.5.3)$$

Заметим, что выбор ограничения в данном виде, вообще говоря, не является единственным и может быть модифицирован для конкретной постановки задачи (см. п. 2.5.1).

Если условие (3.5.3) выполняется, то перераспределения ресурсов нет. В противном случае будем считать, что скорость образования клонов плазматических клеток и T -эффекторов к соответствующим антигенам изменяется по следующим формулам:

$$\begin{aligned} q_{E_V}(t) &= \frac{Q_{E_V}(t)}{Q(t)} Q_{\max}, \quad q_{P_V}(t) = \frac{Q_{P_V}(t)}{Q(t)} Q_{\max}, \\ q_{P_K}(t) &= \frac{Q_{P_K}(t)}{Q(t)} Q_{\max}, \end{aligned} \quad (3.5.4)$$

или в общем виде:

$$q_{E_V} = Q_{E_V}, \quad q_{P_V} = Q_{P_V}, \quad q_{P_K} = Q_{P_K}, \quad (3.5.5)$$

если $Q \leq Q_{\max}$,

$$q_{E_V} = \frac{Q_{E_V}}{Q} Q_{\max}, \quad q_{P_V} = \frac{Q_{P_V}}{Q} Q_{\max}, \quad q_{P_K} = \frac{Q_{P_K}}{Q} Q_{\max},$$

если $Q > Q_{\max}$.

Данные предположения 1–4 позволяют замкнуть описание противовирусного и противобактериального иммунного ответа с помощью систем уравнений (3.2.11) и (3.4.8) в единую математическую модель вирусно-бактериальной инфекции. Система уравнений модели имеет следующий вид:

$$\begin{aligned} \frac{dV_f}{dt} &= \nu C_V + nb_{C_E} C_V E_V - \gamma_{VF} F_V V_f - \gamma_{VM} M V_f - \\ &\quad - \gamma_{VC} (C^* - C_V - m_V) V_f, \\ \frac{dM_V}{dt} &= \gamma_{MV} M V_f - \alpha_M M_V, \\ \frac{dH_{E_V}}{dt} &= b_H^{(E_V)} \left[\xi(m) \rho_H^{(E_V)} M_V (t - \tau_H^{(E_V)}) H_{E_V} (t - \tau_H^{(E_V)}) - \right. \\ &\quad \left. - M_V H_{E_V} \right] - b_p^{(H_{E_V})} M_V H_{E_V} E_V + \alpha_H^{(E)} (H_{E_V}^* - H_{E_V}), \quad (3.5.6) \\ \frac{dH_{B_V}}{dt} &= b_H^{(B_V)} \left[\xi(m) \rho_H^{(B_V)} M_V (t - \tau_H^{(B_V)}) H_{B_V} (t - \tau_H^{(B_V)}) - \right. \\ &\quad \left. - M_V H_{B_V} \right] - b_p^{(H_{B_V})} M_V H_{B_V} B + \alpha_H^{(B)} (H_{B_V}^* - H_{B_V}), \\ \frac{dE_V}{dt} &= \xi(m) q_{E_V}(t) - b_p^{(E_V)} M_V H_{E_V} E_V - b_{EC} C_V E_V + \\ &\quad + \alpha_E (E_V^* - E_V), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dB_V}{dt} &= b_p^{(B_V)} \left[\xi(m) \rho_{B_V} M_V(t - \tau_{B_V}) H_{B_V}(t - \tau_{B_V}) \times \right. \\ &\quad \left. \times B_V(t - \tau_{B_V}) - M_V H_{B_V} B_V \right] + \alpha_B(B_V^* - B_V),\end{aligned}$$

$$\frac{dP_V}{dt} = \xi(m) q_{P_V}(t) + \alpha_P(P_V^* - P_V),$$

$$\frac{dF_V}{dt} = \rho_F P_V - \gamma_{F_V} V_f F_V - \alpha_F F_V,$$

$$\frac{dC_V}{dt} = \sigma_V V_f (C^* - C_V - m_V) - b_{CE} C_V E_V - b_m C_V,$$

$$\frac{dm_V}{dt} = b_{CE} C_V E_V + b_m C_V - \alpha_{m_V} m_V,$$

$$\frac{dK}{dt} = \beta K - \gamma_{KM} M K - \gamma_{KF} F_K K,$$

$$\frac{dM_K}{dt} = \gamma_{MK} M K - \alpha_M M_K,$$

$$\begin{aligned}\frac{dH_{B_K}}{dt} &= b_H^{(B_K)} \left[\xi(m) \rho_H^{(B_K)} M_K(t - \tau_H^{(B_K)}) H_{B_K}(t - \tau_H^{(B_K)}) - \right. \\ &\quad \left. - M_K H_{B_K} \right] - b_p^{(H_{B_K})} M_K H_{B_K} B_K + \alpha_H(H_{B_K}^* - H_{B_K}),\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dB_K}{dt} &= b_p^{(B_K)} \left[\xi(m) \rho_{B_K} M_K(t - \tau_{B_K}) H_{B_K}(t - \tau_{B_K}) \times \right. \\ &\quad \left. \times B_K(t - \tau_{B_K}) - M_K H_{B_K} B_K \right] + \alpha_B(B_K^* - B_K),\end{aligned}$$

$$\frac{dP_K}{dt} = \xi(m) q_{P_K}(t) + \alpha_P(P_K^* - P_K),$$

$$\frac{dF_K}{dt} = \rho_F P_K - \eta_F \gamma_{F_K} K F_K - \alpha_F F_K,$$

$$\frac{dm_K}{dt} = \sigma_K K - \alpha_{m_K} m_K.$$

Начальные условия, соответствующие вирусному заражению организма, в котором протекает хронический бактериальный процесс, имеют вид

$$\begin{aligned}
 V_f(0) &= V_f^0, \quad M_V(0) = 0, \quad H_{B_V}(0) = H_{B_V}^*, \quad H_{E_V}(0) = H_{E_V}^*, \\
 E_V(0) &= E_V^*, \quad B_V(0) = B_V^*, \quad P_V(0) = P_V^*, \\
 F_V(0) &= F_V^* = \frac{\rho_F P_V^*}{\alpha_F}, \quad C_V(0) = m_V(0) = 0; \\
 K(0) &= K_0, \quad M_K(0) = M_K^0, \quad H_{B_K}(0) = H_{B_K}^0, \quad B_K(0) = B_K^0, \\
 P_K(0) &= P_K^0, \quad F_K(0) = F_K^0, \quad m_K(0) = m_K^0, \quad (3.5.7) \\
 M_V(t)H_{E_V}(t) &= 0, \quad -\tau_H^{(E_V)} \leq t < 0, \\
 M_V(t)H_{B_V}(t) &= 0, \quad -\tau_H^{(B_V)} \leq t < 0, \\
 M_V(t)H_{E_V}(t)E_V(t) &= 0, \quad -\tau_{E_V} \leq t < 0, \\
 M_V(t)H_{B_V}(t)B_V(t) &= 0, \\
 -\tau \leq t < 0, \quad \tau &= \max\{\tau_{B_V}, \tau_{P_V}\}. \\
 M_K(t)H_{B_K}(t) &= \varphi_1(t), \quad -\tau_H^{(B_K)} \leq t < 0, \\
 M_K(t)H_{B_K}(t)B_K(t) &= \varphi_2(t), \\
 -\tau \leq t < 0, \quad \tau &= \max\{\tau_{B_K}, \tau_{P_K}\}.
 \end{aligned}$$

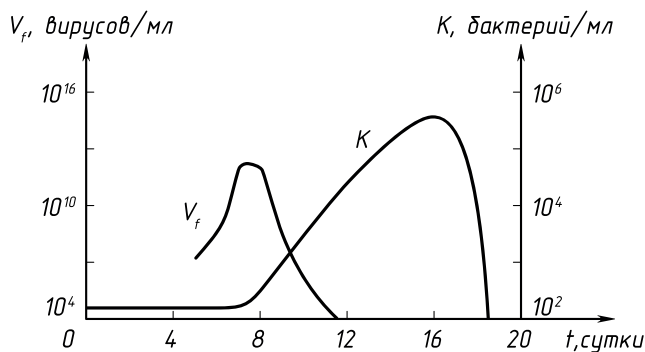


Рис. 38. Моделирование смешанной инфекции: развитие острой вирусной инфекции на фоне хронического бактериального процесса

Одно из решений математической модели вирусно-бактериального заболевания, количественно воспроизводящее динамику вирусно-бактериального процесса, представлено на рисунке 38. В случае корректной оценки величины коэффициентов модели вирусно-бактериального инфекции она может быть использована для моделирования различных методов лечения смешанных инфекций.

Глава 4. ИДЕНТИФИКАЦИЯ ПАРАМЕТРОВ МОДЕЛЕЙ

Математическое моделирование в иммунологии требует прежде всего предельно точной постановки исходной задачи. Именно она закладывается в основу сложнейших процессов, которые моделируются на ЭВМ. Все задачи, как правило, отображают так называемые балансные соотношения, записанные либо в алгебраической форме, либо в виде дифференциальных, интегральных или интегро-дифференциальных уравнений. Эти уравнения представляют собой адекватное отображение тех процессов, изучением которых мы занимаемся.

Обычно у всех моделей, с какими приходится иметь дело, неизвестные входные данные, неизвестные коэффициенты. Задача математика-исследователя состоит в том, чтобы найти те классы задач и те условия, в которых задача является корректной.

Исследователю, если он хочет установить не общестатистические закономерности, а характерные особенности той или иной реакции организма на вторжение вирусов, требуется идентифицировать коэффициенты модели для описания реального процесса. В результате постановок и решения таких задач можно наиболее обоснованно перейти от математической имитационной модели к реальному управлению течением болезни.

Проблеме идентификации параметров математических моделей иммунологических процессов посвящены работы [184, 287, 290]. Рассмотрим кратко их основные результаты.

В работе (Бертуцци (Bertuzzi) и др.[184]) проводится идентификация коэффициентов модели гуморального иммунного ответа на неразмножающийся антиген. Для получения однородного набора данных была спланирована и проведена экспериментальная программа. Статистический анализ ошибок измерений наблюдаемых в эксперименте величин позволил экспериментально обосновать корректность применения метода максимального правдоподобия для решения задачи идентификации параметров. Оценки максимального правдоподобия для шести идентифицируемых параметров (α) были получены путем минимизации соответствующего функционала $\Phi(\alpha)$ методом прямого поиска (Хука — Дживса). Для получения оценок начальных значений параметров использовались прямые и косвенные литературные данные. Значения коэффициентов, полученные в результате минимизации функционала, отличались от исходных в пределах от 10 до 500%, при этом величина самого функционала снизилась на 2 порядка. Для

решения указанной задачи минимизации потребовалось около 700 вычислений $\Phi(\alpha)$. Авторы отмечают, что найденные значения неизвестных параметров модели не являются точкой минимума $\Phi(\alpha)$; дальнейшая минимизация $\Phi(\alpha)$ приводила к незначительному уменьшению величины функционала, при этом параметры α принимали биологически некорректные значения. Путем графического сопоставления результатов экспериментов и решений модели для найденных значений коэффициентов был сделан вывод об удовлетворительном качестве описания данных с помощью модели.

В дальнейшем те же авторы использовали метод максимального правдоподобия для оценивания параметров распределения аффинитета антител по экспериментальным данным.

Задача оценивания параметров стохастических моделей кинетики разрушения клеток-мишеней цитотоксическими лимфоцитами решалась в работах Перельсона (Perelson) и др. [287, 290]. Для количественного приближения данных экспериментов и модели использовался метод наименьших квадратов со взвешиванием измерений. Значения двух неизвестных параметров моделей определялись путем минимизации суммы квадратов отклонений результатов измерений и модельных значений соответствующих переменных с помощью алгоритма Марквардта (модификация метода Ньютона). Отмечено, что сходимость к точке минимума достигалась за 10–20 итераций алгоритма. Получены оценки величин стандартных отклонений для каждого из идентифицируемых параметров. В основу анализа качества приближения и, следовательно, сопоставления различных моделей положены значения минимизируемого функционала в точках минимумов.

Рассмотрим связь методов идентификации параметров моделей с характером доступной информации о моделируемой системе. Проблеме идентификации систем и оцениванию параметров посвящена обширная литература, включая [7, 121, 134, 135, 136, 143, 156]. Вместе с тем единая классификация постановок задач идентификации и методов их решения к настоящему времени отсутствует [143, 156].

Решение задачи идентификации параметров модели состоит в минимизации или максимизации некоторого количественного критерия степени отличия расчетов по модели от данных, который будем называть функционалом невязки. Цель и метод идентификации, способ построения функционала невязки существенно зависят от характера доступной информации.

Известно, что любые данные наблюдений являются неточными, т. е. содержат в себе неопределенность (Бард (Bard) [7], Калман (Kalman) [67]). Эта неопределенность может быть связана с ошибками измерений, случайными эффектами, нелинейными эффектами, вкладом неизвестных процессов. Если данные наблюдений представляют собой результаты измерений, которые проявляют статистическую регулярность, то для определения параметров моделей можно использовать статистические методы оптимального оценивания. В данном случае оптимальные оценки параметров максимизируют или минимизируют выбранные критерии оптимальности — критерий максимального правдоподобия, критерий максимума апостериорной вероятности, критерий наименьших модулей и т. д. [7, 135, 143]. Как правило, статистические методы идентификации параметров позволяют получить интервальные оценки параметров моделей, асимптотически обладающие свойствами несмещенности, состоятельности, эффективности.

Существенным моментом корректного использования этих подходов является наличие достаточного количества данных о системе и интерпретация их неопределенности как следствия фиксированного вероятностного механизма, т. е. возможность применения стандартной статистической гипотезы (Калман (Kalman) [67]). Различные методы идентификации параметров изложены в работах Сейджа (Sage) и др. [135, 136]. В большинстве из них задача идентификации параметров нелинейных динамических систем ставится как обобщенная задача фильтрации. При этом предположение о гауссовости распределения случайных переменных существенно для реализации метода. Отмечается сложность вычислительной процедуры, поскольку наряду с основной системой уравнений модели требуется строить и решать матричное уравнение Риккати, определяющее ошибку оценивания.

В ряде задач моделирования ситуация такова, что данные наблюдений либо не дают основания для использования стандартной статистической гипотезы, либо носят характер косвенных оценок. В этих случаях в качестве количественного критерия при настройке модели на данные используется сумма квадратов отклонений результатов наблюдений от значений модельных переменных по всем моментам наблюдений с соответствующими весами (Бард [7], Поляк [121]). Задача идентификации при этом формируется как задача поиска минимума функционала, определяемого простой дифференциальной подзадачей для системы уравнений модели (Гилл (Gill) и др. [40]).

При идентификации параметров математических моделей иммунного ответа может быть использован опыт решения задач идентификации моделей химической кинетики. Это, прежде всего, следующие вопросы: согласование точности решения прямой задачи с используемым алгоритмом минимизации целевой функции; выбор идентифицируемых параметров на основе анализа чувствительности модели; анализ взаимозависимости параметров модели с точки зрения задачи идентификации; анализ различных ситуаций вырожденности, неустойчивости, характерных для динамических систем в химической кинетике [47, 168, 194, 281, 317].

В данной главе изложены два подхода к решению задачи идентификации параметров математических моделей иммунного ответа. В основе каждого из них лежит учет конкретных задач моделирования, специфических особенностей моделируемых процессов, данных наблюдений, свойств используемых математических моделей (размерность, сложность, нелинейность), вычислительной реализации метода идентификации.

В параграфе § 4.1 будет рассмотрен подход к идентификации, описанный Романюхой, Бочаровым в [100, 101, 130], далее в § 4.2 изложены методы идентификации, развиваемые Зуевым [58–61].

4.1. Идентификация параметров моделей путем последовательной локальной минимизации отклонений

4.1.1. Постановка задачи идентификации. Идентификация параметров математических моделей противовирусного и противобактериального иммунного ответа предполагает наличие данных наблюдений по соответствующим переменным моделей. Современный уровень клинической иммунологии, медицины не позволяет одновременно измерить динамику большинства переменных в организме. Вместе с тем имеются многочисленные данные, характеризующие развитие отдельных процессов, описанных в моделях инфекционных заболеваний, в условиях экспериментов на животных, добровольцах, иммунологических опытов в «пробирке». В связи с этим встает задача построения количественного описания молекулярных процессов — обобщенной картины заболевания, которая может рассматриваться как количе-

ственный образ заболевания, характеризующий процессы в среднем. Обобщенная картина, содержащая данные о динамике переменных моделей противовирусного и противобактериального иммунного ответов, была построена для вирусного гепатита В, гриппа А, деструктивной пневмонии и рассмотрена в гл. 6, 7. Эти данные использовались, наряду с результатами прямых измерений, для идентификации параметров моделей.

Задача количественного описания с помощью модели данных, характеризующих объект при отсутствии каких-либо предположений об их вероятностной природе, сводится к задаче подгонки параметров модели к данным (Бард [7], Поляк [121]), т. е. состоит в определении значений параметров модели, позволяющих описать имеющиеся данные так, чтобы рассогласование между математической моделью и данными было достаточно мало. Достоверность полученного описания должна быть исследована проведением вычислительных экспериментов с моделью и сопоставлением их результатов с данными реальных экспериментов.

Количественный критерий близости решений моделей к данным. Данные по обобщенной картине инфекционного заболевания характеризуются неопределенностью, обусловленной способом построения их оценок, ошибками измерений и другими факторами. У нас нет оснований связывать эту неопределенность с действием какого-либо случайного механизма с заданными статистическими свойствами и, следовательно, использовать в качестве количественного критерия известные статистические критерии близости модели к экспериментальным данным. В этом случае обычно используется взвешенная сумма квадратов отклонений между наблюдаемыми $y_{\alpha j}^{(i)}$ и вычисленными $y^{(i)}(t_j, \alpha)$ значениями зависимых переменных модели, т. е. функционал соответствующий методу наименьших квадратов:

$$\Phi(\alpha) = \sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N \omega_{ji} (y_{\alpha j}^{(i)} - y^{(i)}(t_j, \alpha))^2, \quad (4.1.1)$$

$$y_{\alpha j} \in \mathbf{R}^N, \quad y(t, \alpha) \in \mathbf{R}^N,$$

$$y(t, \alpha) \equiv \left[y^{(1)}(t, \alpha), y^{(2)}(t, \alpha), \dots, y^{(N)}(t, \alpha) \right]^T,$$

где ω_{ji} – некоторые веса; $\alpha \in \mathbf{R}^L$ – вектор коэффициентов модели; M – число экспериментальных наблюдений; N – размерность

вектора зависимых переменных. Однако функционал $\Phi(\alpha)$ данного вида обладает различной чувствительностью: во-первых, к отклонению значений переменных модели в большую и меньшую стороны по отношению к заданным наблюдаемым значениям $y_{\varepsilon j}$ ($j = 1, \dots, M$), во-вторых, к разбросу абсолютных величин данных наблюдений для каждой переменной и, в-третьих, к выбору единиц измерения переменных состояния модели $y(t, \alpha)$. По этим причинам использовался функционал вида

$$\Phi(\alpha) = \sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N \left[\left(\frac{y^{(i)}(t_j, \alpha) - y_{\varepsilon j}^{(i)}}{y_{\varepsilon j}^{(i)}} \right)^2 + \left(\frac{y_{\varepsilon j}^{(i)} - y^{(i)}(t_j, \alpha)}{y^{(i)}(t_j, \alpha)} \right)^2 \right]. \quad (4.1.2)$$

Один из способов приближения решений модели к данным может состоять в расщеплении функционала $\Phi(\alpha)$ на компоненты $\Phi^{(i)}(\alpha_{K_i})$, $\alpha_{K_i} \in \mathbf{R}^{K_i} \subset \mathbf{R}^L$, $1 \leq i \leq N$ и решении последовательности минимизационных задач для отдельных $\Phi^{(i)}(\alpha_{K_i})$ или их сумм $\sum_{l=1}^I \Phi^{(i)}(\alpha_{K_{i_l}})$, $1 \leq i_l \leq N$, по выбранному из всего вектора коэффициентов модели α , на основе представлений о физике моделируемого процесса, подмножеству коэффициентов α_{K_i} , подлежащих уточнению.

Таким образом, задача идентификации математических моделей инфекционных заболеваний может быть сформулирована следующим образом:

найти

$$\min_{\alpha_K \in \mathbf{R}_+^K} \Phi(\alpha_K),$$

где

$$\begin{aligned} \Phi(\alpha_K) &\equiv F(\mathcal{L}(\alpha_K), Y_{\text{экс}}) = \sum_{l=1}^I \Phi^{(i_l)}(\alpha_{K_{i_l}}), \\ 1 &\leq i_l, \quad I \leq N, \quad \alpha_{K_{i_l}} \in \mathbf{R}^{K_{i_l}} \subset \mathbf{R}^L, \end{aligned} \quad (4.1.3)$$

$$\begin{aligned} \Phi^{(i)}(\alpha_{K_i}) &= \sum_{j=1}^M \left[\left(\frac{y^{(i)}(t_j, \alpha_{K_i}) - y_{\varepsilon j}^{(i)}}{y_{\varepsilon j}^{(i)}} \right)^2 + \right. \\ &\quad \left. + \left(\frac{y^{(i)}(t_j, \alpha_{K_i}) - y_{\varepsilon j}^{(i)}}{y^{(i)}(t_j, \alpha_{K_i})} \right)^2 \right], \end{aligned}$$

α_K — некоторое подмножество множества коэффициентов модели α со значениями в $\mathbf{R}^K \subset \mathbf{R}^L$, а $\mathcal{L}(\alpha_K) \equiv [y(t_1, \alpha_K), y(t_2, \alpha_K), \dots, y(t_M, \alpha_K)]^T$, $Y_{\text{экс}} \equiv [y_{\text{э}1}, y_{\text{э}2}, \dots, y_{\text{э}n}]^T$.

4.1.2. Методы численного решения задачи минимизации. Гладкость минимизируемой функции. Свойства гладкости целевой функции $\Phi(\alpha)$ вида (4.1.3) являются основной характеристикой, определяющей применимость методов 1-го и 2-го порядка, и, в частности, квазиньютоновских методов для решения задачи минимизации.

Из содержательной постановки задачи идентификации коэффициентов моделей фиксированной структуры (3.2.11), (3.4.8) следует, что область определения $\Phi(\alpha)$ представляет собой \mathbf{R}_+^L — множество векторов с положительными компонентами. Для всех $\alpha \in \mathbf{R}_+^L$ решение задачи Коши для (3.2.11), (3.4.8) существует единственно и неотрицательно при $t \geq 0$. Можно показать, что для $t \in [\delta > 0]$, $T < +\infty$, компоненты вектор-функции решения задачи Коши для $\alpha \in \mathbf{R}_+^L$ являются строго положительными. Следовательно, на множестве \mathbf{R}_+^L целевая функция $\Phi(\alpha) = F(\mathcal{L}(\alpha), Y_{\text{экс}})$, построенная с учетом свойства строгой положительности $Y_{\text{экс}}$ и $\mathcal{L}(\alpha)$ для $t \in [\delta, T]$, определена и непрерывна как суперпозиция конечного числа непрерывных функций.

Первая и вторая производные $\Phi(\alpha)$ по α , представляющие собой градиент $g(\alpha) \equiv \frac{\partial \Phi(\alpha)}{\partial \alpha}$ и матрицу Гессе $G(\alpha) \equiv \frac{\partial^2 \Phi(\alpha)}{\partial \alpha^2}$ минимизируемой функции, являются также непрерывными функциями в \mathbf{R}_+^L . Действительно, для $g(\alpha)$ имеем (для простоты ограничимся случаем $L = 1$)

$$g(\alpha) = \sum_{j=1}^M \frac{\partial F(\mathcal{L}(\alpha), Y_{\text{экс}})}{\partial y(t_j, \alpha)} \frac{\partial y(t_j, \alpha)}{\partial \alpha}. \quad (4.1.4)$$

Функции $\frac{\partial F(\mathcal{L}(\alpha), Y_{\text{экс}})}{\partial y(t_j, \alpha)}$ с учетом конкретного вида (4.1.3) определены и непрерывны при тех же значениях α , что и $\Phi(\alpha)$, т.е. в \mathbf{R}_+^L . Производные вектор-функции решения $\frac{\partial y(t, \alpha)}{\partial \alpha}$ — функции чувствительности, непрерывны по α в \mathbf{R}_+^L при $t > 0$ в силу непрерывной дифференцируемой правой части системы (3.2.11), (3.4.8) $f(y, z_1, \dots, z_m, \alpha)$ по всем аргументам и теоремы о дифференцируемости решений задачи Коши для системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (ЗК ДУЗА) по параметрам (Хэйл [153]). Следова-

тельно, функция $g(\alpha)$ является непрерывной в \mathbf{R}_+^L как произведение двух непрерывных функций. Аналогично можно показать, что матрица Гессе $G(\alpha)$ целевой функции $\Phi(\alpha)$ вида (4.1.3) непрерывна в \mathbf{R}_+^L . Следовательно, в \mathbf{R}_+^L минимизируемая функция $\Phi(\alpha)$ обладает свойствами гладкости, необходимыми для применения квазиньютоновских методов.

Расчет значений градиента $g(\alpha)$ и матрицы Гессе $G(\alpha)$ функции $\Phi(\alpha)$ в ходе численного решения задачи минимизации осуществляется конечно-разностным способом. При этом важной становится проблема гладкости численного решения ЗК ДУЗА $y^h(t, \alpha)$, используемого для оценки $\Phi(\alpha)$, по отношению к изменению параметров α , поскольку она определяет дифференцируемость $\Phi^h(\alpha)$ и качество аппроксимации $g(\alpha)$ и $G(\alpha)$.

Известно, что наиболее эффективными методами решения задачи Коши для системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ЗК ОДУ) и ЗК ДУЗА являются адаптивные автоматические алгоритмы переменного шага и порядка. При этом они обладают неудовлетворительными свойствами гладкости, поскольку два незначительно различающихся значения какого-либо параметра задачи Коши могут порождать различные последовательности длин шагов интегрирования и величин порядков аппроксимации, приводя к небольшим скачкам (порядка $O(EPS)$) в значениях функции решения задачи Коши [7]. В итоге численное решение $y^h(t, \alpha)$ становится кусочно-гладкой функцией параметра с частыми разрывами 1-го рода. Существование и величину скачков следует учитывать при стыковке алгоритмов расчета целевой функции, определяемой дифференциальной подзадачей, и алгоритмов минимизации. Так, в работе Гира, Ву (Gear, Vu) [219] отмечено, что если интегратор не является гладким, то для оценки величины производной решения $\frac{\partial^s y(t, \alpha)}{\partial \alpha^s}$ ($s = 1, 2$) с точностью $O(\delta)$ при величине конечно-разностного интервала $\Delta\alpha$ следует решать задачу Коши с точностью $EPS \sim O((\Delta\alpha)^s \delta)$.

Существует несколько подходов к разрешению проблемы гладкости численного решения [7, 219, 271]:

- решение задачи Коши на равномерной сетке;
- решение задачи Коши на фиксированной сетке;
- построение и решение задачи Коши для системы уравнений чувствительности $\frac{\partial y(t, \alpha)}{\partial \alpha}$;

— совместное интегрирование невозмущенной и возмущенной системы ДУЗА;

— повышение точности решения задачи Коши и др.

В данной работе мы выбрали последний подход — повышение точности EPS решения ЗК ДУЗА, учитывая небольшое время численного решения задачи Коши для изучаемой модели. Величина $EPS = 10^{-8}$ оказалась достаточной в рамках той стратегии использования алгоритмов минимизации, которой мы придерживались и которую опишем в дальнейшем.

Алгоритмы минимизации целевой функции. Для решения задачи поиска минимума функции $\Phi(\alpha) : \mathbf{R}_+^L \rightarrow \mathbf{R}_+$ использовались алгоритмы, реализованные в комплексе программ *MINUIT*: метод многогранника и квазиньютоновский метод Дэвидона — Флетчера — Пауэлла (Джеймс, Рус (James, Roos) [244]). Система *MINUIT* предназначена для решения задач минимизации нелинейных функций $\Phi(\alpha)$ без ограничений либо при простых ограничениях типа неравенств

$$\begin{aligned} \min\{\Phi(\alpha) : \alpha \in \mathbf{R}^L, \quad a_i \leq \alpha^{(i)} \leq b_i, \\ -\infty < a_i, b_i < +\infty, \quad 1 \leq i \leq L_c \leq L\} \end{aligned} \quad (4.1.5)$$

и анализа чувствительности целевой функции $\Phi(\alpha)$ к вариациям параметров α в окрестности точки минимума α^* . Решение задачи минимизации при ограничениях (4.1.5) осуществляется путем перехода к задаче безусловной минимизации заменой переменных следующего вида:

$$y^{(i)} = \arcsin \left(2 \frac{\alpha^{(i)} - a_i}{b_i - a_i} - 1 \right).$$

Как отмечалось выше, задача идентификации коэффициентов математических моделей (3.2.11), (3.4.8) сводится к ряду задач поиска минимума функции $\Phi(\alpha)$ вида (4.1.3) при ограничении $\alpha \in \mathbf{R}_+^L$, т. е.

$$\min\{\Phi(\alpha) : 0 < \delta \leq \alpha^{(i)}, \quad i = 1, 2, \dots, L\}, \quad (4.1.6)$$

возникающем вследствие требования положительности значений параметров. Используя априорную информацию о допустимой области значений параметров α , можно ввести ограничения типа неравенств в виде верхних и нижних границ по каждому параметру, перейдя от постановки (4.1.6) к (4.1.5). При этом следует иметь в виду, что наличие ограничений типа неравенств [40, 124] обычно благоприятно

отражается на сходимости алгоритма минимизации, поскольку дает возможность осуществить масштабирование переменных с целью перехода от первичных единиц измерения параметров к новым значениям, имеющим близкие порядки и, следовательно, более подходящим с вычислительной точки зрения.

Метод многогранника реализован по схеме, предложенной Нелдером и Мидом (Nelder, Mead) [279]. Он является эвристическим методом прямого поиска, использующим информацию только о значениях минимизируемой функции. Поиск минимума осуществляется на основе сопоставления значений функции в пробных точках.

В качестве оценки расстояния до минимума на k -й итерации используется величина $\delta\Phi_k = \Phi(\alpha_H^{(k)}) - \Phi(\alpha_L^{(k)})$, где $\alpha_H^{(k)}$ — величина многогранника, характеризующаяся наибольшим значением функции, а $\alpha_L^{(k)}$ — наименьшим. Сходимость $\alpha_L^{(k)}$ к α^* (точке минимума) считается достигнутой, если $\delta\Phi_k < \varepsilon$, где ε — величина, задаваемая пользователем.

Применение метода многогранника целесообразно в следующих случаях: с целью получения «хорошего» начального приближения для запуска более эффективных методов, если недостаточная информация о свойствах минимизируемой функции или ошибка вычисления ее значений не позволяют использовать методы минимизации высокого порядка.

Квазиньютоновский метод является реализацией метода Дэвидона — Флетчера — Пауэлла, предложенной Флетчером (Fletcher) [210] и предусматривающей возможность использования двух различных формул пересчета матрицы, аппроксимирующей обратную матрицу Гессе. Он реализован по схеме, обычной для всех квазиньютоновских методов безусловной минимизации гладких функций:

1. Расчет направления поиска p_k осуществляется по формуле $p_k = -H_k g_k$, где $g_k = \frac{\partial \Phi(\alpha_k)}{\partial \alpha}$ — градиент функции $\Phi(\alpha)$ в точке α_k , а H_k — аппроксимация обратной матрицы Гессе $G^{-1}(\alpha_k)$, построенная на основе изменений градиента на предыдущих итерациях спуска.

2. Расчет длины шага d_k осуществляется на основе приближенной одномерной минимизации с использованием квадратичной интерполяции.

3. Пересчет оценки решения $\alpha_{k+1} = \alpha_k + d_k p_k$.

4. Расчет градиента g_k осуществляется с помощью конечно-разностной аппроксимации или путем явного задания производных

$\frac{\partial \Phi(\alpha_k)}{\partial \alpha^{(i)}} (i = 1, 2, \dots, L)$. Отметим, что выбор величины конечно-разностного интервала для аппроксимации градиента в комплексе *MINUIT* не согласован с точностью вычисления минимизируемой функции, что может быть причиной неэффективной работы данной реализации метода. В ходе решения своей задачи мы были вынуждены повысить относительную точность решения ЗК ДУЗА и, следовательно, точность расчета $\Phi(\alpha)$ до 10^{-8} .

5. Проверка соблюдения условия останова. В качестве критерия сходимости используется величина оценки расстояния до минимума δF :

$$\delta \Phi_k = g_{k+1}^T H_k g_{k+1} < \varepsilon_1,$$

а также величина δH_k , характеризующая суммарную степень изменения диагональных элементов матрицы H_k :

$$\delta H_k = \sum_{i=1}^L \left[\frac{(H_k)_{ii} - (H_{k+1})_{ii}}{(H_k)_{ii} + (H_{k+1})_{ii}} \right]^2 < \varepsilon_2,$$

где ε_1 и ε_2 задаются пользователем.

6. Пересчет матрицы H_k осуществляется с помощью одной из двух различных формул пересчета, теоретически гарантирующих сохранение положительной определенности и симметричности.

В настоящее время считается, что квазиньютоновские алгоритмы, проявляя свойства численной устойчивости и линейности, а в ряде случаев сверхлинейной скорости сходимости, являются одним из наиболее эффективных средств решения задач безусловной минимизации гладких функций при не слишком большой размерности пространства параметров.

Поиск точки минимума α^* функционала невязки $\Phi(\alpha)$ осуществляется в два этапа: поиск начального приближения $\bar{\alpha}^*$ к α^* с помощью метода многогранника, а затем уточнение $\bar{\alpha}^*$ с помощью квазиньютоновского метода. Параметры $\varepsilon, \varepsilon_1$ и ε_2 , используемые в критериях сходимости алгоритмов, были выбраны равными: $\varepsilon = 1, \varepsilon_1 = 10^{-4}, \varepsilon_2 = 10^{-2}$. При формировании верхних и нижних границ для варьируемых при поиске минимума параметров мы стремились, чтобы их отличие не превышало трех порядков.

4.1.3. Последовательная минимизация функционала отклонений. Сложность и нелинейность рассматриваемых математических моделей не позволяет получить хорошее приближение ее решений к данным наблюдений, характеризующим моделируемый процесс путем

поиска минимума соответствующего функционала отклонений $\Phi(\alpha)$ для всего временного интервала $[t_1, t_M]$, где t_1 — момент времени, соответствующий первому наблюдению, а t_M — последнему. При этом трудно разрешить проблемы выбора идентифицируемых параметров (т. е. тех, которые будут варьироваться в процессе минимизации) и соответствия физического смысла идентифицируемого параметра минимизирующим величину функционала свойствам.

Используя идею, заложенную в процедурах последовательного оценивая параметров Саридис [134], мы свели задачу идентификации коэффициентов модели по данным наблюдений на интервале $T_{1,M} = [t_1, t_M]$ к последовательности задач приближения вектор-функции решения ЗК ДУЗА к соответствующим данным на интервалах $T_{1,2}, T_{1,3}, \dots, T_{1,M}$ с помощью функционала отклонений (4.1.3); при этом для сохранения близости к локальному минимуму в функционал последовательно вводились имеющиеся значения данных наблюдений при $t = t_j$ для переменных модели. Используя качественную информацию о характере развития, взаимодействия и взаимосвязи вирусологических, клинических и иммунологических процессов, возможно на интервале $T_{1,M}$ выделить некоторые временные границы, в пределах которых эти процессы можно рассматривать как реализующиеся независимо, и таким образом удастся осуществить разбиение всего интервала $T_{1,M}$ на ряд меньших, в пределах которых наблюдаемая кинетика экспериментальных данных количественно обусловлена реализацией небольшого числа процессов из всей совокупности описанных в модели. Это разбиение позволяет успешно решать соответствующие задачи приближения на интервалах $T_{1,j}$ ($j = 1, 2, \dots, M$) путем физически обоснованного выбора варьируемых параметров.

Изложенный подход к последовательной по данным наблюдений минимизации функционала отклонений $\Phi(\alpha)$ может быть сформулирован следующим образом.

Для множества моментов наблюдений $t_1 \leq \dots \leq t_{m-1} < t_m < t_{m+1} \leq \dots \leq t_M$ построим последовательность вспомогательных минимизационных задач для $m = 1, 2, \dots, M$:

$$\min_{\alpha^{lm} \in D} \Phi_m(\alpha^{lm}), \quad D = \{\alpha^{lm} \in \mathbf{R}^{l_m} \subset \mathbf{R}^L, \quad A \leq \alpha^{lm} \leq B\}, \quad (4.1.7)$$

где $\Phi_m(\alpha^{lm}) \equiv F_m[\mathcal{L}_{[t_1, t_m]}(\alpha^{lm}), Y_{\text{экс}}]$, $F_m(\cdot, \cdot)$ — функционал отклонений, построенный для данных наблюдений на отрезке $[t_1, t_m]$, а $\mathcal{L}_{[t_1, t_m]}(\alpha^{lm}) = [y^{(1)}(t, \alpha^{lm}), y^{(2)}(t, \alpha^{lm}), \dots, y^{(N)}(t, \alpha^{lm})]^T$ — решение

на $t \in [t_1, t_m]$ дифференциальной подзадачи, определяемой системой уравнений модели

$$\frac{dy}{dt} = f(\alpha, y(t), y(t - \tau)), \quad t_0 \leq t \leq t_m, \quad (4.1.8)$$

$\alpha \in \mathbf{R}^L$ — вектор параметров, $y(t) = \varphi(t)$, $t_0 - \tau \leq t \leq t_0$. Решением каждой из них является l_m -мерный вектор параметров $\alpha_*^{l_m} = [\alpha_*^{(j_1)}, \dots, \alpha_*^{(j_{l_m})}]^T$, а в целом мы получаем последовательность уточненных компонент вектора параметров модели $\alpha \subset \mathbf{R}^L : \{\alpha_*^{l_m}\}_{m=1}^M$. Тем самым построен процесс последовательного уточнения вектора параметров модели $\alpha \in \mathbf{R}^L$:

$$\left\{ \alpha_m \in \mathbf{R}^L, \quad \alpha_m = \begin{bmatrix} \alpha_*^{l_m} \\ \alpha_{m-1}^{L-l_m} \end{bmatrix} \right\}_{m=1}^M.$$

Сформулированный метод приближенного решения задачи минимизации функционала отклонений $\Phi(\alpha)$ модели от данных состоит в сведении ее к последовательности вспомогательных экстремальных задач (4.1.7), (4.1.8) меньшей трудности, чем исходная. В принципиальном плане он аналогичен методу локальных вариаций, рассмотренному в работах Моисеева [106], Черноусько, Баничук [159] для решения вариационных задач.

Следует отметить, что приближение решений ЗК ДУЗА модели к данным на интервале $T_{1,(j+1)}$ может сопровождаться ухудшением качества приближения по некоторым переменным, достигнутого на интервалах $T_{1,j}$, $T_{1,(j-1)}$ и т. д. Используя структурные свойства уравнений модели, удастся для некоторых переменных (V_f и C_V) путем формирования связи (зависимости) между отдельными коэффициентами осуществить фиксацию приближения достигнутого ранее на $T_{1,j}$, т. е. сделать его не зависимым от вариаций соответствующих параметров при решении задачи приближения на $T_{1,(j+1)}$. Далее, в главах 6, 7 в соответствии со сформулированным подходом к решению задачи идентификации будут представлены последовательные этапы его численной реализации.

4.1.4. Уточнение начальных значений параметров путем согласования модели и сплайн-функций, интерполирующих данные наблюдений. Следует выделить ряд особенностей задачи идентификации параметров моделей противовирусного и противобактериаль-

ного иммунного ответа, которые делают ее с вычислительной точки зрения сложной и трудоемкой — использование нелинейных (кубических) членов в правых частях моделей и использование немонотонных функций при задании начальных условий — это, в частности, ярко проявилось при настройке модели на данные обобщенной картины гриппа A (гл. 7). Вследствие этого при численном решении задачи о поиске точки минимума $\alpha^* = \arg \min_{A \leq \alpha \leq B} \Phi(\alpha)$ где $\Phi(\alpha) \equiv F(\mathcal{L}(\alpha), Y_{\text{экс}})$ желательно иметь хорошее начальное приближение значений коэффициентов модели α_0 к α^* . Один из путей достижения этой цели состоит в следующем: имея эмпирически построенную оценку α_0 значений параметров модели, принадлежащую допустимой области значений, задаваемой неравенствами $A \leq \alpha_0 \leq B$, с помощью достаточно простых с вычислительной точки зрения методов уточнить α_0 по данным наблюдений и, далее, уточненную оценку $\tilde{\alpha}_0$ использовать при минимизации $\Phi(\alpha)$ с помощью стандартных алгоритмов минимизации нелинейных функций — метода прямого поиска и квази-ньютонского метода, требующих решения модели $y(t)$ высокой точности.

При решении обратных задач химической кинетики для дифференциальных моделей был предложен ряд упрощенных методов оценки параметров, построенных на использовании при расчете $\Phi(\alpha)$ решений не самой дифференциальной задачи, а сплайн-функций, интерполирующих экспериментальные данные [47, 133, 228, 236, 325]. В результате исчезает необходимость процедуры численного интегрирования, а вместо задачи нелинейного программирования для функционала, определяемого дифференциальной подзадачей, решается более простая задача минимизации для функционала, определяемого алгебраическими соотношениями. Эти результаты были использованы при построении метода уточнения начальной оценки коэффициентов математических моделей иммунного ответа. Новым является снятие ограничений на наблюдаемость (наличие данных наблюдений) всех переменных модели или явную интегрируемость уравнений для ненаблюдаемых переменных модели.

Рассмотрим принципиальную постановку задачи идентификации коэффициентов системы дифференциальных уравнений модели (чтобы не загромождать изложения, ограничимся случаем одного запаздывания):

$$\min_{A^L \leq \alpha^L \leq B^L} F(\mathcal{L}^N(\alpha^L), Y^N), \quad A^L, B^L, \alpha^L \in \mathbf{R}^L, \quad (4.1.9)$$

$$\begin{aligned}\frac{dy^N(t)}{dt} &= f^N(\alpha, y^N(t), y^N(t - \tau)), \\ y(t) &\in \mathbf{R}^N \quad \text{для каждого } t \in [t_0, t_0 + T], \\ y^N(t) &= \varphi^N(t), \quad t \in [t_0 - \tau, t_0],\end{aligned}\tag{4.1.10}$$

где для обозначения размерности векторных переменных или вектор-функций используются индексы справа вверху.

Пусть α_0^L — некоторая подлежащая уточнению начальная оценка величин коэффициентов модели; $Y^N = \left\{ \{y_{\mathfrak{z}j}^{(i)}\}_{j=\overline{J_{i_1}, J_{i_2}}} \right\}_{i=\overline{1, N}}$ — множество данных наблюдений для каждой из N переменных $y^{(i)}(t)$ ($i = \overline{1, N}$) модели в момент времени $\{t_j, j = \overline{J_{i_1}, J_{i_2}}\}$, $t_0 \leq t_1 \leq \dots \leq t_{J_{i_1}} < \dots < t_{J_{i_2}} \leq t_M \leq t_0 + T$; $m_i = (J_{i_2} - J_{i_1})$ — число наблюдений для i -й переменной; M — общее число различных времен наблюдений.

Интерполируем данные наблюдений для каждой переменной модели $y^{(i)}(t) - \{y_{\mathfrak{z}j}^{(i)}, t_j\}_{j=\overline{J_{i_1}, J_{i_2}}}$ ($i = 1, 2, \dots, N$) с помощью сплайн-функций $s_Y^{(i)}(t)$, решая при этом одну из задач, в зависимости от характера данных сглаживания (m_i велики), средне-квадратичного приближения (m_i велики), монотонной интерполяции данных с помощью кусочных квазиэрмитовых полиномов (m_i малы); в результате получим N -мерный вектор сплайн-функций $S_Y^N(t)$. Рассматривая $S_Y^N(t)$ как некоторый прообраз решения модели $y^N(t)$, называемый нами в дальнейшем квазирешением, соответствующим неизвестному набору параметров дифференциальной задачи, будем использовать его для построения упрощенных методов уточнения начальной оценки α_0^L . В случае когда по каждой из N переменных модели имеется достаточное количество данных наблюдений для построения $S_Y^N(t)$, используя прямой интегральный метод, более устойчивый к ошибкам в данных наблюдений, можно от постановки (4.1.9), (4.1.10) перейти к переопределенной системе алгебраических уравнений, определяющих вектор параметров, которая может быть эффективно решена по критерию наименьших квадратов (Лоусон, Хенсон [83]). Для этого необходимо перейти от дифференциальной задачи (4.1.10) к эквивалентной системе интегральных уравнений (Химмельблау (Himmelblau) и др. [228]):

$$y^N(t) = y^N(t_0) + \int_{t_0}^t f^N(\alpha^L, y^N(\theta), y^N(\theta - \tau)) d\theta.\tag{4.1.11}$$

Подставив $S_Y^N(t)$ в (4.1.11) вместо $y^N(\theta)$ и рассмотрев (4.1.11) на некотором множестве моментов наблюдений $\left\{t_k : k = \overline{k_1, k_2}, t_{k_1} = \max_i(t_{J_{i_1}}), t_{k_2} = \min_i(t_{J_{i_2}})\right\}$, получим систему алгебраических уравнений относительно α^L :

$$\Delta Y^J = \psi_{S_Y}^J(\alpha^L), \quad (4.1.12)$$

где векторы ΔY^J и $\psi_{S_Y}^J(\alpha^L)$ имеют следующие компоненты:

$$\begin{aligned} (\Delta Y^J)_j &= y_{\ni k}^{(i)} - y_{\ni k_1}^{(i)}, \\ (\psi_{S_Y}^J(\alpha^L))_j &= \int_{t_{k_1}}^{t_k} (f^N(\alpha^L, S_Y^N(\theta), S_Y^N(\theta - \tau)))_i d\theta. \\ i &= 1, 2, \dots, N, \quad k = k_1, k_1 + 1, \dots, k_2, \\ j &= (k - 1) \times N + i, \quad J = \max\{j\}. \end{aligned}$$

В случае когда коэффициенты α^L входят в правую часть системы дифференциальных уравнений линейно, уравнение (4.1.12) преобразуется к линейной переопределенной системе алгебраических уравнений относительно α^L (или некоторого подмножества коэффициентов α^l , $l < L$, в зависимости от числа наблюдений и величины L), решение которой достаточно просто получить с помощью известных методов решения задач о линейных наименьших квадратах, реализованных в LINPACK [205], IMSL [242]:

$$\begin{aligned} \Delta Y^m &= \psi_{S_Y}^{m \times L} \alpha^L \quad (\psi_{S_Y}^{m \times L} - \text{матрица } m \times L), \\ \tilde{\alpha}^L &= (\psi_{S_Y}^{m \times L})^+ \Delta Y^m. \end{aligned} \quad (4.1.13)$$

Таким образом, можно уточнить α^L при условии, что есть данные наблюдений, позволяющие построить

$$S_Y^N(t) = \left[S_Y^{(1)}(t), S_Y^{(2)}(t), \dots, S_Y^{(N)}(t) \right]^T$$

— сплайн-аппроксимацию для всех переменных модели.

В задачах математического моделирования инфекционных заболеваний ситуация такова, что имеющиеся количественные характеристики позволяют построить сплайн-функции лишь для части

$(n, n < N)$ переменных модели $y^n(t) : S_Y^n(t)$. В этом случае возможно, используя систему дифференциальных уравнений размерности $(N - n)$, описывающую поведение других $(N - n)$ переменных модели $y^{N-n}(t)$,

$$\begin{aligned} \frac{dy^{N-n}(t)}{dt} &= f^{N-n}(\alpha^{l_{N-n}}, S_Y^n(t), y^{N-n}(t), S_Y^n(t - \tau), y^{N-n}(t - \tau)), \\ t &\in [t_0^*, t_0^* + T^*], \quad \alpha^{l_{N-n}} \in \mathbf{R}^{l_{N-n}} \subset \mathbf{R}^L, \\ y^{N-n}(t) &= \varphi^{N-n}(t), \quad t \in [t_0^*, -\tau, t_0^*], \end{aligned} \quad (4.1.14)$$

которая получена из (4.1.10) путем подстановки $S_Y^n(t)$ вместо $y^n(t)$, найти численное решение $y_{S_Y}^{N-n}(t)$ (здесь интервал $[t_0^*, t_0^* + T^*]$ выбран согласованно с множеством времен наблюдений $\{t_k, k = \overline{k_1, k_2}\}$). Имея $y_{S_Y}^{N-n}(t)$, построим недостающие сплайн-функции $S_{\mathcal{L}}^{N-n}(t)$ и в результате получим квазирешение $S_{Y, \mathcal{L}}^N(t) = [S_Y^n(t), S_{\mathcal{L}}^{N-n}(t)]^T$. Используя $S_{Y, \mathcal{L}}^N(t)$, можно улучшить начальную оценку α_0^L . Таким образом, существенно расширяется применимость прямого интегрального метода (4.1.11)–(4.1.13), ибо в большинстве реальных задач идентификации моделей сложных систем данные наблюдений, позволяющие построить сплайн-аппроксимации, имеются только для части переменных.

Рассмотрим еще один подход к уточнению начальной оценки путем решения упрощенной вычислительной задачи по сравнению с (4.1.9), (4.1.10). Пусть $S_Y^n(t)$ — вектор-функция квазирешения, $n \leq N$, полученная по данным наблюдений с помощью сплайн-интерполяции. Обозначим через $P_n^N : y^N(\cdot) \rightarrow y^n(\cdot)$ оператор проектирования, отображающий N -мерную вектор-функцию $[y^{(1)}(t), y^{(2)}(t), \dots, y^{(N)}(t)]^T$ в вектор-функцию меньшей размерности $n \leq N$, т. е. $y^n(t) = [y^{(j_1)}(t), y^{(j_2)}(t), \dots, y^{(j_n)}(t)]^T$, $1 \leq j_1, j_2 \leq N$.

Вектор-функция квазирешения $S_Y^n(t)$ или его часть меньшей размерности $S_Y^d(t) = P_d^N S_Y^n(t)$ может быть использована для понижения размерности дифференциальной системы при решении минимизационной задачи (4.1.9) для вектора параметров α^l размерности $l < L$:

$$\min_{A^l \leq \alpha^l \leq B^l} F(\mathcal{L}^{N-d}(\alpha^l), Y^{N-d}), \quad (4.1.15)$$

$$\frac{dy^{N-d}(t)}{dt} = f^{N-d}(\alpha^l, S_Y^d(t), y^{N-d}(t), S_Y^d(t - \tau), y^{N-d}(t - \tau)),$$

$$t \in [t_0, t_0 + T],$$

$$y^{N-d}(t) = \varphi^{N-d}(t), \quad t \in [t_0 - \tau, t_0], \quad (4.1.16)$$

где $y^{N-d}(t) = P_d^N y^N(t)$, $f^{N-d}(\cdot, \cdot, \dots, \cdot) = P_d^N f^N(\cdot, \cdot, \dots, \cdot)$, $\mathcal{L}^{N-d}(\alpha^l) = P_d^N \mathcal{L}^N(\alpha^l)$, $Y^{N-d} = P_d^N Y^N$.

Это позволяет снизить время расчета минимизируемого функционала $F(\mathcal{L}, Y)$ и тем самым упростить задачу уточнения начальной оценки α_0^L в соответствии с данными наблюдений Y . Заметим, что конкретный выбор компонент решения $y^N(t)$, которые аппроксимируются по данным наблюдений с помощью сплайн-функций и исключаются из дифференциальной системы (4.1.10), определяется целями или особенностями задачи идентификации. Использование квазирешений, состоящее в фиксировании компонент вектор-функции $y^N(t)$, позволяет ускорить процесс грубой настройки модели на данные, т. е. получения уточненной по сравнению с α_0^L оценки параметров $\tilde{\alpha}_0^L$.

Наличие $\tilde{\alpha}_0^L$, хотя и являющейся смещенной оценкой, дает возможность эффективнее использовать более точные методы минимизации функционала невязки $\Phi(\alpha)$ для всей модели при решении задачи идентификации.

Для численного решения задачи уточнения начальной оценки параметров был построен комплекс программ, использующий следующие алгоритмы библиотеки программ IMSL [242]:

1. IQHSCU — одномерная квазикубическая интерполяция на основе полиномов Эрмита (построение $S_Y(t)$).
2. DCADRE — вычисление одномерного интеграла (4.1.12).
3. LLBQF — решение линейной задачи о наименьших квадратах (4.1.13).
4. ZXMIN — квазиньютоновский метод минимизации функций N переменных (4.1.9), (4.1.15).

Изложенные в данном параграфе методы идентификации параметров моделей использовались для согласования математических моделей противовирусного иммунного ответа с данными, характеризующими течение вирусного гепатита B , гриппа A средней тяжести и модели противобактериального иммунного ответа с данными по деструктивной пневмонии.

4.2. Статистическое оценивание параметров моделей заболеваний по экспериментальным данным

4.2.1. Стохастическая модель для описания данных наблюдений. Решение задач оценивания коэффициентов моделей по клинико-лабораторным данным имеет важное практическое значение. При этом имеется в виду возможность определения параметров математических моделей, описывающих иммунные реакции и процесс заболевания. Параметры этих моделей, вычисленные по экспериментальным данным, являются оценками параметров реального организма, на который мы пытаемся воздействовать, выбирая терапию, обеспечивающую желаемую динамику течения заболевания. Поэтому рассмотрим задачу оценивания коэффициентов моделей заболевания по экспериментальным данным, подробное изложение которой дано Зуевым в [59–61].

Математические модели, изучаемые в данной книге, представляют собой системы нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздыванием:

$$\frac{dx_t}{dt} = f(x_t, x_{t-\tau}, \alpha), \quad t \in [0, T], \quad x_s = g_s, \quad s \in [-\tau, 0], \quad (4.2.1)$$

$$x_t \equiv x(t),$$

где $x_t \in \mathbf{R}^n$ — решение системы; $\alpha \in \mathbf{R}^l$ — вектор коэффициентов. Общее свойство этих моделей состоит в том, что все они могут быть записаны так, что вектор-функция $f(x, y, \alpha)$ будет линейна относительно α . Эта особенность позволит в дальнейшем существенно упростить решение задачи оценивания. Наличие запаздывания, наоборот, усложняет задачу. В связи с этим напомним физические предпосылки к введению запаздывания.

Рассмотрим базовую математическую модель заболевания. Запаздывание в правой части этой системы обусловлено тем, что антителопродукторы C появляются не сразу после попадания в организм некоторой дозы антигена. Для того чтобы соответствующие иммуннокомпетентные клетки стали производить антитела F , им необходимо пройти несколько стадий деления, на что затрачивается время τ . Поэтому уравнение для C имеет вид (см. гл. 2)

$$\frac{dC_t}{dt} = \alpha V_{t-\tau} F_{t-\tau} - \mu_C (C_t - C^*), \quad C_0 = C^*.$$

имеются множество $\theta = \{t_0, t_1, \dots, t_N\}$ и измеренные в эти моменты значения переменных $X = \{x_{t_0}, x_{t_1}, \dots, x_{t_N}\}$. Если эксперимент поставлен на группе из m животных, то мы имеем группу траекторий $X_m = \{X^i, i = 1, 2, \dots, m\}$, в которой $X^i = \{x_t^i, t \in \theta\}$ соответствует наблюдениям над i -м животным. Может оказаться, что в результате эксперимента мы получаем не траектории, а множества значений переменных для $t \in \theta$, т. е. $X'_m = \{x_t^i, i = 1, 2, \dots, m_t, t \in \theta\}$, а все значения x_t^i являются статистически независимыми. Этот случай имеет место, когда на одном животном возможно лишь одно измерение. В любом случае предполагается, что животные одной линии, так что получаемые траектории можно рассматривать как результат повторения опыта с одним организмом. Очевидно, что реальные траектории имеют случайный характер и поэтому не могут быть реализованы в рамках модели (4.2.3) при некотором $\alpha = \bar{\alpha}$.

Сразу отметим, что случайный характер траекторий обусловлен не только ошибкой измерения фазовых переменных, но и влиянием различных факторов, не учитываемых в модели (4.2.3), о чем говорится в предыдущих параграфах. Поэтому при описании реальных траекторий наряду с ошибкой измерения необходимо рассматривать случайные колебания, имеющие место в самой исследуемой системе. Физический смысл этих колебаний состоит в следующем. Математическая модель (4.2.3) учитывает только те факторы, которые определяют динамику исследуемого процесса и позволяют объяснить механизм явления. Поэтому при построении модели отбрасывается множество несущественных связей, и рассматриваемый процесс тем самым «изолируется» от системы, в которой он протекает. Если наши представления о механизмах получаемого явления соответствуют действительности, то отброшены будут те факторы, которые не оказывают определяющего влияния на исследуемый процесс, и модель должна качественно описывать его основные закономерности. В рамках модели (4.2.3) эти факторы неконтролируемы, поэтому при описании реальных траекторий их влияние естественно рассматривать как случайные возмущения, вызывающие кратковременные отклонения траекторий от некоторого решения $x_i(\bar{\alpha})$.

Задача определения вектора α по X_m или X'_m состоит в том, что множеству выборочных траекторий $X_m(X'_m)$ необходимо поставить в соответствие одно из множества решений $\{x_t(\alpha), \alpha \in D \subset \mathbf{R}^l\}$ задачи (4.2.3). Другими словами, требуется построить функционал $I(x_t(\alpha), X_m)$ такой, что

$$\max_{\alpha \in D} I(x_t(\alpha), X_m) = I(x_t(\alpha), X_m),$$

где α_m — оценка вектора коэффициентов.

Будем пока считать, что ошибка измерений отсутствует. Вначале предположим, что наблюдаемая траектория x_t принадлежит множеству решений системы (4.2.3), т. е. при некотором $\alpha = \bar{\alpha}$

$$x_t(\bar{\alpha}) = x_t, \quad t \in \theta.$$

Тогда задача определения $\bar{\alpha}$ может быть решена методами теории возмущений [89] по следующей схеме.

Предполагается, что известно некоторое (невозмущенное) состояние рассматриваемой системы, которому соответствует вектор α_0 . Далее принимается, что наблюдаемое состояние, называемое возмущенным, описывается уравнением (4.2.3) при $\bar{\alpha} = \alpha_0 + \delta$ и отклонения δ предполагаются малыми по сравнению с α_0 . На этом основании осуществляется линеаризация задачи, определяются δ и параметры, соответствующие возмущенному состоянию (подробнее см. [89]).

В рассматриваемом нами случае возмущенное состояние не может быть реализовано в рамках системы (4.2.3) указанным способом, поскольку наблюдаемые траектории, вследствие случайного характера, не принадлежат множеству решений модели. Пусть (4.2.3) описывает невозмущенное движение с набором параметров $\bar{\alpha}$, и будем считать, что возмущенному движению соответствует $\alpha_t = \bar{\alpha} + \delta$, где δ_t — функция времени $t \in [0, T]$. Тогда каждой выборочной траектории X^i соответствует δ_t^i , $t \in [0, T]$. Поскольку X^i ($i = 1, 2, \dots, m$) имеют случайный характер, то естественно рассматривать δ_t^i , ($i = 1, 2, \dots, m$) как реализации некоторого случайного процесса $\{\delta_t, t \in [0, T]\}$, $E|\delta_t|^2 < \infty$. Поскольку мы считаем, что различия в траекториях обусловлены чисто случайными факторами, то $E\delta_t = 0$ для всех $t \in [0, T]$, а наличие случайных колебаний относительно траектории $x_t(\bar{\alpha})$ означает, что

$$\frac{1}{T} \int_0^T \delta_t dt \approx 0. \quad (4.2.4)$$

Точное равенство имеет место в пределе при $T \rightarrow \infty$, если

$$\text{cov}(\delta_t, \delta_{t+\tau}) \xrightarrow{\tau \rightarrow \infty} 0.$$

Поэтому при конечном T это справедливо, если $\text{cov}(\delta_t, \delta_{t+\tau})$ достаточно быстро стремится к нулю, т. е. при $\tau \ll T$.

Для корректной записи (4.2.4) введем в рассмотрение процесс ξ_t такой, что

$$E|\xi_t|^2 < \infty, \quad E\xi_t = 0, \quad t \in [0, T],$$

$$\text{cov}(\xi_t, \xi_{t+\tau}) \xrightarrow{\tau \rightarrow \infty} 0.$$

$$\lim_{T \rightarrow \infty} \frac{1}{T} \int_0^T \int_0^T E \xi_t^i \xi_s^j dt ds = g^{ij}, \quad G = (g^{ij}),$$

$$i = 1, 2, \dots, l, \quad j = 1, 2, \dots, l.$$

Положим $\delta_t = \xi_{t/\varepsilon}$, где $\varepsilon > 0$ — малый параметр, и скажем, что при любых $T > 0$, $q > 0$ равномерно по t

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \mathbf{P} \left\{ \left| \frac{1}{T} \int_0^{t+T} \xi_{s/\varepsilon} ds \right| > q \right\} = 0.$$

Такое представление можно пояснить следующим образом. Пусть, например, ξ_t и фазовые переменные имеют одинаковое характерное время изменения. Тогда переменная $\delta_t = \xi_{t/\varepsilon}$ является быстрой относительно динамики $x_t(\bar{\alpha})$, а (4.2.4) мы будем считать выполненным при достаточно малых значениях ε . Таким образом, множество траекторий X_m будем рассматривать как сужение на θ множества реализаций случайного процесса x_t , удовлетворяющего системе уравнений

$$\frac{dx_t}{dt} = f(x_t, \alpha_0 + \xi_{t/\varepsilon}), \quad x_0 = c, \quad t \in [0, T]. \quad (4.2.5)$$

Как показано в [34], для любых $T > 0$, $\delta > 0$

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \mathbf{P} \left\{ \sup_{0 \leq t \leq T} |x_t - x_t(\alpha_0)| > \delta \right\} = 0.$$

Следовательно, при малых ε модель (4.2.5) описывает процесс случайных колебаний траекторий вдоль общей закономерности $x_t(\bar{\alpha})$, т. е. наблюдаемую в действительности картину.

В предположении о малости ε в работах [59, 60], опирающихся на результаты, полученные в [34], для описания отклонений

$u_t = x_t - x_t(\alpha)$ реальной траектории x_t от решения модели (4.2.3) $x_t(\alpha)$ предложено использовать следующую стохастическую модель:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}u_t &= f_x(\bar{x}_t, \bar{\alpha})u_t + f_\alpha(\bar{x}_t, \bar{\alpha})\frac{d}{dt}\omega_t, \\ t &\in [0, T], \quad u_0 = 0, \end{aligned} \quad (4.2.6)$$

где $\bar{x}_t = x_t(\bar{\alpha})$, f_x, f_α — матрицы производных правой части (4.2.3) по x и α , а ω_t — гауссовский процесс с независимыми приращениями, нулевым математическим ожиданием и ковариационной матрицей Γt , где $\Gamma = \varepsilon G$.

4.2.2. Вычисление оценок параметров по данным наблюдений.

Метод вычисления оценок вектора $\bar{\alpha}$ и матрицы $\bar{\Gamma}$, предложенный в [60, 61] и основанный на свойствах решений (4.2.6), опирается на идею использования сопряженных уравнений, высказанную в [89] для решения обратных задач. Не останавливаясь на детальном рассмотрении этого метода, которое можно найти в [61], получим итерационный процесс вычисления интересующих нас оценок параметров.

Рассмотрим следующие системы уравнений, которые будем называть сопряженными:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}y_{ist} &= -f_x^T(\bar{x}_t, \bar{\alpha})y_{ist} + Q^i(t, s), \\ i &= 1, 2, \dots, n, \quad s \in \theta, \quad t \in [0, T], \quad y_{ist} = 0. \end{aligned} \quad (4.2.7)$$

Умножим скалярно (4.2.6) на y_{ist} , а (4.2.7) на u_t и результаты сложим:

$$\begin{aligned} \left\langle y_{ist}, \frac{d}{dt}u_t \right\rangle + \left\langle u_t, \frac{d}{dt}y_{ist} \right\rangle &= \\ &= \left\langle f_\alpha(\bar{x}_t, \bar{\alpha}) \frac{d}{dt}\omega_t, y_{ist} \right\rangle + \left\langle Q^i(t, s), u_t \right\rangle, \end{aligned} \quad (4.2.8)$$

где через $\langle x, y \rangle$ обозначено скалярное произведение в \mathbf{R}^n двух векторов x и y . Это выражение получено на том основании, что

$$\left\langle f_x(\bar{x}, \bar{\alpha}) u_t, y_{ist} \right\rangle - \left\langle f_x^T(\bar{x}_t, \bar{\alpha}) y_{ist}, u_t \right\rangle = 0.$$

Равенство (4.2.8) проинтегрируем в пределах $0, T$. Учитывая, что $y_{ist} = 0$ и $u_0 = 0$, получим

$$\int_0^T \left\langle f_\alpha(\bar{x}_t, \bar{\alpha}) \frac{d}{dt} \omega_t, y_{ist} \right\rangle dt + \int_0^T \left\langle Q^i(s, t), u_t \right\rangle dt = 0. \quad (4.2.9)$$

Выберем вектор-функцию $Q^i(s, t)$ так, что все ее компоненты, кроме $q^i(s, t)$, равны нулю, а $q^i(s, t)$ есть дельта-функция, т. е.

$$\begin{aligned} Q^i(s, t) &= (0, 0, \dots, q^i(s, t)), 0, \dots, 0, \\ q^i(s, t) &= \delta(t - s). \end{aligned}$$

В этом случае равенство (4.2.9) принимает вид

$$\int_0^T \left\langle f_\alpha^T(\bar{x}_t, \bar{\alpha}), y_{ist}, d\omega_t \right\rangle + u_s^i = 0, \quad (4.2.10)$$

где $u_s^i = x_s^i - x_s^i(\bar{\alpha})$. Из этого равенства следуют вероятностные свойства отклонений u_s^i ($i = 1, 2, \dots, n$, $s \in 0$), а именно: u_s^i имеет гауссово распределение,

$$Eu_s^i = 0 \quad \forall s \in [0, T],$$

поскольку

$$E \int_0^T \left\langle f_\alpha^T(\bar{x}_t, \bar{\alpha}) y_{ist}, d\omega_t \right\rangle = 0,$$

а дисперсия

$$\begin{aligned} \text{var}(u_s^i) &= E \left(\int_0^T \left\langle f_\alpha^T(\bar{x}_t, \bar{\alpha}) y_{ist}, d\omega_t \right\rangle \right)^2 = \\ &= \sum_{k,r} \gamma^{k,r} \int_0^T \left\langle f_\alpha^k(\bar{x}_t, \bar{\alpha}) y_{ist} \right\rangle \left\langle f_\alpha^r(\bar{x}_t, \bar{\alpha}) y_{ist} \right\rangle dt, \end{aligned}$$

где f_α^k — k -й столбец матрицы f_α . Эти выражения следуют из свойств стохастического интеграла [61].

Будем считать для простоты матрицу Γ диагональной, рассматривая Γ как вектор размерности l . Тогда

$$\text{var}(u_s^i) = \sum_j \gamma^j \int_0^T \left(\left\langle f_\alpha^j(\bar{x}_t, \bar{\alpha}), y_{ist} \right\rangle \right)^2 dt.$$

Обозначим через $b_s^{ij}(\alpha)$ интеграл вида $\int_0^T \left(\left\langle f_\alpha^j(\bar{x}_t, \bar{\alpha}), y_{ist} \right\rangle \right)^2 dt$.

В результате можем записать

$$\text{var}(u_t^i) = \left\langle \Gamma, b_t^i(\bar{\alpha}) \right\rangle,$$

где $b_t^i(\bar{\alpha})$ — вектор с компонентами

$$b_t^{ij}(\bar{\alpha}), \quad j = 1, 2, \dots, l.$$

Теперь следует сделать замечание, касающееся данных измерений. При анализе результатов иммунологических экспериментов мы имеем дело с множеством X'_m . Как ранее отмечалось, это множество независимых значений фазовых переменных модели, т. е. для $i \neq j$, $s \neq \tau$, $i, j = 1, 2, \dots, n$, $s, \tau \in \theta$

$$\text{cov}(x_s^i, x_\tau^j) = 0,$$

а значит,

$$\text{cov}(u_s^i, u_\tau^j) = 0.$$

Другими словами, u_s^i и u_τ^j принадлежат различным независимым реализациям

$$\{u_t(\omega_{is}), t \in [0, T], \omega_{is} \in \Omega\},$$

$$\{u_t(\omega_{j\tau}), t \in [0, T], \omega_{j\tau} \in \Omega\}.$$

Поэтому независимы интегралы в (4.2.10), соответствующие этим величинам. С учетом этого замечания теперь можно записать функцию максимального правдоподобия для нахождения оценок параметров. Совместная плотность векторов $\{u_s, s \in \theta\}$ имеет вид

$$p(u_s, s \in \theta) = \prod_{t \in \theta} p(u_t).$$

По условию эксперимента

$$p(u_t) = \prod_{i=1}^n p(u_t^i),$$

где $u_t^i = x_t^i - x_t^i(\alpha)$, а $p(u_t^i)$ — одномерная гауссова плотность

$$p(u_t^i) = \frac{1}{\sqrt{2\pi\langle\Gamma, b_t^i(\alpha)\rangle}} \exp \left\{ -\frac{(u_t^i)^2}{2\langle\Gamma, b_t^i(\alpha)\rangle} \right\}.$$

В соответствии с принципом максимального правдоподобия асимптотически несмещенные и асимптотически эффективные оценки параметров $\bar{\alpha}$ и $\bar{\Gamma}$ определяются из условия максимума функции $p(u_s, s \in \theta)$. Это эквивалентно минимизации следующей функции:

$$\Phi_m(\alpha, \Gamma) = -\ln p(u_s, s \in \theta),$$

которая с точностью до постоянной имеет вид

$$\Phi_m(\alpha, \Gamma) = \sum_{t \in \theta} \sum_{i=1}^n \left[\ln \langle \Gamma, b_t^i(\alpha) \rangle + \frac{(x_t^i - x_t^i(\alpha))^2}{\langle \Gamma, b_t^i(\alpha) \rangle} \right],$$

где x_t^i — наблюдаемое в эксперименте значение i -й фазовой переменной модели (4.2.3) в момент времени t . Если в этот момент проведено m_t независимых измерений фазовых переменных, то

$$\Phi_m(\alpha, \Gamma) = \sum_{t \in \theta} \sum_{j=1}^{m_t} \sum_{i=1}^n \left[\ln \langle \Gamma, b_t^i(\alpha) \rangle + \frac{(x_t^{ij} - x_t^i(\alpha))^2}{\langle \Gamma, b_t^i(\alpha) \rangle} \right]. \quad (4.2.11)$$

Эта функция явно зависит от независимых параметров, составляющих вектор Γ , но вместе с тем зависимость от вектора α оказывается неявной, что затрудняет решение экстремальной задачи

$$\min_{\alpha, \Gamma} \Phi_m(\alpha, \Gamma) = \Phi_m(\alpha_m, \Gamma_m).$$

Чтобы обойти эту трудность, предположим, что начальное значение α_0 выбрано достаточно близким к $\bar{\alpha}$ для того, чтобы воспользоваться линейным приближением

$$x_t^i(\bar{\alpha}) = x_t^i(\alpha_0) + \sum_{k=1}^l \frac{\partial}{\partial \alpha^k} x_t^i(\alpha_0) \delta \alpha_0^k, \quad \delta \alpha_0 = \bar{\alpha} - \alpha_0. \quad (4.2.12)$$

Очень просто убедиться в том, что

$$\nabla_{\alpha} x_s^i(\alpha) = - \int_0^T f_{\alpha}^T(x_t, \alpha) y_{ist} dt.$$

Последний интеграл обозначим вектором

$$a_t^i(\alpha) = \int_0^T f_{\alpha}^T(x_t(\alpha), \alpha) y_{ist} dt.$$

Тогда (4.2.12) примет вид

$$x_t^i(\bar{\alpha}) = x_t^i(\alpha_0) - \langle a_t^i(\alpha_0), \delta\alpha_0 \rangle.$$

Это выражение подставляем в (4.2.11). Получаем

$$\begin{aligned} \Phi_m(\delta\alpha, \Gamma|\alpha_0) = \\ = \sum_{t \in \theta} \sum_{j=1}^{m_t} \sum_{i=1}^n \left[\ln \langle \Gamma, b_t^i(\alpha) \rangle + \frac{(x_t^{ij} - x_t^i(\alpha_0) + \langle a_t^i(\alpha_0), \delta\alpha \rangle)^2}{\langle \Gamma, b_t^i(\alpha) \rangle} \right]. \end{aligned} \quad (4.2.13)$$

Теперь минимизируемая функция явно зависит от своих аргументов Γ и $\delta\alpha$. Экстремальная задача

$$\min_{\substack{\delta\alpha \in D_1 \\ \Gamma \in D_2}} \Phi_m(\delta\alpha, \Gamma|\alpha_0) = \Phi_m(\delta\alpha_0, \Gamma_0|\alpha_0)$$

решается довольно просто. Зная $\delta\alpha_0$, найдем $\alpha_1 = \alpha_0 + \delta\alpha_0$, причем $\alpha_1 \neq \bar{\alpha}$, поскольку мы воспользовались лишь линейным приближением решения (4.2.12). Поэтому вновь выберем α_1 за исходную точку и повторим весь процесс для вычисления $\delta\alpha_1$ и т. д. В результате мы пришли к следующему итерационному процессу вычисления оценок параметров:

$$\min_{\substack{\delta\alpha \in D_1 \\ \Gamma \in D_2}} \Phi_m(\delta\alpha, \Gamma|\alpha_k) = \Phi_m(\delta\alpha_k, \Gamma_k|\alpha_k), \quad (4.2.14)$$

$$\alpha_{k+1} = \alpha_k + \delta\alpha_k, \quad k = 0, 1, 2, \dots$$

В работе (Зуев [61]) исследованы вопросы сходимости этого процесса и свойства получаемых оценок. В главе 7 приводятся результаты его применения для решения одной практической задачи, связанной с анализом данных иммунологических экспериментов.

4.2.3. Критерии соответствия модели данным наблюдений. В заключение этого параграфа отметим важную для проведения указанного анализа особенность рассмотренного способа решения задачи оценивания. Дело в том, что применение для этой цели стохастической модели позволяет не только построить итерационный процесс (4.2.14), но и использовать известные критерии математической статистики для проверки различных гипотез. Их применение основано на том, что согласно (4.2.10) и условиям эксперимента случайные величины

$$\frac{x_t^{ij} - x_t^i(\bar{\alpha})}{\langle \bar{\Gamma}, b_t^i(\bar{\alpha}) \rangle^{1/2}}, \quad i = 1, 2, \dots, n, \quad j = 1, 2, \dots, m_t, \quad t \in \theta$$

независимы, имеют гауссово распределение, нулевое математическое ожидание и единичную дисперсию. Хорошо известно (Крамер [77]), что сумма квадратов таких величин

$$S(X'_m, \bar{\alpha}, \bar{\Gamma}) = \sum_{t \in \theta} \sum_{j=1}^{m_t} \sum_{i=1}^n \frac{(x_t^{ij} - x_t^i(\bar{\alpha}))^2}{\langle \bar{\Gamma}, b_t^i(\bar{\alpha}) \rangle} \quad (4.2.15)$$

подчиняется распределению χ^2 с числом степеней свободы

$$L = nN \sum_{t \in \theta} m_t.$$

Пусть α_m, Γ_m — оценки параметров, полученные по выборке X'_m . Тогда [51] величина

$$S(X'_m, \alpha_m, \Gamma_m)$$

распределена по закону χ^2 с числом степеней свободы $r = L - 2l$, где $2l$ — число оцениваемых параметров.

Учитывая эти свойства, проверим гипотезу о соответствии модели данным наблюдений. Пусть величина $\chi_p^2(r)$ удовлетворяет условию

$$P(\chi_r^2 > \chi_p^2(r)) = p,$$

где p — малая вероятность (например, 0,05), а χ_r^2 — случайная величина, имеющая распределение χ^2 с числом степеней свободы r . Тогда маловероятно, что событие, состоящее в том, что

$$S(X'_m, \alpha_m, \Gamma_m) > \chi_p^2(r),$$

объясняется чисто случайными факторами. Следовательно, если в результате расчетов получено, что

$$S(X'_m, \alpha_m, \Gamma_m) > \chi_p^2(r),$$

то вряд ли можно считать, что модель соответствует фактическим данным. С другой стороны, неравенство

$$S(X'_m, \alpha_m, \Gamma) \leq \chi_p^2(r)$$

выполняется при значениях α, Γ , образующих некоторое множество $Q(X'_m)$, все точки которого с вероятностью $1 - p$ могут рассматриваться как значения параметров, не противоречащие фактическим данным. Поэтому доверительным множеством вида $(1 - p) \cdot 100\%$ для параметров является множество

$$Q(X'_m) = \{\alpha, \Gamma : S(X'_m, \alpha, \Gamma) \leq \chi_p^2(r)\}.$$

Кроме того, критерий χ^2 позволяет проверить гипотезу о равенстве параметров, полученных по множествам независимых траекторий. Пусть, например, X'_m — множество значений, соответствующее наблюдениям за группой зараженных животных, не получавших исследуемый препарат, а α_m, Γ_m — соответствующие оценки параметров модели (4.2.3). Пусть также Y'_m — результат наблюдений за группой, получавшей препарат, а β_m и R_m — соответствующие оценки. Проверим нулевую гипотезу, состоящую в том, что препарат не повлиял на параметры изучаемого процесса, т. е. $\bar{\alpha} = \bar{\beta}$. В соответствии с предыдущими рассуждениями, если нулевая гипотеза верна, то между α_m и β_m не должно быть значимого различия, а значит,

$$\begin{aligned} S(X'_m, \alpha_m, \Gamma_m) &< \chi_p^2(r), \\ S(Y'_m, \beta_m, R_m) &< \chi_p^2(r), \\ S(X'_m, \beta_m, \Gamma_m) &< \chi_p^2(L - l), \\ S(Y'_m, \alpha_m, R_m) &< \chi_p^2(L - l). \end{aligned} \tag{4.2.16}$$

Если первые два неравенства выполняются, то модель не противоречит данным наблюдений. Если при этом не выполняется любое из двух последних неравенств, то из этого следует, что различия в

оценках параметров обусловлены неслучайными факторами, а значит, нулевая гипотеза о равенстве $\bar{\alpha} = \bar{\beta}$ должна быть отвергнута.

Охарактеризовав таким образом в общих чертах схему обработки данных иммунологических экспериментов и отсылая читателя для более детального изучения к монографии (Зуев [61]), в главе 7 мы приведем практический пример решения задачи исследования воздействия противовирусных препаратов на процессы, происходящие в организме при гриппозной инфекции.

Изложенные в данной главе методы идентификации параметров математических моделей используются в дальнейшем при решении различных задач моделирования иммунного ответа при вирусных и бактериальных заболеваниях: настройки моделей на данные, исследования механизмов действия препаратов и др. Эти результаты представлены в главах 6, 7.

Глава 5. ЧИСЛЕННЫЕ АЛГОРИТМЫ РЕАЛИЗАЦИИ МАТЕМАТИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ

Математические модели иммунного ответа, рассматриваемые нами, формулируются в виде систем дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Использование данного класса дифференциальных уравнений связано с необходимостью описания задержки в формировании клонов цитотоксических T -лимфоцитов и плазматических клеток после антигенной стимуляции⁹. Решение задач идентификации, оптимального управления предполагает построение эффективных методов решения с требуемой точностью задачи Коши для дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (ДУЗА).

Задача Коши для систем уравнений базовой модели инфекционного заболевания, противовирусного и противобактериального иммунного ответа имеет вид

$$\frac{dy(t)}{dt} = f(y(t), y^{[1]}(t - \tau_1), y^{[2]}(t - \tau_2), \dots, y^{[m]}(t - \tau_m), \alpha),$$

$$t_0 \leq t \leq t_0 + T,$$

$$y(t) \in \mathbf{R}^N, \quad y^{[i]}(t) \in \mathbf{R}^N, \quad N_i \leq N, \quad i = 1, 2, \dots, m,$$

$$y(t_0) = \varphi_0, \quad y^{[i]}(t) = \varphi^{[i]}(t), \quad t \in [t_0 - \tau_i, t_0],$$

$$y \equiv [y^{(1)}, y^{(2)}, \dots, y^{(N)}]^T, \quad y^{[i]} \equiv [y^{(j_1)}, y^{(j_2)}, \dots, y^{(j_{N_i})}]^T,$$

где N — число переменных математической модели; m — число запаздываний, $\{\tau_i\}_{i=1,m}$; $\alpha \in \mathbf{R}^L$ — вектор параметров.

Системы подобного типа широко применяются для описания процессов в электрических цепях, биологии, иммунологии и физиологии. Сложившийся к настоящему времени подход к построению численных методов решения начальной задачи для дифференциальных уравнений с запаздыванием, в принципе, основывается на совместном использовании методов численного решения обыкновенных дифференциальных уравнений и аппроксимации запаздывающих переменных (имеются в виду переменные с запаздывающим аргументом).

⁹Следует отметить, что явление задержки появления новых клеток при делении может быть описано, если это целесообразно, с помощью системы обыкновенных дифференциальных уравнений более высокого порядка (см. § 4.2).

В работах [53, 142, 280, 282–285] рассматриваются алгоритмы на основе методов Рунге — Кутты, в работах [186, 238, 320] описываются некоторые аспекты построения методов, использующих разностные формулы Адамса. При численном решении систем дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, описывающих явления с сильно различающимися временными характеристиками переходных процессов, эти методы являются неэффективными. В связи с этим важной является задача адаптации неявных методов для обыкновенных дифференциальных уравнений, обладающих свойствами A –, $A(\alpha)$ –, L – или жесткой устойчивости, применительно к ЗК ДУЗА. Результаты исследований в этом направлении изложены в работах [181, 185, 238, 239, 309].

Для построения эффективных алгоритмов численного решения с требуемой точностью дифференциальных уравнений с различными постоянными величинами запаздываний нами использовались методы Рунге — Кутты — Фельберга и два подкласса линейных многошаговых методов: методы Адамса — Башфорта — Мултона (ABM) и методы, использующие формулы дифференцирования назад (BDF), реализованные по схеме предиктор-корректор: $P(EC)^M$, $M = 1, 2, 3$.

В данной главе изложены вопросы, связанные с построением двух различных численных алгоритмов реализации математических моделей. Рассмотрим задачу Коши для системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (для простоты ограничимся случаем одного запаздывания):

$$\frac{dy(t)}{dt} = f(t, y(t), y(t - \tau)), \quad t_0 \leq t \leq t_0 + T, \quad (5.1)$$

$$y(s) = \varphi(s), \quad s \in [t_0 - \tau, t_0].$$

Здесь t — независимая переменная; $y(t) \in \mathbf{R}^N$; $\tau = \text{const} > 0$. Сделаем следующие предположения относительно задачи (5.1):

1. $f(t, y, z) : [t_0, t_0 + T] \times \mathbf{R}^N \times \mathbf{R}^N \rightarrow \mathbf{R}^N$, l раз непрерывно дифференцируема по каждому из своих аргументов, причем $l \geq p$, где p — порядок аппроксимации разностных формул.

2. $f(t, y, z)$ удовлетворяет условию Липшица по y и z с константами L_1 и L_2 для всех $t \in [t_0, t_0 + T]$, $y \in \mathbf{R}^N$, $z \in \mathbf{R}^N$.

3. $\varphi(s) \in C^{l*}([t_0 - \tau, t_0])$, а точка t_0 является точкой разрыва функции $\varphi(s)$ первого рода. Для простоты предположим также, что $l^* \geq l$.

При сформулированных предположениях решение ЗК (5.1) существует и единственно на $[t_0, t_0 + T]$, а кроме того, $(l + 1)$ раз непрерывно дифференцируемо на $[t_0, t_0 + T]$ за исключением множества точек $\{\theta_i = t_0 + i\tau\}_{i=0}^{l+1}$, причем в θ_i непрерывны производные до $(i - 1)$ -го порядка включительно (Хэйл [153], Эльсгольц, Норкин [167]).

5.1. Численный алгоритм решения задачи Коши для дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе методов Рунге — Кутты — Фельберга

5.1.1. Разностная аппроксимация. Построим метод численного интегрирования задачи Коши для дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом вида (5.1) на участках достаточной гладкости решения $y(t)$, т. е. на отрезках $[t_0 + j\tau, t_0 + (j + 1)\tau]$, $j = 0, 1, \dots, p+1$, и при $t \geq t_0 + (p+2)\tau$, на которых решение $y(t)$ $(p+1)$ раз непрерывно дифференцируемо; при этом под значениями

$$y^{(k)}(t) \Big|_{t=t_0+j\tau}, \quad y^{(k)}(t) \Big|_{t=t_0+(j+1)\tau} \quad \left(y^{(k)}(t) \equiv \frac{d^k y(t)}{dt^k} \right)$$

понимаются значения соответственно правостороннего и левостороннего пределов $y^{(k)}(t)$, которые существуют и конечны в силу сделанных предположений относительно функций $f(t, y, z)$ и $\varphi(s)$.

Представим задачу (5.1) в следующей эквивалентной форме:

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y(t), z(t)), \quad y \in \mathbf{R}^N, \quad z \in \mathbf{R}^N, \quad t_0 \leq t \leq t_0 + T, \quad (5.1.1)$$

$$\begin{aligned} z(t) &= y(t - \tau), \\ y(s) &= \varphi(s), \quad s \in [t_0 - \tau, t_0]. \end{aligned}$$

Задачу (5.1.1) можно рассматривать как задачу Коши для неоднородного ОДУ в \mathbf{R}^N , если $z(t)$ — известная функция времени. На отрезке $[t_0, t_0 + \tau]$ приближенное решение (5.1.1) может быть получено с помощью какой-либо разностной схемы порядка p ($p \leq l$) для обыкновенных дифференциальных уравнений, поскольку функция $z(t) = \varphi(t - \tau)$, $t \in [t_0, t_0 + \tau]$ известна. При этом численное решение соответствующей разностной задачи представляет собой мно-

жество значений $\{y_i\}_{i=0}^{N_1}$, $N_1 \in N^+$, N^+ — множество целых положительных чисел, являющихся приближенным решением дифференциальной задачи на дискретном множестве точек — узлов сетки $\{t_i\}_{i=0}^{N_1}$. Для получения приближенного решения задачи Коши (5.1.1) при $t > t_0 + \tau$ с помощью той же разностной схемы для обыкновенных дифференциальных уравнений необходимо аппроксимировать функцию $z(t) = y(t - \tau)$ по имеющимся значениям $\{y_i\}_{i=0}^N$, $\{\dot{y}_i\}_{i=0}^N$, $N \geq N_1$ ($\dot{y} \equiv dy/dt$), поскольку при использовании разностных схем высоких порядков ($p > 3$) или переменного шага интегрирования h требуется вычислить значения $z(t) = y(t - \tau)$ в моменты времени $t = t_j + \mu h_j - \tau$, которые, вообще говоря, не совпадают с узлами сетки (здесь h_j — величина j -го шага интегрирования, $\mu \in [0, 1]$ и зависит от выбора разностной схемы). Для аппроксимации запаздывающих переменных естественно воспользоваться методами интерполяции сеточных функций в виде сплайнов, полиномов Лагранжа и Эрмита и т.д., причем порядок интерполяции данных должен согласовываться с порядком аппроксимации разностного уравнения и быть не ниже последнего [89, 142]. Таким образом, объединяя какой-либо метод численного интегрирования для обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) и метод интерполяции сеточных функций, мы поставим в соответствие начальной задаче для дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом некоторую разностную аппроксимацию.

Рассмотрим одношаговый метод Рунге — Кутты — Фельберга порядка p для задачи Коши системы обыкновенных дифференциальных уравнений (ЗК ОДУ):

$$\frac{dy}{dt} = g(t, y(t)),$$

$$y(t_0) = y^0,$$

$$y_{n+1} = y_n + h_n \sum_{m=0}^r \gamma_m G_m, \quad r = r(p) \in N^+,$$

$$G_0 = g(t_n, y_n), \quad G_m = g\left(t_n + \alpha_m h_n, y_n + h_n \sum_{l=0}^{m-1} \beta_{ml} G_l\right), \quad (5.1.2)$$

$$m = 1, \dots, r.$$

Конкретные значения α_m, γ_m , и β_{ml} постоянны и приведены в (Форсайт и др. [148]). Функция $\psi_p(t_n, y_n, g(t, y)) = \sum_{m=0}^r \gamma_m G_m$ называется функцией приращения, так как $y_{n+1} = y_n + h_n \psi_p(t_n, y_n, g(t, y))$, при этом порядок аппроксимации численного метода (5.1.2) — p .

Для аппроксимации $y(t)$ по имеющимся значениям $\{y_i\}_{i=0}^n, \{\dot{y}_i\}_{i=0}^n$ на сетке $\{t_i\}_{i=0}^n, 0 \leq n \leq N$ воспользуемся интерполяционными полиномами Эрмита π_q порядка q , которые определяются следующим образом: пусть $t \in [t_{k^*}, t_{k^*+\Delta k}]$, $0 \leq k^* \leq n$, $0 \leq k^* + \Delta k \leq n$, $\Delta k = \max(\Delta k_1, \Delta k_2)$, $\Delta k_1, \Delta k_2 \in N^+$, $\Delta k_1 + \Delta k_2 = q + 1$; тогда

$$y(t) = \pi_q(t) + \varepsilon(t), \quad \pi_q(t) = \sum_{j=k^*}^{k^*+\Delta k_1} y_j c_j(t) + \sum_{j=k^*}^{k^*+\Delta k_2} \dot{y}_j \tilde{c}_j(t),$$

где

$$c_j(t) = [1 - 2(t - t_j)\dot{U}_j(t_j)]U_j^2(t), \quad j = 1, 2, \dots, \Delta k_1,$$

$$\tilde{c}_j(t) = (t - t_j)U_j^2(t), \quad j = 1, 2, \dots, \Delta k_2,$$

а $U_j(t)$ — множители Лагранжа [302]. Рассмотрим случай $\Delta k_1 = \Delta k_2 = \Delta k$ ($2\Delta k = q + 1$). Тогда величина погрешности метода интерполяции имеет вид

$$\varepsilon(t) = \prod_{j=k^*}^{k^*+\Delta k} (t - t_j)^2 \frac{y^{(2\Delta k)}(\xi)}{(2\Delta k)!}, \quad \xi \in [t_{k^*}, t_{k^*+\Delta k}],$$

т. е. $\varepsilon(t) = O(h^{2\Delta k}) = O(h^{q+1})$, где $h = \max_{k^* \leq n \leq k^*+\Delta k} h_n$.

5.1.2. Анализ сходимости разностной аппроксимации. Задаче Коши для ДУЗА (5.1.1) поставлена в соответствие разностная аппроксимация

$$y_{n+1} = y_n + h_n \psi_p(t_n, y_n, f(t, y, z_n(t))), \quad n = 0, 1, 2, \dots, N, \quad (5.1.3)$$

$$t_{n+1} = t_n + h_n,$$

$$z_n(t) = \begin{cases} \varphi(t - \tau), & t \in [t_0, t_0 + \tau], \\ \pi_{q,n}(t - \tau) \triangleq \pi_q(\tilde{t}), & t > t_0 + \tau, \quad t \in [t_n, t_{n+1}], \quad \tilde{t} = t - \tau, \end{cases}$$

которую назовем одношаговым методом (ψ_p, π_q) , где ψ_p — условное обозначение метода (5.1.2). Для удобства введем обозначение

$\psi(t_n, y_n, z_n) \triangleq \psi_p(t_n, y_n, f(t, y, z_n))$. Будем рассматривать случай переменного шага интегрирования h_n . Для этого предположим, что существует функция $\theta(t)$ такая, что $0 < \Delta \leq \theta(t) \leq 1$, $t \geq t_0$, $h_n = h\theta(t_n)$, где $h = \max_{0 \leq n \leq N} h_n$, $\Delta = \text{const} > 0$. Для разностной схемы (5.1.3) и случая переменного шага интегрирования справедливо следующее утверждение о сходимости решения y_n разностной задачи к решению $y(t_n)$ дифференциальной при $h \rightarrow 0$.

Утверждение 1. Пусть $p \geq 1$ — порядок одношагового метода Рунге — Кутты — Фельберга ψ_p , а q — порядок интерполяционного полинома Эрмита π_q . Пусть выполнены сделанные при формулировке задачи Коши (5.1) предположения относительно гладкости $f(t, y, z)$ и $\varphi(s)$ и липшицевости $f(t, y, z)$ по y и z . Тогда одношаговый метод (ψ_p, π_q) (5.1.3) сходится и справедлива следующая оценка скорости сходимости: $\|y(t_n) - y_n\| \leq Wh^x$, $0 \leq n \leq N$, где $W > 0$; $x = \min(p, q + 1)$; $\|\cdot\|$ — любая норма в \mathbf{R}^N .

Следствие. Разностная схема (5.1.3), использующая одношаговый метод Рунге — Кутты — Фельберга 5-го порядка и интерполяционные полиномы Эрмита 5-го порядка, имеет 5-й порядок аппроксимации.

5.1.3. Реализация алгоритма RKF45-DDE. Методы Рунге — Кутты — Фельберга (ψ_p), предназначенные для обыкновенных дифференциальных уравнений, построены таким образом, что на каждом шаге интегрирования может быть получена оценка локальной ошибки метода $\|y(t_n) - y_n\|$. Адаптация метода ψ_p , а более точно — алгоритма RKF45 [148], для численного решения дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, связанная с введением интерполяции, должна сохранять его существенные характеристики: возможность оценки локальной ошибки и схему выбора величины шага. Необходимым условием для этого является существование асимптотического разложения ошибки метода (ψ_p, π_q) по степеням h .

Справедливо следующее

Утверждение 2. Пусть точное решение $y(t)$ задачи Коши для дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом и функция $f(t, y(t), y(t - \tau))$ достаточно гладкие. Тогда если локальная погрешность аппроксимации метода ψ_p имеет порядок $p + 1$, а погрешность интерполяции π_q имеет порядок $q + 1$ и $q + 1 \geq p + 1 \geq 2$, то

$$\|y(t_n) - y_n\| = h^p \|\delta(t_n)\| + O(h^{p+1}), \quad (5.1.4)$$

где $\delta(t)$ удовлетворяет линейному неоднородному уравнению в \mathbf{R}^N :

$$\frac{d\delta(t)}{dt} = (f_y(t, y, y_\tau) + f_{y_\tau}(t, y, y_\tau)D_\tau)\delta(t) + d(t), \quad t \geq t_0,$$

$$\delta(s) = 0, \quad t_0 - \tau \leq s \leq t_0.$$

Здесь $\delta(t)$ — главная функция ошибки метода ψ_p , а f_y, f_{y_τ} — производные Фреше $f(t, y, y_\tau)$ вдоль решения $y(t)$, D_τ — оператор сдвига на τ .

Вследствие наличия разрывов производных решения $y(t)$ ЗК ДУЗА в моменты $\theta_i = t_0 + i\tau$, $i \in N^+$, условия утверждения 2 в общем случае при $t \geq t_0$ не выполняются.

Указанные требования к гладкости $y(t), y(t - \tau)$ на каждом шаге интегрирования $t_{j+1} = t_j + h_j$ приводят к необходимости организовать вычислительный процесс таким образом, чтобы

$$\theta_i \notin (t_j, t_{j+1}), \quad \theta_i \notin (t_{k^*}, t_{k^*+\Delta k}),$$

где $[t_{k^*}, t_{k^*+\Delta k}] \ni (t_j + \alpha_m h_j - \tau)$, $\{\alpha_m\}_{m=0, r}$ — коэффициенты из (5.1.2), а $t_{k^*}, t_{k^*+1}, \dots, t_{k^*+\Delta k}$ — узлы для построения интерполяционного полинома. Таким образом, точки разрывов производных решения $\{\theta_i\}_{i=1}^M$ $M \in N^+$ должны принадлежать множеству узлов сетки, не должны быть внутренними точками отрезка, на котором определяется интерполяционный полином. Отметим, что использование одношаговых методов Рунге — Кутты — Фельберга порядка p для решения ОДУ на $[t_i, t_{i+1}]$ требует непрерывности только первых $(p + 1)$ производной $y(t)$ на $[t_i, t_{i+1}]$. Следовательно, контроль за совпадением $\{\theta_i\}_{i=1}^M$ с множеством узлов сетки $\{t_j\}_{j=0}^N$ необходимо осуществлять лишь на отрезке $[t_0, t_0 + (p + 1)\tau]$, с учетом того факта, что решение $y(t)$ ДУЗА сглаживается и при $t > t_0 + (p + 1)\tau$ все производные $y^{(i)}(t)$, $i = 1, 2, \dots, p$, являются непрерывными.

В заключение рассмотрим основные характеристики построенного алгоритма RKF45-DDE численного решения задачи Коши для дифференциальных уравнений с различными постоянными запаздываниями.

Метод интегрирования. В качестве интегратора для задачи Коши (5.1) была выбрана подпрограмма RKF45 [148], предназначенная для решения с требуемой точностью обыкновенных дифференциальных уравнений на основе методов Рунге — Кутты — Фельберга 4-го и 5-го порядка.

Метод интерполяции. Для аппроксимации запаздывающих переменных $y(t - \tau_m)$, $m = 1, 2, \dots, k$, по вычисленным значениям $\{y_i\}_{i=0}^n$, $\{\dot{y}_i\}_{i=0}^n$, $\{t_i\}_{i=0}^n$, $0 \leq n \leq N$, использовались интерполяционные полиномы Эрмита 5-го порядка. Если t_j — текущий момент интегрирования, а $t_\tau = (t_j + h_j - \tau) \in [t_{i-1}, t_{i+1}]$ и, кроме того, $t_\tau \in [t_i, t_{i+2}]$, то из этих двух наборов узлов для интерполяции выбирался тот, в котором t_τ ближе к центральному узлу.

Точки разрывов первых производных решения. Поскольку используются методы Рунге — Кутты — Фельберга 4-го и 5-го порядка, алгоритмически следует учитывать существование точек разрывов только для первых семи производных решения, т. е. точки $\{t_0 + i\tau\}_{i=1}^7$ должны принадлежать множеству узлов сетки интегрирования. В случае k различных постоянных запаздываний соответственно необходимо, чтобы точки $\{t_0 + i\tau_1\}_{i=1}^7, \dots, \{t_0 + i\tau_k\}_{i=1}^7$ принадлежали множеству узлов сетки. Подходя в процессе интегрирования к точке $\theta_1 = t_0 + \tau$ слева, так что $t_{n+1} = t_n + h_n = \tau$, необходимо при вычислении $f(t, y(t), y(t - \tau))$ использовать соответственно значение левостороннего предела $f(\tau, y(\tau)), y(0^-)$, что связано с особенностями численного интегрирования кусочно-непрерывных функций.

Схема выбора шага интегрирования. Алгоритм выбора величины шага интегрирования оставлен без изменений.

Для построения интерполяционного полинома Эрмита 5-го порядка необходимо, чтобы внутри каждого интервала $[t_0 + n, t_0 + (n + 1)\tau)$, $n \in N^+$, имелось хотя бы три узла сетки — по этой причине максимальный шаг интегрирования

$$h_{\max} = \frac{\min_{1 \leq i \leq k} (\tau_i)}{3}.$$

Результаты тестовых расчетов показывают, что построенный алгоритм RKF45-DDE позволяет эффективно решать нежесткие системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом при невысоких требованиях к точности (величина относительной ошибки $\leq 10^{-6}$) [27].

5.2. Численный алгоритм решения задачи Коши для систем дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе линейных многошаговых методов

В данном параграфе будут рассмотрены вопросы, возникающие при адаптации алгоритма DIFSUB (Гир (Gear) [217]) решения задачи Коши для жестких систем обыкновенных дифференциальных уравнений на случай дифференциальных уравнений с запаздыванием.

Разностная аппроксимация дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе линейных многошаговых методов. Построим численный метод решения задачи (5.1) на основе k -шагового линейного метода p -го порядка на участках достаточной гладкости решения $y(t)$, т. е. на отрезках $[t_0 + j\tau, t_0 + (j+1)\tau]$, $j = 0, 1, 2, \dots, p+1$, при $t \geq t_0 + (p+2)\tau$. Очевидно, что в первом случае при $t \in [t_0, t_0 + (p+2)\tau]$ максимальная величина шага интегрирования h должна быть не больше, чем τ , тогда как при $t \geq t_0 + (p+2)\tau$ величина h может быть любой.

Используя линейную k -шаговую формулу (Гир (Gear) [217], Лэмберт (Lambert) [253]), мы получим разностное уравнение для y_{n+1} (далее для простоты изложения будем рассматривать случай $y \in \mathbf{R}^N$, $N = 1$):

$$\sum_{i=0}^k \alpha_{n,i} y_{n+1-i} = \sum_{i=0}^k \beta_{n,i} h_{n+1-i} f(t_{n+1-i}, y_{n+1-i}, y(t_{n+1-i} - \tau)). \quad (5.2.1)$$

При этом для $t_{n+1-k} > t_0 + \tau$ требуется аппроксимировать значения $z(t_{n+1-i}) \equiv y(t_{n+1-i} - \tau)$ по вычисленным ранее $\{y_i, f_i\}_{i=0}^n$ в точках t , $t = t_{n+1-i} - \tau$, $0 \leq i \leq k$, вообще говоря, не совпадающих с множеством узлов сетки $\{t_i\}_{i=0}^n$. Для аппроксимации запаздывающих переменных можно воспользоваться интерполяционными полиномами Лагранжа или Эрмита, при этом порядок интерполяционного полинома должен быть согласован с порядком аппроксимации разностной формулы для обыкновенных дифференциальных уравнений. Отметим, что в случае когда $h_{n+1} \geq \tau$, интерполяционная формула может использовать также $\{y_{n+1}, f_{n+1}\}$, т. е. быть неявной.

Рассмотрим интерполяционный полином $\pi_q(Y_{\sigma_1, \sigma_{\nu_1}}, Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{\nu_2}})(t)$ q -го порядка аппроксимации, использующий векторы $Y_{\sigma_1, \sigma_{\nu_1}}$ и $Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{\nu_2}}$ сле-

дующего вида:

$$Y_{\sigma_1, \sigma_{\nu_1}} = [y_{\sigma_1}, y_{\sigma_2}, \dots, y_{\sigma_{\nu_1}}]^T, \quad Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{\nu_1}} = [y'_{\tilde{\sigma}_1}, y'_{\tilde{\sigma}_2}, \dots, y'_{\tilde{\sigma}_{\nu_2}}]^T, \\ \nu_1 + \nu_2 = q + 1, \quad t \in [t_{\min(\sigma_1, \tilde{\sigma}_1)}, t_{\max(\sigma_{\nu_1}, \tilde{\sigma}_{\nu_2})}], \quad y' \equiv \frac{dy}{dt}. \quad (5.2.2)$$

Объединяя (5.2.1) и (5.2.2), получим, что разностная аппроксимация задачи Коши для системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе линейной k -шаговой формулы имеет вид

$$\sum_{i=0}^k \alpha_{n,i} y_{n+1-i} = \sum_{i=0}^k \beta_{n,i} h_{n+1-i} f(t_{n+1-i}, y_{n+1-i}, z_{n+1-i}), \\ z_{n+1-i} = \begin{cases} \pi_{q,n+1}(Y_{\sigma_1^{(i)}, \sigma_{\nu_1}^{(i)}}, Y'_{\tilde{\sigma}_1^{(i)}, \tilde{\sigma}_{\nu_2}^{(i)}})(t_{n+1-i} - \tau), & t_{n+1-i} > t_0 + \tau, \\ \varphi(t_{n+1-i} - \tau), & t_{n+1-i} \leq t_0 + \tau. \end{cases} \quad (5.2.3)$$

Отметим, что $\sigma_{\nu_1}^{(i)}$ и $\tilde{\sigma}_{\nu_2}^{(i)}$ в (5.2.3) удовлетворяют неравенству

$$\sigma_{\nu_1}^{(i)}, \tilde{\sigma}_{\nu_2}^{(i)} \leq n + 1, \quad 0 \leq i \leq k.$$

Разностные уравнения, аппроксимирующие задачу Коши ДУЗА (5.1) на основе методов предиктор-корректор $P(EC)^M$, использующих формулы Адамса — Башфорта — Мулттона (ABM) и «дифференцирования назад» (BDF), и интерполяционных полиномов $\pi_q(Y_{\sigma_1, \sigma_{\nu_1}}, Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{\nu_2}})(t)$, можно представить в векторном виде (\bar{y}_n — вектор решения разностных уравнений, A_n — матрица и l_n — вектор, определяемый линейными k -шаговыми формулами) [217, 253]:

1. Метод ABM- $P(EC)^M$:

$$\bar{y}_{n+1}^{(0)} = A_n \bar{y}_n, \\ \bar{y}_{n+1}^{(m+1)} = y_{n+1}^{(m)} + \bar{l}_n F_n(\bar{y}_{n+1}^{(m)}, z_{n+1}), \quad (5.2.4)$$

$$\bar{y}_n \in \mathbf{R}^{k+1}, \quad \bar{y}_n^{(m)} \in \mathbf{R}^{k+1}, \quad m = 0, 1, \dots, M-1.$$

2. Метод BDF- $P(EC)^M$:

$$\bar{y}_{n+1}^{(0)} = A_n \bar{y}_n,$$

$$\bar{y}_{n+1}^{(m+1)} = \bar{y}_{n+1}^{(m)} + \bar{l}_n \left[-\frac{\partial F_n(\bar{y}_{n+1}^{(m)}, z_{n+1})}{\partial \bar{y}} \bar{l}_n \right]^{-1} F_n(\bar{y}_{n+1}^{(m)}, z_{n+1}), \quad (5.2.5)$$

$$\bar{y}_n \in \mathbf{R}^{k+1}, \quad \bar{y}_n^{(m)} \in \mathbf{R}^{k+1}, \quad m = 0, 1, \dots, M-1.$$

Отметим, что функция $F_n(\cdot, \cdot)$ в (5.2.4), (5.2.5) зависит от запаздывающей переменной, обозначенной нами как $z_{n+1} \equiv y(t_{n+1} - \tau)$. При этом

$$F_n(\bar{y}_{n+1}^{(m)}, z_{n+1}) \equiv h_{n+1} \{f(t_{n+1}, y_{n+1}^{(m)}, z_{n+1}) - y_{n+1}'^{(m)}\}, \quad (5.2.6)$$

$$y_{n+1}'^{(m)} = f(t_{n+1}, y_{n+1}^{(m-1)}, z_{n+1}), \quad m = 1, 2, \dots, M-1,$$

$$z_{n+1} = \begin{cases} \pi_{q,n+1}(Y_{\sigma_1, \sigma_{\nu_1}}, Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{\nu_2}})(t_{n+1} - \tau), & t_{n+1} > t_0 + \tau, \\ \varphi(t_{n+1} - \tau), & t_{n+1} \leq t_0 + \tau, \end{cases}$$

$$\sigma_{\nu_1}, \tilde{\sigma}_{\nu_2} \leq n+1, \quad 0 \leq n \leq N-1.$$

Заметим, что если для построения интерполяционного полинома $\pi_{q,n+1}(\cdot, \cdot)(t)$ используются неизвестные значения $\{y_{n+1}, y_{n+1}'\}$ в узле сетки t_{n+1} (например, при $\tau < h_{n+1}$), то $z_{n+1} = z_{n+1}(y_{n+1}^{(m)})$, следовательно, z_{n+1} изменяется в ходе итерационного процесса коррекции, при этом изменяется и вид зависимости $\frac{\partial F_n(\bar{y}_{n+1}^{(n)}, z_{n+1}(y_{n+1}^{(m)}))}{\partial \bar{y}}$.

Переход к представлению вектора решения $\bar{y}_n \in \mathbf{R}^{k+1}$ разностной задачи в форме Нордсика не влияет на вид уравнений (5.2.5), (5.2.6), однако обеспечивает удобный способ аппроксимации запаздывающих переменных. Действительно, вектор \bar{y}_n [215, 253],

$$\bar{y}_n = \left[y_n, h_n y_n', \dots, \frac{h_n^p y_n^{(p)}}{p!} \right]^T \in \mathbf{R}^{p+1} \quad (5.2.7)$$

определяет в окрестности точки t_n полином p -й степени, принимающий в узлах сетки $\{t_{n-i}\}_{i=0}^k$ значения $\{y_{n-i}\}_{i=0}^k$ и/или $\{y_{n-i}'\}_{i=0}^k$. Этот полином совпадает локально, т. е. на $[t_{n-k}, t_n]$ с полиномом, аппроксимирующим решение дифференциальной задачи на основе k -шаговой разностной формулы p -го порядка. Следовательно, применение его для аппроксимации запаздывающих переменных на $[t_{n-k}, t_n]$ обеспечивает способ интерполяции, согласованный с используемой линейной k -шаговой формулой.

Пусть, например, $(t - \tau) \in [t_{n-1}, t_n]$. Тогда полином

$$\pi_{p,n}(Y_{\sigma_1, \sigma_{\nu_1}}, Y'_{\tilde{\sigma}_1, \tilde{\sigma}_{\nu_2}})(t - \tau) \equiv \pi_{p,n}(\bar{y}_n)(t - \tau) = C\left(\frac{t - \tau - t_n}{h_n}\right)\bar{y}_n, \quad (5.2.8)$$

где $C(\alpha) = \text{diag}[1, \alpha, \dots, \alpha^p]$, а $\bar{y}_n = \bar{y}(t_n)$, аппроксимирует $y(t - \tau)$ с точностью $O(h^{p+1})$, $h = (t - \tau - t_n) = (h_n - \mu)$, $0 \leq \mu \leq h_n$. Заметим, что хотя полином

$$\pi_{p,n}(\bar{y}_{n-1})(t - \tau) = C\left(\frac{t - \tau - t_{n-1}}{h_{n-1}}\right)\bar{y}_{n-1}$$

имеет тот же порядок аппроксимации p , что и (5.2.8), однако теоретически его использование приводит к большей ошибке, поскольку аппроксимация носит характер экстраполяции.

Уравнения (5.2.5), (5.2.6) можно представить как рекуррентное соотношение следующего вида с учетом того, что \bar{y}_n — вектор Нордсика [215, 218, 314]:

$$\bar{y}_{n+1} = SC_{n+1}\bar{y}_n + h_{n+1}\bar{\psi}(t_n, C_{n+1}\bar{y}_n, z_{n+1}, h_{n+1}),$$

$$C_{n+1} \equiv C\left(\frac{h_{n+1}}{h_n}\right),$$

$$t_{n+1} = t_n + h_{n+1}, \quad h_{n+1} = \theta(t_{n+1}, h)h,$$

$$0 < \Delta \leq \theta < 1, \quad \forall h > 0, \quad t_0 \leq t \leq t_0 + T; \quad (5.2.9)$$

$$z_{n+1} = \begin{cases} \pi_{q,n+1}(Y_{\sigma_1, \sigma_\nu})(t_{n+1} - \tau), & t_{n+1} > t_0 + \tau, \quad \sigma_\nu \leq n + 1, \\ \varphi(t_{n+1} - \tau), & t_{n+1} \leq t_0 + \tau, \end{cases}$$

$$Y_{\sigma_1, \sigma_\nu} = [\bar{y}_{\sigma_1}^T, \bar{y}_{\sigma_2}^T, \dots, \bar{y}_{\sigma_\nu}^T]^T, \quad t_{n+1} - \tau \in [t_{\sigma_1}, t_{\sigma_\nu}].$$

Матрица перехода (оператор шага) S и связь функции приращения ψ с f те же, что и в случае обыкновенных дифференциальных уравнений, при этом ψ уже зависит от запаздывающей переменной: $\psi(t, \bar{y}, y(t - \tau), h)$. В (5.2.9) $\theta(t, h)$ — некоторая функция, описывающая изменение величины шага интегрирования или неравномерность сетки.

Задаче Коши (5.2.1) поставлена в соответствие система разностных уравнений (5.2.9), которую назовем линейным k -шаговым методом для дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, использующим представление вектора решения разностных уравнений в

форме Нордсика, и обозначим как (ψ_p^S, π_q) , где ψ_p^S — условное обозначение линейного k -шагового метода p -го порядка для обыкновенных дифференциальных уравнений, а π_q — интерполяционный полином q -го порядка, аппроксимирующий запаздывающие переменные.

Для рассматриваемых методов ψ_p^S выполнено условие: $p = k$ (в случае методов ABM и BDF).

Для анализа устойчивости, аппроксимации и сходимости метода (ψ_p^S, π_q) более удобной представляется запись (5.2.9) в виде двухслойной разностной схемы:

$$\bar{y}_{n+1} = SC_{n+1}\bar{y}_n + h_{n+1}\bar{l}\psi(t_n, C_{n+1}\bar{y}_n, \pi_{q,n+1}(Y_{\sigma_1, \sigma_\nu}), h_{n+1}). \quad (5.2.10)$$

5.2.2. Анализ сходимости разностной аппроксимации. Исследование вопроса сходимости метода (ψ_p^S, π_q)

$$\bar{y}_{n+1} = SC_{n+1}\bar{y}_n + h_{n+1}\bar{l}\psi(t_n, C_{n+1}\bar{y}_n, \pi_{q,n+1}(Y_{\sigma_1, \sigma_\nu}), h_{n+1}), \quad (5.2.11)$$

где $\bar{l} \in \mathbf{R}^{p+1}$ — тот же вектор коэффициентов, что и в (5.2.4), (5.2.5), построенного на основе сходящегося метода (Гир (Gear) и др. [219, 220]) для обыкновенных дифференциальных уравнений и метода интерполяции, определяемого полиномом $\pi_q(Y_{\sigma_1, \sigma_\nu})(\mu)$, $\sigma_\nu \leq n+1$, $\mu \in [t_{\sigma_1}, t_{\sigma_\nu}]$, связано с анализом поведения глобальной ошибки $\bar{\varepsilon}_n = \bar{y}_n - \bar{y}(t_n)$ при $h \rightarrow 0$. $\bar{y}(t_n)$ — вектор-функция, соответствующая вектор-функции решения \bar{y}_n разностных уравнений (5.2.11), но построенная на основе точного решения задачи Коши (5.1). Сформулируем несколько предположений.

1. Пусть метод ψ_p^S , характеризующийся функцией изменения шага $\theta(t, h)$, имеет порядок аппроксимации $p \geq 1$ и сходится с порядком p , т. е.

$$\begin{aligned} \bar{d}_n &= SC_{n+1}\bar{y}(t_n) + h_{n+1}\bar{l}\psi(t_n, C_{n+1}\bar{y}(t_n), h_{n+1}) - \bar{y}(t_{n+1}) = \\ &= O(h_{n+1}^{p+1}) = O(h^{p+1}), \quad \|\bar{y}(t_n) - \bar{y}_n\|_{\mathbf{R}^{p+1}} = O(h^p), \quad 0 \leq n \leq N. \end{aligned}$$

В силу предположения, сделанного относительно липшиц-непрерывности функции $f(t, y, z)$ по y и z , имеем, что при достаточно малых h функции приращения $\psi(t, \bar{y}, z, h)$ рассматриваемого вида, соответствующие схемам реализации линейных многошаговых методов в алгоритме DIFSUB, также удовлетворяют условию Липшица по \bar{y} и z с константами L_y, L_z , т. е.

$$|\psi(t, \bar{y}, z, h_n) - \psi(t, \bar{y}^*, z^*, h_n)| \leq L_y \|\bar{y} - \bar{y}^*\|_{\mathbf{R}^{p+1}} + L_z |z - z^*|$$

для $\forall \bar{y}, \bar{y}^* \in \mathbf{R}^{p+1}$, $\forall z, z^* \in \mathbf{R}$, $\forall t \in [t_0, t_0 + T]$, $\forall h_n \in (0, h]$, $0 \leq n \leq N$.

2. Пусть метод интерполяции, определяемый полиномом $\pi_{q,n}(Y_{\sigma_1, \sigma_\nu})(\mu)$, имеет порядок $q \geq 0$ и удовлетворяет условию Липшица на $[t_0, t_0 + T]$ для функции изменения шага $\theta(t, h)$

$$\begin{aligned} & \left| \pi_{q,n}(Y_{\sigma_1, \sigma_\nu})(t) - \pi_{q,n}(\bar{X}_{\sigma_1, \sigma_\nu})(t) \right| \leq \\ & \leq L \max_{\pi_0 \leq \sigma_1 \leq j \leq \sigma_\nu \leq n} \|\bar{y}_j - \bar{x}_j\|_{\mathbf{R}^{p+1}}, \end{aligned} \quad (5.2.12)$$

где $t \in [t_{\sigma_1}, t_{\sigma_\nu}]$, $0 \leq n \leq N$. При этом ошибка интерполяции e_{int} функции $y(t)$ с помощью полинома $\pi_q(\Delta_{-\nu}^{\sigma_\nu})$ такова, что

$$\begin{aligned} e_{\text{int}} &= \max_{0 \leq \sigma_1 \leq \sigma_\nu \leq N} \left(\max_{t \in [t_0, t_0 + T]} \left| \pi_q(\Delta_{-\nu}^{\sigma_\nu} \bar{y})(t) - y(t) \right| \right) = O(h^{q+1}), \\ & t \in [t_{\sigma_1}, t_{\sigma_\nu}], \end{aligned}$$

где $\Delta_{-\nu}^{\sigma_\nu} \bar{y}(t)$ соответствует Y_{σ_1, σ_ν} , но на точном решении $y(t)$ ДУЗА, а $\Delta_{-\nu}^{\sigma_\nu}$ — оператор дискретизации

$$\Delta_{-\nu}^{\sigma_\nu} \bar{y}(t) \equiv [\bar{y}^T(t_{\sigma_1}), \dots, \bar{y}^T(t_{\sigma_\nu})]^T.$$

Тогда справедливы следующие утверждения [28].

Утверждение 1. Если выполнены предположения 1–2, то метод (ψ_p^S, π_q) сходится, т. е. $\|\bar{\varepsilon}_n\| \rightarrow 0$ при $h \rightarrow 0$, $\forall t_n \in [t_0, t_0 + T]$.

Утверждение 2. Если $p \geq 1$ — порядок аппроксимации метода ψ_p^S , а $q \geq 0$ — порядок интерполяционного полинома, аппроксимирующего запаздывающие переменные, то при $h \rightarrow 0$

$$\|\bar{\varepsilon}_n\| = O(h^{\min(p, q+1)}) \quad \forall t_n \in [t_0, t_0 + T].$$

Таким образом, для сохранения порядка сходимости метода (ψ_p^S, π_q) , равному p , достаточно, чтобы $q = p - 1$.

Асимптотическое разложение глобальной ошибки метода (ψ_p^S, π_q) по степеням величины шага интегрирования. В основу алгоритма DIFSUB, как отмечалось ранее, положены методы АБМ и BDF переменного шага и переменного порядка, что позволяет получать решение требуемой точности (имеется в виду оценка погрешности), используя максимально возможный шаг интегрирования. Адаптация алгоритма DIFSUB для дифференциальных уравнений с запаздыванием, связанная с введением интерполяции запаздывающих

переменных, вообще говоря, может приводить к необходимости модифицировать процедуру контроля ошибки и выбора величины шага, поскольку глобальная ошибка $\varepsilon_n = y(t_n) - y_n$, $0 \leq n \leq N$, определяется не только погрешностью, вносимой линейным k -шаговым методом для обыкновенных дифференциальных уравнений, но и погрешностью, вносимой за счет интерполяции запаздывающих переменных. Определим достаточные условия на порядок интерполяционного полинома, аппроксимирующего переменные, при котором первый член в разложении глобальной ошибки метода (ψ_p^S, π_q) по степеням h асимптотически определяется главной функцией ошибки k -шагового метода для обыкновенных дифференциальных уравнений. В этом случае процедура контроля ошибки решения и величины шага интегрирования (это является наиболее уязвимым местом при модификации алгоритма) может не меняться, и этот вывод асимптотически, т. е. при $h \rightarrow 0$, корректен.

Из теории численных методов известно, что для глобальной ошибки решения обыкновенного дифференциального уравнения, полученного с помощью линейных многошаговых методов, существует асимптотическое разложение в ряд по степеням величины шага интегрирования h [142, 215, 253]. Рассмотрим разностные методы, в основу которых положены сильно устойчивые линейные k -шаговые формулы, реализованные по схеме $P(EC)^M$ или $P(EC)^M E$, причем порядок формулы предиктора $p^* \geq p$ — порядку формулы корректора. В работах Штеттера [166], Крузе (Crouzeix) [197] показано, что в случае, когда погрешность задания начальных условий порядка $(p+1)$, т. е. $O(h^{p+1})$, то глобальная ошибка метода, использующего схему выбора шага $\theta(t, h) \in C^2[t_0, t_0 + T]$, имеет вид

$$\varepsilon_n = y(t_n) - y_n = h^p e(t_n) + O(h^{p+1}), \quad 0 \leq n \leq N, \quad (5.2.13)$$

где функция $e(t)$ является решением дифференциальной задачи

$$\frac{de(t)}{dt} = \frac{\partial f(t, y(t))}{\partial y} e(t) + C_{p+1}[\theta(t, h)]^p y^{(p+1)}(t), \quad (5.2.14)$$

$$e(t_0) = 0.$$

При этом величина d_n погрешности аппроксимации в точке t_n имеет вид

$$\begin{aligned} d_n &= h^{p+1}[\theta(t, h)]^{p+1} C_{p+1} y^{p+1}(t_n) + O(h^{p+2}) \equiv \\ &\equiv h^{p+1} \Phi_{p+1}(t_n) + O(h^{p+2}). \end{aligned} \quad (5.2.15)$$

Обычный путь контроля глобальной ошибки ε_n в алгоритмах состоит в оценивании ведущего члена асимптотического разложения (5.2.15) для d_n , который и используется для выбора величины шага и порядка. Основанием для этого является связь между d_n и ε_n , устанавливаемая соотношениями (5.2.13)–(5.2.15).

Переход к многозначным методам, использующим, например, эквивалентное представление решения \bar{y}_n в форме Нордсика, может приводить к изменению характера связи между $\bar{\varepsilon}_n$ и \bar{d}_n : порядок сходимости может быть на единицу больше порядка аппроксимации. Это явление связано как спектральными свойствами матрицы перехода S , так и расположением векторов $\bar{\Phi}_p(t)$ и $\bar{\Phi}_{p+1}(t)$ в \mathbf{R}^{k+1} , где $\bar{\Phi}_p$ и $\bar{\Phi}_{p+1}$ являются соответственно первым (ведущим) и вторым членами асимптотического разложения \bar{d}_n по степеням h :

$$d_n = \bar{\Phi}_p(t_n)h^p + \bar{\Phi}_{p+1}(t_n)h^{p+1} + O(h^{p+2}),$$

и изучалось в работах (Альбрехт (Albrecht) [171], Скил (Skeel) и др. [314, 315, 316]). Для дальнейшего мы предположим, что метод ψ_p^S удовлетворяет сильному корневому условию, т. е. $\lambda = 1$ является простым собственным числом матрицы S , а все остальные собственные числа λ лежат внутри единичного круга, и рассмотрим случай, когда

$$\bar{d}_n = h^{p+1}\bar{\Phi}_{p+1}(t_n) + O(h^{p+2}) \quad (5.2.16)$$

(отметим, что эти предположения справедливы в случае методов, реализованных в DIFSUB).

Асимптотическое поведение глобальной ошибки $\bar{\varepsilon}_n$ ($h = \text{const}$) для методов, использующих представление Нордсика, исследовалось в работе [314]. В ней, в частности, показано, что если начальные условия заданы точно, существует непрерывная производная

$$\frac{\partial \bar{\Phi}(t, \bar{u}, h)}{\partial \bar{u}}, \quad t \in [t_0, t_0 + T], \quad \bar{u} \in \mathbf{R}^{k+1}, \quad h \in (0, \tilde{h}],$$

и \bar{d}_n имеет вид (5.2.16), то справедливо разложение

$$\bar{y}_n - \bar{y}(t_n) \equiv \bar{\varepsilon}_n = h^p \bar{e}(t_n) + O(h^{p+1}), \quad 0 \leq n \leq N, \quad (5.2.17)$$

где $\bar{e}(t)$ является решением следующей задачи Коши:

$$\frac{d\bar{e}(t)}{dt} = \Lambda f_y(t, y(t))M^T \bar{e}(t) + E\bar{\Phi}_{p+1}(t),$$

$$\bar{e}(0) = 0.$$

Поясним смысл Λ, M^T и E . Используя спектральное разложение матриц, S можно представить как $S = E + T$, где E — сопутствующая матрица, соответствующая собственному значению $\lambda = 1$. При этом $E = \Lambda M^T$, $S\Lambda = \Lambda$, где Λ и M^T — правый и левый собственные векторы S , соответствующие $\lambda = 1$, а кроме того, $\bar{\psi}(t, \Lambda y, 0) = \Lambda f(t, y)$ [314–316].

Проанализируем величину глобальной ошибки метода (ψ_p^S, π_q) при $t = t_n : \bar{\varepsilon}_n = \bar{y}_n - \bar{y}(t_n)$, $0 \leq n \leq N$. Часть глобальной ошибки $\bar{\varepsilon}_n$, обусловленная только методом ψ_p^S , имеет величину $h^p \bar{e}(t)$, где $\bar{e}(t)$ является решением задачи Коши, аналогичной (5.2.18) с тем отличием, что f зависит как от $y(t)$, так и от $y(t - \tau)$. Чтобы получить уравнение для $\bar{e}(t)$, удобно рассматривать функцию $f(t, y(t), y(t - \tau))$ как суперпозицию оператора

$$F(y, y_\tau) \equiv f(t, y(t), y(t - \tau)) : C[t_0, t_0 + T] \times \\ \times C[t_0 - \tau, t_0 + T - \tau] \rightarrow C[t_0, t_0 + T]$$

и оператора сдвига

$$y_\tau \equiv D_\tau y(t) \equiv y(t - \tau) : C[t_0, t_0 + T] \rightarrow C[t_0 - \tau, t_0 + T - \tau].$$

С учетом этого производная от $f(t, y(t), y(t - \tau))$ по $y(t)$ в (5.2.18) является производной Фреше оператора $F(y, y_\tau)$ в точке y и имеет вид

$$f'(y, t_\tau) = \frac{\partial f(t, y, y_\tau)}{\partial y} + \frac{\partial f(t, y, y_\tau)}{\partial y_\tau} D_\tau.$$

Следовательно, поведение $\bar{e}(t)$ описывается задачей Коши для ДУЗА

$$\frac{d\bar{e}(t)}{dt} = \Lambda \left\{ \frac{\partial f}{\partial y} M^T \bar{e}(t) + \frac{\partial f}{\partial y_\tau} M^T \bar{e}(t - \tau) \right\} + E \bar{\Phi}_{p+1}(t),$$

$$\bar{e}(\theta) = 0, \quad \theta \in [t_0 - \tau, t_0].$$

Используя эти результаты можно доказать следующее утверждение [28].

Утверждение 3. Предположим, что:

1) метод ψ_p^S , удовлетворяющий сильному корневому условию, сходится с порядком $p \geq 1$;

2) метод интерполяции, определяемый полиномом $\pi_q(Y_{\sigma_1, \sigma_\nu})(t)$ порядка $q \geq 1$, удовлетворяет условию 2 п. 5.2.2, т. е.

$$e_{\text{int}} = O(h^{q+1}), \quad |\pi_{q,n}(Y_{\sigma_1, \sigma_\nu})(t) - \pi_{q,n}(X_{\sigma_1, \sigma_\nu})(t)| \leq \\ \leq L_\pi \max_{0 \leq \sigma_1 \leq j \leq \sigma_\nu \leq n} \|\bar{y}_j - \bar{x}_j\|_{\mathbf{R}^{p+1}},$$

$$t \in [t_{\sigma_1}, t_{\sigma_\nu}] \subset [t_0, t_0 + T], \quad 0 \leq n \leq N;$$

3) функция $f(t, y, z)$ удовлетворяет сформулированным в (5.1) требованиям 1–2 к гладкости и липшиц-непрерывности, причем $f(t, y, z)$ дважды непрерывно дифференцируема по y, z ;

4) рассматриваются методы ψ_p^S вида (5.2.4), (5.2.5), и, следовательно, функция $\bar{\psi}(t, y, z, h)$ обладает теми же свойствами гладкости и липшиц-непрерывности по $\bar{y} \in \mathbf{R}^{p+1}$, $z \in \mathbf{R}$, что и $f(t, y, z)$, равномерно по $t \in [t_0, t_0 + T]$, $h \in (0, \tilde{h})$. Тогда если $q \geq p \geq 1$, то глобальная ошибка метода ψ_p^S, π_q при $h \rightarrow 0$ имеет вид

$$\bar{y}_n - \bar{y}(t_n) = h^p \bar{e}(t_n) + \bar{w}_n,$$

$\bar{w}_n = \bar{O}(h^{\min(p+1, q+1)}) = \bar{O}(h^{p+1})$, $0 \leq n \leq N$, т. е. ведущий член асимптотического разложения глобальной ошибки метода (ψ_p^S, π_q) существует и определяется свойствами метода ψ_p^S , т. е. конкретными разностными формулами, лежащими в основе метода.

Таким образом, проведенное исследование условий сходимости метода (ψ_p^S, π_q) на различных неравномерных сетках, используемых в алгоритмах решения обыкновенных дифференциальных уравнений на основе методов ψ_p^S (ABM и BDF), позволило получить следующее достаточное условие (на порядок интерполяционного полинома) сходимости метода ψ_p^S, π_q с порядком $p : q \geq p - 1$. Анализ асимптотического разложения глобальной (полной) ошибки метода (ψ_p^S, π_q) по степеням величины шага интегрирования показал, что сохранение вида ведущего члена этого разложения независимым от используемого интерполяционного полинома требует более сильного условия на величину $q : q \geq p$.

5.2.3. Реализация алгоритма DIFSUB–DDE [29].

Метод интегрирования системы дифференциальных уравнений. Алгоритм DIFSUB–DDE содержит два подкласса линейных многошаговых методов: методы Адамса — Башфорта — Мултона (ABM) переменного шага и переменного порядка p ($p = 1, 2, \dots, 7$) и методы

Гира (BDF) переменного шага и переменного порядка p ($p = 1, 2, \dots, 6$), реализованные по схеме $P(EC)^M$, $M \leq 3$. Для решения неявного уравнения вида

$$y_{n+1} = h_{n+1}\beta_0 f(t_{n+1}, y_{n+1}) + \psi_n$$

в случае методов АБМ используются простые итерации, в случае BDF-методов используется итерационный процесс на основе метода Ньютона — Рафсона.

Аппроксимация запаздывающих переменных. Для аппроксимации запаздывающих переменных используются компоненты вектора Нордсика \bar{y}_n , определяющего в окрестности точки t_n полиномом p_n -й степени так, что

$$y(t - \tau) = C(\alpha)\bar{y}_n + O((\alpha h_n)^{p+1}) + C(\alpha)\bar{\varepsilon}_n, \quad y \in \mathbf{R},$$

где

$$\bar{y}_n = \left[y_n, h_n y'_n, \dots, \frac{h_n^{p_n} y_n^{(p_n)}}{p_n!} \right]^T, \quad C(\alpha) = \begin{bmatrix} 1 & & & 0 \\ & \alpha & & \\ & & \alpha^2 & \\ & & & \ddots \\ 0 & & & & \alpha^{p_n} \end{bmatrix},$$

$$(t - \tau) \in (t_{n-1}, t_n], \quad \alpha = \frac{(t - \tau - t_n)}{(t_n - t_{n-1})}, \quad |\alpha| < 1,$$

и величина $C(\alpha)\bar{\varepsilon}_n$ описывает влияние полной погрешности аппроксимации вектор-функции $\bar{y}(t_n)$ с помощью \bar{y}_n : $\varepsilon_n \equiv \bar{y}(t_n) - \bar{y}_n$.

Полином Нордсика $\pi_{p_n}(\bar{y}_n)(t - \tau) = C(\alpha)\bar{y}(t_n)$ имеет порядок p_n , равный порядку линейного многошагового метода $\psi_{p_n}^S$, с помощью которого был получен вектор \bar{y}_n в точке t_n , и, следовательно, его использование корректно.

Точки разрыва производных решения дифференциальной задачи. В общем случае отрезок $[t_0, T]$, на котором требуется численно получить решение задачи Коши $y(t)$ с помощью метода порядка p , можно разбить на два отрезка: отрезок $I_1 = [t_0, t_0 + (p+1)\tau]$ недостаточной гладкости решения и отрезок $I_2 = [t_0 + (p+1)\tau, T]$, на котором первые $(p+1)$ производные решения $y(t)$ являются непрерывными. Требования к гладкости решения $y(t)$ на каждом шаге $t_{n+1} = t_n + h_{n+1}$ приводят к необходимости организовать вычислительный процесс на

I_1 таким образом, чтобы множество точек разрывов $\{t_0 + l\tau\}_{l=0}^{p+1}$ производных решения принадлежало множеству узлов сетки $\{t_j\}_{j=0}^n$. В случае m различных запаздываний $\{\tau_i\}_{i=1}^m$ множеству узлов сетки должны принадлежать точки $\{\{t_0 + l\tau_i\}_{l=0}^{p+1}\}_{i=1}^m$.

Алгоритм DIFSUB–DDE использует методы переменного порядка, причем максимальный допустимый порядок p_{\max} методов задается пользователем. С учетом этого факта, в случае различных запаздываний, I_1 и I_2 имеют вид

$$I_1 = [t_0, t_0 + (p_{\max} + M_0) \max_{1 \leq i \leq m} \{\tau_i\}],$$

$$I_2 = [t_0 + (p_{\max} + M_0) \max_{1 \leq i \leq m} \{\tau_i\}, T],$$

где $M_0 = 2$. На первом отрезке интегрирования задачи Коши максимальная величина шага h_{\max} ограничена:

$$h_{\max} \leq \max_j \{\xi_j - \xi_{j-1}\}, \quad 1 \leq j \leq p_{\max} m,$$

где ξ_j и ξ_{j-1} — соседние точки разрывов производных $y^{(i)}(t)$, $i \leq p_{\max} + M_0$. На отрезке I_2 максимальная величина шага h_{\max} не ограничена. В соответствии с тем, что только первые $(j - 1)$ производные решения $y(t)$ непрерывны в точках $\theta_j^{(i)} = j\tau_i$, $j = 1, 2, \dots$, $i = 1, 2, \dots, m$, при достижении $t_n = \theta_j^{(i)}$ и на следующем шаге производится согласование порядка используемого метода с порядком гладкости решения.

Характеристики алгоритма. Алгоритм DIFSUB–DDE, так же как DIFSUB, использует два подкласса линейных многшаговых методов: методы Адамса — Башфорта — Мултона переменного шага и порядка p ($p = 1, 2, \dots, 7$) и методы Гира переменного шага и переменного порядка p ($p = 1, 2, \dots, 6$), реализованные по схеме $P(EC)^M$ ($M = 1, 2, 3$). Вычисление матрицы Якоби $\partial f / \partial y$, используемой для решения системы нелинейных уравнений, порождаемых BDF-методами, осуществляется с помощью конечно-разностной аппроксимации.

Для аппроксимации запаздывающих переменных $y(t - \tau)$ используются интерполяционные полиномы корректора, формируемые на основе вектора Нордсика. В процессе решения задачи Коши точки разрывов восьми производных решений $y(t)$ автоматически совмещаются с узлами сетки интегрирования.

Согласование в алгоритме DIFSUB–DDE порядка интерполяционного полинома, аппроксимирующего запаздывающие переменные с порядком аппроксимации используемого на данном шаге интегрирования линейного многшагового метода, позволяет оставить без изменений схему контроля точности решения, реализованную в DIFSUB, которая основана на согласовании требуемой величины погрешности EPS и оценки величины локальной ошибки, вносимой АБМ- или BDF-методом. В результате алгоритм DIFSUB–DDE позволяет получить численное решение задачи Коши с заданной относительной точностью, используя максимально возможный шаг интегрирования, причем его величина, при достаточной гладкости решения $y(t)$ дифференциальной задачи, не ограничена величинами запаздываний.

Анализ величины коэффициентов и характерных времен осуществления процессов, описываемых системой дифференциальных уравнений моделей, позволяет предположить, что эти системы являются жесткими в том смысле, что содержат процессы с существенно различными временами убывания. Эффективным средством решения задачи Коши для систем дифференциальных уравнений, описывающих процессы, характеризующиеся наличием быстро и медленно затухающих компонент, являются BDF-методы алгоритма DIFSUB–DDE, которые, будучи адаптированными для решения дифференциальных уравнений с запаздыванием, качественно сохраняют свойства неограниченности области абсолютной устойчивости для модельных уравнений, аналогичные свойствам A_0 -, A -, $A(\alpha)$ -устойчивости в случае обыкновенных дифференциальных уравнений [28, 309, 328].

В заключение данной главы отметим, что базовым методом многократного численного решения задачи Коши в ходе идентификации коэффициентов моделей был BDF-метод алгоритма DIFSUB–DDE переменного шага и порядка, позволяющий поддерживать относительную точность численного решения на заданном уровне EPS . Периодически для контроля надежности BDF-метода использовались также АБМ-методы алгоритма DIFSUB–DDE и методы RKF45–DDE. Следует отметить, что по количеству шагов интегрирования, требуемых для решения задачи Коши в интересующей области значений коэффициентов модели и для $EPS = 10^{-8}$, методы АБМ/DIFSUB–DDE и RKF45–DDE оказались на 1–2 порядка менее эффективными, чем BDF/DIFSUB–DDE.

Глава 6. МОДЕЛИРОВАНИЕ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

Данная глава посвящена математическому моделированию вирусного гепатита В. Вирусный гепатит В — широко распространенное инфекционное заболевание, сопровождающееся преимущественным поражением печени и нарушением обменных процессов (Блюгер [21, 22]). Возбудителем болезни являются вирусы гепатита В (HBV), которые могут передаваться при переливании крови, плазмы или сыворотки, полученной от доноров — носителей вируса. Вирус гепатита В заражает клетки печени — гепатоциты — и размножается в них. Важной особенностью вирусов HBV является то, что сам по себе этот вирус не разрушает зараженную им клетку, при этом вирус гепатита В характеризуется низким темпом размножения. Можно выделить четыре основных клинических варианта исходов после попадания вирусов гепатита В в человеческий организм: острая форма заболевания, завершающаяся полным выздоровлением и формированием иммунитета; субклиническая форма заболевания (отсутствуют клинические и биохимические признаки заболевания); хроническая форма заболевания, при которой вирус постоянно размножается в течение длительного времени (до десятков лет) с клиническими и биохимическими признаками заболевания и острая форма заболевания с массивным разрушением печени, приводящая к гибели организма (злокачественная). Наибольшую опасность представляют хронические и гипертоксические (злокачественные) формы вирусного гепатита (Блюгер [21, 22], Нисевич, Марчук, Зубикова, Погожев [111]).

Математическое моделирование острого течения вирусного гепатита В рассматривается нами как исходный пункт в моделировании механизмов развития хронических и гипертоксических форм вирусного гепатита В и их лечения.

Для решения задачи моделирования вирусного гепатита В использовалась математическая модель противовирусного иммунного ответа, построенная в главе 3. В этой связи проанализируем процессы, описываемые в модели, и процессы, задействованные в организме при развитии вирусного гепатита В.

При построении математической модели противовирусного иммунного ответа предполагалось, что определяющим фактором клинического течения вирусного заболевания является реакция иммунной системы на размножение вируса внутри клеток-мишеней. Эта реакция приводит к разрушению зараженных клеток эффекторными клетка-

ми иммунной системы и нейтрализации свободных вирусных частиц антителами. При описании реакции иммунной системы используются два основных механизма контроля пролиферации и дифференцировки клеток иммунной системы: принцип двойного распознавания (Цинкернагель (Zinkernagel) [331]) и принцип клональной селекции (Бернет (Burnet) [193]). В модели учитывается механизм неспецифической иммуносупрессии, обусловленной поражением клеток органа-мишени и, следовательно, общим снижением функциональных резервов организма. К настоящему времени на основе математических моделей исследованы вопросы, связанные со специфической регуляцией иммунной системы [187–189, 208, 225, 251], с распределением антител по аффинитету [176–178, 190–192], поражением и регенерацией органа-мишени [174], размножением вируса внутри клеток-мишеней [266].

Мы не рассматривали роль специфических механизмов иммуносупрессии, так как их вклад при острой вирусной инфекции остается неясным. В модели не рассматриваются распределение и динамическая перестройка популяции антител по аффинитету. Это упрощение основано на том, что при остром вирусном заболевании фаза массовой выработки и нейтрализации вируса и его антигенов кратковременна, и, следовательно, эти явления не имеет смысла учитывать в модели. При построении уравнений модели рассматривается наработка и нейтрализация только одного вирусного антигена — HBsAg. Это, по нашему мнению, удобное и естественное упрощение, так как при решении задачи моделирования заболевания из всего набора антигенов, связанных с данным вирусом, имеет смысл прежде всего рассматривать те антигены, которые наиболее иммуногенны и массовы по количеству и иммунный ответ на которые нейтрализует вирусы и обладает защитным эффектом. При этом в модели естественно учитывается ситуация, что *B*- и *T*-клеточный ответ индуцируется различными антигенными детерминантами. Описание в модели процесса размножения вируса в клетке и процессов разрушения и регенерации органа-мишени носит, скорее, принципиальный характер и при необходимости должно уточняться.

6.1. Идентификация параметров модели противовирусного иммунного ответа

6.1.1. Физический смысл переменных модели. Для построения математической модели вирусного гепатита B необходимо конкретизировать смысл переменных математической модели противовирусного иммунного ответа, учитывая локализацию при вирусном гепатите B описываемых в модели процессов в различных тканях и органах. Известно, что процессы развития иммунного ответа происходят в основном в системе лимфатических узлов, окружающих поражаемый вирусом орган-мишень; процессы взаимодействия вирусных частиц и антител — в лимфе, крови и органе-мишени; процессы заражения, размножения вирусов и разрушения зараженных клеток органа локализованы в органе-мишени. Таким образом, в модели рассматриваются процессы, происходящие в трех блоках организма: в лимфатических узлах, в органе-мишени (печень) и в крови. В случае вирусного гепатита B в качестве оценок объемов этих блоков можно взять соответственно величины: объем лимфоузлов, задействованных при вирусном гепатите B средней тяжести ~ 50 мл; объем крови — ~ 1000 мл; объем межклеточного пространства печени ~ 100 мл; объем всех клеток печени ~ 900 мл [125, 129].

Поясним физический смысл переменных модели вирусного гепатита B , которыми будем пользоваться:

$V_f(t)$ — количество полноценных вирусных частиц (HBV) и 22 нм частиц $HBsAg$ в 1 мл объема каждого из блоков. Единицы измерения концентрации: 1 частица/мл или 1 моль/мл; 1 моль/мл = $= 6,02 \times 10^{23}$ частиц/мл. Предполагается, что соотношение концентраций $HBV/HBsAg$ постоянно и составляет $10^{-2}-10^{-3}$;

$M_V(t)$ — количество стимулированных (антигенпрезентирующих и продуцирующих интерлейкин 1 (IL-1)) макрофагов в 1 мл блока лимфатических узлов (клетка/мл);

$H_E(t)$ — количество активированных (вырабатывающих интерлейкин 2 (IL-2)) T -лимфоцитов-помощников, обеспечивающих пролиферацию T -лимфоцитов-эффекторов в 1 мл блока лимфатических узлов (клетка/мл);

$H_B(t)$ — количество активированных T -лимфоцитов-помощников, обеспечивающих пролиферацию B -лимфоцитов в 1 мл блока лимфатических узлов (клетка/мл);

$E(t)$ — количество T -лимфоцитов-эффекторов в 1 мл блока лимфатических узлов (клетка/мл);

$B(t)$ — количество B -лимфоцитов в 1 мл блока лимфатических узлов (клетка/мл);

$P(t)$ — количество плазматических клеток в 1 мл блока лимфатических узлов (клетка/мл);

$F(t)$ — количество молекул антител IgG в 1 мл объема каждого из блоков (молекула/мл);

$C_V(t)$ — количество зараженных вирусами клеток в 1 мл печени объема 900 мл (клетка/мл);

$m(t)$ — количество пораженных (разрушенных) клеток в 1 мл печени объема 900 мл (клетка/мл).

Определив переменную m как число пораженных клеток органа, что проявляется в снижении функции печени, мы можем считать, что m линейно связана с уровнем активности ферментов и концентрацией билирубина в сыворотке крови. Поскольку биохимический индекс (φ_B) в случае легкой и среднетяжелой формы заболевания представляет собой близкую к линейной функцию от этих показателей (Зубикова [54], Марчук [87], Нисевич и др. [111]), мы можем предполагать, что имеет место линейная связь $m = \alpha\varphi_B$, где α — неизвестная постоянная.

Используя значения концентраций перечисленных переменных модели и имея оценки объемов блоков лимфатических узлов, печени, крови, можно легко получить оценки количества соответствующих характеристик вирусного заболевания во всем организме.

6.1.2. Обобщенная картина острого течения вирусного гепатита В средней тяжести. Используя результаты клинико-лабораторных наблюдений и опубликованные в литературе данные опытов на животных, клинических и экспериментальных данных по вирусному гепатиту B , можно построить обобщенную картину заболевания острой формой вирусного гепатита B средней тяжести¹⁰.

Под обобщенной картиной заболевания понимается количественное представление вирусологических, иммунологических и патологических процессов, происходящих в живом организме при острой среднетяжелой форме вирусного гепатита B . Обобщенная картина получается в результате объединения трех типов данных:

¹⁰ Данная работа выполнена в рамках совместных исследований ОВМ АН СССР и кафедры детских инфекционных заболеваний 2-го МОЛГМИ (заведующий кафедрой академик АМН СССР Н. И. Нисевич).

- 1) вирусологических данных для инкубационного периода и периода заболевания;
- 2) иммунологических данных, описывающих развертывание иммунного ответа в системе лимфоузлов, обслуживающих печень;
- 3) данных по печени, описывающих динамику количества зараженных и разрушенных гепатоцитов.

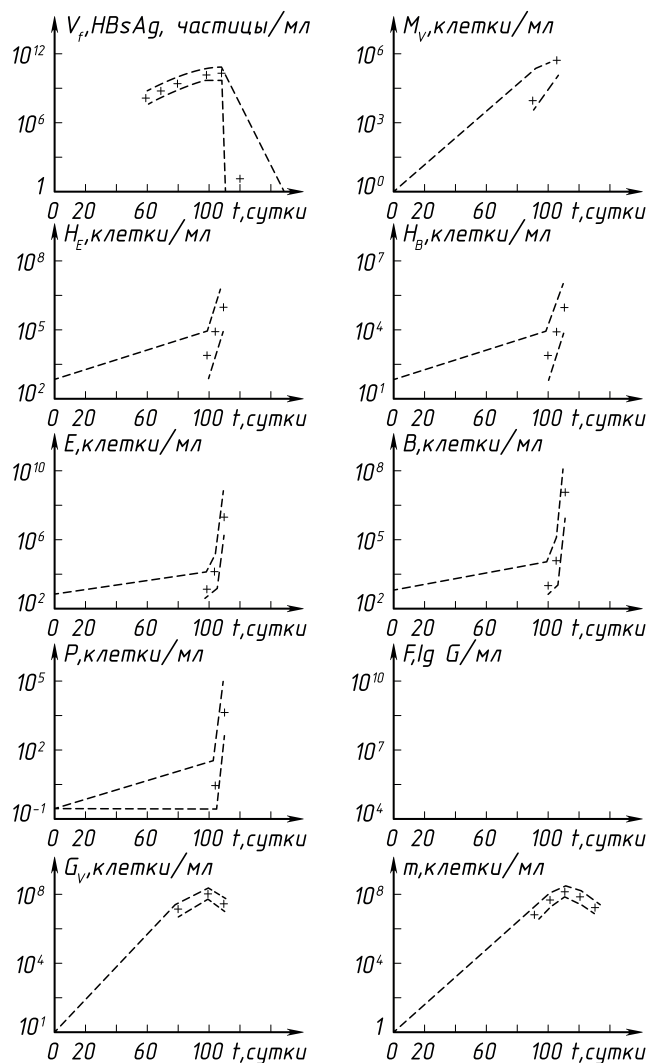


Рис. 39. Данные обобщенной картины острого течения вирусного гепатита В: + — оценки значений переменных модели; штриховая кривая — границы допустимых значений переменных модели

Используя ряд положений [100, 125, 130] относительно:

- а) анатомической локализации процессов иммунного ответа;
- б) подобия процессов иммунного ответа при гепатите B и искусственной антигенной стимуляции периферического лимфоузла;
- в) условий, определяющих начало процессов иммунного ответа;
- г) клинических признаков начала иммунного ответа;
- д) допустимости построения обобщенной картины заболевания путем объединения данных, полученных как в эксперименте, так и в клинических наблюдениях; для анализа и интерпретации разнообразных данных была построена обобщенная картина острого течения вирусного гепатита B средней тяжести [100, 130].

Данные по динамике показателей, соответствующих переменным математической модели противовирусного иммунного ответа, характеризующие на интервале 0–200 сут процессы при остром течении вирусного гепатита B , приведены на рисунке 39.

Из приведенного в [100, 130] анализа следует, что, с точки зрения степени достоверности, имеющиеся количественные данные по острому течению вирусного гепатита B можно разделить на две группы. Одну группу составляют данные, представляющие собой результаты измерений значений переменных модели или линейно связанных с ними характеристик, а другую — данные, являющиеся результатом косвенных, но правдоподобных оценок. В частности, к первой группе относятся данные по динамике V_f — количество HBsAg в мл крови, C_V и m — количество зараженных и пораженных гепатоцитов в единице объема печени; ко второй группе — данные по динамике M_V , H_E , H_B , E , B , P в единице объема лимфоузла.

Мы считаем, что существенное различие в степени их достоверности проявляется в том, что допустимая степень отклонения верхних границ наблюдаемых значений C_V и m от нижних при остром течении вирусного гепатита B составляет не более одного порядка. В то же время допустимый, с точки зрения имеющихся количественных измерений уровней M_V , H_E , H_B , E , B , P в крови и известных характеристик циркуляции клеток иммунной системы, разброс оценок количеств этих клеток в лимфоузле составляет от одного до трех порядков. Кроме того, переменные V_f , C_V и m , в принципе, доступны измерениям в ходе острого течения вирусного гепатита B , т. е. на фазе развития заболевания и фазе выздоровления, в то время как количества M_V , H_E , H_B , E , B , P можно оценить только для фазы развития противовирусного иммунного ответа.

6.1.3. Постановка задачи идентификации параметров модели противовирусного иммунного ответа. Идентификация коэффициентов математической модели противовирусного иммунного ответа по экспериментальным и клинико-лабораторным данным, характеризующим острое течение вирусного гепатита B , является важным этапом при решении задачи настройки математической модели противовирусного иммунного ответа на конкретное вирусное заболевание — вирусный гепатит.

Учитывая характер данных обобщенной картины, мы сформулировали цель задачи идентификации параметров математической модели противовирусного иммунного ответа по данным острого течения вирусного гепатита B следующим образом: определить значения коэффициентов модели, которые обеспечивают минимальное равномерное относительное отклонение, в соответствии с выбранным количественным критерием, решений модели от данных по динамике V_f, C_V и m и принадлежность остальных переменных допустимым диапазонам значений вокруг условных траекторий.

Идентификация коэффициентов математической модели противовирусного иммунного ответа по данным, характеризующим обобщенную картину острого течения вирусного гепатита B , осуществлялась путем численного решения последовательности минимизационных задач вида $\min_{\alpha_K \in \mathbf{R}_+^K} \Phi(\alpha_K)$ в соответствии с подходом, изложенным в § 4.1.

Вычисление значений функционала $\Phi(\alpha_K)$ предполагает решение задачи Коши для системы уравнений модели на некотором временном интервале.

Задача Коши для уравнений модели. Математическая модель противовирусного иммунного ответа сформулирована в виде системы дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом, описывающей изменение во времени десяти переменных состояния:

$$\begin{aligned} \frac{dV_f}{dt} &= \nu C_V + nb_{CE}C_VE - \gamma_{VM}V_f - \gamma_{VF}FV_f - \\ &\quad - \gamma_{VC}(C^* - C_V - m)V_f, \\ \frac{dM_V}{dt} &= \gamma_{MV}M^*V_f - \alpha_M M_V, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dH_E}{dt} &= b_H^{(E)} \left[\xi(m) \rho_H^{(E)} M_V(t - \tau_H^{(E)}) H_E(t - \tau_H^{(E)}) - \right. \\
&\quad \left. - M_V H_E \right] - b_p^{(H_E)} M_V H_E E + \alpha_H^{(E)} (H_E^* - H_E), \\
\frac{dH_B}{dt} &= b_H^{(B)} \left[\xi(m) \rho_H^{(B)} M_V(t - \tau_H^{(B)}) H_B(t - \tau_H^{(B)}) - \right. \\
&\quad \left. - M_V H_B \right] - b_p^{(H_B)} M_V H_B B + \alpha_H^{(B)} (H_B^* - H_B), \\
\frac{dE}{dt} &= b_p^{(E)} \left[\xi(m) \rho_E M_V(t - \tau_E) H_E(t - \tau_E) E(t - \tau_E) - \right. \\
&\quad \left. - M_V H_E E \right] - b_{EC} C_V E + \alpha_E (E^* - E), \\
\frac{dB}{dt} &= b_p^{(B)} \left[\xi(m) \rho_B M_V(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - \right. \\
&\quad \left. - M_V H_B B \right] + \alpha_B (B^* - B), \\
\frac{dP}{dt} &= b_p^{(P)} \xi(m) \rho_P M_V(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \\
&\quad + \alpha_P (P^* - P), \\
\frac{dF}{dt} &= \rho_F P - \gamma_{FV} F V_f - \alpha_F F, \\
\frac{dC_V}{dt} &= \sigma V_f (C^* - C_V - m) - b_{CE} C_V E - b_m C_V, \\
\frac{dm}{dt} &= b_{CE} C_V E + b_m C_V - \alpha_m m, \quad \xi(m) \equiv 1 - \frac{m}{C^*}.
\end{aligned} \tag{6.1.1}$$

Физический смысл переменных модели $V_f(t)$, $M_V(t)$, $H_E(t)$, $H_B(t)$, $E(t)$, $B(t)$, $P(t)$, $F(t)$, $C_V(t)$ и $m(t)$, который имеет принципиальное значение при идентификации коэффициентов, входящих в правую часть системы (6.1.1), был рассмотрен в п. 6.1.1.

Процесс заражения здорового организма в рассматриваемой модели может быть описан следующей системой начальных условий в момент времени $t = t_0$ (можно положить $t_0 = 0$, воспользовавшись автономностью системы уравнений модели противовирусного иммунного ответа):

$$\begin{aligned}
 V_f(0) &= V_f^0, \quad M_V(0) = 0, \quad H_E(0) = H_E^*, \quad H_B(0) = H_B^*, \\
 E(0) &= E^*, \quad B(0) = B^*, \quad P(0) = P^*, \quad F(0) = \rho_F P^* / \alpha_F, \\
 C_V(0) &= 0, \quad m(0) = 0, \\
 M_V(s)H_E(s) &= 0, \quad M_V(s)H_B(s) = 0, \\
 M_V(s)H_E(s)E(s) &= 0, \quad M_V(s)H_B(s)B(s) = 0, \\
 -\tau \leq s \leq 0, \quad \tau &= \max \{ \tau_H^{(E)}, \tau_H^{(B)}, \tau_E, \tau_B, \tau_P \}.
 \end{aligned} \tag{6.1.2}$$

Совокупность коэффициентов модели, входящих в правую часть (6.1.1), обозначим $\alpha : \alpha \in \mathbf{R}^L$, $L = 40$. Отметим, что правая часть системы (6.1.1) $f(\cdot, \cdot, \dots, \cdot, \alpha)$ линейно зависит от всех компонент вектора параметров α .

Для решения задачи количественного согласования модели (6.1.1), (6.1.2) и данных наблюдений по динамике иммунных процессов при вирусном гепатите В был выполнен анализ коэффициентов α модели противовирусного иммунного ответа и построены области допустимых значений для каждого из них [100, 129]. Результаты оценок границ допустимых значений параметров модели даны в таблице 2. В ходе решения задачи идентификации должны быть уточнены величины отдельных коэффициентов модели, входящих в (6.1.1) путем приближения решений задачи Коши для системы уравнений модели (6.1.1), (6.1.2) к данным $(t_1, y_{\varepsilon 1})$, $(t_2, y_{\varepsilon 2})$, \dots , $(t_M, y_{\varepsilon M})$ обобщенной картины.

Для проведения численных расчетов переменные модели противовирусного иммунного ответа были следующим образом перемасштабированы:

$$\begin{aligned}
 \bar{V}_f &= V_f / V_f^*, \quad \bar{M}_V = M_V / M^*, \quad \bar{H}_E = H_E / H_E^*, \\
 \bar{H}_B &= H_B / H_B^*, \\
 \bar{E} &= E / E^*, \quad \bar{B} = B / B^*, \quad \bar{P} = P / P^*, \quad \bar{F} = F / F^*,
 \end{aligned}$$

$$\bar{C}_V = C_V/C^*, \quad \bar{m} = m/C^*,$$

где V_f^* — мольная концентрация, соответствующая одной частице HBsAg/мл, а $M^*, H_E^*, H_B^*, E^*, B^*, P^*, F^*, C^*$ — гомеостатические концентрации (моль/мл) соответственно: Ia — несущих макрофагов в ЛУ, специфических T -помощников для T -эффекторов и B -лимфоцитов, специфических предшественников T -эффекторов, B -лимфоцитов, плазматических клеток, антител и гепатоцитов в 1 мл объема печени. Для получения значений вектор-функции решения уравнений модели $y(t, \alpha)$ в моменты времени (t_1, t_2, \dots, t_j) , $j \leq M$, соответствующие моментам экспериментальных наблюдений, начальная задача (6.1.1), (6.1.2) численно решалась на соответствующем интервале приближения $[0, t_j]$. Характеристика интервала приближения с точки зрения доминирующих процессов, обоснование выбора варьируемых параметров и результаты решения задач минимизации для каждого из интервалов будут представлены ниже.

Таблица 2. Параметры математической модели противовирусного иммунного ответа, диапазон их допустимых значений и начальные оценки для вирусного гепатита В

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбранное начальное значение параметра
M^* , моль/мл	Концентрация Ia -несущих макрофагов в лимфоузле	$5 \cdot 10^{-19} - 3 \cdot 10^{-18}$	10^{-18}
H_E^* , моль/мл	Концентрация специфических T -помощников для T -лимфоцитов-эффекторов в лимфоузле	$10^{-21} - 10^{-20}$	10^{-21}
H_B^* , моль/мл	Концентрация специфических T -помощников для B -клеток в лимфоузле	$10^{-22} - 10^{-21}$	10^{-22}
E^* , моль/мл	Концентрация специфических предшественников для T -эффекторов в лимфоузле	$10^{-21} - 10^{-20}$	10^{-21}
B^* , моль/мл	Концентрация специфических B -лимфоцитов в лимфоузле	$0,5 \cdot 10^{-21} - 0,5 \cdot 10^{-20}$	10^{-21}

Продолжение таблицы 2.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбранное начальное значение параметра
P^* , моль/мл	Концентрация специфических плазматических клеток в лимфоузле	$10^{-25} - 0,17 \cdot 10^{-23}$	$4,3 \cdot 10^{-25}$
F^* , моль/мл	Концентрация специфических антител в крови, в лимфоузле и печени	$1,7 \cdot 10^{-17} - 1,7 \cdot 10^{-16}$	$8,5 \cdot 10^{-17}$
C^* , моль/мл	Концентрация гепатоцитов в печени	$0,5 \cdot 10^{-15} - 0,5 \cdot 10^{-16}$	$0,5 \cdot 10^{-15}$
α_M , сут $^{-1}$	Константа скорости потери макрофагом стимулированного состояния	1,0–1,5	1,2
$\alpha_H^{(E)}$, сут $^{-1}$	Константа скорости потери стимулированного состояния T -хелперами для E -клеток	0,8–1,2	1
$\alpha_H^{(B)}$, сут $^{-1}$	Константа скорости потери стимулированного состояния T -хелперами для B -клеток	0,8–1,2	1
α_E , сут $^{-1}$	Константа скорости естественной гибели цитотоксических T -лимфоцитов-эффекторов	0,33–0,5	0,4
α_B , сут $^{-1}$	Константа скорости естественной гибели B -лимфоцитов	0,05–0,1	0,1
α_P , сут $^{-1}$	Константа скорости естественной гибели плазматических клеток	0,33–0,5	0,4
α_F , сут $^{-1}$	Константа скорости естественной гибели антител	0,043	0,043

Продолжение таблицы 2.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбранное начальное значение параметра
$\tau_H^{(E)}$, сут	Продолжительность цикла деления H_E -клеток	0,4–0,8	0,6
$\tau_H^{(B)}$, сут	Продолжительность цикла деления H_B -клеток	0,4–0,8	0,6
τ_E , сут	Продолжительность цикла делений T -эффекторов	2–3	2
τ_B , сут	Продолжительность цикла делений B -лимфоцитов	2–3	2
τ_P , сут	Продолжительность цикла делений и дифференцировки B -клеток до появления плазмоклеток	3–4	3
$\rho_H^{(E)}$	Число потомков H_E -клетки в результате 1-го цикла деления	2	2
$\rho_H^{(B)}$	Число потомков H_B -клетки в результате 1-го цикла деления	2	2
ρ_E	Число потомков E -клетки в результате одного цикла делений	10–18	16
ρ_B	Число потомков B -клетки в результате одного цикла делений	10–18	16
ρ_P	Число плазматических клеток потомков B -клетки в результате одного цикла делений	2–5	3

Продолжение таблицы 2.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбран- ное на- чальное значение параметра
$b_H^{(E)},$ (мл/моль)·сут ⁻¹	Константа скорости стиму- ляции H_E -клетки	$4 \cdot 10^{-17} -$ $3 \cdot 10^{18}$	10^{18}
$b_H^{(B)},$ (мл/моль)·сут ⁻¹	Константа скорости стиму- ляции H_B -клетки	$4 \cdot 10^{17} -$ $3 \cdot 10^{18}$	10^{18}
$b_p^{(E)},$ (мл/моль) ² ·сут ⁻¹	Константа скорости стиму- ляции E -клетки	$5 \cdot 10^{37} -$ $7 \cdot 10^{39}$	10^{38}
$b_p^{(B)},$ (мл/моль) ² ·сут ⁻¹	Константа скорости стиму- ции B -клетки при описа- нии числа B -лимфоцитов	$10^{37} - 10^{39}$	10^{38}
$b_p^{(P)},$ (мл/моль)·сут ⁻¹	Константа скорости стиму- ляции B -клетки при опи- сании числа плазматичес- ких клеток	$10^{37} - 10^{39}$	10^{38}
$b_p^{(H_E)},$ (мл/моль) ² ·сут ⁻¹	Коэффициент, характери- зующий расход H_E на стимуляцию E -клеток	$\delta_{H_E} \cdot b_p^{(E)},$ $\delta_{H_E} = 10^{-4}$	10^{34}
$b_p^{(H_B)},$ (мл/моль) ² ·сут ⁻¹	Коэффициент, характери- зующий расход H_B на стимуляцию B -клеток	$\delta_{H_B} \cdot b_p^{(B)},$ $\delta_{H_B} = 10^{-4}$	10^{34}
$\gamma_{MV},$ (мл/моль)·сут ⁻¹	Константа скорости анти- генной стимуляции макро- фагов в лимфоузле	$10^{11} - 4 \cdot 10^{16}$	10^{12}
$\gamma_{VM},$ сут ⁻¹	Константа скорости связы- вания антигенных частиц макрофагами лимфоузла	0,1-0,7	0,4
$\gamma_{FV},$ (мл/моль)·сут ⁻¹	Константа скорости связы- вания 1 молекулы IgG с 22 нм частицей HBsAg	$8,6 \cdot 10^{13} -$ $8,6 \cdot 10^{15}$	$8,6 \cdot 10^{14}$

Продолжение таблицы 2.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбран- ное на- чальное значение параметра
$\gamma_{VF},$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости связы- вания 22 нм частиц HBsAg с 10 молекулами IgG	$10^{13} -$ $8,6 \cdot 10^{15}$	$3 \cdot 10^{14}$
$\rho_F^*,$ сут ⁻¹	Константа скорости синте- за молекул IgG одной плаз- матической клеткой	$0,85 \cdot 10^8 -$ $1,7 \cdot 10^8$	$1,7 \cdot 10^8$
$\sigma,$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости зара- жения гепатоцитов	$2 \cdot 10^{11} -$ $2 \cdot 10^{12}$	$2,5 \cdot 10^{11}$
$b_{CE},$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости разру- шения гепатоцитов <i>T</i> -эффекторами	$6 \cdot 10^{15} -$ $4 \cdot 10^{20}$	$1,6 \cdot 10^{18}$
$b_{EC},$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости гибели <i>T</i> -эффекторов вследствие разрушения зараженных клеток	$6 \cdot 10^{14} -$ $4 \cdot 10^{19}$	$1,6 \cdot 10^{17}$
$b_m,$ сут ⁻¹	Константа скорости разру- шения зараженных гепато- цитов вследствие цитопа- тичности вирусов	0,005–0,1	0,01
$\alpha_m,$ сут ⁻¹	Константа скорости регене- рации гепатоцитов	0,12	0,12
$\nu,$ сут ⁻¹	Константа скорости секре- ции 22 нм частиц HBsAg одним гепатоцитом в сутки	$10^2 - 10^5$	$6 \cdot 10^3$
n	Количество 22 нм частиц HBsAg, высвобождающееся при разрушении гепато- цита <i>T</i> -эффектором	$10^3 - 10^6$	$2 \cdot 10^4$

Окончание таблицы 2.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбранное начальное значение параметра
γ_{VC} , (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости адсорбции вирусов незараженными клетками органа-мишени	$3 \cdot 10^9 - 2 \cdot 10^{12}$	$2,5 \cdot 10^{10}$

6.1.4. Последовательная идентификация параметров модели противовирусного иммунного ответа. В реализации совокупности процессов, определяющих острое течение вирусного гепатита B , можно выделить четыре фазы, различающиеся задействованными процессами и их вкладом в наблюдаемую динамику данных по обобщенной картине острого вирусного гепатита B средней тяжести: инкубационный период; период активации и развертывания иммунного ответа; период разгара заболевания; период выздоровления.

Приближение модели к данным инкубационного периода. Инкубационный период острого вирусного гепатита B характеризуется развитием процессов заражения и репликации вирусных частиц в зараженных клетках. Процессы специфической активации клеток иммунной системы отсутствуют. Его длительность определяется временем, необходимым для достижения концентраций HBsAg в крови, сопоставимых с порогом начала реагирования (чувствительности) иммунной системы. Для конкретной совокупности данных обобщенной картины острого течения вирусного гепатита B (рис. 39) длительность инкубационного периода составляет 90 суток от момента заражения. На интервале наблюдений 60–90 суток имеются данные по динамике концентраций HBsAg, стимулированных макрофагов, зараженных и разрушенных клеток. Приближение к ним соответствующих компонент вектор-функции решений модели $V_f(t)$, $C_V(t)$, $m(t)$ и $M_V(t)$ осуществлялось поэтапно на последовательности расширяющихся интервалов наблюдений, эти этапы представлены в таблице 3 (этапы 1–3). Для численного решения совокупности данных минимизационных задач потребовалось ~ 1000 расчетов величины функционала невязки $\Phi(\alpha)$, построенного для компонент V_f , M_V , C_V и m (см. § 4.1).

Таблица 3. Структуры последовательного приближения решений математической модели противовирусного иммунного ответа к данным по динамике острого течения вирусного гепатита В

Номер этапа (относи- тельный)	Времена наблюдений, используемых на данном этапе прибли- жения (сутки)	Переменные модели, приближаемые к данным наблюдениям	Варьируемые в ходе мини- мизации функционала параметры
1	60, 70	V_f	ν, V_f^0
2	60, 70, 80	V_f, C_V	ν, σ, V_f^0
3	60, 70, 80, 90	V_f, C_V, m	ν, σ, b_m, V_f^0
4	60, 70, 80, 90, 100	V_f, C_V, m	ν, σ, b_m, V_f^0
5	90, 105	M_V	γ_{MV}
6	100	H_E, H_B	$b_H^{(E)}, b_H^{(B)}$
7	100, 105	H_E, H_B	$b_H^{(E)}, b_H^{(B)}$
8	100	E, B	$b_p^{(E)}, b_p^{(B)}$
9	100, 105	E, B	$b_p^{(E)}, b_p^{(B)}$
10	105	P	$b_p^{(P)}$
11	60, 70, 80, 90, 100, 105	$V_f, M_V, H_E, H_B,$ E, B, P, C_V, m	$\nu, V_f^0, \gamma_{MV}, b_H^{(E)}$ $b_H^{(B)}, b_p^{(E)}, b_p^{(B)}, b_p^{(P)}, \sigma, b_m$

Приближение модели к данным периода активации и развертывания иммунного ответа. Период активации и развертывания противовирусного иммунного ответа характеризуется как развитием процессов заражения и репликации вирусов в зараженных клетках, так и развитием процессов специфической стимуляции, пролиферации и дифференцировки T - и B -лимфоцитов, причем в разрушении зараженных гепатоцитов усиливается вклад специфических T -лимфоцитов-эффекторов. Для представленных данных по острому течению вирусного гепатита В длительность этого периода составляет 15 сут. На интервале наблюдений от 90 до 105 суток имеются данные по динамике V_f , M_V , H_E , H_B , E , B , P , C_V и m . К ним необходимо

приблизить соответствующие компоненты вектор-функции решений модели, обеспечив минимальное отклонение в смысле функционала $\Phi(\alpha)$ переменных V_f, C_V и m , и принадлежность переменных M_V, H_E, H_B, E, B, P допустимым окрестностям данных обобщенной картины. Конструктивный путь решения этой задачи состоял в поэтапном решении — на последовательности расширяющихся интервалов наблюдений — совокупности более простых задач приближения, описанных в таблице 3 (этапы 4–11). Для решения данной задачи приближения модели к данным периода активации и развертывания иммунного ответа потребовалось ~ 300 вычислений функционала.

Приближение модели к данным периода разгара острого вирусного гепатита В. Период разгара острого вирусного гепатита B характеризуется развитием процессов пролиферации и дифференцировки T - и B -лимфоцитов и процессами интенсивного разрушения зараженных гепатоцитов специфическими T -эффекторами вследствие значительного увеличения их количества в ходе развертывания специфического иммунного ответа. Таким образом, в рамках модели взаимодействие между цитотоксическими T -лимфоцитами и антителами, с одной стороны, и зараженными клетками и вирусными частицами, с другой, определяет динамику данных по V_f, C_V и m в период разгара заболевания, что, в свою очередь, влияет на выбор коэффициентов nb_{CE}, b_{CE} в качестве варьируемых параметров для приближения V_f, C_V и m . Для совокупности данных по обобщенной картине острого течения вирусного гепатита B этому периоду соответствует интервал наблюдений 105–110 суток. Необходимо приблизить все, кроме $F(t)$, компоненты вектор-функции решения модели. Расщепление этой задачи на последовательность более простых, как это пояснялось выше, позволяет решить задачу приближения примерно на 300 вычислений $\Phi(\alpha)$. Следует пояснить технологию подстройки параметров. Для совместного приближения к данным C_V и m на интервале 60–110 суток варьировался коэффициент модели b_{CE} . При этом, чтобы не ухудшить существенно качество приближения переменных C_V и m на интервале 60–100 суток, определяемого, по сути, суммой $b_m + b_{CE}E(t)$, в ходе численного приближения на более широком интервале 60–110 суток, каждое изменение b_{CE} в процессе минимизации сопровождалось изменением b_m согласно соотношению: $b_m = b^* - b_{CE}E^*$, где b^* — величина, идентифицированная при приближении V_f и C_V к данным интервала 60–80 суток.

Приближение модели к данным периода выздоровления. Период выздоровления острого вирусного гепатита B характеризуется завершением процесса выведения $HBsAg$ и вирусных частиц HBV из организма и восстановлением разрушенных гепатоцитов. Для набора рассматриваемых данных по острому вирусному гепатиту B этот период охватывает интервал времени 110–130 суток.

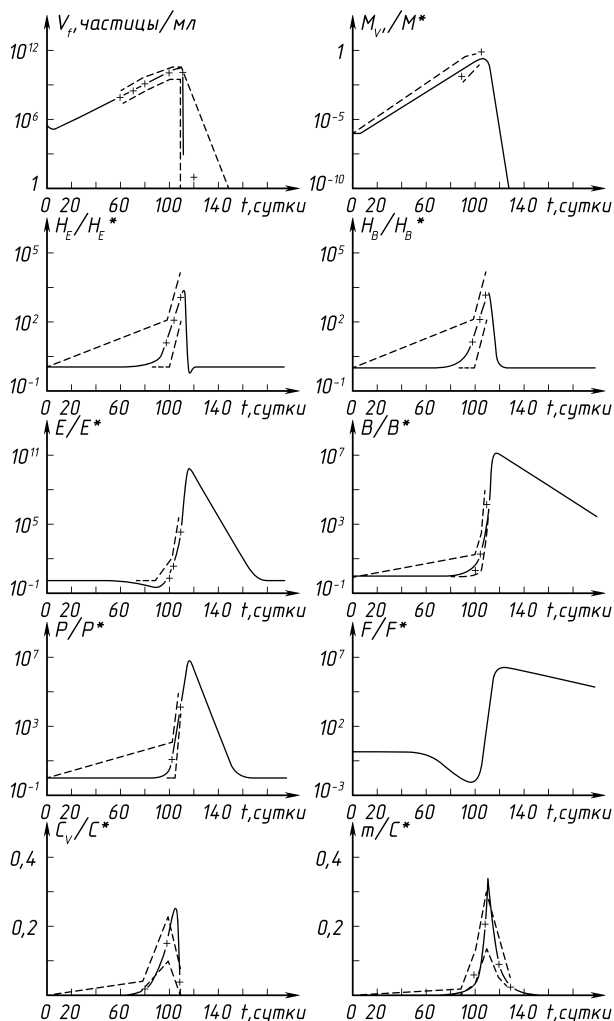


Рис. 40. Решение модели, полученное в результате идентификации параметров по данным (+) обобщенной картины острого течения вирусного гепатита B

На этом интервале имеются данные по динамике V_f и m . Приближение модели к данным по числу разрушенных клеток печени

осуществлялось путем минимизации функционала $\Phi(\alpha)$, построенного для компонент V_f, C_V и m , варьированием параметра α_m — темпа регенерации печени. Поскольку идентифицированные значения коэффициентов модели обеспечивали попадание отрезка траектории $V_f(t)$, $t \in [110, 130]$, в допустимые временные границы исчезновения вирусов в крови, а само значение концентрации вирусов на 120-е сутки носит приблизительный (с точностью до нескольких порядков) характер, мы не стремились добиться прохождения V_f через эту точку. Полученному в итоге набору значений коэффициентов модели соответствует решение, представленное на рисунке 40. Значения коэффициентов модели, полученное в результате идентификации, представлены в таблице 4. Достигнутое приближение модели к данным мы рассматриваем как достаточное для того, чтобы поставленную задачу идентификации модели противовирусного иммунного ответа по данным острого вирусного гепатита B считать решенной.

Таблица 4. Значения параметров модели, полученные в результате решения задачи идентификации

Обозначение	Величина параметра	Обозначение	Величина параметра	Начальное приближение
M^*	10^{-18} моль/мл	ρ_E	16	[10^{18}]
H_E^*	10^{-21} моль/мл	ρ_B	16	
H_B^*	10^{-22} моль/мл	ρ_P	3	
E^*	10^{-21} моль/мл	ρ_F	$1,7 \cdot 10^8$ молекула/ (сут·клетка)	
B^*	10^{-21} моль/мл	$b_H^{(E)}$	$2,7 \cdot 10^{19}$ (мл/моль)сут $^{-1}$	
P^*	$4,3 \cdot 10^{-25}$ моль/мл	$b_H^{(B)}$	$2,7 \cdot 10^{19}$ (мл/моль)сут $^{-1}$	

Продолжение таблицы 4.

Обозначение	Величина параметра	Обозначение	Величина параметра	Начальное приближение
F^*	$8,5 \cdot 10^{-17}$ моль/мл	$b_p^{(E)}$	$5,3 \cdot 10^{39}$ (мл/моль) ² сут ⁻¹	[10 ³⁸]
C^*	$0,5 \cdot 10^{-15}$ моль/мл	$b_p^{(B)}$	$8,0 \cdot 10^{38}$ (мл/моль) ² сут ⁻¹	[10 ³⁸]
α_M	1,2 сут ⁻¹	$b_p^{(P)}$	$1,7 \cdot 10^{36}$ (мл/моль) ² сут ⁻¹	[10 ³⁸]
α_E	0,4 сут ⁻¹	σ	$2,3 \cdot 10^{12}$ (мл/моль)сут ⁻¹	[2,5 · 10 ¹¹]
α_B	0,1 сут ⁻¹	b_{CE}	$6,6 \cdot 10^{17}$ (мл/моль)сут ⁻¹	[1,6 · 10 ¹⁸]
α_P	0,4 сут ⁻¹	b_m	0,052 сут ⁻¹	[0,01]
α_F	0,043 сут ⁻¹	α_m	0,15 сут ⁻¹	[0,12]
V_F^0	$1,7 \cdot 10^5$ частица/мл= $= 2,9 \cdot 10^{-19}$ моль/мл	ν	83 сут ⁻¹	[6 · 10 ³]
		γ_{VC}	$2,5 \cdot 10^{10}$ (мл/моль)сут ⁻¹	
$\tau_H^{(E)}$	0,6 сут	γ_{VM}	0,4 сут ⁻¹	
$\tau_H^{(B)}$	0,6 сут	γ_{VF}	$3 \cdot 10^{14}$ (мл/моль)сут ⁻¹	
$\alpha_H^{(E)}$	1 сут ⁻¹	γ_{MV}	$9,4 \cdot 10^{12}$ (мл/моль)сут ⁻¹	[10 ¹²]
$\alpha_H^{(B)}$	1 сут ⁻¹	γ_{FV}	$8,6 \cdot 10^{14}$ (мл/моль)сут ⁻¹	
τ_E	2 сут	$b_p^{(H_E)}$	$5,3 \cdot 10^{33}$ (мл/моль) ² сут ⁻¹	[10 ³⁷]

Окончание таблицы 4.

Обозначение	Величина параметра	Обозначение	Величина параметра	Начальное приближение
τ_B	2 сут	$b_p^{(H_B)}$	$8,0 \cdot 10^{34}$ (мл/моль) ² сут ⁻¹	[10 ³⁷]
τ_P	3 сут	b_{EC}	$1,6 \cdot 10^{17}$ (мл/моль)сут ⁻¹	
$\rho_H^{(E)}$	2	nb_{CE}	$3,4 \cdot 10^{18}$ (мл/моль)сут ⁻¹	
$\rho_H^{(B)}$	2	n	5	

Следует отметить, что найденный в ходе идентификации набор величин коэффициентов модели не является единственным в строгом смысле. Он лишь позволяет количественно воспроизводить характерные особенности моделируемого заболевания, согласуясь при этом с областью допустимых значений.

Степень физичности этого набора может быть проанализирована более глубоко путем моделирования экспериментальных ситуаций и сопоставления результатов с данными наблюдений.

6.2. Моделирование элементов иммунотерапии и процессов патогенеза при вирусном гепатите *B*

Полученный в результате построения нулевого приближения и численной идентификации набор величин параметров вирусного гепатита *B* предполагается использовать для описания более широкого круга явлений, чем данные по обобщенной картине острого течения вирусного гепатита *B*. Следовательно, представляется интересным рассмотреть, в какой степени модель с данным набором величин параметров может описывать клинические и экспериментальные ситуации, отличающиеся от острого течения заболевания. Будем рассматривать следующие ситуации:

- развитие заражения (связь между концентрацией специфических антител, концентрацией вирусных частиц и развитием заболевания);
- введение вакцины в момент заражения или вскоре за моментом заражения (влияние вакцинации на клиническое течение заболевания);
- заражение организма различными дозами вируса (влияние величины $V_f(t_0)$ на длительность инкубационного периода и тяжесть заболевания).

Кроме этого будут несколько подробнее рассмотрены данные по разрушению зараженных гепатоцитов и исследованию чувствительности модели.

6.2.1. Моделирование инфицирования организма вирусами гепатита В. Введем определение:

Инфицирование — создание в некоторый момент времени t_0 внутри организма ненулевой концентрации вируса $V_f(t_0) \geq \delta > 0$.

Будем предполагать, что в результате инфицирования организм может оказаться в одном из двух состояний:

- заражение произошло, т. е. вирус попал в чувствительные клетки, начал в них размножаться и дальнейшие взаимоотношения вируса и организма определяются реакцией иммунной и других защитных систем. Формально заражение произошло, если для $t_1 > t_0$, $C_V(t_1) \geq \bar{C}_V > 0$, где \bar{C}_V — пороговая концентрация;
- заражение не произошло, т. е. вирус нейтрализовался за счет действия предсуществующего уровня антител и системы неспецифической защиты и не попал в чувствительные клетки.

В работе [183] приводятся данные о том, что для заражения шимпанзе достаточно 1–10 вирусов гепатита В ($CID_{50} \sim 1\text{--}10$ частиц *HBV*). Следовательно, можно предположить, что заражение произошло, если в организме появилось 1–10 (в среднем 5) зараженных гепатоцитов и $\bar{C}_V = 5$ клетка/л = $5 \cdot 10^{-3}$ клетка/мл $\simeq 10^{-26}$ моль/мл. Результаты экспериментов показывают, что время, в течение которого должны быть заражены эти клетки, составляет менее 2 суток [233]. В работе [100] получены оценки для коэффициента, описывающего скорость заражения вирусом клеток-мишеней. Там же получена оценка скорости неспецифического выведения частиц HBsAg и *HBV*.

Определим, что такое неиммунный к данному антигену организм. Качественно неиммунный организм характеризуется тем, что не имеет или имеет в очень низкой концентрации антитела к данному антигену. Очень низка также и концентрация всех иммунокомпетент-

ных клеток, специфических к данному антигену. Количественно это состояние можно представить при помощи условной граничной концентрации, отделяющей неиммунные организмы от иммунных.

Такой подход применяется в клинических исследованиях, когда наличие отрицательного результата в тесте на антитела к HBsAg служит основанием для отнесения организма к неиммунным [233, 234].

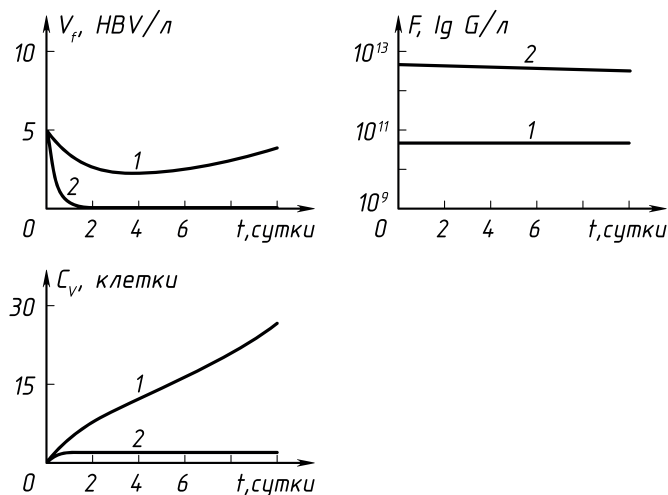


Рис. 41. Моделирование защитного действия антител при инфицировании организма вирусами гепатита В. Начальные концентрации специфических антител (F^*):

1 — 5×10^{10} IgG молекула/л, 2 — 5×10^{12} IgG молекула/л

Используя данные работы [243] по предельному разведению моноклональных антител к HBsAg с известным содержанием белка в исходном растворе, можно оценить эту граничную концентрацию. Она составляет примерно 10^7 молекул IgG/мл. Порог чувствительности радиоиммунного метода связан также с условной единицей измерения концентрации антител, в международных единицах (IU) [298, 299] предположительно $1 \text{ mIU}/\text{мл} \approx 10^7$ молекул. Известно, что при заражении шимпанзе дозой, содержащей 1–10 вирусных частиц, возможность развития заболевания определяется концентрацией специфических антител в плазме крови животного. Если этот уровень равен пороговому или ниже него ($1 \text{ mIU}/\text{мл}$), то заболевание развивается примерно в 50% случаев, если уровень антител составляет $100 \text{ mIU}/\text{мл}$, то заболевание не развивается и организм считается иммунозащищенным [198]. На рисунке 41 представлены результаты моделирования

этих случаев ($F_1^* = 5$ мIU/мл, $F_2^* = 500$ мIU/мл, $V_f^0 = 5$ вирус/л). Видно, что при $F^* = F_1^*$ заражение происходит, что проявляется в росте числа зараженных клеток и нарастании концентрации частиц начиная с 4-го дня после заражения. При $F^* = F_2^*$ заражения не происходит. Концентрация вирусных частиц снижается за двое суток ниже одной вирусной частицы на организм. Концентрация зараженных клеток снижается медленнее из-за низкой величины F^* и большого времени жизни зараженных клеток. Результаты моделирования случая $F_2^* = 100$ мIU/мл дают основание считать, что модель адекватно описывает и случай пассивной иммунной защиты, когда в организм вводится 600 IU антител к HBsAg [198]. Если предположить, что эти антитела распределяются в объеме 3–6 литров, то концентрация антител в крови соответственно будет равна 200–100 мIU/мл.

6.2.2. Заражение и вакцинация. Рассмотрим случай активной иммунной защиты — вакцинации. Обычным способом вакцинации HBsAg является внутримышечное или подкожное введение дозы вакцины, содержащей от 20 до 50 $\mu\text{г}$ HBsAg. Процессы антигенной стимуляции и деления иммунокомпетентных клеток в этом случае локализованы в лимфоидной ткани, обслуживающей место введения вакцины. Для сопоставления с результатами моделирования была выбрана ситуация, описанная в работе [298]. Пяти шимпанзе внутривенно было введено по 500 $\mu\text{г}$ HBsAg. Введение большого количества HBsAg в русло крови вызвало у трех из пяти животных сильный иммунный ответ. Очевидно, что если бы одновременно с введением вакцины организм был заражен *HBV*, то иммунный ответ на вакцину сильно повлиял бы на течение заболевания. Например, 100 доз HBsAg, введенные одновременно с 10–100 вирусами, приводили к иммунной защите организма и предотвращали развитие заболевания [318]. Аналогично в работе [301] введение вакцины через 48 часов после заражения дозой, содержащей 3500–35000 вирусов, защищало от заболевания трех из четырех животных.

Рассмотрим следующую задачу: в результате инфицирования в организме создана концентрация вирусных частиц (*HBV*) $V_f^0 = 50$ частиц/мл, одновременно, в результате введения вакцины в организм создается концентрация $V_{\text{HBs}}^0 = 1,3 \cdot 10^{12}$ частиц/мл частиц HBsAg ($F^* = 1$ мIU/мл). Для моделирования вакцинации в (6.1.1) добавляется уравнение, описывающее изменение концентрации вакцины:

$$\frac{dV_{\text{HBs}}}{dt} = -\gamma_{VM}V_{\text{HBs}} - \gamma_{VF}FV_{\text{HBs}},$$

а уравнения для M_V и F изменяются следующим образом:

$$\frac{dM_V}{dt} = \gamma_{MV}M^*(V_f + V_{\text{HBs}}) - \alpha_M M_V,$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho_F C - \gamma_{FV}(V_f + V_{\text{HBs}})F - \alpha_F F.$$

Результаты расчетов для концентрации вирусных частиц (сплошная линия), частиц HBsAg вакцины (пунктирная линия) и зараженных клеток представлены на рисунке 42. В результате действия антител и T -клеток-эффекторов, появившихся через две недели после вакцинации, происходят нейтрализация вирусных частиц, частиц HBsAg и разрушение зараженных клеток. Интервал в две недели соответствует времени появления больших количеств антител при вакцинации [234].

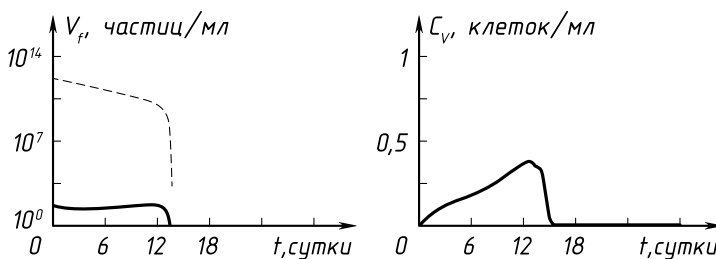


Рис. 42. Моделирование эффекта вакцинации при инфицировании организма вирусами гепатита: сплошная кривая — динамика вирусов; штриховая кривая — динамика HBsAg вакцины

6.2.3. Зависимость длительности инкубационного периода и тяжести заболевания от дозы заражения. В работе [318] проведено исследование влияния дозы заражения на длительность инкубационного периода и тяжесть заболевания. Длительность инкубационного периода оценивалась по положительным результатам радиоиммунологического анализа (*RIA*) на HBsAg в плазме крови, а тяжесть заболевания — по максимальному уровню фермента ALT. Установлены обратно пропорциональная зависимость между дозой заражения и длительностью инкубационного периода и отсутствие зависимости

тяжести заболевания от дозы заражения. Мы провели исследование этих зависимостей на модели вирусного гепатита *B*. При моделировании считалось, что инкубационный период заканчивается, если $t = t^* : V_f(t^*) = \max_{0 \leq t \leq 200} V_f(t)$. Тяжесть оценивалась по максимальному значению переменной $m(t)$ — доли пораженных клеток органа-мишени.

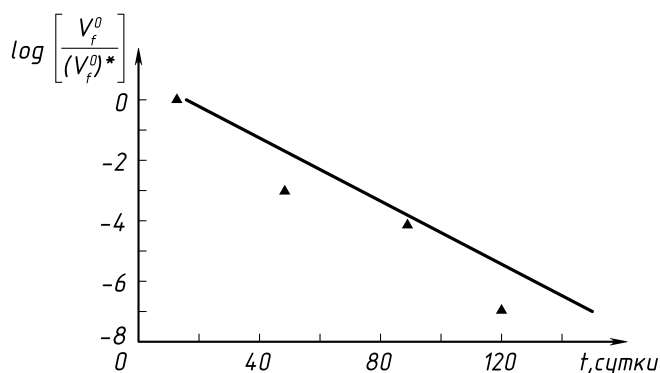


Рис. 43. Зависимость длительности инкубационного периода острого вирусного гепатита *B* от дозы заражения: \blacktriangle — экспериментальные данные; сплошная кривая — результаты моделирования. По оси ординат отложена относительная величина дозы заражения

На рисунке 43 приведена зависимость длительности инкубационного периода от дозы заражения. Треугольниками отмечены экспериментальные данные из работы [318] для субтипа HBsAg, сплошной линией — результаты расчетов. Результаты расчетов также показали, что доза заражения не влияет на тяжесть заболевания.

6.2.4. Имитация данных по цитолизу гепатоцитов. Клиническая фаза острого вирусного гепатита характеризуется подъемом в крови уровня активности ряда ферментов (AST, ALT). Этот подъем является следствием нарушения целостности клеточных мембран гепатоцитов, что приводит к выходу в русло крови внутриклеточных ферментов. После выхода в русло крови, где их можно наблюдать, молекулы фермента теряют свою активность. Например, для ALT время полужизни $t_{1/2} = 47 \pm 10$ часов [76]. Исследование динамики этих ферментов является важным компонентом в диагностике, прогнозе и оценке эффективности лечения при вирусном гепатите. Поэтому мы поставили задачу промоделировать динамику активности в кро-

ви ALT. При этом был сделан ряд предположений:

— выход ферментов в русло крови прямо связан с гибелью гепатоцитов (в литературе отмечается, что проницаемость мембраны может нарушаться и при обратимых повреждениях гепатоцитов; в [295] отмечается наличие прямой связи между процессами обратимого и необратимого повреждения гепатоцитов);

— при $V_f = 0$ и $C_V = 0$ уровень активности ферментов равен A^* и не зависит от разрушения гепатоцитов (это связано с тем, что в модели вирусного гепатита B в норме орган-мишень не разрушается).

Таким образом, уравнение для ALT-активности имеет следующий вид:

$$\frac{dA}{dt} = \sigma_A(\rho C_V E + k C_V) - \alpha_A(A - A^*),$$

величина коэффициента σ_A выбрана таким образом, что отношение $\max_{0 \leq t \leq 200} (A(t))/A^* \simeq 20$ соответствует моделируемой среднетяжелой форме вирусного гепатита.

Результаты расчетов приведены на рисунке 44. Видно, что максимальное значение ALT на 1–2 дня предшествует максимальному значению переменной m . Переменная m интерпретируется как характеристика поражения органа, и, следовательно, ее максимальное значение соответствует моменту разгара заболевания. Это соотношение соответствует клиническим наблюдениям. Более подробный анализ соответствия различных решений модели и данных по динамике ALT у больных является задачей дальнейших исследований.

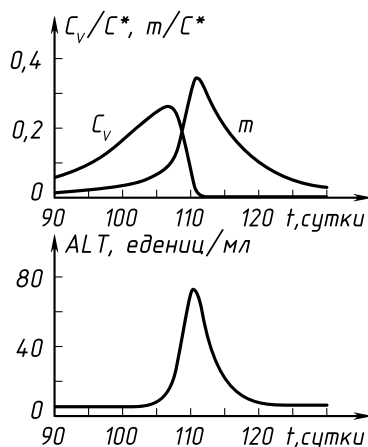


Рис. 44. Имитация данных по цитолизу гепатоцитов

6.2.5. Оценка вклада отдельных процессов в моделируемое заболевание. Представленный в таблице 4 набор величин параметров может быть проанализирован не только на соответствие клиническим и экспериментальным данным по динамике переменных модели, но и с точки зрения интегральных характеристик моделируемого явления. Например, добавив в систему уравнений модели противовирусного иммунного ответа уравнения для вспомогательных переменных, можно оценить: общее число вирусных частиц, вышедших из гепатоцитов; долю антител, израсходованных на нейтрализацию вирусных частиц по отношению к общему числу выработанных антител и т. д. К сожалению, экспериментальные данные по таким характеристикам очень скудны, поэтому сделанные выводы будут иметь приблизительный характер.

Введем следующие вспомогательные характеристики моделируемого явления (на миллилитр объема):

$V^C = \int_0^T \nu C_V dt$ — общее количество V_f , выделенное зараженными гепатоцитами, без участия клеток-эффекторов на интервале времени $[0, T]$;

$V^E = \int_0^T nb_{CE} C_V E dt$ — общее количество V_f , выделенное при разрушении зараженных гепатоцитов клетками-эффекторами на интервале времени $[0, T]$;

$V^M = \int_0^T \gamma_{VM} V_f dt$ — общее количество V_f , нейтрализованных макрофагами на интервале времени $[0, T]$;

$V^F = \int_0^T \gamma_{VF} F V_f dt$ — общее количество V_f , нейтрализованных антителами на интервале времени $[0, T]$;

$F^P = \int_0^T \rho_F P dt$ — общее количество F , выработанное плазматическими клетками на интервале времени $[0, T]$;

$F^V = \int_0^T \gamma_{FV} F V_f dt$ — общее количество антител F , связавшихся с V_f на интервале времени $[0, T]$;

$C^V = \int_0^T \sigma V_f (C^* - C_V - m) dt$ — общее количество гепатоцитов, зараженных на интервале времени $[0, T]$;

$C^E = \int_0^T b_{CE} C_V E dt$ — общее количество зараженных гепатоцитов, разрушенных T -клетками-эффекторами на интервале времени $[0, T]$;

$H_E^D = \int_0^T b_H^{(E)} (M_V(t) H_E(t) - M_V(t - \tau_H^E) H_E(t - \tau_H^E)) dt$ — количество клеток-помощников H_E , находящихся в цикле деления в момент времени T .

Таблица 5. Относительный вклад отдельных процессов в моделируемые механизмы противовирусного иммунного ответа

Характеризуемый процесс	Обозначение	0-120 дней	110-120 дней
Отношение числа вирусных частиц, высвободившихся при разрушении C_V , к числу вирусных частиц, выделившихся без разрушения C_V	V^E/V^C	0,007	0,23
Доля вирусных частиц, нейтрализованная антителами	$\frac{V^F}{V^C + V^E}$	0,1	0,75
Доля вирусных частиц, нейтрализованная макрофагами	$\frac{V^M}{V^C + V^E}$	0,9	0,25
Доля зараженных гепатоцитов, разрушенных клетками-эффекторами	C^E/C^V	0,68	0,99
Доля антител, связавшихся с вирусными антигенами	F^V/F^P	$6 \cdot 10^{-4}$	$4 \cdot 10^{-4}$
Доля клеток H_E , находящихся в клеточном цикле деления T (дни)	$H_E^D/(H_E^D + H_E(T))$	$T = 110$ 0,7	$T = 120$ $4 \cdot 10^{-5}$

Эти вспомогательные характеристики мы будем использовать следующим образом. На протяжении заболевания выделяется несколько качественно различных этапов: заражение, инкубационный период, период развертывания иммунного ответа — начало заболевания, разгар заболевания, период восстановления. При этом иммунные защитные механизмы активно работают только после инкубационного периода до начала периода восстановления. Будем рассматривать решение, описывающее среднетяжелую форму острого вирусного гепатита (рис. 40). Разгар заболевания (максимальное значение $m(t)$) приходится на 110-й день. Процессы, связанные с иммунным ответом, наиболее выражены на интервале 90–120 дней. Поэтому в таблице 5 приведены относительные характеристики для временных интервалов: $[0, 120]$ — весь период заболевания; $[110, 120]$ — период иммунного ответа.

При анализе данных таблицы 5 можно сделать следующие выводы:

- доля V_f , высвобождаемых при разрушении зараженных гепатоцитов клетками-эффекторами, становится значимой только в период иммунного ответа (110–120-й день от момента заражения);

- при рассмотрении всего периода заболевания $[0, 120]$ вирусные частицы в основном нейтрализуются неспецифическими механизмами, но в период иммунного ответа вклад гуморального иммунитета становится основным;

- основным механизмом разрушения зараженных клеток на протяжении всего заболевания являются клетки-эффекторы, а на период иммунного ответа вклад клеток-эффекторов в разрушение зараженных гепатоцитов становится подавляющим;

- при рассмотрении всего периода заболевания $[0, 120]$ доля антител, связавшихся с вирусными частицами, очень мала — это вызвано тем, что подавляющее количество антител вырабатывается в период после 110-го дня и накапливается в избытке; если оценить величину F^V/F^P для периода $[0, 110]$, то доля антител, связавшихся с вирусными частицами, достигает 91%;

- при сравнении между собой долей клеток, находящихся в клеточном цикле на 110-е и 120-е сутки после заражения, видно, что период развертывания иммунного ответа характеризуется тем, что основная часть клеток находится в клеточном цикле, в то время как 120-е сутки характеризуются полным прекращением клеточного деления.

По нашему мнению, приведенные в таблице 5 оценки вклада согласуются с известными нам литературными и экспериментальными данными. Вместе с тем при анализе такого рода вспомогательных характеристик оказалось, что на разрушение 100 клеток-мишеней расходуется одна клетка-эффектор. Эта оценка прямо противоречит экспериментальным данным и, возможно, требует коррекции ряда коэффициентов модели, однако нельзя исключить, что таким образом маскируется вклад неучтенных в модели процессов.

6.2.6. Стохастический анализ чувствительности характеристики тяжести заболевания. Пусть $\bar{\alpha}_i$ ($i = 1, \dots, 45$) — величины параметров, приведенные в таблице 4. Для оценки чувствительности решения к исходному значению i -го параметра модели α_i добавляется случайная величина ξ_{ij} ($j = 1, \dots, N$), имеющая равномерное распределение, математическое ожидание $E(\xi_{ij}) = 0$ и дисперсию $D(\xi_{ij}) = \varepsilon \bar{\alpha}_i$, $\varepsilon = 0,1$. В результате получается i -е значение i -го параметра:

$$\alpha_{ij} = \bar{\alpha}_i + \xi_{ij}.$$

Такие независимые случайные отклонения вносятся во все 45 параметров модели. С этими новыми значениями параметров решается задача Коши на интервале $[0-200]$ суток и для полученного решения оценивается выбранная характеристика $m_{\max} = \max_{0 \leq t \leq 200} m(t)$. Эта характеристика интерпретируется как тяжесть заболевания. Затем в исходный набор величин параметров вносятся новые случайные возмущения $\alpha_{ij} = \bar{\alpha}_i + \xi_{ij+1}$ и снова оценивается величина m_{\max} . Эта операция повторяется $N = 100$ раз. Результат можно представить в виде матриц с 46 столбцами (45 столбцов — величины независимых параметров, 46-й столбец — зависимая переменная, характеристика тяжести) и 100 строками. Одним из удобных способов оценки влияния независимых переменных на величину зависимой переменной является регрессионный анализ. При этом степень влияния может быть представлена количественно или при помощи коэффициента корреляции между истинным значением зависимостей переменной и ее предсказанным значением, или при помощи квадрата коэффициента корреляции, равного доле дисперсии зависимой переменной, объясняемой полученной регрессионной формулой.

Результаты расчетов частично приведены в таблице 6. Видно, что наиболее сильно на тяжесть заболевания влияют характеристики взаимодействия вируса с клеткой-мишенью ν, σ , в меньшей степени —

характеристики взаимодействия вируса с макрофагальной системой $\gamma_{VM}, \gamma_{MV}, \alpha_M$ и в еще меньшей степени — характеристики собственно иммунного реагирования $\rho_H^{(E)}, \rho_H^{(B)}, \rho_E$. Использование модели множественной регрессии для набора из четырех параметров $\sigma, \nu, \gamma_{MV}, \gamma_{VM}$ дает возможность описать 64% вариации зависимой переменной m_{\max} . Для характеристик иммунной системы (25 параметров) эта величина составляет примерно 50%. Эти результаты, как и данные, приведенные в таблице 6, дают основание предположить, что тяжесть заболевания в большей степени определяется взаимодействием вируса с клеткой-мишенью и макрофагами, чем характеристиками иммунной системы.

Таблица 6. Оценка влияния параметров модели на характеристику тяжести заболевания

Параметр*	Содержательное описание параметра	ρ^2 , %
σ	Скорость заражения вирусом клеток мишеней	50
ν	Скорость секреции вирусных и 22 нм частиц HBsAg зараженной клеткой	12
γ_{MV}	Скорость активации макрофагов вирусными антигенами	10
α_M	Константа скорости потери макрофагом активированного состояния	8,4
γ_{VM}	Скорость поглощения макрофагами вирусных и 22 нм частиц HBsAg	7
ρ_E	Число потомков клетки E , образующееся в результате одного цикла делений	5
$\rho_H^{(E)}$	Число потомков клетки H_E , образующееся в результате одного цикла деления	5
* В таблицу внесены только те параметры, для которых доля описываемой дисперсии m_{\max} равна или больше 5%.		

Нужно отметить, что при небольших отклонениях (до 10%) от исходного набора параметров модели все получающиеся решения могут быть интерпретированы как острая форма заболевания. Такие решения характеризуются тем, что можно выделить период интенсивного разрушения зараженных клеток и нейтрализации вирусов, который завершается их элиминацией через 110–140 дней после заражения. Однако при изменении параметров модели в более широких пределах появляются решения, в которых вирусные частицы и зараженные клетки не элиминируются полностью на интервале [0–300] суток. Для исследования таких ситуаций введена новая характеристика решения

$$V_f^{\min} = \min_{t_1 \leq t \leq 300} V_f(t),$$

где t_1 — время достижения первого максимума переменной $V_f(t)$. Величины параметров в этом случае менялись регулярным образом. Решение модели, для которого $V_f^{\min} \geq 1$ частица/л, можно интерпретировать как соответствующее хроническому вирусному гепатиту. Поэтому условимся считать величину V_f^{\min} характеристикой исхода заболевания.

6.2.7. Влияние вариации параметров модели на показатели тяжести и исхода заболевания. Для ряда параметров модели противовирусного иммунного ответа было проведено исследование связи между величиной каждого из этих параметров и величинами m_{\max} , V_f^{\min} . На рисунке 45 приведены графики зависимости этих характеристик от параметров ν , σ , γ_{MV} , $b_p^{(E)}$. Величины параметров изменялись в пределах их допустимых значений.

При анализе графиков, приведенных на рисунке 45, видно, что увеличение параметров ν и σ приводит к значительному росту характеристик тяжести m_{\max} , но не влияет на характеристику исхода ($V_f^{\min} \leq 1$ частица/л), что можно интерпретировать как гипертоксическую форму заболевания.

При изменении величин параметров γ_{MV} и $b_p^{(E)}$ (скорости стимуляции макрофагов и T -эффекторов) наблюдается уменьшение характеристики тяжести как в области низких, так и высоких, по сравнению с исходным значений параметров, но в отличие от параметров ν , σ эти решения характеризуются $V_f^{\min} > 1$ частица/л. Как отмечалось выше, такие решения можно интерпретировать как исход в хронический вирусный гепатит.

Приведенные результаты, по нашему мнению, не противоречат клиническим и экспериментальным данным и построенным на их основе гипотезам формирования гипертоксических и хронических форм течения вирусного гепатита В [206, 235, 296].

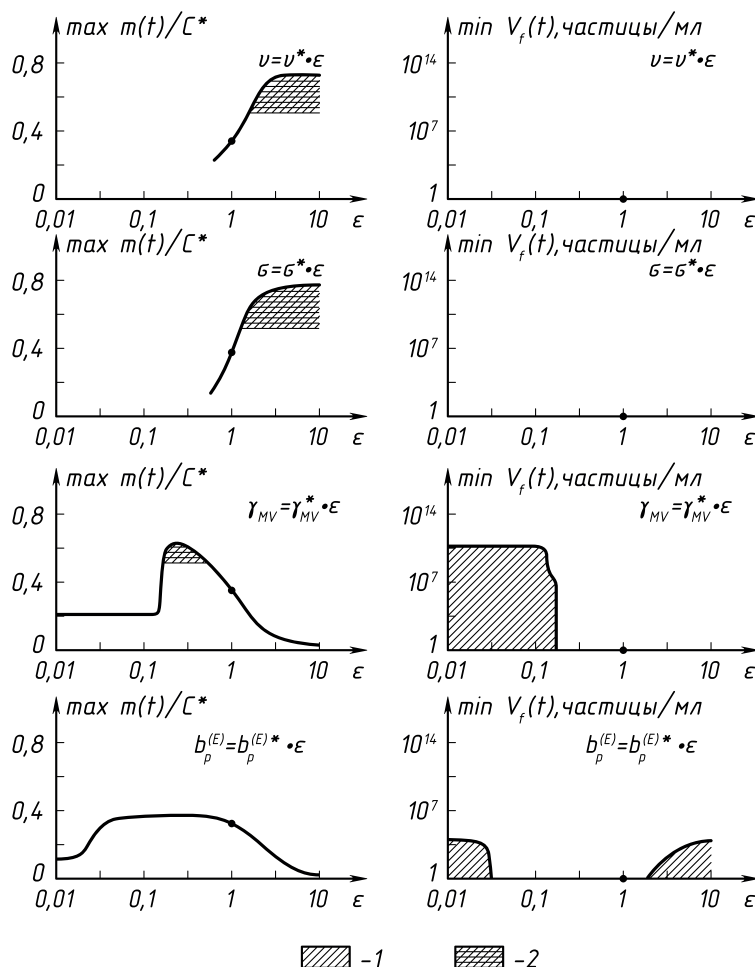


Рис. 45. Исследование зависимости характеристик тяжести и исхода заболевания m_{\max} и V_f^{\min} от параметров модели: а — скорости репликации (ν) и скорости заражения (σ); б — скорости активации макрофагов (γ_{MV}); в — скорости стимуляции Т-лимфоцитов-эффекторов ($b_p^{(E)}$); • — значение характеристик для идентифицированного набора параметров $\nu^*, \sigma^*, \gamma_{MV}^*, b_p^{(E)*}$.
1 — хронизации; 2 — область гипертоксической формы

Таким образом, математическая модель противовирусного иммунного ответа с базовым набором параметров, соответствующим острому вирусному гепатиту *B* (рассмотренная нами как модель вирусного гепатита *B*), количественно описывает:

- зависимость длительности инкубационного периода от величины дозы заражения;
- возможность развития заболевания в зависимости от концентрации специфических антител (естественных или пассивно введенных);
- влияния вакцинации в период заражения на клиническое течение заболевания.

Результаты анализа чувствительности решений модели к вариациям параметров также согласуются с известными гипотезами о механизмах формирования злокачественных и хронических форм вирусного гепатита *B*.

6.3. Моделирование действия интерлейкина-2 при вирусном гепатите *B* на основе математической модели противовирусного иммунного ответа с уточненным описанием процесса деления *T*-лимфоцитов

Моделирование управления процессами иммунного ответа требует описания в уравнениях модели механизмов действия используемых препаратов. В настоящее время в клинических и экспериментальных условиях используется ряд иммуномодуляторов, среди которых можно выделить интерфероны, интерлейкины, кортикостероидные гормоны. Механизм действия некоторых из них состоит в регулировании скорости отдельных фаз иммунного ответа. Интерлейкины 1 и 2 (IL-1, IL-2) являются обязательными компонентами иммунного ответа, потому что через эти вещества осуществляются взаимодействия иммунокомпетентных клеток между собой.

По результатам экспериментальных и клинических исследований рекомбинантный IL-2 является перспективным препаратом для стимулирования иммунного ответа при вторичных иммунодефицитах. В данном параграфе будут представлены результаты моделирования действия IL-2 на иммунный ответ при вирусном гепатите *B*. Отметим, что в клинических условиях IL-2 применялся в основном для лечения

онкологических больных, больных СПИДом и при некоторых других заболеваниях.

6.3.1. Клеточный цикл лимфоцита. Процесс размножения лимфоцитов под действием антигенного сигнала включает в себя несколько фаз подготовки клетки к делению. Объединение этих фаз называется клеточным циклом.

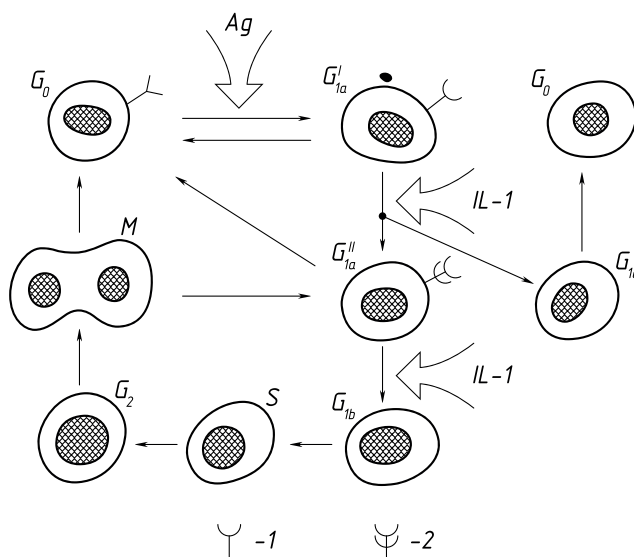


Рис. 46. Клеточный цикл лимфоцита G_0 , G_{1a}^I , G_{1a}^{II} , G_{1b} , G_{1d} , S , G_2 , M — фазы клеточного цикла. Обозначения: \rightarrow — переход из фазы в фазу; \Rightarrow — сигнал для перехода из одной фазы в другую; Υ — рецепторы к антигену: 1 — рецепторы к IL-1; 2 — рецепторы к IL-2

Рассмотрим клеточный цикл лимфоцита (рис. 46 [307, 329]). Рециркулирующие T -лимфоциты-помощники (H) и T -лимфоциты-эффекторы (E) находятся в фазе покоя клеточного цикла G_0 . Обозначим их H_r и E_r соответственно. После связывания H_r и E_r с активированным макрофагом (M_V) лимфоциты получают первый активирующий сигнал от антигена (Ag), связанного с макрофагальными антигенами главного комплекса гистосовместимости [313]. Активация макрофага состоит в презентировании антигенных детерминант вируса на поверхности клетки, производстве и выделении макрофагом фактора активации лимфоцитов — интерлейкина-1 (IL-1) [308, 313]. Последствия первого активационного сигнала: экспрессия лимфоцитами H_r рецепторов к IL-1 (состояние H_a); экспрессия («выставление») лим-

фоцитами E_r рецепторов к фактору роста T -клеток — интерлейкину-2 (состояние E_p) [305]. Интерлейкин-2 (IL-2) производится определенной частью клеток H_a после взаимодействия рецепторов к IL-1 на их поверхности с IL-1 и перехода их в особую фазу клеточного цикла G_{1d} — фазу дифференцировки (состояние H_f) [300]. Часть H_a после взаимодействия с IL-1 экспрессируют рецепторы к IL-2 и в дальнейшем способны делиться в ответ на IL-2 (состояние H_p) [30, 258]. Лимфоциты E_p также способны делиться в ответ на IL-2 и, кроме того, дифференцироваться в зрелые цитотоксические эффекторы (состояние E_k) под действием дифференцировочных факторов [195, 329]. Все состояния лимфоцитов нестабильны. С течением времени лимфоциты переходят в фазу G_0 , либо гибнут в результате старения [277, 300, 319].

6.3.2. Математическая модель противовирусного иммунного ответа с уточненным описанием процесса деления T -лимфоцитов.

В соответствии с выделенными состояниями клеток введем следующие обозначения:

$M_V(t)$ — концентрация активированных макрофагов M_V в момент времени t ;

$H_r(t)$ — концентрация T -лимфоцитов-помощников H_r в фазе покоя G_0 ;

$H_a(t)$ — концентрация активированных T -лимфоцитов-помощников в фазе G_{1a} ;

$H_p(t)$ — концентрация T -лимфоцитов-помощников, экспрессирующих рецепторы к IL-2;

$H_f(t)$ — концентрация T -лимфоцитов-помощников, вырабатывающих IL-2 в фазе G_{1d} ;

$E_r(t)$ — концентрация T -лимфоцитов-эффекторов в фазе покоя G_0 ;

$E_p(t)$ — концентрация активированных T -лимфоцитов-эффекторов в фазе G_{1a} , экспрессирующих рецепторы к IL-2;

$E_k(t)$ — концентрация зрелых цитотоксических T -лимфоцитов-эффекторов.

Кроме того, $I_1(t), I_2(t)$ — концентрация растворимых факторов IL-1, IL-2. Исходя из схемы клеточных взаимодействий, представленной на рисунке 46, построим уточненную модель противовирусного иммунного ответа на основе уравнений модели противовирусного иммунного ответа и уточненного описания процесса деления T -лимфоцитов:

$$\frac{dV_f(t)}{dt} = \nu C_V(t) + nb_{CE}C_V(t) - \gamma_{VM}MV_f(t) - \gamma_{VF}F(t)V_f(t) -$$

$$-\gamma_{VC}V_f(t)(C^* - C_V(t) - m(t)),$$

$$\frac{dM_V(t)}{dt} = \gamma_{MV}MV_f(t) - \alpha_M M_V(t),$$

$$\frac{dH_r(t)}{dt} = -b_H M_V(t)H_r(t) + \xi(m(t))\rho_H h_2 I_2(t - \tau_p^H)H_p(t - \tau_p^H) +$$

$$+ q_a H_a(t) + q_p H_p(t) + q_f H_f(t) + \alpha_H (H_r^* - H_r(t)),$$

$$\frac{dH_a(t)}{dt} = -h_1 I_1(t)H_a(t) + b_H M_V(t - \tau_r^H)H_r(t - \tau_r^H) +$$

$$+ q_a (H_a^* - H_a(t)),$$

$$\frac{dH_p(t)}{dt} = -h_2 I_2(t)H_p(t) + A_1 h_1 I_1(t - \tau_{A_1}^H)H_a(t - \tau_{A_1}^H) +$$

$$+ q_p (H_p^* - H_p(t)),$$

$$\frac{dH_f(t)}{dt} = A_2 h_1 I_1(t - \tau_{A_2}^H)H_a(t - \tau_{A_2}^H) + q_f (H_f^* - H_f(t)),$$

$$\frac{dI_1(t)}{dt} = -a_H H_a(t)I_1(t) + f_1 M_V(t) - \alpha_1 I_1(t),$$

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = -(p_H H_p(t) + p_E E_p(t))I_2(t) + f_2 H_f(t) - \alpha_2 I_2(t),$$

$$\frac{dE_r(t)}{dt} = -b_E M_V(t)E_r(t) + s_p E_p(t) + \alpha_E (E_r^* - E_r(t)),$$

$$\frac{dE_p(t)}{dt} = -e_2 I_2(t)E_p(t) + \xi(m(t))\rho_E e_2 I_2(t - \tau_p^E)E_p(t - \tau_p^E) +$$

$$+ b_E M_V(t - \tau_r^E)E_r(t - \tau_r^E) - s_k E_p(t) + s_p (E_p^* - E_p(t)),$$

$$\begin{aligned}
\frac{dE_k(t)}{dt} &= s_k E_p(t) - b_{EC} C_V(t) E_k(t) + \alpha_k (E_k^* - E_k(t)), \\
\frac{dH_B(t)}{dt} &= b_{H_B} \left(\xi(m(t)) \rho_{H_B} M_V(t - \tau_{H_B}) H_B(t - \tau_{H_B}) - \right. \\
&\quad \left. - M_V(t) H_B(t) \right) - b_p^{H_B} M_V(t) H_B(t) B(t) + \alpha_{H_B} (H_B^* - H_B(t)), \\
\frac{dB(t)}{dt} &= b_p^B \left(\xi(m(t)) \rho_B M_V(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - \right. \\
&\quad \left. - M_V(t) H_B(t) B(t) \right) + \alpha_B (B^* - B(t)), \\
\frac{dP(t)}{dt} &= b_p^P \xi(m(t)) \rho_P M_V(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \\
&\quad + \alpha_P (P^* - P(t)), \\
\frac{dF(t)}{dt} &= \rho_F P(t) - \gamma_{FV} F(t) V_f(t) - \alpha F(t), \\
\frac{dC_V(t)}{dt} &= \sigma V_f(t) (C^* - C_V(t) - m(t)) - b_{CE} C_V(t) E_k(t) - \\
&\quad - b_m C_V(t), \\
\frac{dm(t)}{dt} &= b_{CE} C_V(t) E_k(t) + b_m C_V(t) - \alpha_m m(t), \\
\xi(m(t)) &= 1 - \frac{m(t)}{C^*}.
\end{aligned} \tag{6.3.1}$$

Оценки границ допустимых изменений всех параметров системы построены на основе литературных данных о качественных и количественных характеристиках описываемых процессов (табл. 7).

Для оценивания констант скоростей взаимодействий клетка — фактор $h_1, h_2, p_H, p_E, a_H, e_2$ использовались литературные данные Скэтчард-анализа, величины средних времен диссоциации комплексов рецептор-фактор [172, 195, 207, 223, 224, 257, 258, 259, 305, 312]. Оценки остальных параметров получены на основе результатов прямых измерений.

Таблица 7. Параметры системы (6.3.1)¹

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Началь- ное зна- чение, в скобках – значение параметра после идентифи- кации
$h_1,$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости расхода H_a на связывание с IL-1	$2,2 \cdot 10^{15} -$ $4,2 \cdot 10^{15}$	$3,2 \cdot 10^{15}$
$a_H,$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости расхода IL-1 на связывание с H_a	$6,6 \cdot 10^{16} -$ $12,6 \cdot 10^{16}$	$9,6 \cdot 10^{16}$
$h_2,$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости расхода H_p на связывание с IL-2	$0,1 \cdot 10^{15} -$ $5,0 \cdot 10^{15}$	$3,0 \cdot 10^{15}$
$p_H,$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости расхода IL-2 на связывание с H_p	$0,2 \cdot 10^{18} -$ $50 \cdot 10^{18}$	$1,8 \cdot 10^{19}$
$b_{EC},$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости гибели T -эффекторов вследствие раз- рушения зараженных клеток	$6 \cdot 10^{14} -$ $4 \cdot 10^{19}$	$1,6 \cdot 10^{17}$ ($5,4 \cdot 10^{15}$)
$e_2,$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости расхода E_p на связывание с IL-2	$0,1 \cdot 10^{15} -$ $5 \cdot 10^{15}$	$3,2 \cdot 10^{15}$
$p_E,$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости расхода IL-2 на связывание с E_p	$0,2 \cdot 10^{18} -$ $50 \cdot 10^{18}$	$1,8 \cdot 10^{19}$
$\tau_r^H,$ часы	Продолжительность фазы G_{1a}^I для H_a	2–24	6,0 (2,03)
$\tau_{A_1}^H,$ часы	Продолжительность фазы G_{1a}^{II} для H_p	2–24	6,0 (2,03)
$\tau_{A_2}^H,$ часы	Продолжительность фазы G_{1a}^{II} для H_f	4–24	6,0 (4,60)

¹Для отсутствующих здесь параметров см. таблицу 4.

Продолжение таблицы 7.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Начальное значение, в скобках – значение параметра после идентификации
τ_p^H , часы	Продолжительность G_{1b}, S, G_2, M для H_p	10–20	14,4 (15,8)
τ_r^E , часы	Продолжительность фазы G_{1a} для E_r	4–5	4,5
τ_p^E , часы	Продолжительность G_{1b}, S, G_2, M для E_p	17–24	12,0 (11,5)
A_1	Часть лимфоцитов-помощников, способных пролиферировать после стимуляции	0–1	0,25 (0,87)
A_2	Часть лимфоцитов-помощников, способных производить IL-2 после стимуляции	0–1	0,75 (0,13)
ρ_H	Число потомков клетки H_p в результате 1-го деления	2	2
ρ_E	Число потомков клетки E_p в результате 1-го деления	2	2
q_a , 1/сут	Константа скорости потери клетками H_a рецепторов к IL-1	0,4–0,5	0,45
q_p , 1/сут	Константа скорости потери клетками H_p рецепторов к IL-2	0,1–0,5	0,3
q_f , 1/сут	Константа скорости потери клетками	0,3–1,2	0,75

Окончание таблицы 7.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Начальное значение, в скобках – значение параметра после идентификации
s_p , 1/сут	H_f способности производить IL-2 Константа скорости потери клетками E_p рецепторов к IL-2	0,07–0,46	0,3
s_k , 1/сут	Константа скорости созревания E_p в зрелые эффекторы	0,5–1,0	0,75
α_M , 1/сут	Константа скорости потери клетками M_V состояния активированности	1,0–1,5	1,2
α_H , 1/сут	Константа скорости естественной гибели клеток H_r	$5,5 \cdot 10^{-3}$ – $8,4 \cdot 10^{-3}$	0,007
α_E , 1/сут	Константа скорости естественной гибели клеток E_r	$5,5 \cdot 10^{-3}$ – $8,4 \cdot 10^{-3}$	0,007
α_1 , 1/сут	Константа скорости естественной гибели молекул IL-1	$0 - 2,5 \cdot 10^2$	12,0
α_2 , 1/сут	Константа скорости естественной гибели молекул IL-2	$0 - 2,7 \cdot 10^2$	12,0
f_1 , 1/сут	Константа скорости секреции IL-1 клетками M_V	$7,5 \cdot 10^4$ – $1,2 \cdot 10^7$	$0,6 \cdot 10^7$ ($0,12 \cdot 10^8$)
f_2 , 1/сут	Константа скорости секреции IL-2 клетками H_f	$0,9 \cdot 10^3$ – $0,5 \cdot 10^7$	$0,25 \cdot 10^7$ ($0,17 \cdot 10^8$)

Для идентификации параметров системы (6.3.1) воспользуемся следующим подходом. Из структуры уравнений (6.3.1) видно, что величины гомеостазов состояний $H_r, H_a, H_f, H_p, E_r, E_k, I_2$ в организме ($\hat{H}_r, \dots, \hat{E}_k, \hat{I}_2$ соответственно) есть некоторые функции от величин

H_r^*, \dots, E_k^* . Конкретный вид этих функций легко получить, приравняв правые части системы (6.3.1) нулю. Кроме того, будем полагать

$$\begin{aligned}\widehat{H}_r &= p_r^H \widehat{H}_E, \quad \widehat{H}_a = p_a^H \widehat{H}_E, \quad \widehat{H}_f = p_f^H \widehat{H}_E, \quad \widehat{H}_p = p_p^H \widehat{H}_E, \\ \widehat{E}_r &= p_r^E \widehat{E}, \quad \widehat{E}_p = p_p^E \widehat{E}, \quad \widehat{E}_k = p_k^E \widehat{E}, \\ p_r^H + p_a^H + p_f^H + p_p^H &= p_r^E + p_p^E + p_k^E = 1,\end{aligned}$$

где $\widehat{H}_E, \widehat{E}$ — гомеостазы клеток-помощников и клеток-эффекторов в организме.

Процесс заражения здорового организма будем определять следующими начальными условиями в момент времени $t = 0$ (система (6.3.1) автономна):

$$\begin{aligned}V_f(0) &= V_f^0 > 0, \quad M_V(0) = M_V^0, \quad H_r(0) = \widehat{H}_r, \quad H_a(0) = \widehat{H}_a, \\ H_p(0) &= \widehat{H}_p, \quad H_f(0) = \widehat{H}_f, \quad E_r(0) = \widehat{E}_r, \quad E_p(0) = \widehat{E}_p, \\ E_k(0) &= \widehat{E}_k, \quad I_1(0) = 0, \quad I_2(0) = \widehat{I}_2, \quad H_B(0) = H_B^*,\end{aligned}\tag{6.3.2}$$

$$B(0) = B^*, \quad P(0) = P^*, \quad F(0) = \frac{\rho_F P^*}{\alpha_F}, \quad C_V(0) = 0,$$

$$m(0) = 0,$$

$H_p(s) = \widehat{H}_p, \quad I_2(s) = \widehat{I}_2, \quad E_p(s) = \widehat{E}_p, \quad s \in [-\max\{\tau_p^H, \tau_p^E\}, 0]$, значения остальных запаздывающих переменных на отрезке запаздывания нулевые.

Пусть теперь $y(t, \alpha)$ — вектор решения задачи Коши (6.3.1), (6.3.2) при значениях вектора параметров $\alpha = (\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_M)$, полученных в ходе поиска минимума для функционала $F(Ay(t, \alpha), Y)$ (A — матрица линейной связи между переменными моделей): переменные $M_V, V_f, H_B, B, P, F, C, m$ совпадают, $H_E(t) = H_r(t) + H_a(t) + H_f(t) + H_p(t)$, $E(t) = E_r(t) + E_p(t) + E_k(t)$.

Начальные значения всех параметров системы приведены в таблице 7. Часть значений получена в результате идентификации параметров системы (6.3.1) по экспериментальным данным обобщенной картины острого течения вирусного гепатита B средней тяжести.

При идентификации параметров модели (6.3.1) множеству экспериментальных данных, описывающих обобщенную картину вирусного

гепатита *B* (рис. 39), добавлены границы рабочих диапазонов (диапазоны концентраций, при которых фактор проявляет свою активность IL-1, IL-2): $10^{10} - 10^{12}$ молекула/мл [172, 195, 272]. Предполагается, что нижняя граница рабочего диапазона достигается к 100-м суткам (начало разворачивания иммунного ответа), верхняя — к 110-м (разгар иммунного ответа).

В результате последовательности шагов идентификации системы (6.3.1) оценены величины 9 параметров, описывающих процессы наработки и действия IL-1 и IL-2 (рис. 47).

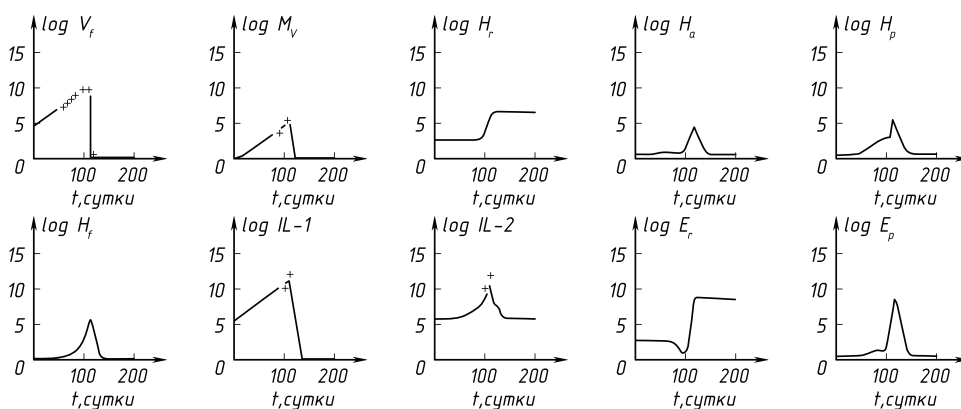


Рис. 47 Решение задачи Коши (6.3.1), (6.3.2) для значений параметров после идентификации.

6.3.3. Моделирование действия IL-2 при вирусном гепатите *B*.

Для изучения последствий IL-2-терапии *in vivo* используется математическая модель противовирусного иммунного ответа с уточненным описанием деления *T*-лимфоцитов (6.3.1), в качестве инфекции — вирусный гепатит *B*. Характерной особенностью этого заболевания является то, что реакция иммунной системы на антиген приводит к патологическим изменениям в организме (эти изменения отражены в модели как разрушение клетками-эффекторами E_k зараженных клеток печени C_v). В настоящее время нет надежных иммуностимулирующих препаратов, которые бы эффективно влияли на тяжесть и исход заболевания [22]. Применение IL-2-терапии может дать неоднозначные результаты. С одной стороны, IL-2 можно рассматривать как универсальный стимулятор иммунной системы (усиливает размножение клеток, специфичных к данному антигену), с другой — использование IL-2-терапии при заболеваниях, связанных с патологическими

изменениями (как следствие реагирования иммунной системы), может привести к усилению тяжести заболевания.

Далее моделируется IL-2-терапия в ходе развития иммунного ответа на фоне иммунодефицита клеток-помощников в организме. Для моделирования результатов инъекций IL-2 воспользуемся результатами работы [256]: пациентам с различными формами рака — фибросаркома, остеосаркома, меланома и т. д. — вводили непрерывными инъекциями внутривенно IL-2 со скоростью от 100 до 10 000 U/(кг·ч) в течение от 3 до 21 дня в зависимости от назначенной дозы. В работе приведены оценки средних времен переноса IL-2 из плазмы крови во внеклеточную жидкость ($1/\alpha_+ = 1,54 \times 10^{-2}$ сут) и обратно ($1/\alpha_- = 7,01 \times 10^{-2}$ сут), а также среднего времени инактивации IL-2 в плазме крови ($1/\alpha_p = 6,91 \times 10^{-3}$). Если V — скорость введения IL-2, то установившаяся концентрация IL-2 в межклеточной жидкости (IL-2*) по истечении некоторого времени (w) с момента начала введения будет следующей: $I_2^* = V\alpha_+ / (\alpha_p\alpha_-)$.

Величина времени установления этого уровня, как видно из величин α_p , α_+ , α_- , около нескольких часов. Введение IL-2 соответствует следующим изменениям в уравнении для концентрации IL-2 в лимфоузлах:

$$\frac{dI_2(t)}{dt} = -(p_H H_p(t) + p_E E_p(t))I_2(t) + f_2 H_f(t) + \alpha_2(I_2^* - I_2(t)).$$

Остальные уравнения системы (6.3.1), а также начальные условия (6.3.2) и значения параметров неизменны.

Величина специфической активности IL-2 по данным [256] составляет $(2 - 6) \cdot 10^6$ U/мкг, следовательно, $I_2^* = 0,14 \cdot 10^{12}$ молекула/мл (эта оценка получена при условии, что $V = 1000$ U/кг·час; вес пациента — 70 кг; объем крови — 5000 мл). Для сохранения гладкости правой части системы (6.3.1) положим

$$V = V(t) = V_0 \exp \left\{ -\frac{(t - t^*)^2}{(2w^2)} \right\}, \quad t^* = \begin{cases} t, & t_1 \leq t \leq t_2, \\ t_1, & t < t_1, \\ t_2, & t > t_2, \end{cases}$$

где t_1, t_2 — моменты времени начала и конца введения; w — среднее время установления концентрации I_2^* в межклеточной жидкости (предполагается, что w достаточно мало по сравнению с $(t_2 - t_1)$, при расчетах $w = 0,1$ сут).

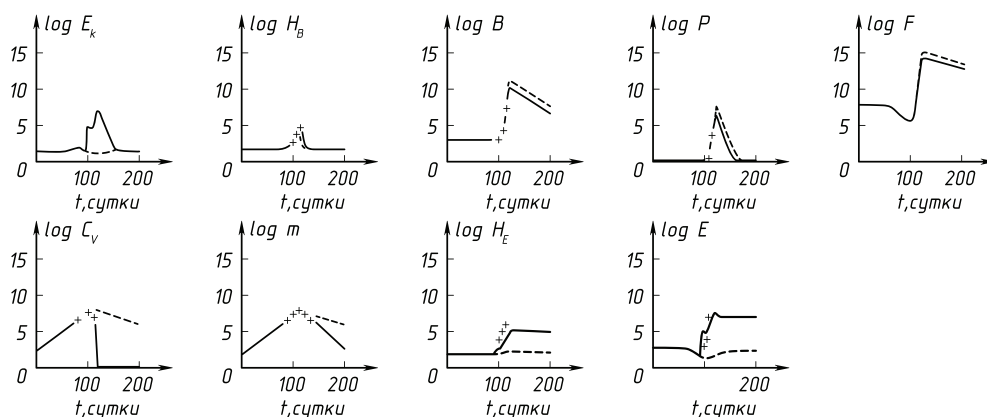


Рис. 48. Моделирование действия IL-2 при вирусном гепатите B : штриховая линия — случай дефицита T -хелперов H_E^* ; сплошная линия — результат инъекции IL-2. Единицы измерения те же, что и на рисунке 47

Пусть теперь в организме уровень гомеостаза лимфоцитов-помощников, обеспечивающих деление лимфоцитов-эффекторов, составляет 10% от нормы (наличие такого иммунодефицита часто встречается в клинической практике) [30]. Соответственно снижению общего уровня H_E изменятся величины H_r^* , H_a^* , H_p^* , H_f^* . Решение задачи Коши (6.3.1), (6.3.2) в этом случае представлено на рисунке 48 штрихованной линией. Видно, что полного выздоровления не наступает (V_f (200 сут) $\sim 10^4$ частица/мл), клеток E и H практически не нарабатывается, значительно по сравнению с нормой (рис. 48) снижен темп восстановления клеток печени. На фоне этого происходит усиление B -клеточного ответа (повышение максимальных значений H_B , B , P по сравнению с нормой в 8–10 раз). Из-за отсутствия T -лимфоцитов-эффекторов значительно (в 3,8 раза) снижено максимальное значение концентрации пораженных клеток печени m ; незначительно повышены максимальные значения концентраций зараженных вирусом клеток C_V (в 1,2 раза) и вируса V_f (на 5%). Как видно на рисунке 48, инъектирование IL-2 со скоростью 1000 $U/кг \cdot час$ в течение 5 дней внутривенно с 90-х по 95-е сутки приводит почти к полной нормализации реагирования иммунной системы: полному выведению вируса из организма на 115-й день от инфицирования, нормализации темпа функционального восстановления печени. Максимальные значения V_f , C_V , m составили соответственно 85, 83, 79% от максимальных значений в норме, а максимальные значения H_E , E остались

значительно сниженными (в 40–50 раз). Таким образом, инъекции IL-2 приводят к усилению степени поражения органа-мишени (по сравнению со степенью поражения на фоне иммунодефицита) при острой форме вирусного гепатита *B*, но в то же время нормализуют работу иммунной системы, способствуют полному выведению вируса из организма.

Приведенные в данной главе исследования мы рассматриваем как построение математической модели вирусного гепатита *B*, которая может быть использована для постановки и решения задачи моделирования лечения неблагоприятных форм течения вирусного гепатита *B*.

Глава 7. МОДЕЛИРОВАНИЕ ВИРУСНЫХ И БАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

В данной главе рассматриваются вопросы моделирования вирусных и бактериальных инфекций верхних дыхательных путей и легких на примере гриппа и бактериальной пневмонии. Эти исследования являются необходимым этапом, который позволит обоснованно перейти от моделей моноинфекций к построению и исследованию математических моделей смешанных (вирусно-бактериальных) инфекций органов дыхания.

Моделирование смешанных инфекций предполагает анализ и конкретизацию таких понятий, как вторичные иммунодефициты, конкуренция между различными клонами в процессе иммунного реагирования за ограниченные ресурсы (см. § 3.5), устойчивость хронического процесса. Для этого необходимо прояснить количественные закономерности развития вирусных и бактериальных инфекций и путем идентификации определить параметры математических моделей противовирусного и противобактериального иммунного ответа, которые соответствуют этим закономерностям. В § 7.1 представлены результаты идентификации модели противовирусного иммунного ответа на данные обобщенной картины гриппа *A* средней тяжести, а в § 7.2 — результаты настройки модели противобактериального иммунного ответа на данные, характеризующие острое течение бактериальной пневмонии.

В § 7.3 и 7.4 рассмотрена и решена задача исследования воздействия антивирусных препаратов на процессы, происходящие в организме животных при гриппозной инфекции. Используемая методология статистического анализа данных иммунологических экспериментов изложена в § 4.2. Вначале будет построена математическая модель исследуемого процесса, а затем мы воспользуемся построенной моделью для обработки данных эксперимента. Приводимые здесь результаты являются результатами совместных исследований Отдела вычислительной математики АН СССР и Института экспериментальной медицины АМН СССР (лаборатория Р. Я. Поляк, г. Ленинград) и подготовлены по [61, 68, 69, 99].

7.1. Моделирование гриппа средней тяжести

7.1.1. Количественные представления о гриппе А средней тяжести. Грипп представляет собой уникальную инфекцию, возбудитель которой — вирус гриппа — обладает очень высокой изменчивостью поверхностных антигенов. Это является причиной почти ежегодного повторения эпидемий, охватывающих все человечество. Наибольшее распространение имеют вирусы гриппа А.

Вирусы гриппа размножаются в клетках, покрывающих поверхность верхних дыхательных путей (клетках эпителия). Инфекция вирусами гриппа А приводит к различным клиническим проявлениям — от полностью бессимптомного течения до тяжелых (гипертоксических) вариантов острого течения. Мы будем рассматривать заболевание взрослого организма гриппом средней тяжести.

Инкубационный период гриппа составляет от 24 часов до 4–5 дней и зависит от иммунного статуса организма и дозы заражения. Инфицирование вирусами гриппа А осуществляется воздушно-капельным путем. Доза вирусов гриппа А, вызывающая развитие инфекции для человека $\gtrsim 10^6 \div 10^8$ вирусов. Вирусы гриппа характеризуются высоким темпом размножения в клетках эпителия, и в течение 1–3 суток после инфицирования их концентрация нарастает до $10^9 \div 10^{14}$ частица/мл [267].

Вирус гриппа А характеризуется наличием нескольких поверхностных антигенов. Ведущим из них является гемагглютинин (НА), поскольку он обеспечивает возможность заражения клеток эпителия. Освобождение организма от инфекции предполагает выработку антител, специфичных к гемагглютинуину, которые нейтрализуют вирусные частицы, и формирование клонa Т-лимфоцитов-эффекторов, разрушающих зараженные клетки эпителия [278]. В ограничении развития инфекции вирусами гриппа важная роль принадлежит механизмам неспецифической защиты — в частности, наработка интерферона клетками эпителия верхних дыхательных путей, отек и интенсивная инфильтрация зоны поражения нейтрофилами и макрофагами [170]. Симптомы поражения верхних дыхательных путей исчезают спустя 10–14 дней после начала заболевания, а восстановление клеток эпителия завершается спустя 1 месяц [90, 226]. Вирусы обнаруживаются на 10–14-й день от момента инфицирования, а затем полностью исчезают [84, 267].

При описании реакции иммунной системы на заражение вирусом гриппа А будем рассматривать случай первичной инфекции новым субтипом вирусов гриппа А организма, ранее уже инфицированного другими субтипами этого вируса. Следствием этого предположения является увеличение числа специфических Т-лимфоцитов (частота встречаемости $10^{-3} \div 10^{-4}$), учитывающее формирование иммунологической памяти к медленно изменяющимся антигенным детерминантам гемагглютинаина.

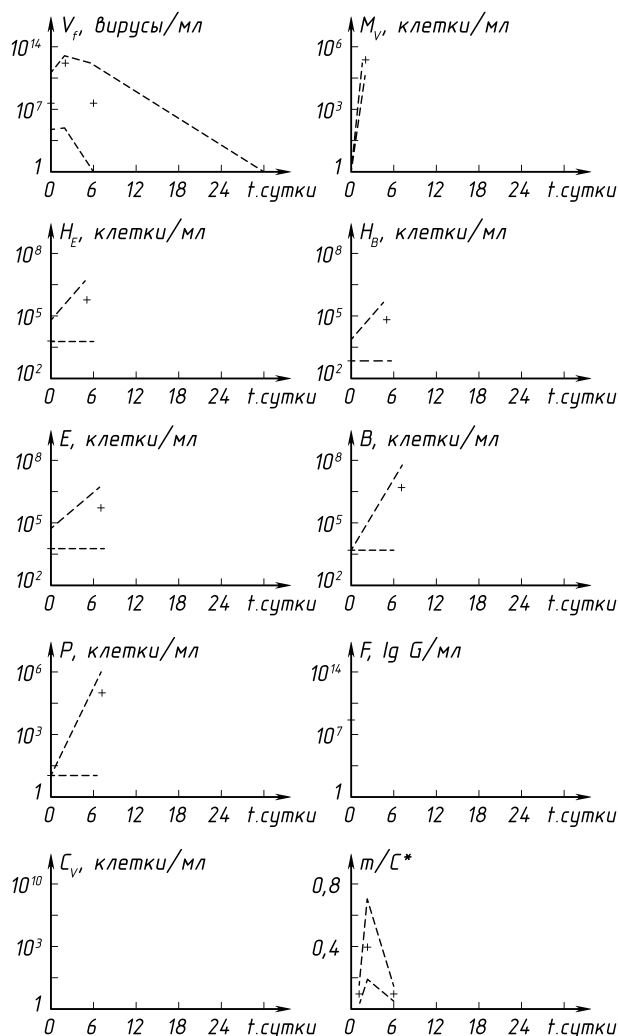


Рис. 49. Обобщенная картина острого течения гриппа А:
 + — оценки значений переменных моделей; штриховая линия —
 границы допустимых диапазонов значений переменных модели

Используя разнообразные клинико-лабораторные наблюдения¹¹, опубликованные в литературе иммунологические, вирусологические данные, характеризующие отдельные процессы при гриппе, в [101] была построена обобщенная картина гриппа A средней тяжести, количественно описывающая динамику показателей, соответствующих переменным математической модели противовирусного иммунного ответа. Соответствующие данные приведены на рисунке 49 (отсутствуют данные о динамике F и C_V).

7.1.2. Математическая модель гриппа. Для построения математической модели гриппа использовалась система уравнений математической модели противовирусного иммунного ответа с учетом особенностей иммунофизиологического реагирования при гриппе. Прежде поясним физический смысл переменных модели, «привязав» их к конкретным процессам их локализации в организме.

Процессы заражения, размножения и разрушения зараженных клеток эпителия локализованы в блоке эпителия верхних и средних отделов воздухоносных путей объемом $\sim 0,6\text{--}1$ мл [32, 123]. Процессы иммунного реагирования осуществляются в блоке лимфоидной ткани, обслуживающей эти участки легких, объемом $\simeq 12$ мл [101]. Процессы нейтрализации вирусов антителами и разрушения зараженных клеток T -эффекторами происходит в слизистой среде (блоке слизи), выстилающей верхние и средние отделы воздухоносных путей, объемом $\sim 0,4$ мл [123, 324]. С учетом этого переменные модели противовирусного иммунного ответа при гриппе A имеют следующий смысл:

$V_f(t)$ — концентрация свободных вирусов в 1 мл блока слизи (частица/мл);

$M_V(t)$ — концентрация стимулированных (антигенпрезентирующих и вырабатывающих интерлейкин-1 (IL-1)) макрофагов в лимфоидной ткани, обслуживающей легкие (клетка/мл);

$H_E(t)$ — количество активированных (вырабатывающих интерлейкин-2 (IL-2)) T -лимфоцитов-помощников, обеспечивающих пролиферацию T -лимфоцитов-эффекторов в 1 мл лимфоидной ткани, обслуживающей легкие (клетка/мл);

$H_B(t)$ — количество активированных T -лимфоцитов-помощников, обеспечивающих пролиферацию B -лимфоцитов в 1 мл лимфоидной ткани, обслуживающей легкие (клетка/мл);

¹¹См. Марчук, Бербенцова [90].

$E(t)$ — количество активированных T -лимфоцитов-эффекторов в 1 мл блока лимфоидной ткани легких (клетка/мл);

$B(t)$ — количество B -лимфоцитов в 1 мл блока лимфоидной ткани легких (клетка/мл);

$P(t)$ — количество плазматических клеток в 1 мл блока лимфоидной ткани легких (клетка/мл);

$F(t)$ — концентрация молекул антител IgG , специфичных к гемагглютинирующему вирусу гриппа A в 1 мл блока слизи (молекула/мл);

$C_V(t)$ — количество зараженных вирусами клеток в 1 мл блока эпителия воздухоносных путей легких, продуцирующих вирусы гриппа A (клетка/мл);

$m(t)$ — количество пораженных клеток в 1 мл блока эпителия (клетка/мл).

При построении математической модели гриппа, на наш взгляд, следует учесть две особенности иммунного реагирования при гриппе A средней тяжести.

1. Время реагирования T -лимфоцитов (переход из фазы G_0 в G_1 клеточного цикла) сопоставимо с временем увеличения вирусной популяции на порядок, следовательно, в модели необходимо учесть исходное распределение T -лимфоцитов в лимфоузлах по клеточному циклу. Характер этого распределения таков, что: $\sim 90\%$ T -лимфоцитов находится в фазе G_0 , $\sim 10\%$ находится в активированном состоянии G_1 [232].

2. Сопоставление числа зараженных при гриппе A средней тяжести клеток эпителия ($\sim 5 \times 10^9$ клеток) и количество образующихся в ходе иммунной реакции T -эффекторов за первые $5 \div 7$ суток ($\sim 10^6 - 10^7$ клеток) позволяет предположить, что T -лимфоциты-эффекторы наряду с прямым киллерным действием против C_V должны инициировать развитие процессов неспецифического разрушения зараженных клеток [170]. Таким образом, мы приходим к необходимости описания в модели явления воспаления и отека как одного из проявлений интенсификации процессов неспецифического разрушения пораженной части эпителия легких и, соответственно, нейтрализации вирусов. Для этого мы воспользуемся описанием явления отека в модели противовирусного иммунного ответа в § 3.3.

Для описания развития заболевания гриппом A средней тяжести рассмотрим задачу Коши для системы дифференциальных уравнений модели противовирусного иммунного ответа с феноменологическим описанием явления отека:

$$\begin{aligned}
\frac{dV_f}{dt} &= \nu C_V + nb_{CE}C_VE - \gamma_{VF}f_V(l)FV_f - \gamma_{VM}V_f - \\
&\quad - \gamma_{VC}(C^* - C_V - m)V_f, \\
\frac{dM_V}{dt} &= \gamma_{MV}MV_f - \alpha_M M_V, \\
\frac{dH_E}{dt} &= b_H^{(E)} \left[\xi(m)\rho_H^{(E)} M_V(t - \tau_H^{(E)})H_E(t - \tau_H^{(E)}) - M_V H_E \right] - \\
&\quad - b_p^{(H_E)} M_V H_E E + \alpha_H^{(E)}(H_E^* - H_E), \\
\frac{dH_B}{dt} &= b_H^{(B)} \left[\xi(m)\rho_H^{(B)} M_V(t - \tau_H^{(B)})H_B(t - \tau_H^{(B)}) - M_V H_B \right] - \\
&\quad - b_p^{(H_B)} M_V H_B B + \alpha_H^{(B)}(H_B^* - H_B), \\
\frac{dE}{dt} &= b_p^{(E)} \left[\xi(m)\rho_E M_V(t - \tau_E)H_E(t - \tau_E)E(t - \tau_E) - \right. \\
&\quad \left. - M_V H_E E \right] - b_{EC}C_VE + \alpha_E(E^* - E), \tag{7.1.1} \\
\frac{dB}{dt} &= b_p^{(B)} \left[\xi(m)\rho_B M_V(t - \tau_B)H_B(t - \tau_B)B(t - \tau_B) - \right. \\
&\quad \left. - M_V H_B B \right] + \alpha_B(B^* - B), \\
\frac{dP}{dt} &= b_p^{(P)}\xi(m)\rho_P M_V(t - \tau_P)H_B(t - \tau_P)B(t - \tau_P) + \alpha_P(P^* - P), \\
\frac{dF}{dt} &= \rho_F P - \gamma_{FV}V_f F - \alpha_F F, \\
\frac{dC_V}{dt} &= \sigma V_f(C^* - C_V - m) - b_{CE}f_C(l)C_VE - b_m C_V,
\end{aligned}$$

$$\frac{dm}{dt} = b_{CE}f_C(l)C_VE + b_mC_V - \alpha_m m,$$

$$\xi(m) \equiv 1 - \frac{m}{C^*},$$

$$f_V(l) \equiv 1 + \mu_V \frac{C_V}{C^*}, \quad f_C(l) \equiv 1 + \mu_C \frac{C_V}{C^*}.$$

Здесь в качестве характеристики отека используется переменная $l = C_V/C^*$, а для описания интенсификации разрушения V_f и C_V используются функции $f_V(l)$ и $f_C(l)$ соответственно.

Заметим, что формально интенсификация лимфообмена должна приводить и к увеличению скорости разрушения T -эффекторов и расхода антител, однако мы пренебрегаем на данном этапе исследования этим соображением, поскольку основное следствие отека в настоящем контексте — усиление, действия T -эффекторов и специфических IgG через неспецифические механизмы уничтожения C_V и V_f .

Процесс заражения здорового организма будем описывать следующей системой начальных условий в момент времени $t = t_0 = 0$:

$$V_f(0) = V_f^0, \quad M_V(0) = 0, \quad H_E(0) = a_{HE}^1 H_E^*, \quad H_B(0) = a_{HB}^1 H_B^*,$$

$$E(0) = a_E^1 E^*, \quad B(0) = B^*, \quad P(0) = P^*, \quad F(0) = \rho_F P^* / \alpha_F,$$

$$C_V(0) = 0, \quad m(0) = 0,$$

$$M_V(s)H_E(s) = \varphi_H^{(E)}(s), \quad -\tau_H^{(E)} \leq s \leq 0, \quad (7.1.2)$$

$$M_V(s)H_B(s) = \varphi_H^{(B)}(s), \quad -\tau_H^{(B)} \leq s \leq 0,$$

$$M_V(s)H_E(s)E(s) = \varphi_E(s), \quad -\tau_E \leq s \leq 0,$$

$$M_V(s)H_B(s)B(s) = 0, \quad -\tau \leq s \leq 0, \quad \tau = \max\{\tau_B, \tau_P\},$$

где $\varphi_H^{(E)}(t)$, $\varphi_H^{(B)}(t)$ и $\varphi_E(t)$ — функции специального вида, используемые для описания начальной активации T -лимфоцитов. Эти функции выбирались из класса бесконечно дифференцируемых функций $\omega_1(t)$ с конечным носителем (Владимиров [37]):

$$\omega_1(t) = \begin{cases} \frac{1}{C_n} \exp \left\{ -\frac{1}{1-t^2} \right\}, & 0 \leq |t| < 1, \\ 0, & |t| \geq 1 \end{cases}$$

так, чтобы $\varphi(t)$ имели вид, представленный на рисунке 50 и при этом

$$\left[\int_{-\tau}^0 \varphi_H^{(E)}(t) dt + a_{HE}^1 \right] = 1, \quad \left[\int_{-\tau}^0 \varphi_H^{(B)}(t) dt + a_{HB}^1 \right] = 1, \quad (7.1.3)$$

$$\left[\int_{-\tau}^0 \varphi_E(t) dt + a_E^1 \right] = 1.$$

Таким образом, выбирая $a_{HE}^1 = a_{HB}^1 = a_E^1 = 0, 1$, мы опишем исходное распределение T -лимфоцитов по фазам $G_0(90\%)$ и $G_1(10\%)$ клеточного цикла.

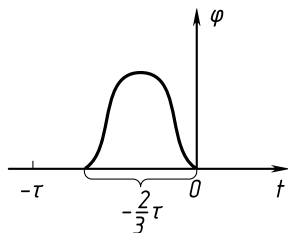


Рис. 50. Вид функции, описывающей начальную активацию T -лимфоцитов, τ — величина запаздывания

Для количественного согласования модели (7.1.1)–(7.1.3) с данными обобщенной картины, характеризующими течение гриппа A средней тяжести, было проведено построение областей допустимых значений коэффициентов модели α [101]. Часть из них, в силу того, что иммунная реакция организма на антигены носит универсальный характер и почти не зависит от их специфичности по отношению к инициируемым патологическим процессам, может быть получена из модели вирусного гепатита B . Результаты оценок границ допустимых значений приведены в таблице 8.

Таблица 8. Параметры математической модели противовирусного иммунного ответа, диапазон их допустимых значений и начальные оценки для острого течения инфекции вирусами гриппа А

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбранное начальное значение параметра
M^* , моль/мл	Концентрация Ia -несущих макрофагов в лимфоузле	$5 \cdot 10^{-19}$ — $3 \cdot 10^{-18}$	10^{-18}
H_E^* , моль/мл	Концентрация специфических T -помощников для T -лимфоцитов-эффекторов в лимфоузле	10^{-19} — 10^{-18}	10^{-19}
H_B^* , моль/мл	Концентрация специфических T -помощников для B -лимфоцитов в лимфоузле	10^{-20} — 10^{-19}	10^{-20}
E^* , моль/мл	Концентрация специфических предшественников для T -эффекторов в лимфоузле	10^{-19} — 10^{-18}	10^{-19}
B^* , моль/мл	Концентрация специфических B -лимфоцитов в лимфоузле	$5 \cdot 10^{-20}$ — $0,5 \cdot 10^{-20}$	10^{-20}
P^* , моль/мл	Концентрация специфических плазматических клеток в лимфоузле	$3 \cdot 10^{-24}$ — $7 \cdot 10^{-23}$	$1,83 \cdot 10^{-23}$
F^* , моль/мл	Концентрация специфических IgG антител в слизистом покрове	$1,7 \cdot 10^{-16}$ — $1,7 \cdot 10^{-15}$	$8,5 \cdot 10^{-16}$
C^* , моль/мл	Концентрация клеток эпителия в 1 мл объема верхних дыхательных путей	$1,7 \cdot 10^{-15}$ — $1,7 \cdot 10^{-16}$	$1,7 \cdot 10^{-14}$
α_M , сут $^{-1}$	Константа скорости потери макрофагом стимулированного состояния	1,0–1,5	1,2
$\alpha_H^{(E)}$, сут $^{-1}$	Константа скорости потери T -хелперами для E -клеток стимулированного состояния	0,8–1,2	1

Продолжение таблицы 8.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбранное начальное значение параметра
$\alpha_H^{(B)}$, сут ⁻¹	Константа скорости потери T -хелперами для B -клеток стимулированного состояния	0,8–1,2	1
α_E , сут ⁻¹	Константа скорости естественной гибели цитотоксических T -лимфоцитов-эффекторов	0,33–0,5	0,4
α_B , сут ⁻¹	Константа скорости естественной гибели B -лимфоцитов	0,05–0,1	0,1
α_P , сут ⁻¹	Константа скорости естественной гибели плазматических клеток	0,33–0,5	0,4
α_F , сут ⁻¹	Константа скорости естественной гибели антител	0,043	0,043
$\tau_H^{(E)}$, сут	Продолжительность цикла делений H_E -клеток	0,4–0,8	0,6
$\tau_H^{(B)}$, сут	Продолжительность цикла делений H_B -клеток	0,4–0,8	0,6
τ_E , сут	Продолжительность цикла делений T -эффекторов	0,4–1	0,5
τ_B , сут	Продолжительность цикла делений B -лимфоцитов	0,4–1	0,5
τ_P , сут	Продолжительность цикла делений и дифференцировки B -клеток до появления плазмоклеток	0,4–1	0,5
$\rho_H^{(E)}$	Число потомков H_E -клетки в результате 1-го цикла делений	2–4	4

Продолжение таблицы 8

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбранное начальное значение параметра
$\rho_H^{(B)}$	Число потомков H_B -клетки в результате 1-го цикла делений	2–4	4
ρ_E	Число потомков E -клетки в результате одного цикла делений	2–4	2
ρ_B	Число потомков B -клетки в результате одного цикла делений	1,5–3	3
ρ_P	Число плазматических клеток-потомков B -клетки в результате одного цикла делений	0,5–1	1
$b_H^{(E)}$, (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости стимуляции H_E -клетки	$4 \cdot 10^{-17}$ – $3 \cdot 10^{18}$	10^{18}
$b_H^{(B)}$, (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости стимуляции H_B -клетки	$4 \cdot 10^{-17}$ – $3 \cdot 10^{18}$	10^{18}
$b_P^{(E)}$, (мл/моль) ² · сут ⁻¹	Константа скорости стимуляции E -клетки	$5 \cdot 10^{37}$ – $7 \cdot 10^{39}$	10^{38}
$b_P^{(B)}$, (мл/моль) ² · сут ⁻¹	Константа скорости стимуляции B -клетки при описании числа B -лимфоцитов	$10^{37} - 10^{39}$	10^{38}
$b_P^{(P)}$, (мл/моль) ² · сут ⁻¹	Константа скорости стимуляции B -клетки при описании числа плазматических клеток	$10^{37} - 10^{39}$	10^{38}

Продолжение таблицы 8.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбран- ное на- чальное значение параметра
$b_p^{(H_E)},$ (мл/моль) ² · сут ⁻¹	Коэффициент, характери- зующий расход H_E на стимуляцию E -клеток		10^{34}
$b_p^{(H_B)},$ (мл/моль) ² · сут ⁻¹	Коэффициент, характери- зующий расход H_B на стимуляцию B -клеток		10^{34}
$\gamma_{MV},$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости анти- генной стимуляции макро- фагов в лимфоузле	$10^{11} - 4 \cdot 10^{16}$	10^{12}
$\gamma_{VM},$ сут ⁻¹	Константа скорости связы- вания антигенных частиц макрофагами лимфоузла	2–4	2
$\gamma_{FV},$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости связы- вания 1 молекулы IgG с вирусной частицей	$8,6 \cdot 10^{13} -$ $8,6 \cdot 10^{15}$	$8,6 \cdot 10^{14}$
$\gamma_{VF},$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости нейтра- лизации вирусных частиц молекулами IgG	$8,6 \cdot 10^{12} -$ $8,6 \cdot 10^{15}$	$8,6 \cdot 10^{14}$
$\rho_F^*,$ молекула/сут ⁻¹	Константа скорости синте- за молекул IgG одной плаз- матической клеткой	$0,85 \cdot 10^8 -$ $1,7 \cdot 10^8$	$1,7 \cdot 10^8$
$\sigma,$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости зара- жения эпителиальных клеток	$4,7 \cdot 10^9 -$ $1,2 \cdot 10^{10}$	$8 \cdot 10^9$
$b_{CE},$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости разру- шения эпителиальных клеток T -эффекторами	$2,4 \cdot 10^{10} -$ $3,6 \cdot 10^{11}$	10^{11}

Окончание таблицы 8

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбранное начальное значение параметра
$b_{EC},$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости гибели T -эффекторов вследствие разрушения зараженных клеток	$2,4 \cdot 10^9 - 3,6 \cdot 10^{10}$	10^{10}
$b_m, \text{сут}^{-1}$	Константа скорости разрушения зараженных эпителиальных клеток вследствие цитопатичности вирусов	0,5–2	1
$\alpha_m, \text{сут}^{-1}$	Константа скорости регенерации эпителиальных клеток	1–3	3
$\nu, \text{сут}^{-1}$	Константа скорости секреции вирусов гриппа A одной зараженной клеткой эпителия в сутки	$10^2 - 10^4$	$6 \cdot 10^3$
n	Количество вирусов гриппа A , высвобождающихся при разрушении клетки эпителия T -эффектором	0	0
$\gamma_{VC},$ (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости адсорбции вирусов незараженными клетками органа-мишени	$4,7 \cdot 10^{10} - 1,2 \cdot 10^{11}$	$8 \cdot 10^{10}$

Для уточнения значений отдельных коэффициентов модели была решена задача идентификации модели по данным наблюдений обобщенной картины [101]. Для этого использовался подход, изложенный в § 4.1 и § 6.3, связанный с последовательным согласованием модели и данных. Полученное решение, описывающее количественные характеристики иммунного реагирования при гриппе A средней тяжести, представлено на рисунке 51, а соответствующие значения параметров — в таблице 9.

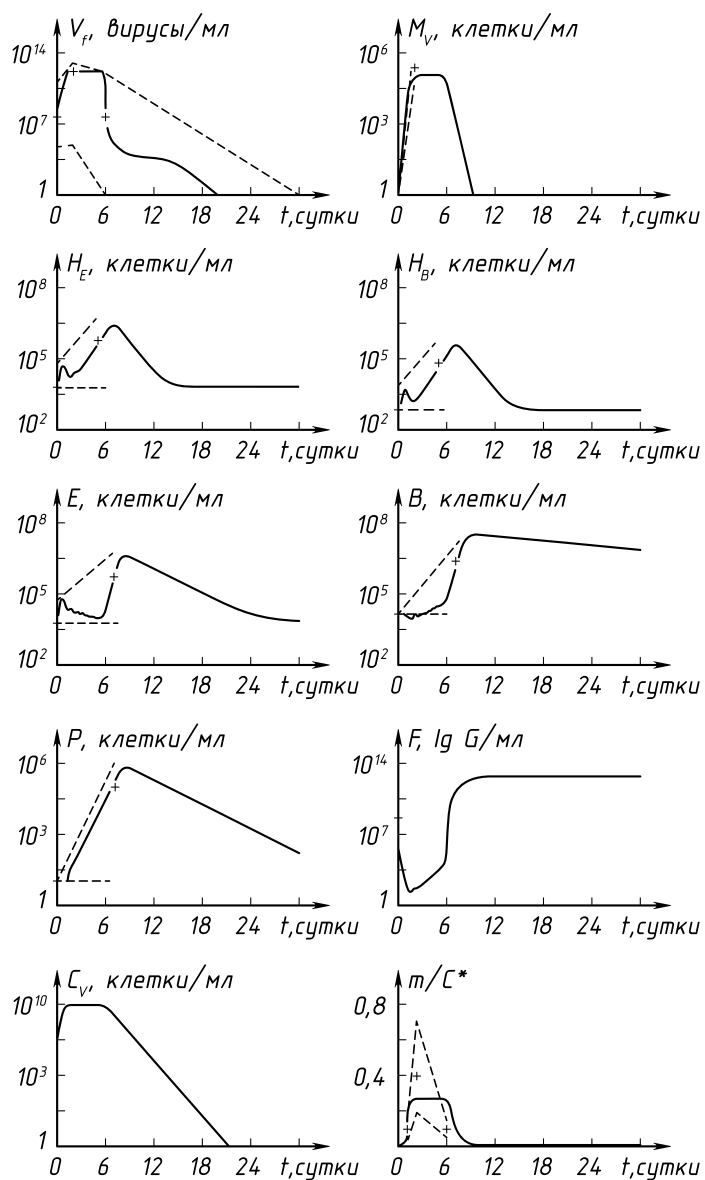


Рис. 51. Решение модели, полученное в результате идентификации параметров по данным (+) обобщенной картины острого течения гриппа А

Таблица 9. Значения параметров модели, полученные в результате решения задачи идентификации

Обоз- на- чение	Величина параметра	Обоз- на- чение	Величина параметра	Началь- ное прибли- жение
M^*	10^{-18} моль/мл	$\rho_H^{(E)}$	4	
H_E^*	10^{-19} моль/мл	$\rho_H^{(B)}$	4	
H_B^*	10^{-20} моль/мл	ρ_E	2	
E^*	10^{-19} моль/мл	ρ_B	3	
B^*	10^{-20} моль/мл	ρ_P	1	
P^*	$1,83 \cdot 10^{-23}$ моль/мл	ρ_F	$1,7 \cdot 10^8$ молекула/сут	
F^*	$8,5 \cdot 10^{-16}$ моль/мл	$b_H^{(E)}$	$1,8 \cdot 10^{19}$ (мл/моль) сут $^{-1}$	[10 ¹⁸]
C^*	$1,7 \cdot 10^{-14}$ моль/мл	$b_H^{(B)}$	$2,1 \cdot 10^{19}$ (мл/моль) сут $^{-1}$	[10 ¹⁸]
α_M	3,3 сут $^{-1}$	$b_p^{(E)}$	10^{39} (мл/моль) ² сут $^{-1}$	[10 ³⁸]
$\alpha_H^{(E)}$	1 сут $^{-1}$	$b_p^{(B)}$	$1,2 \cdot 10^{40}$ (мл/моль) ² сут $^{-1}$	[10 ¹⁸]
$\alpha_H^{(B)}$	1 сут $^{-1}$	$b_p^{(P)}$	$1,2 \cdot 10^{38}$ (мл/моль) ² сут $^{-1}$	[10 ¹⁸]
α_E	0,4 сут $^{-1}$	$\left\{ \begin{array}{l} b_p^{(H_E)} \\ b_p^{(H_B)} \end{array} \right.$	10^{31} (мл/моль) ² сут $^{-1}$	
α_B	0,1 сут $^{-1}$	σ	$2 \cdot 10^{13}$ (мл/моль) сут $^{-1}$	[8 · 10 ⁹]
α_P	0,4 сут $^{-1}$	b_{CE}	$1,9 \cdot 10^8$ (мл/моль)сут $^{-1}$	[10 ¹¹]
α_F	0,043 сут $^{-1}$	b_m	1,52 сут $^{-1}$	[1]
V_F^0	$6 \cdot 10^8$ частица/мл= $= 10^{-16}$ моль/мл	α_m	4,15 сут $^{-1}$	[3]

Окончание таблицы 9

Обозначение	Величина параметра	Обозначение	Величина параметра	Начальное приближение
$\tau_H^{(E)}$	0,6 сут	ν	511 сут ⁻¹	[6000]
$\tau_H^{(B)}$	0,6 сут	γ_{VC}	$5,5 \cdot 10^{13}$ (мл/моль) сут ⁻¹	$[8 \cdot 10^{10}]$
τ_E	0,5 сут	γ_{VM}	1,7 сут ⁻¹	[2]
τ_B	0,5 сут	γ_{VF}	$8,6 \cdot 10^{14}$ (мл/моль) сут ⁻¹	
τ_P	0,5 сут	γ_{FV}	$7,7 \cdot 10^{17}$ (мл/моль) сут ⁻¹	$[8,6 \cdot 10^{14}]$
		γ_{MV}	$1,6 \cdot 10^{11}$ (мл/моль) сут ⁻¹	$[10^{12}]$
		n	0	
		nb_{CE}	0	
		b_{EC}	$1,2 \cdot 10^{13}$ (мл/моль) сут ⁻¹	$[10^{10}]$
		μ_V	$2,4 \cdot 10^5$	$[10^4]$
		μ_C	$2 \cdot 10^5$	$[10^4]$

Представляет интерес динамика переменной $V_f(t)$ — концентрации вирусов. Она характеризуется быстрым ростом, затем стабилизацией количества V_f ; после начала развития иммунного ответа и отека происходит быстрое снижение V_f до некоторого уровня и лишь после наработки определенного количества антител и T -эффекторов к 10–14-м суткам происходит устойчивое снижение V_f до нулевых концентраций. Развитие заболевания, вследствие того, что доза заражения велика по сравнению с уровнем антител F^* , приводит к значительному (на 6 порядков) снижению $F(t)$.

Система уравнений (7.1.1), начальные условия (7.1.2) и набор коэффициентов таблице 9 мы рассматриваем как основу математической модели гриппа, которая может уточняться в дальнейшем.

Поражение клеток эпителия при гриппе создает благоприятные условия для возникновения очагов вторичной бактериальной инфекции, вызванной стафилококками и другими бактериями (Марчук, Бербенцова [90]).

Следующий параграф посвящен вопросам моделирования бактериальной инфекции легких на примере острой бактериальной пневмонии.

7.2. Математическое моделирование деструктивной пневмонии

Деструктивная пневмония — патологический процесс, характеризующийся распадом легочной ткани в результате воздействия патогенных микроорганизмов. В отличие от гриппа, при котором мишенью является эпителий воздухоносных путей, при деструктивной пневмонии разрушается альвеолярная ткань — нижние отделы легкого, в которых осуществляется газообмен. Патологический процесс захватывает 2–3 сегмента легких, что составляет 10–15 % объема легких (примерно 500 мл) [90, 123]. Частота летального исхода составляет 10–50% от общего числа больных деструктивной пневмонией [75, 90].

Возбудителями деструктивной пневмонии могут быть различные микроорганизмы. Отмечается, что эти микроорганизмы не способны вызвать воспалительно-деструктивный процесс в легочной ткани при условии нормального функционирования местных и общих защитных механизмов. Поэтому для развития острой деструктивной пневмонии необходимо нарушение этих механизмов. Это нарушение может быть связано с персистенцией в бронхах вирусов, гриппом и рядом других факторов.

Будем рассматривать деструктивную пневмонию, вызванную золотистым стафилококком *S. aureus*, на фоне повреждения защитных механизмов, вызванных гриппом.

Заболевание, вызываемое размножением микроорганизма, развивается в течение 10–14 суток и в случае выздоровления завершается в результате уничтожения бактерий посредством антител, макрофагов и нейтрофилов.

Рассмотрим структурно-функциональную организацию процессов, связанных с деструктивной пневмонией (рис. 52). Как уже отмечалось, заболевание развивается в двух-трех сегментах легких. Активированные в результате поглощения и переваривания бактерий макрофаги поступают в лимфоидную ткань, дренирующую пораженные сегменты [261]. Ее объем составляет примерно 12 мл [20]. В случае генерализации инфекция захватывает лимфоидную ткань селезенки. Антитела (F) поступают в очаг поражения из плазмы крови через альвеолярно-капиллярную мембрану [154, 155]. Поглощение и дальнейшее уничтожение бактерий в очаге поражения производят

нейтрофилы и макрофаги, которые эффективно поглощают опсонизированные антителами бактерии [160].

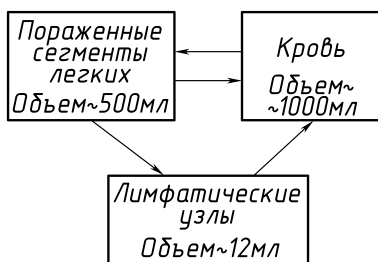


Рис. 52. Структурно-функциональная организация процессов, связанных с деструктивной пневмонией

В исследованиях по опсонизации и последующему уничтожению фагоцитами человека *S. aureus* [291] установлено, что:

- основной мишенью является пептидогликан клеточной стенки стафилококка (Pg);
- опсонизация опосредуется антителами класса IgG;
- происходит активация системы комплемента как классическим, так и альтернативным путем.

По данным [5], концентрация антител класса IgG, специфических к Pg, в крови здорового взрослого человека составляет 15 мкг/мл, т. е. примерно 0,1% от общей концентрации IgG в крови. Установлено, что в норме концентрация IgG не является фактором, лимитирующим скорость опсонизации и поглощения микроорганизмов. Среднее количество бактерий, поглощаемое одним моноцитом, составляет 120 бактерий [255]. Для нейтрофилов соответствующее число составляет 40–50 бактерий [254].

Размножаясь, золотистый стафилококк выделяет ряд токсинов. Среди них наиболее важное значение для патогенеза стафилококковой пневмонии имеет α -токсин, который запускает каскад патофизиологических реакций, приводящий к миграции макрофагов и нейтрофилов в очаг поражения из русла крови и просачиванию плазмы крови в просвет альвеол [154].

В соответствии с изложенными представлениями о деструктивной пневмонии выделим следующие основные переменные модели:

$K(t)$ — концентрация способных к размножению и выделению токсинов бактерий *S. aureus* в пораженных сегментах легких;

$M_K(t)$ — концентрация активированных макрофагов и дендритных клеток в ЛУ, дренирующих пораженные сегменты легких (далее называемые просто ЛУ). M_K несут на своей поверхности комплекс процессированного Ag с МНС-II и вырабатывают IL-1;

$H_B(t)$ — концентрация активированных T-лимфоцитов-помощников в ЛУ;

$B(t)$ — концентрация B -лимфоцитов в лимфатических узлах легких;

$P(t)$ — концентрация плазматических клеток, вырабатывающих антитела данной специфичности, в лимфатических узлах легких;

$F(t)$ — концентрация специфических антител в крови;

$m(t)$ — доля пораженных клеток паренхимы легких.

Для описания деструктивной пневмонии воспользуемся построенной в (3.4) системой уравнений модели противобактериального иммунного ответа. Есть основания предполагать, что процесс взаимодействия антител F и бактерий существенно зависит от скорости их поступления из русла крови в очаг воспаления [326]. Для описания этого явления введем переменную l — характеристику интенсивности бактериального воспаления. Так как интенсивность воспалительной реакции в основном определяется долей пораженных клеток паренхимы легких, т. е. величиной m ,

$$l = k_m m,$$

а скорость поступления антител из русла крови в очаг воспаления определяется функцией

$$f(l) = 1 + k_l l = 1 + k_l k_m m = 1 + \mu m = \eta(m),$$

где k_m, k_l — некоторые константы; $\mu = k_l k_m$. Тогда система уравнений модели противобактериального иммунного ответа при деструктивной пневмонии имеет следующий вид:

$$\dot{K} = \beta K - \gamma_{KM} K M - \gamma_{KF} K F \eta(m),$$

$$\dot{M}_K = \gamma_{MK} M K - \alpha_M M_K,$$

$$\begin{aligned} \dot{H}_B = & b_H (\rho_H \xi(m) H_B(t - \tau_H) M_K(t - \tau_H) - H_B M_K) - \\ & - b_p M_K H_B B + \alpha_H (H_B^* - H^B), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \dot{B} = & b_p^{(B)} (\rho_B \xi(m) H_B(t - \tau_B) M_K(t - \tau_B) B(t - \tau_B) - \\ & - H_B M_K B) + \alpha_B (B^* - B), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \dot{P} = & b_p^{(P)} \rho_P \xi(m) H_B(t - \tau_P) M_K(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \\ & + \alpha_P (P^* - P), \end{aligned}$$

$$\dot{F} = \rho_F P - \gamma_{FK} \eta(m) K F + \alpha_F (F^* - F),$$

$$\dot{m} = \sigma K - \alpha_m m.$$

Для описания процесса формирования бактериального воспалительного очага будем использовать следующие начальные условия:

$$M_K(s)H_B(s) = 0, \quad -\tau_H \leq s < 0,$$

$$M_K(s)H_B(s)B(s) = 0, \quad -\max(\tau_B, \tau_P) \leq s < 0,$$

$$K(0) = K_0, \quad M_K(0) = 0,$$

$$H_B(0) = H_B^*, \quad B(0) = B^*,$$

$$P(0) = P^*, \quad F(0) = \bar{F}, \quad m(0) = 0.$$

Для согласования модели с данными обобщенной картины (рис. 53) было проведено построение областей допустимых значений для всех параметров модели деструктивной пневмонии (табл. 10) и решена задача идентификации коэффициентов.

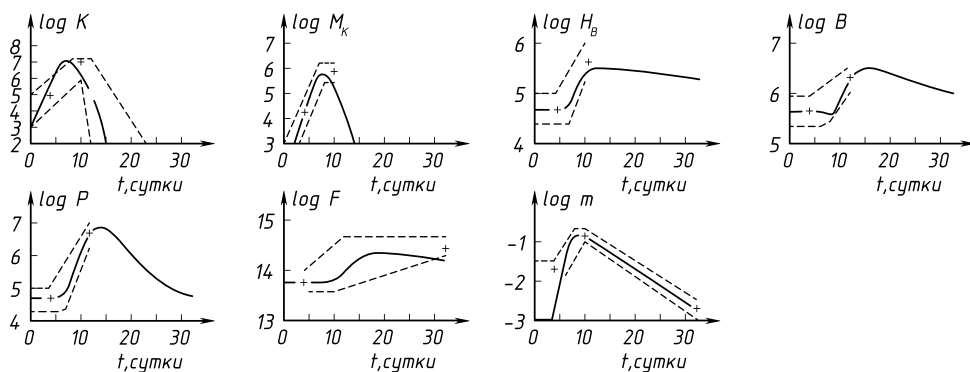


Рис. 53. Решение модели, соответствующее острому течению деструктивной пневмонии: + — оценки значений переменных модели; штриховая линия — границы допустимых значений переменных модели. Единицы измерений концентраций для K, M_K, H_B, B, P — клетка/мл; для F — молекула/мл; для m — доля пораженных клеток паренхимы легкого

Таблица 10. Параметры модели деструктивной пневмонии

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбранное начальное значение параметра, в скобках – уточненное значение
β , сут ⁻¹	Константа скорости размножения бактерий	1–30	4,0 (2,7)
γ_{KM} , (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости неспецифического уничтожения бактерий	$6 \cdot 10^{15} - 3 \cdot 10^{17}$	$7,2 \cdot 10^{16}$ ($3,6 \cdot 10^{16}$)
M , моль/мл	Концентрация альвеолярных макрофагов	$1,7 \cdot 10^{-18} - 5 \cdot 10^{-18}$	$3,4 \cdot 10^{-18}$
γ_{KF} , (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости уничтожения бактерий с участием специфических антител	$6 \cdot 10^9 - 3 \cdot 10^{10}$	$2 \cdot 10^{10}$ ($1 \cdot 10^{10}$)
μ	Константа увеличения скорости поступления белков плазмы крови и нейтрофилов в очаг поражения	1–100	10 (15)
K_0 , моль/мл	Начальная концентрация бактерий	$1,7 \cdot 10^{-22} - 1,7 \cdot 10^{-19}$	$1,7 \cdot 10^{-21}$
γ_{MK} , (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости активации макрофагов	$6 \cdot 10^{15} - 6 \cdot 10^{18}$	$2,3 \cdot 10^{16}$ ($5 \cdot 10^{16}$)
α_M , сут ⁻¹	Константа скорости потери активированного состояния макрофагами	1–3	1,2 (2,5)
b_H , (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости стимуляции H_B -клеток	$4 \cdot 10^{17} - 3 \cdot 10^{18}$	10^{18}

Продолжение таблицы 10.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбранное начальное значение параметра, в скобках – уточненное значение
ρ_H	Число потомков H_B -клетки в результате одного цикла деления	2	2
b_p , (моль/мл) сут ⁻¹	Коэффициент, характеризующий расход H_B на стимуляцию В-клеток	$10^{33} - 10^{36}$	$5 \cdot 10^{34}$ ($6 \cdot 10^{33}$)
α_H , сут ⁻¹	Константа скорости естественной гибели H_B -клеток	$10^{-2} - 10^{-1}$	$3 \cdot 10^{-2}$
H_B^* моль/мл	Концентрация специфических Т-помощников для В-клеток в лимфоидной ткани	$1,7 \cdot 10^{-20} - 2,5 \cdot 10^{-19}$	$8,4 \cdot 10^{-20}$
τ_H , сут	Продолжительность цикла деления H_B -клеток	0,4-0,8	0,6 (0,4)
$b_p^{(B)}$, (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости стимуляции В-клетки при описании числа В-клеток	$10^{35} - 10^{38}$	10^{37} ($7,2 \cdot 10^{35}$)
ρ_B	Число потомков В-клетки в результате одного цикла делений	10-18	16
α_B , сут ⁻¹	Константа скорости естественной гибели В-клеток	$5 \cdot 10^{-2} - 10^{-1}$	10^{-1}

Продолжение таблицы 10.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбран- ное началь- ное значе- ние пара- метра, в скобках – уточненное значение
B^* , моль/мл	Концентрация специ- фических B -клеток в лимфоидной ткани	$1,7 \cdot 10^{-19} -$ $-2,5 \cdot 10^{-18}$	$8,4 \cdot 10^{-19}$
τ_B , сут	Продолжительность цик- ла делений B -клеток	2-3	2 (3)
$b_p^{(P)}$, (мл/моль) ² · сут ⁻¹	Константа скорости стиму- ляции B -клетки при опи- сании числа плазматичес- ких клеток	$10^{35} - 10^{38}$	10^{37} $1,4 \cdot 10^{37}$
ρ_P	Число плазматических кле- ток-потомков одной B -клетки в результате одного цикла делений	2-5	3
α_P , сут ⁻¹	Константа скорости естественной гибели плазматических клеток	0,33-0,5	0,4
P^* , моль/мл	Концентрация специ- фических плазмати- ческих клеток в лимфоидной ткани	$1,7 \cdot 10^{-20} -$ $2,5 \cdot 10^{-19}$	$8,4 \cdot 10^{-20}$
τ_P , сут	Продолжительность цик- ла делений и дифферен- цировки B -клеток до появления плазмати- ческих клеток	3-4	3

Окончание таблицы 10.

Параметр, размерность	Физический смысл параметра	Границы допустимых значений	Выбран- ное началь- ное значе- ние пара- метра, в скобках – уточненное значение
ρ_F , сут ⁻¹	Константа скорости на- растания концентрации специфических антител в крови в следствие синтеза плазматичес- кими клетками	$10^6 -$ $5 \cdot 10^7$	$2 \cdot 10^6$ ($5,1 \cdot 10^6$)
γ_{FK} , (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости рас- хода антител на унич- тожение бактерий	$1,2 \cdot 10^{11} -$ $6 \cdot 10^{11}$	$4,3 \cdot 10^{11}$
α_F , сут ⁻¹	Константа скорости естественной гибели антител класса IgG	$4,3 \cdot 10^{-2}$	$4,3 \cdot 10^{-2}$
F^* , моль/мл	Концентрация в крови специфических антител, синтезируемых в незат- рагиваемой инфекцией лимфоидной ткани	$8,3 \cdot 10^{-12} -$ $2,5 \cdot 10^{-10}$	$9,5 \cdot 10^{-11}$
\bar{F} , моль/мл	Концентрация специфици- ческих антител в крови	$1,7 \cdot 10^{-11} -$ $2,5 \cdot 10^{-10}$	10^{-10}
σ , (мл/моль) · сут ⁻¹	Константа скорости пора- жения легочной ткани	$6 \cdot 10^{14} -$ $3 \cdot 10^{16}$	$6 \cdot 10^{15}$ ($4,1 \cdot 10^{15}$)
α_m , сут ⁻¹	Константа скорости восстановления легочной ткани	0,1-0,4	0,15 (0,2)

Решение модели, соответствующее уточненному набору коэффициентов (табл. 10), приведено на рисунке 53. Полученное решение воспроизводит количественные характеристики деструктивной пневмонии. Полученные данные носят предварительный характер и в дальнейшем будут уточняться.

Построение модели гриппа и пневмонии мы рассматриваем как начальную ступень решения сложной задачи моделирования и управления течением смешанных инфекций на основе математической модели (§ 3.5), учитывающей ограниченность суммарной интенсивности иммунной реакции на несколько антигенов.

Это позволит подойти к анализу таких явлений, как вторичные иммунодефициты, иммунный статус.

7.3. Модель экспериментальной гриппозной инфекции

В этом и следующих параграфах речь пойдет об изучении механизмов влияния противовирусных препаратов на процессы, происходящие в организме при острой гриппозной инфекции. Антивирусный эффект этих препаратов установлен экспериментально и опирается на тот факт, что в результате их применения снижается смертность в группе летально инфицированных животных. Поэтому возникает необходимость изучения механизмов воздействия препарата на уровне клеточных популяций организма с целью выработки стратегии и тактики лечения. Для проведения такого исследования построим математическую модель процесса острой гриппозной инфекции, учитывающую основные факторы, определяющие исход заболевания.

Естественно, что построение математической модели предполагает известную идеализацию реальной схемы взаимодействия вируса с организмом хозяина. Поэтому — в соответствии с современными представлениями об изучаемом процессе — учтем следующие основные факторы: количество вируса в пораженном органе, влияние системы интерферонов, клеточные и гуморальные звенья иммунитета.

При построении модели мы не будем выделять α , β , γ интерфероны, M , G , A классы иммуноглобулинов и т. п. Указанные основные факторы защиты мы рассмотрим, учитывая эффект их воздействия. Так, переменную «интерферон» будем рассматривать как фактор, под воздействием которого клетка приобретает нечувствительность к вирусному заражению; «антитела» — фактор, обеспечивающий специфическую нейтрализацию внеклеточного вируса; «специфические лимфоциты-эффекторы» — как лимфоцитов-эффекторов (без разделения на T и B субпопуляции), с которой связываются процессы производства антител и элиминации вирусинфицированных клеток.

Ряд процессов последнего типа лишь косвенно связан со специфическими лимфоцитами — последние могут, например, активировать ряд неспецифических клеточных механизмов (*NK*-клетки, макрофаги), которые уже непосредственно убивают вирусинфицированные клетки. Сюда же включаются и процессы лизиса инфицированных клеток специфическими лимфоцитами.

При построении модели все взаимодействия будем рассматривать как гомогенные реакции между клеточно-гуморальными компонентами. Будем также учитывать то, что в эксперименте измерения взаимодействующих компонент осуществляются в тех органах животного, которые являются основными резервуарами для соответствующих компонент (вирус — легкие; иммуноглобулины — кровь, секреты легкого; клеточное звено — селезенка, легкие). После этих замечаний перейдем к построению математической модели.

Введем следующие обозначения:

t — время после заражения (в сутках);

$C_v(t)$ — численность популяции инфицированных вирусом клеток;

$V(t)$ — численность популяции инфекционных вирусных частиц;

$F(t)$ — количество иммуноглобулинов;

$L_e(t)$ — численность специфических лимфоцитов-эффекторов — конечного продукта дифференцировки из специфических лимфоцитов-предшественников — $L_p(t)$, т. е. лимфоцитов, имеющих соответствующую специфичность к вирусному антигену, пролиферирующих и дифференцирующихся (в L_e) под действием стимула.

Предположим, что общее количество чувствительных клеток в легком примерно постоянно (исследуется острая, но сублетальная инфекция, когда поражение клеток легкого $\sim 10\%$), а также что $C_I \approx qC_v$, где C_I — численность популяции клеток, ставших нечувствительными к заражению под действием интерферона.

Уравнения для C_v и V выберем в виде

$$\begin{aligned} \frac{dC_v}{dt} = & \underbrace{k_{C_v} V (C_0 - C_I - C_v)}_{\text{I}} - \underbrace{\gamma_{C_v L_e} C_v L_e}_{\text{II}} - \underbrace{\mu_{C_v} C_v}_{\text{III}}, \\ \frac{dV}{dt} = & \underbrace{k_v C_v}_{\text{IV}} - \underbrace{\gamma_{vF} V F}_{\text{V}} - \underbrace{\mu_v V}_{\text{VI}}, \end{aligned} \quad (7.3.1)$$

I — соответствует возникновению новых зараженных клеток в результате взаимодействия инфекционных частиц V и интактных восприимчивых клеток $C_0 - C_I - C_v$, C_0 — величина, характеризующая общее количество потенциально чувствительных к вирусу клеток (в основном легочный эпителий); II — уменьшение количества вирусинфицированных клеток за счет

специфических лимфоцитов-эффекторов (интегральный эффект); III — гибель клеток типа C_v за счет эффекта разрушения вирусом клеток, в которых он синтезируется, т. е. не связанную со специфическими лимфоцитами-эффекторами;

IV — синтез новых вирусных частиц; V — нейтрализация внеклеточных инфекционных частиц иммуноглобулинами; VI — процесс удаления вирусных частиц из межклеточного пространства, не обусловленный специфическими гуморальными факторами: сюда входят сорбция и проникновение вируса в клетки, потеря вирусом инфекционности под действием различного рода «фоновых» гуморальных факторов — ингибиторов, температуры, кислотности и т. д. Отметим, что эффективным стимулятором иммунной системы является именно инфекционный вирус [170].

В описанных выше процессах четко выделяется как пространственная, так и временная иерархии. Размеры вирусных частиц $\sim 80\text{--}100$ нм [84], клеток животного $\sim 10^{-5}$ м [114], иммуноглобулинов (диаметр F_{ab} -фрагмента) $\sim 30\text{--}40$ Å [65]. Одна вирусная частица способна инфицировать клетку [84], после чего продуцируется $\sim 10^3$ частиц за цикл генерации ~ 8 ч (клетка затем гибнет) [6]. Время сорбции и проникновения в клетку вируса $\sim 10\text{--}20$ мин [164]. Свободный вирус быстро исчезает.

Исследуемые молекулярные реакции — связывание вируса иммуноглобулинами, сорбция и проникновение вируса в новые клетки — имеют характерные продолжительности минуты — десятки минут, в то время как комплекс клеточных реакций, ведущих к разрушению вирусинфицированных клеток, характеризуется гораздо большей длительностью. Поэтому, отказываясь от детального рассмотрения процессов, занимающих время порядка десятков минут — часа (например, фаза «эклипса» вируса после заражения), воспользовавшись процедурой «адиабатического» исключения [145], [150], можно приблизительно считать, что

$$V = \frac{k_v C_v}{\mu_v + \gamma_v F F}. \quad (7.3.2)$$

После этого уравнение (7.3.1) перепишем в виде

$$\frac{dC_v}{dt} = \frac{k_{C_v} k_v C_v (C_0 - (1+q)C_v)}{\mu_v + \gamma_v F F} - \gamma_{C_v L_e} C_v L_e - \mu_{C_v}. \quad (7.3.3)$$

При этом в качестве начального условия принято, что

$$C_v(0) = C_v^0,$$

где C_v^0 — некоторое эффективное количество зараженных клеток, с которого начинается инфекция (переходные процессы в системе прекращаются через

1–2 ч, устанавливается динамическое равновесие между V и C_v в соответствии с (7.3.2)).

Для описания динамики клеток иммунной системы реальным процессам [212] поставим в соответствие следующую модельную схему. Покоящиеся клетки-предшественники (G_0 — фаза клеточного цикла) со специфичностью, соответствующей данному типу вируса, под действием антигенного стимула активируются и переходят в состояние пролиферирующих клеток-предшественников L_p , которые дифференцируются в конечные клетки-эффекторы L_e .

Выделение именно этих переменных связано с предположением, что специфические лимфоцитарные механизмы играют ведущую роль в процессе выздоровления организма [170]. Большое количество разнообразных механизмов нейтрализации вируса в межклеточном пространстве и разрушения вирусинфицированных клеток либо непосредственно обусловлено лимфоцитами-эффекторами (специфические цитоксические лимфоциты, иммуноглобулины), либо контролируются и запускаются ими (NK -клетки, макрофаги, K -клетки [170, 212]). В модели переменные L_p и L_e являются ведущими, интегрально отражающими механизмы защиты.

Для переменной L_p запишем следующее соотношение:

$$\frac{dL_p}{dt} = L_{p0}\delta(t - t^*) + U(C_v)(\alpha_{L_p}L_p - \beta_{L_p}L_p). \quad (7.3.4)$$

Для L_e :

$$\frac{dL_e}{dt} = U(C_v)\beta_{L_p}L_p - \mu_{L_e}L_e, \quad (7.3.5)$$

$$U(C_v) = 1 - \exp\{C_v/q_u\}. \quad (7.3.6)$$

Поясним эти уравнения: $L_{p0}\delta(t - t^*)$ соответствует активации находящихся в состоянии покоя клеток-предшественников общей численностью L_{p0} через время t^* после антигенного стимула; здесь $\delta(t)$ — дельта-функция. Предполагается, что процессы пролиферации и дифференцировки имеют пороговый характер — они идут с максимальной скоростью при $C_v \gg q_u$, но прекращаются при $C_v \ll q_u$.

Выражение $-\mu_{L_e}L_e$ в (7.3.5) отражает процессы потери активности и/или естественной гибели клеток-эффекторов. Соответствующее слагаемое в (7.3.4) отсутствует, поскольку переменная L_p должна соответствовать формирующемуся клону клеток-памяти, время жизни которого [170, 173] 1–2 года. Это намного превышает отрезок времени развития острого процесса.

Для количества иммуноглобулинов F принято следующее уравнение:

$$\frac{dF}{dt} = \rho L_e - \gamma_{Fv} F V - \mu_F F, \quad (7.3.7)$$

а с учетом (7.3.2) имеем

$$\frac{dF}{dt} = \rho L_e - \frac{\gamma_{Fv} k_v F C_v}{\mu_v + \gamma_{vF} F} - \mu_F F. \quad (7.3.8)$$

Как показали предварительные расчеты, в выражении

$$\ln V = \ln \left(\frac{k_v}{\mu_v} C_v \right) - \ln \left(1 + \frac{\gamma_{vF}}{\mu_v} F \right)$$

второе слагаемое мало по сравнению с первым, поэтому в дальнейшем принято

$$V = \frac{k_v}{\mu_v} C_v, \quad (7.3.9)$$

при этом зависимость от F остается в правых частях уравнений (7.3.3), (7.3.8).

Приведем некоторые характерные величины для уравнений (7.3.4)–(7.3.8). $t^* \approx 1$ –3 суток, т. е. одного порядка со временем, требующимся для реакций, приводящих к активации лимфоцитов [212]. Максимальные скорости деления клеток млекопитающих составляют ~ 8 –12 ч [332], отсюда следует оценка для α_{L_p} и β_{L_p} . Время полужизни клеток-эффекторов ~ 1 –2 суток, молекул иммуноглобулинов (IgG мыши) ~ 5 –6 суток [116], следовательно, можно оценить μ_{L_e} и μ_F . Общее количество лимфоцитов в организме мыши $\approx 10^9$ клеток, из них частота встречаемости клеток, специфичных к определенному штамму вируса гриппа, $\sim 1/10^5$ – $1/10^6$ [170, 173, 332], отсюда $L_{p0} \approx 10^3$ – 10^4 клеток. После инфекции эта частота возрастает в 50–100 раз [170, 173, 332]. Более подробно об оценке параметров в уравнениях типа (7.3.4)–(7.3.8) изложено в [68].

Запишем получившуюся систему уравнений модели в том виде, в котором она используется для исследования динамики гриппозной инфекции:

$$\frac{dV}{dt} = \frac{\alpha_1 + \alpha_{10}}{1 + \alpha_9 F} V - \alpha_2 V^2 - \alpha_3 V L_e - \alpha_{10} V, \quad (7.3.10)$$

$$\frac{dL_p}{dt} = L_{p0} \delta(t - t^*) + \alpha_{11} L_p [1 - \exp\{-\alpha_{12} V\}], \quad (7.3.11)$$

$$\frac{dL_e}{dt} = \alpha_4 L_p [1 - \exp\{-\alpha_{12} V\}] - \alpha_5 L_e, \quad (7.3.12)$$

$$\frac{dF}{dt} = \alpha_6 L_e - \frac{\alpha_7 V F}{1 + \alpha_9 F} - \alpha_8 F, \quad (7.3.13)$$

$$V(0) = V^0, \quad L_p(0) = L_e(0) = 0, \quad F(0) = 0. \quad (7.3.14)$$

При записи (7.3.10)–(7.3.14) учтено соотношение (7.3.9). В таком виде система используется при практической работе, поскольку в экспериментальной системе существует возможность оценки $V(t)$, но не $C_v(t)$.

В случае исследуемого процесса — острой неосложненной вирусной инфекции — можно предполагать определенный сценарий реализации действия защитных механизмов. Так, в [68] показано, что структура решений модели, соответствующих исследуемому процессу, такова, что система интерферонов ($-\alpha_2 V^2$) и обобщенное цитотоксическое действие лимфоцитов-эффекторов ($-\alpha_3 V L_e$) — это те механизмы, которые обеспечивают насыщение в динамике $V(t)$ (максимум на 4–5 суток) и последующий резкий спад количества инфекционного вируса в легком (5–8 суток).

Влияние переменной F на решение при этом практически отсутствует. Оно сказывается лишь на более поздних сроках (8–14 суток), когда F достигает больших значений, при этом количество инфекционного вируса V уже много меньше максимального, что делает пренебрежимо малым слагаемое ($-\alpha_2 V^2$) на этих сроках. Вполне вероятно, что такая структура решения уравнений отражает реальную картину действия защитных механизмов во времени. В силу изложенных выше соображений, уравнение (7.3.10) несколько отличается по структуре от (7.3.3): в слагаемом ($-\alpha_2 V^2$) отсутствует зависимость от F , которая оставлена только в $(\alpha_1 + \alpha_{10})V/(1 + \alpha_9 F)$ — линейном члене.

Построенная математическая модель дает достаточно хорошее согласие с данными эксперимента. В частности, это видно на рисунке 54, на котором сплошные кривые — решение уравнений модели, полученное при векторе коэффициентов α , найденном в результате идентификации модели по данным эксперимента.

Подчеркнем, что таким образом определенные коэффициенты, а также другие характеристики решений в целом согласуются с известными количественными параметрами процесса.

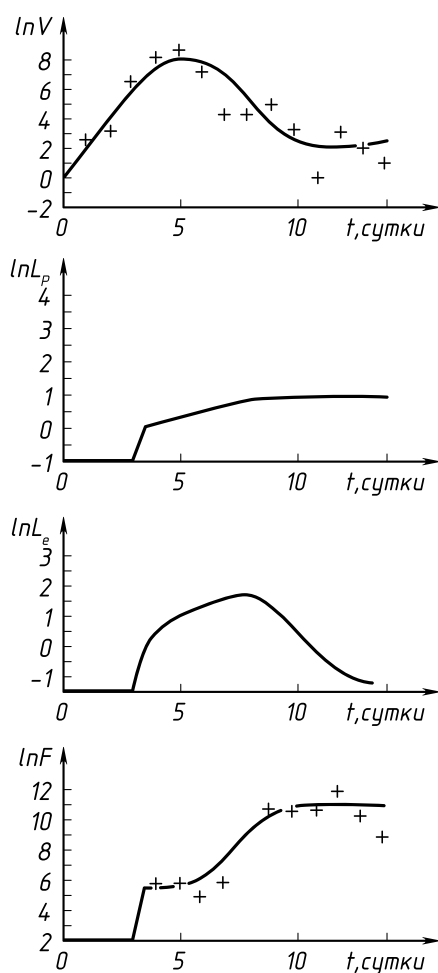


Рис. 54. Решение модели для набора коэффициентов, полученного в результате идентификации по данным эксперимента на контрольной группе животных: + — экспериментальные данные. Единицы измерения концентраций: V — число 50% эмбриональных инфекционных доз; F — уровень иммуноглобулинов (IgM + IgG) в сыворотке крови животных

7.4. Применение модели для изучения механизмов влияния препаратов на динамику гриппозной инфекции

Построенная в предыдущем параграфе математическая модель представляет собой систему дифференциальных уравнений вида

(4.2.3). Ее фазовые переменные описывают динамику вируса и «обобщенных» клеточных популяций организма животного, а коэффициенты интерпретируются как параметры соответствующих взаимодействий. Поэтому, определяя коэффициенты модели по данным наблюдений за изменением ее фазовых переменных в эксперименте, мы получаем возможность судить о том, каким образом препарат влияет на параметры изучаемого процесса. Следует отметить, что согласно [69] для решения этой задачи достаточно иметь наблюдения не по всем переменным модели, а лишь по динамике антител F и количеству вируса V .

Измерение этих величин осуществлялось в Институте экспериментальной медицины АМН СССР по трем группам животных: не получавших препарат (контрольная группа); получавших ионол; и группа животных, получавших ε -аминокапроновую кислоту. Во всех группах использовались мыши $F1(CBA \times C57 \text{ Black})$ и вирус гриппа $A/PR8/34$. Сублетальную инфекцию вызывали интраназально введенные дозы вируса величиной $3,0\text{--}3,5 \lg \text{ЭИД}_{50}$. Исследования проводились ежедневно с использованием не менее $3\text{--}5$ животных на каждом сроке. Располагая этими данными и вычислительным алгоритмом определения параметров модели по данным наблюдений, изложенным в § 4.2, мы можем установить параметры моделируемого процесса в каждой из трех групп животных. Сравнив затем эти параметры и установив различия между ними, можно сформулировать гипотезы о механизмах действия препаратов.

Отметим, что при этом речь идет о сравнении с использованием статистических критериев, полученных в § 4.2 для проверки соответствия модели фактическим данным и гипотезы о равенстве параметров процессов в различных независимых группах животных.

На рисунке 54 сплошными линиями показано решение модели (7.3.10)–(7.3.14), соответствующее вектору коэффициентов, вычисленному по данным наблюдений за группой животных, не получавших препарат. Результаты наблюдений на этом рисунке нанесены крестиками. На рисунках 55 и 56 приведены аналогичные результаты, полученные по данным экспериментов с животными, получавших ионол и ε -аминокапроновую кислоту соответственно. Вычисленные значения коэффициентов модели (7.3.10)–(7.3.14) приведены в таблице 11.

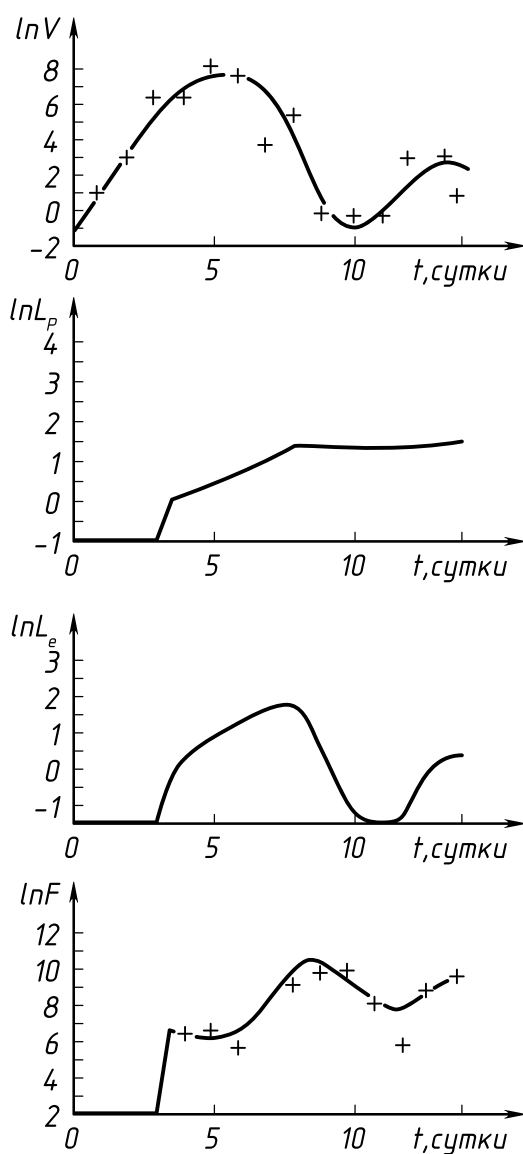


Рис. 55. Решение модели для набора коэффициентов, полученного в результате идентификации по данным эксперимента на животных, получавших в ходе инфекции ионол. Единицы измерения те же, что и на рисунке 54

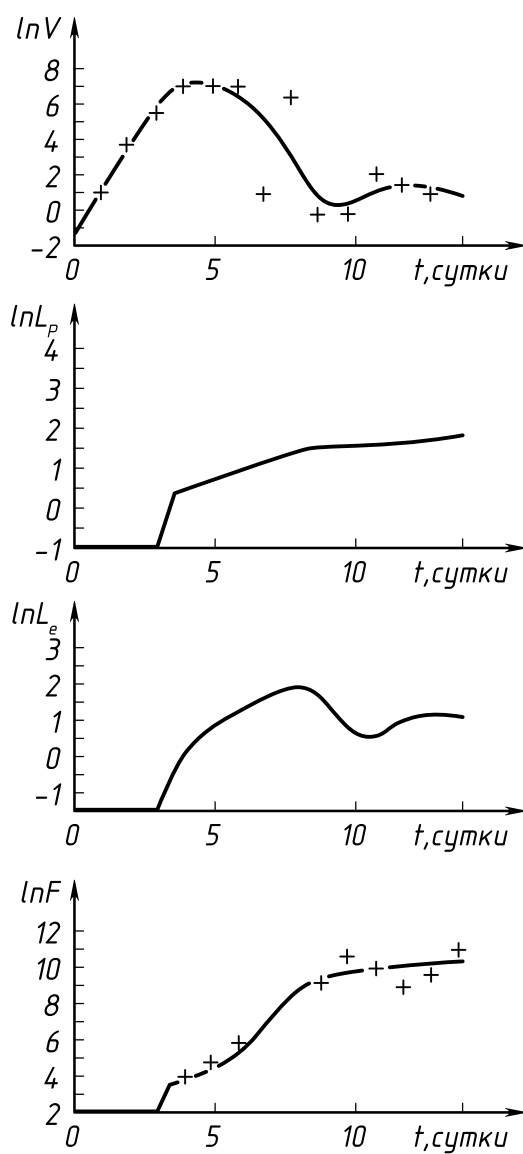


Рис. 56. Решение модели для набора коэффициентов, полученного в результате идентификации по данным эксперимента на животных, получавших в ходе инфекции ϵ -аминокапроновую кислоту. Единицы измерения те же, что и на рисунке 54

Таблица 11. Результаты идентификации коэффициентов модели (7.3.10)–(7.3.14) по данным эксперимента*

Коэффици- циенты	Значения, соответствующие группе инфицированных животных, не получавших препарат	Значения, соответствующие группе инфицированных животных, получавших препарат	
		ионол	ϵ -амино- капроновая кислота
α_1	2,0	2,328	2,581
α_2	0	0	$4,3 \cdot 10^{-4}$
α_3	0,958	0,972	0,950
α_4^{**}	1,8	1,8	1,8
α_5	0,891	1,51	4,0
α_6	$1,53 \cdot 10^4$	$2,178 \cdot 10^4$	$1,411 \cdot 10^3$
α_7^{**}	$2,19 \cdot 10^{-2}$	$2,19 \cdot 10^{-2}$	$2,19 \cdot 10^{-2}$
α_8	0	1,834	10
α_9	$4,73 \cdot 10^{-6}$	$2,226 \cdot 10^{-5}$	0
α_{10}^{**}	7,0	7,0	7,0
α_{11}	0,201	0,331	0,294
α_{12}	$3,870 \cdot 10^{-3}$	$1,115 \cdot 10^{-2}$	$7,664 \cdot 10^{-2}$
$(t^*)^{**}$	3 сут	3 сут	3 сут
$\ln V^0$	$5,037 \cdot 10^{-2}$	-1,139	-1,394
L_{P_0}	1	1	1

* Размерность коэффициентов следует из модели (7.3.10)–(7.3.14) при учете единиц измерения $V(t)$, $F(t)$, а также выбора $L_{P_0} = 1$.

** Эти коэффициенты зафиксированы для всех трех групп одинаковыми.

Применение критериев проверки статистических гипотез (см. § 4.2) показало, что изменение векторов коэффициентов под действием препарата достоверно с высоким уровнем статистической значимости. Однако имеющегося в нашем распоряжении статистического материала было недостаточно для установления значимости различий каждой компоненты вектора коэффициентов, что не вызывает трудностей при большом объеме экспериментального материала. Поэтому нижеследующие выводы являются не более чем гипотезами и служат иллюстрацией методологии решения такого рода задач.

Анализ на возможность идентификации коэффициентов модели (7.3.10)–(7.3.14) по динамике $V(t), F(t), t \in [0, T]$ методами, изложенными в § 4.2, показал, что α_4 и L_{p_0} , а также α_3 и α_6 не могут быть однозначно определены лишь по $V(t)$ и $F(t)$. При этом, однако, динамика $\alpha_6 L_e(t)$ и $\alpha_3 L_e(t)$ однозначно восстанавливаема по этим данным. При проведении расчетов α_4 и L_{p_0} были зафиксированы (см. табл. 11), фиксировался также α_{10} , который легко определяется из данных опытов *in vitro* по инфицированию культуры клеток вирусом [240]. Чтобы не усложнять последующий анализ, проведем его в предположении, что фиксированные коэффициенты не изменяются от группы к группе.

В трех группах животных, как видно из таблицы 11, некоторые коэффициенты $\alpha_1, \alpha_3, \alpha_5$ остались практически неизменными. Это может свидетельствовать о том, что такие параметры процесса, как интегральный цитотоксический эффект лимфоцитов-эффекторов на вирусную популяцию, интенсивность размножения вируса, скорость выведения из организма и/или инактивации клеток-эффекторов, остались практически без изменений.

Причем для третьей группы (ε -аминокапроновая кислота) α_6 (характеризует интенсивность производства иммуноглобулинов) на порядок меньше, чем для контрольной группы. Для этой же группы получено $\alpha_9 = 0$, что может свидетельствовать об очень слабом влиянии иммуноглобулинов на изучаемый процесс на фоне других механизмов защиты. В случае третьей группы $\alpha_2 \neq 0$, хотя в случае контрольной и первой (ионол) групп $\alpha_2 = 0$. Это можно проинтерпретировать так: в случае первой и контрольной групп максимум вирусной кривой и ее последующий спад (торможение размножения вируса) объясняется в основном цитотоксическими механизмами, опосредуемыми лимфоцитами-эффекторами L_e . В третьей группе к этому добавляется насыщающий механизм, обусловленный, видимо, действием интерферона.

Для групп животных, получавших препарат, α_{12}^{-1} в несколько раз меньше, чем для контрольной. Возможно, это является отражением уменьшения порога в количестве вируса, начиная с которого идут с максимальной интенсивностью процессы пролиферации и дифференцировки. Исследования показывают, что эти изменения являются очень существенными. Кроме то-

го, в этих группах в 1,5 раза увеличился α_{11} , что может свидетельствовать о более интенсивных процессах пролиферации, формирования иммунологической памяти в этих группах, что тоже очень важно. Возможно, именно эти изменения являются причиной наблюдаемого в эксперименте антивирусного эффекта изучаемых химиопрепаратов. Некоторые сведения биологического плана относительно используемых нами химиопрепаратов изложены в [81, 122].

Полученные результаты свидетельствуют о возможности применения рассмотренного здесь подхода к исследованию воздействия химиопрепаратов (а также других факторов) на процесс острой инфекции в организме хозяина. Кроме того, применение математической модели позволяет получать количественные характеристики внутренних процессов по данным *in vitro*. Большой экспериментальный материал даст возможность статистически значимо определять вызываемые химиопрепаратами изменения в механизмах изучаемого процесса, вычислять наиболее важные компоненты защиты, т. е. создавать и проверять «сценарии» развития инфекционного заболевания организма. Эксперименты такого типа планируются.

Глава 8. ПРОЦЕСС КРОВЕТВОРЕНИЯ И ИММУННАЯ ЗАЩИТА ОРГАНИЗМА

В предыдущих главах монографии рассмотрены иммунные процессы в предположении, что все необходимые компоненты для жизнеобеспечения в организме имеются. Правда, мы ввели обобщенную важную характеристику *m*, связанную с поражением органа, подверженного атаке антигенов, и этим учли зависимость активности иммунных процессов организма в борьбе с антигеном. В этой главе особое внимание будет уделено вопросу кроветворения, обеспечивающему нормальное функционирование здорового организма и эффективную работу иммунной системы в случае инфекционного заболевания. Мы установим тесную связь и взаимодействие процесса кроветворения с защитой организма от антигенного вторжения.

Для изучения этого вопроса будет построена модель динамики кроветворения в наиболее важных для иммунологии компонентах — эритроидной линии, обеспечивающей организм кислородом и, макрофаго-гранулоцитарной, тесно взаимодействующей с иммунной системой. Наряду с ними мы рассмотрим процесс образования лимфоцитов. Хотя тромбоцитарная линия кроветворения не имеет прямой связи с иммунными процессами, она может оказаться существенной в различных ситуациях, связанных с хирургическим вмешательством в организм. Поэтому и эта линия ради полноты получит свое освещение.

Процесс кроветворения состоит в производстве всех типов клеток крови: эритроцитов, моноцитов (макрофагов), гранулоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов. Каждый тип этих клеток выполняет свои, специфические функции, связанные с обеспечением жизнедеятельности организма. Так, основное назначение эритроцитов состоит в обеспечении кислородом различных тканей организма, тромбоциты оказываются необходимыми на всех этапах остановки кровотечения. Гранулоциты и макрофаги, наряду со своими другими функциями, совместно с лимфоцитами обеспечивают защиту организма при различных инфекционных заболеваниях.

При анализе процесса образования клеток крови обычно выделяют две основные линии кроветворения: лимфоидную и миелоидную. К лимфоидной линии относятся клетки, связанные с *T*- и *B*-лимфоцитами, к миелоидной — клетки связанные с эритроцитами, моноцитами (макрофагами), гранулоцитами и тромбоцитами. В настоящей главе будут рассмотрены обе указанные линии кроветворения — лимфоидная и миелоидная.

При построении математических моделей мы будем опираться на схему кроветворения изложенную в работе [162]. Закономерности процесса кроветворения показаны на рисунке 57 (схема кроветворения взята из работы [73]. Первой в начале всего дерева клеток стоит стволовая кроветворная клетка (тип 1). Эта клетка обладает способностью к поддержанию своей

популяции за счет деления (пролиферации) на протяжении всего времени существования организма. С другой стороны, она может превратиться в одну из следующих клеток-предшественниц отдельных линий кроветворения (дифференцировки): лимфопоэтинчувствительную клетку, лейкопоэтинчувствительную клетку, эритропоэтинчувствительную клетку и тромбопоэтинчувствительную клетку (тип 3). Промежуточным этапом является клетка типа 2, обладающая несколько суженными возможностями. Это клетка-предшественница лимфоцитов и клетка-предшественница гранулоцитов, моноцитов, эритроцитов и тромбоцитов. Однако, как отмечено в [73], существование клеток типа 2 экспериментально не доказано, поэтому на схеме они показаны штриховой линией. Поэтинчувствительные клетки (тип 3) дают начало уже конкретным линиям кроветворения. Последующая их дифференцировка приводит к образованию бластных клеток (тип 4). Из бластных клеток в результате продолжающейся дифференцировки образуются созревающие клетки (тип 5), которые и превращаются затем в зрелые клетки крови (тип 6). Необходимо отметить, что, в отличие от клеток 4, 5, 6, стволовые кроветворные и поэтинчувствительные клетки (тип 1, 2, 3) практически не идентифицируются с помощью морфологических и цитохимических методов. Поэтому в настоящее время в литературе имеются обширные данные в основном только о клетках типа 4, 5, 6 (см., например, [71, 73, 108, 109]).

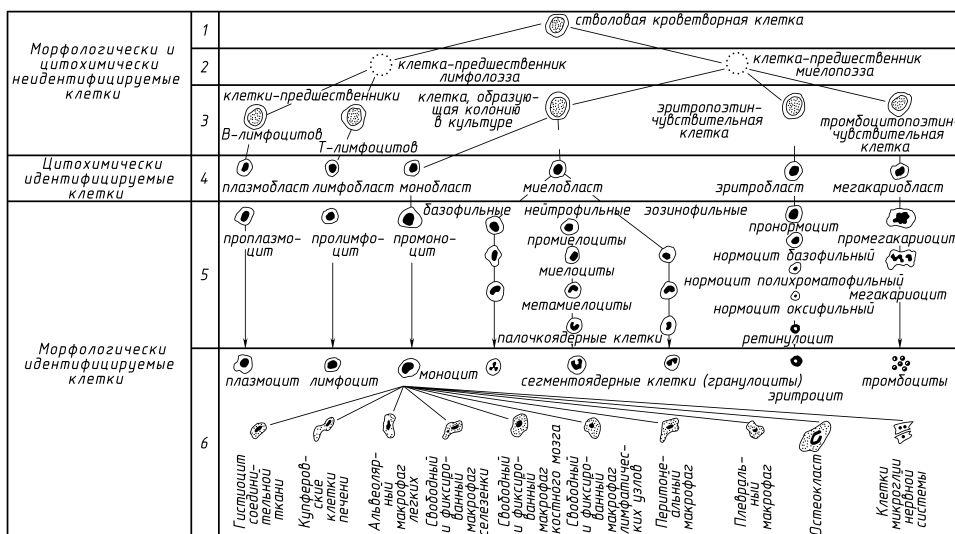


Рис. 57. Схема кроветворения.

Регуляция выработки зрелых клеток крови осуществляется с помощью специальных гормонов — поэтинов, в присутствии и под влиянием которых осуществляется пролиферация и дифференцировка поэтинчувствительных и

других клеток. Выработка поэтинов происходит в зависимости от потребностей организма в зрелых клетках крови, и, следовательно, основную роль в регуляции процесса кроветворения играют положительные и отрицательные обратные связи [36, 109, 163].

Таким образом, выявление основных закономерностей в процессе кроветворения, исследование механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки клеток и установление того факта, что эта регуляция осуществляется по принципу обратных связей, открывают возможность для математического описания процесса образования клеток крови. Ниже мы построим математические модели, описывающие процесс производства лимфоцитов, эритроцитов, гранулоцитов, моноцитов (макрофагов) и тромбоцитов, и на их основе рассмотрим динамику этих клеток при заболеваниях. Однако рассмотрим прежде всего принципиальную сторону дела.

8.1. Принципиальная модель динамики процесса кроветворения

Центральным компонентом любой ветви кроветворения является стволовая кроветворная клетка, которая производит все компоненты кроветворения по схеме, изображенной на рисунке 57. Несмотря на некоторое своеобразие динамики отдельных компонентов, все они подчиняются примерно одинаковому механизму формирования своих линий — лимфоидной и миелоидной. Различие между ними начинает проявляться при включении в этот механизм новых факторов, таких как антиген или специфические формы недостаточностей, которые приводят к нарушению функционирования систем кроветворения.

Если рассматривать нормальную ситуацию функционирования систем без антигенной стимуляции или различных видов недостаточностей, связанных с патологическими процессами в организме, то общая схема функционирования всех компонентов системы может быть представлена в виде, изображенном на рисунке 58.

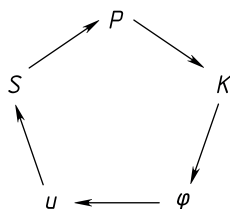


Рис. 58. Схема функционирования всех компонентов системы кроветворения

Отправной субстанцией любой линии кроветворения является *стволовая кроветворная клетка* S (в дальнейшем будем говорить просто *стволовая клетка*). При стимуляции стволовой клетки *поэтином* (гормоном) u происходит усиление или ослабление производства *поэтинчувствительных клеток* P данной линии кроветворения (дифференцировка стволовой клетки). Необходимо сказать, что в настоящее время вопрос о влиянии поэтинов на дифференцировку стволовых клеток и клетки P является спорным. В некоторых работах [161, 163] говорится о том, что дифференцировка стволовой клетки, возможно, не зависит от поэтинов. Напротив, в работах [74, 221, 321] указывается на непосредственное влияние поэтинов на дифференцировку стволовых клеток. Мы будем придерживаться именно этой точки зрения. Далее, воздействие поэтина u на клетки P стимулирует производство *бластных и созревающих клеток* K (в дальнейшем будем называть их просто *созревающими клетками*). Эти клетки являются непосредственными предшественниками популяции *зрелых клеток* крови φ и под влиянием соответствующего поэтина u превращаются в лимфоциты, моноциты, гранулоциты, эритроциты и тромбоциты. Если обратиться к схеме кроветворения, то оказывается, что клетки S , P , K , φ — не что иное, как клетки тип 1, 3, 4–5, 6, соответственно. Заметим, что популяции P и K являются неоднородными и включают в себя клетки нескольких этапов дифференцировки [161, 163]. При построении модели мы объединим эти промежуточные этапы в один, понимая далее под P и K совокупность всех клеток данной линии, принадлежащих типу 3 и типам 4–5.

Перейдем теперь к описанию динамики линии кроветворения для компонента φ_i (индекс i в дальнейших рассуждениях мы для компактности записи опустим). Пусть $P(t)$, $K(t)$, $\varphi(t)$ означают количество клеток соответствующего типа в момент времени t . Что касается популяции стволовых клеток, мы примем, что ее величина является постоянной и равна S . Обозначим через $u(t)$ концентрацию поэтина в крови в момент времени t .

Первое уравнение описывает изменение количества P -поэтинчувствительных клеток за время dt :

$$dP = quSdt + \beta_p u P dt - \gamma_p u P dt - \mu_p P dt. \quad (8.1.1)$$

Здесь первый член справа учитывает прирост P -клеток за счет стимуляции поэтином u стволовых клеток S с выходом P -клеток, равным $q dt$, при единичном взаимодействии u и S . Второй член описывает прирост P -клеток за счет их деления в присутствии поэтина u с коэффициентом пропорциональности β_p . Третий член связан с уменьшением количества P -клеток за счет того, что часть их дифференцируется в клетки K и, таким образом, выходит из баланса P -клеток. Наконец, четвертый член описывает уменьшение P -клеток за счет старения, где μ_p — коэффициент, обратно пропорциональный среднему времени жизни этих клеток.

Второе уравнение описывает изменение числа созревающих клеток K за время dt . Оно имеет вид

$$dK = \nu_p \gamma_p u P dt + \beta_k u K dt - \gamma_k u K dt - \mu_k K dt. \quad (8.1.2)$$

Первый член в правой части этого уравнения баланса отражает тот факт, что начавшие дифференцировку P -клетки в количестве $\gamma_p u P dt$ переходят в K -клетки и в результате деления порождают ν_p новых, так что полное их число за время dt будет равно $\nu_p \gamma_p u P dt$. Вторым источником поступления в пул этих клеток является стимуляция производства K -клеток поэтином u с выходом за время dt , равным $\beta_k u K dt$, т. е. прирост за счет их деления. Следующий член описывает уменьшение числа K -клеток за счет их дифференцировки в φ -клетки. Число дифференцирующихся клеток равно $\gamma_k u K dt$. Наконец, последний член $\mu_k K dt$ описывает уменьшение числа K -клеток за счет старения и гибели. Величина μ_k обратно пропорциональна среднему времени жизни этих клеток.

Третье уравнение системы описывает изменение числа φ -зрелых клетки данной линии кроветворения за время dt :

$$d\varphi = \nu_k \gamma_k u K dt - \mu_\varphi \varphi dt. \quad (8.1.3)$$

Здесь первый член справа описывает дифференцировку клеток φ из K -клеток. При этом предполагается возможность их деления. В результате имеем $\nu_k \gamma_k u K dt$ клеток, где ν_k — коэффициент размножения при дифференцировке. Второй член описывает старение и гибель φ -клеток. Величина μ_φ , как и ранее, обратно пропорциональна среднему времени жизни этих клеток. И окончательно мы приходим к следующей системе уравнений для компонента φ_i :

$$\begin{aligned} \frac{dP_i}{dt} &= q_i u_i S - (\gamma_{p_i} - \beta_{p_i}) u_i P_i - \mu_{p_i} P_i, \\ \frac{dK_i}{dt} &= \nu_{p_i} \gamma_{p_i} u_i P_i - (\gamma_{k_i} - \beta_{k_i}) u_i K_i - \mu_{k_i} K_i, \\ \frac{d\varphi_i}{dt} &= \nu_{k_i} \gamma_{k_i} u_i K_i - \mu_{\varphi_i} \varphi_i. \end{aligned} \quad (8.1.4)$$

К систем уравнений (8.1.4) необходимо добавить еще одно уравнение для динамики поэтина u_i :

$$\frac{du_i}{dt} = F_i(\cdot) - \mu_{u_i} u_i. \quad (8.1.5)$$

Здесь функция $F_i(\cdot)$ символически указывает на зависимость производства поэтина u_i от различных факторов, ответственных за регуляцию процесса поддержания необходимого уровня клеток φ_i . Именно в конкретном

описании этой функции учитывается различие и своеобразие конкретных линий кроветворения. В заключение необходимо сказать, что все коэффициенты, входящие в уравнения (8.1.4), (8.1.5), являются положительными величинами.

В дальнейшем ради простоты индекс i будем опускать во всех тех случаях, когда речь будет идти о каком-либо одном из процессов кроветворения. И лишь в случае комплексного их рассмотрения мы воспользуемся соответствующей индексацией.

При одновременном рассмотрении нескольких линий кроветворения схема функционирования всех компонентов системы, изображенная на рисунке 58, получает свое дальнейшее обобщение (рис. 59).

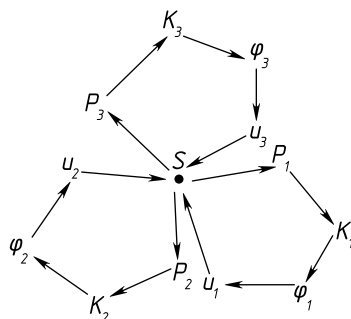


Рис. 59. Схема функционирования всех компонентов системы кроветворения при одновременном рассмотрении нескольких линий

8.2. Модель лимфоидной линии кроветворения

Прежде всего рассмотрим лимфоидную линию кроветворения в нормальных условиях, т. е. при отсутствии антигенов. Пусть φ_i — количество лимфоцитов данного сорта в организме. На основе соображений § 8.1 в этом случае мы имеем систему уравнений

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= quS - (\gamma_p - \beta_p)uP - \mu_p P, \\ \frac{dK}{dt} &= \nu_p \gamma_p uP - (\gamma_k - \beta_k)uK - \mu_k K, \\ \frac{d\varphi}{dt} &= \nu_k \gamma_k uK - \mu_\varphi \varphi. \end{aligned} \quad (8.2.1)$$

В качестве уравнения для лимфопоэтина возьмем следующее:

$$\frac{du}{dt} = \Phi(\varphi_{t-\tau}) - \mu_u u. \quad (8.2.2)$$

Здесь функция $\Phi(\varphi_{t-\tau})$ означает скорость выработки лимфопоэтина в зависимости от соотношения величин φ^* и $\varphi_{t-\tau}$, где φ^* — нормальный уровень лимфоцитов данного сорта, определенный гомеостатическими механизмами организма; τ — время, необходимое для выработки определенного количества лимфопоэтина в ответ на изменение числа лимфоцитов. Функция $\Phi(\varphi)$ должна описывать обратную связь между количеством лимфоцитов и уровнем φ^* : при уменьшении количества лимфоцитов относительно φ^* интенсивность выработки лимфопоэтина возрастает, а при увеличении — снижается. Для описания этой обратной связи можно использовать функции различного вида. Рассмотрим одну из них:

$$\Phi(\varphi) = \begin{cases} \alpha_u + \sigma_u(\varphi^* - \varphi), & \varphi \leq \varphi_n, \\ 0 & \varphi > \varphi_n. \end{cases} \quad (8.2.3)$$

Значение φ_n находится из условия непрерывности этой функции. Здесь коэффициент α_u означает скорость выработки лимфопоэтина в условиях, когда количество лимфоцитов равно величине φ^* . Величина σ_u является коэффициентом пропорциональности между скоростью выработки лимфопоэтина и отклонением φ от φ^* . Формула (8.2.3) выражает также тот факт, что с ростом количества лимфоцитов стимуляция выработки лимфопоэтина может прекратиться.

С помощью построенной системы уравнений мы можем описать процесс производства трех различных форм лимфоцитов T -лимфоцитов-эффекторов, T -лимфоцитов-помощников и B -лимфоцитов. Полагая последовательно в этой системе $\varphi = T_k, T_n, B$ и выбирая соответствующие константы процесса: $Q, \beta_p, \gamma_p, \beta_k, \gamma_k$ и т. д., мы получим уравнения динамики компонентов лимфоидной системы.

Для системы уравнений (8.2.1), (8.2.2) рассмотрим начальную задачу, состоящую в нахождении непрерывного решения для $t > t^0$ при условии, что

$$P(t^0) = P^0, \quad K(t^0) = K^0, \quad u(t^0) = u^0, \quad (8.2.4)$$

$$\varphi(t) = g_0(t), \quad t^0 - \tau \leq t \leq t^0, \quad (8.2.5)$$

где $g_0(t)$ — заданная непрерывная функция. В силу автономности рассматриваемой системы примем, что $t^0 = 0$. Исследование свойств решения системы (8.2.1), (8.2.2) будет проведено ниже, при анализе эритроидной линии кроветворения, поскольку структура уравнений одинакова (см. § 8.1). Здесь же

мы только сформулируем несколько строгих утверждений о свойствах решения рассматриваемой системы уравнений. Доказательство этих утверждений приводится в п. 8.3.2–8.3.4.

Утверждение 1. Система уравнений (8.2.1), (8.2.2) с начальными условиями (8.2.4), (8.2.5) имеет единственное решение при всех $t \geq 0$.

Утверждение 2. Пусть в начальных условиях (8.2.4), (8.2.5) все величины неотрицательны, т. е. $P^0 \geq 0, K^0 \geq 0, u^0 \geq 0, g_0 \geq 0$. Тогда решение системы (8.2.1), (8.2.2) неотрицательно при всех $t \geq 0$.

Утверждение 3. Для того чтобы решение системы (8.2.1), (8.2.2) с начальными условиями (8.2.4), (8.2.5) было ограниченным, достаточно выполнения условий

$$\gamma_p \geq \beta_p, \quad \gamma_k \geq \beta_k \quad (8.2.6)$$

В п. 8.3.5, 8.3.6 исследуются также условия существования стационарных решений и их устойчивость.

В настоящей главе результаты всех численных расчетов приводятся в виде соответствующих рисунков. Всюду на графиках по оси абсцисс отложено время в сутках. По оси ординат отложены нормированные значения переменных $y(t) = x(t)/x^*$, где $x(t)$ означает какую-либо из рассматриваемых переменных, а x^* — ее значение в норме (стационарное решение). Штрихованными линиями показан уровень $y(t) = 1$, а на графиках $V(t)$ (количество вирусов в организме) штриховой линией показан уровень $V = 0$. Обозначения переменных на рисунках сохранены прежние, однако следует помнить, что под $x(t)$ понимается $x(t)/x^*$.

Для дальнейших численных расчетов систему уравнений (8.2.1), (8.2.2) запишем в виде

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= c_{11}u - c_1P - c_2uP, \\ \frac{dK}{dt} &= c_3uP - c_4K - c_5uK, \\ \frac{d\varphi_H}{dt} &= c_6uK - c_7\varphi_H, \end{aligned} \quad (8.2.7)$$

$$\frac{du}{dt} = \Phi(\varphi_H(t - \tau)) - c_{10}u,$$

$$\varphi_H = \varphi/\varphi^*, \quad c_1 = \mu_p, \quad c_2 = \gamma_p - \beta_p, \quad c_3 = \nu_p\gamma_p,$$

$$c_4 = \mu_k, \quad c_5 = \gamma_k - \beta_k, \quad c_6 = \nu_k\gamma_k/\varphi^*, \quad c_7 = \mu_\varphi,$$

$$c_{10} = \mu_u, \quad c_{11} = qS, \quad \Phi(\varphi_H) = \max\{0, c_8 + c_9(1 - \varphi_H)\},$$

$$c_8 = \alpha_u, \quad c_9 = \sigma_u\varphi^*.$$

Приведем пример динамики клеток лимфоидной линии в ситуации типа острой кровопотери, когда за короткий промежуток времени вместе с некоторым объемом крови теряется определенное число лимфоцитов и уменьшается содержание лимфопоэтина. Эта ситуация изображена на рисунке 60.

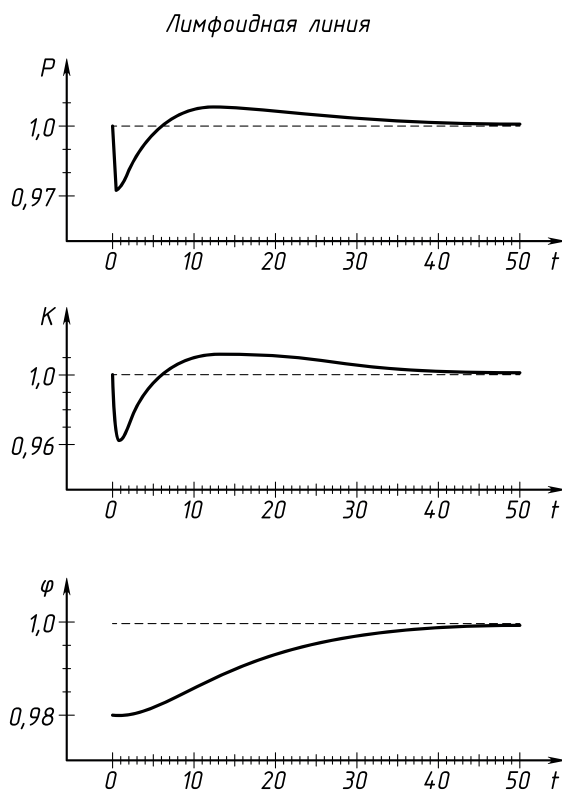


Рис. 60. Имитация кровопотери

На этом рисунке показано восстановление уровня лимфоцитов после его первоначального снижения. Видно, что вначале численность клеток уменьшается. Это обусловлено тем, что лимфопоэтина мало и поэтому снижается стимуляция выработки всех клеток. Затем происходит быстрое увеличение уровня лимфопоэтина, что приводит к накоплению клеток P и K . Это обеспечивает в свою очередь восстановление уровня лимфоцитов до своего нормального значения.

Предположим теперь, что в организм попадает популяция антигенов. В этом случае система уравнений (8.2.1), (8.2.2) продолжает работать, однако в уравнениях для лимфопоэтина и лимфоцитов появляются новые члены. Так, если мы ограничимся рассмотрением базовой модели заболевания, то

изменения касаются трех моментов. Во-первых, уравнение (8.2.2) заменяется на новое:

$$\frac{du}{dt} = \Phi(\varphi_{t-\tau}) + \sigma_\nu V\varphi - \mu_u u. \quad (8.2.8)$$

Затем мы предположили, что при заболевании происходит дополнительная стимуляция выработки лимфопоэтина под действием комплекса антиген – лимфоцит. Поэтому в уравнении появляется член $\sigma_\nu V\varphi$. Величина $\sigma_\nu dt$ означает количество вырабатываемого лимфопоэтина за время dt под действием комплекса антиген–лимфоцит при единичном взаимодействии V и φ .

Во-вторых, необходимо учесть расход лимфоцитов на образование плазмоклеток при антигенной стимуляции (каскадный процесс). В-третьих, мы будем считать, что в здоровом организме часть лимфоцитов превращается в плазмоклетки без антигенной стимуляции.

С учетом этих замечаний уравнение баланса для лимфоцитов запишется в виде

$$d\varphi = \nu_k \gamma_k u K dt - \gamma_\varphi \varphi dt - r V \varphi dt - \mu_\varphi \varphi dt. \quad (8.2.9)$$

Здесь появились два новых члена. Второй член означает число лимфоцитов, превращающихся в плазмоклетки за время dt без антигенной стимуляции. Третий член связан с расходом лимфоцитов в условиях антигенной стимуляции на формирование каскадного процесса, приводящего к образованию плазмоклеток. За время dt количество лимфоцитов, вовлекаемых в каскадный процесс в результате антигенного воздействия, будет равно $r V \varphi dt$. Коэффициент пропорциональности r будем называть *коэффициентом стимуляции лимфоцитов*.

Уравнение баланса для плазмоклеток будет выглядеть так:

$$\frac{dC}{dt} = \xi(m) \alpha V(t - \tau_1) \varphi(t - \tau_1) + \gamma_\varphi \varphi - \mu_c C. \quad (8.2.10)$$

Здесь вместо прежнего члена $\mu_c C^*$ появился новый член $\gamma_\varphi \varphi$, описывающий пополнение всех этих клеток из лимфоцитов без антигенной стимуляции. Член $V F$, связанный с образованием плазмоклеток в результате каскадного процесса, заменился на $V \varphi$. Величина τ_1 , как и ранее, означает время, в течение которого осуществляется формирование каскада плазмоклеток.

Таким образом, мы приходим к системе дифференциальных уравнений следующего вида:

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= quS - (\gamma_p - \beta_p)uP - \mu_p P, \\ \frac{dK}{dt} &= \nu_p \gamma_p u P - (\gamma_k - \beta_k)uK - \mu_k K, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d\varphi}{dt} &= \nu_k \gamma_k u K - (\mu_\varphi + \gamma_\varphi) \varphi - r V \varphi, \\
\frac{du}{dt} &= \Phi(\varphi_{t-\tau}) + \sigma_\nu V \varphi - \mu_u u, \\
\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F) V, \\
\frac{dC}{dt} &= \xi(m) \alpha V (t - \tau_1) \varphi(t - \tau_1) + \gamma_\varphi \varphi - \mu_c C, \\
\frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F, \\
\frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m.
\end{aligned} \tag{8.2.11}$$

Если в этой системе уравнений положить $V \equiv 0$ и $\gamma_\varphi \equiv 0$, то первые четыре уравнения отделяются и совпадают с системой (8.2.1), (8.2.2), описывающей процесс производства лимфоцитов в здоровом организме.

В качестве начальных условий для системы (8.2.11) возьмем соотношения (8.2.4), (8.2.5) и (2.1.12). Используя предыдущие рассуждения (настоящий параграф и параграф 2.3), для численных расчетов систему (8.2.11) запишем следующим образом:

$$\begin{aligned}
\frac{dP}{dt} &= c_{11} u - c_1 P - c_2 u P, \\
\frac{dK}{dt} &= c_3 u P - c_4 K - c_5 u K, \\
\frac{d\varphi_H}{dt} &= c_6 u K - c_7 \varphi_H - r_1 V \varphi_H, \\
\frac{du}{dt} &= \Phi(\varphi_H(t - \tau)) + r_2 V \varphi_H - c_{10} u, \\
\frac{dV}{dt} &= (h_1 - h_2 F) V, \\
\frac{dC}{dt} &= \xi(m) h_3 V (t - \tau_1) \varphi_H(t - \tau_1) - h_5 (C - \varphi_H), \\
\frac{dF}{dt} &= h_4 (C - F) - h_8 V F, \quad \frac{dm}{dt} = h_6 V - h_7 m.
\end{aligned} \tag{8.2.12}$$

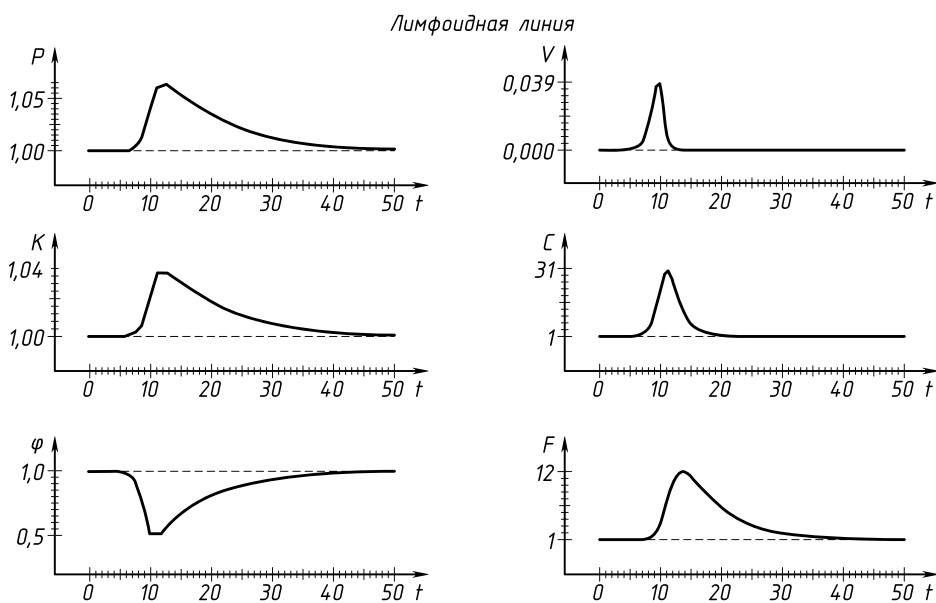


Рис. 61. Уменьшение количества лимфоцитов
при острой форме заболевания

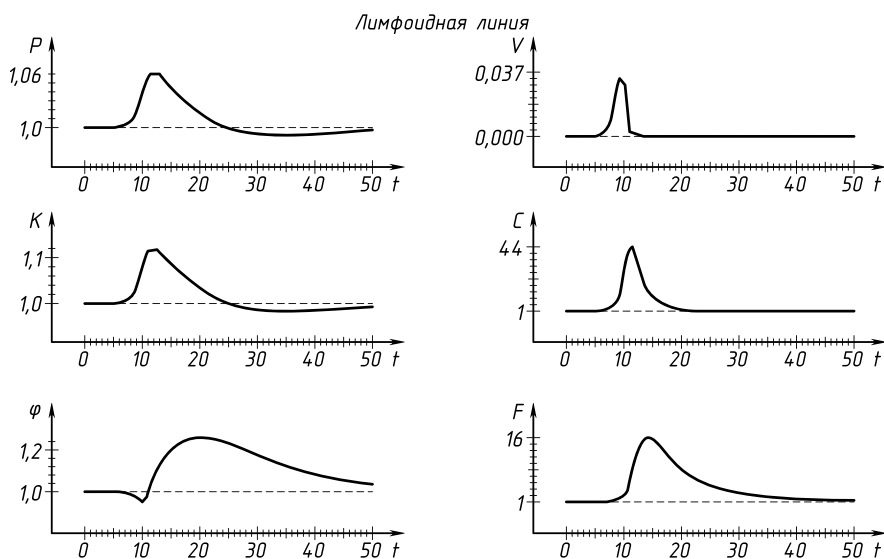


Рис. 62. Увеличение количества лимфоцитов
при острой форме заболевания

Рассмотрим теперь несколько примеров динамики лимфоцитов в условиях антигенной стимуляции. На рисунках 61, 62 изображена острая форма

заболевания (см. п. 2.2.3). Решения, представленные здесь, отличаются в основном динамикой лимфоцитов. В первом случае (рис. 61) количество лимфоцитов падает, достигает своего минимального значения и затем при полном выведении вирусов из организма восстанавливается до своей нормы. Во втором случае (рис. 62) вначале количество лимфоцитов падает, однако затем увеличивается и превышает норму, достигает своего максимального значения и вновь возвращается к норме. Различная динамика лимфоцитов в этих случаях определяется в основном коэффициентом стимуляции лимфоцитов r_1 . Динамика клеток P и K в обоих случаях приблизительно одинакова. Количество этих клеток возрастает, достигает максимального значения и после вывода вирусов из организма возвращается к норме.

На следующих рисунках показана зависимость поведения решения от коэффициента r_2 . Напомним, что величина $r_2 dt$ означает количество лимфопоэтина, вырабатываемого за время dt под действием комплекса антиген — лимфоцит при единичном взаимодействии V и φ_H .

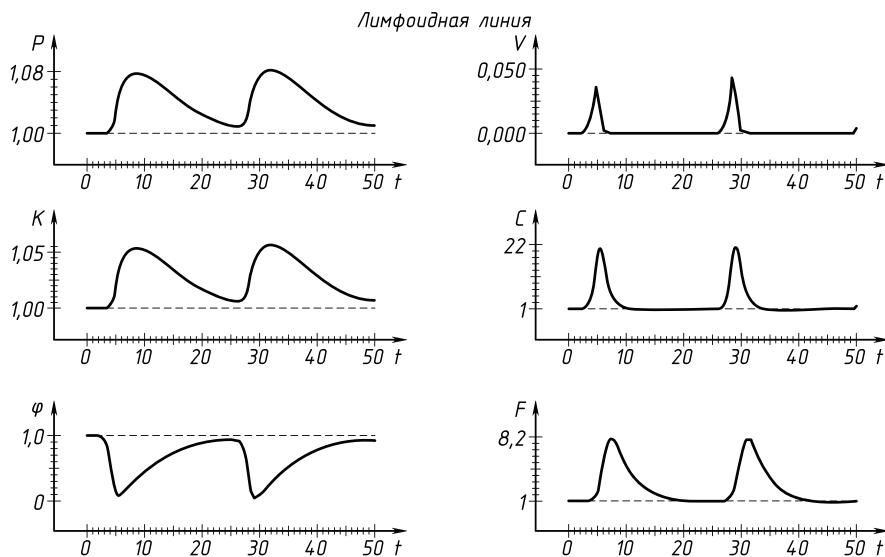


Рис. 63. Хронизация заболевания при недостаточной стимуляции выработки лимфопоэтина

На рисунке 63 показана хронизация заболевания, в основе которой лежит недостаточная стимуляция выработки лимфопоэтина комплексом $V\varphi_H$ (величина m такова, что $\xi(m) = 1$). Действительно, увеличение коэффициента r_2 , при неизменных остальных, полностью изменяет картину.

На рисунке 64 вместо хронической мы видим острую форму заболевания. Все это может говорить о важности выработки лимфопоэтина под действием комплекса антиген — лимфоцит.

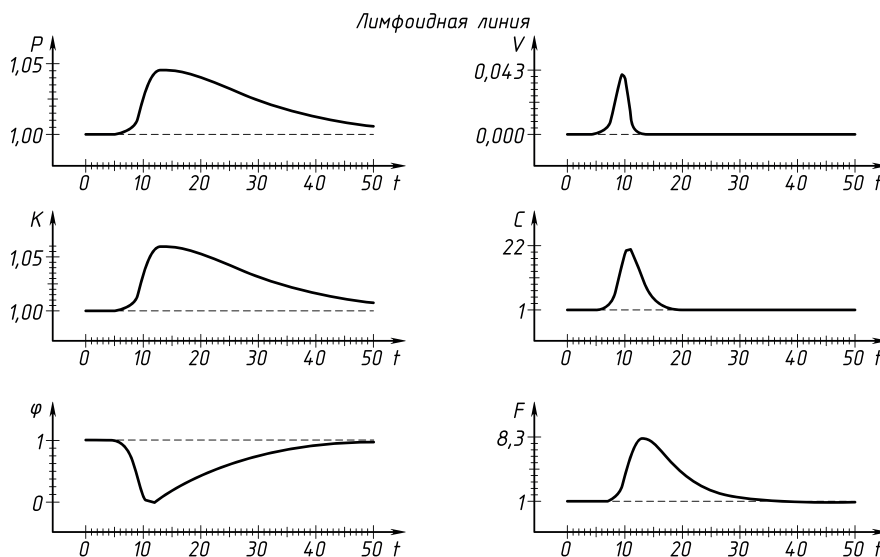


Рис. 64. Переход хронической формы заболевания в острую

Биологическое следствие. Отсутствие или неэффективная стимуляция выработки лимфопоэтина под действием комплекса антиген — лимфоцит может явиться причиной возникновения хронического заболевания.

Таким образом, мы рассмотрели лимфоидную линию кроветворения. Перейдем к следующей — эритроидной.

8.3. Модель эритроидной линии кроветворения

8.3.1. Основные соотношения. Наиболее мощным регулятором эритропоэза (процесса образования эритроцитов) является количество кислорода (O_2), подводимого эритроцитами к различным тканям организма [163]. Регуляция эритропоэза осуществляется с помощью специального гормона — эритропоэтина. Эритропоэтин является физиологическим регулятором эритропоэза, обеспечивающим постоянство клеток эритроидного ряда как в нормальных условиях, так и при экстремальных ситуациях. Интенсивность выработки эритропоэтина повышается под действием любого фактора, снижающего количество O_2 , доставляемого тканям организма. Наоборот, при повышении O_2 эта интенсивность понижается. Эритропоэтин вырабатывается в основном при участии почек, хотя существуют и внепочечные источники эритропоэтина. Так, например, в литературе имеются данные о регуляции эритропоэза продуктами распада эритроцитов. Однако, следуя [109], будем считать, что продукты распада эритроцитов действуют на эритропоэз опосредованно, вызывая на первом этапе увеличение эритропоэтина в крови, который в свою очередь стимулирует регенерацию кроветворения.

Мы уже отмечали, что эритропоэтин вырабатывается в ответ на изменение количества подводимого кислорода. Необходимо отметить, что эта обратная связь функционирует с некоторым запаздыванием τ , где τ — время, необходимое для выработки определенного количества эритропоэтина в ответ на изменение количества подводимого кислорода. Так, например, значительное повышение эритропоэтинной активности крови наблюдается через 20–24 часа после кровопотери. Это означает, что величина τ равна приблизительно одним суткам [109].

Количество кислорода, подводимого эритроцитами к различным тканям организма, определяется несколькими факторами, среди которых необходимо выделить следующие: условия внешней среды, работа легких по снабжению эритроцитов кислородом, общее содержание гемоглобина во всех эритроцитах и состояние самого гемоглобина. Обозначим через O_2^T количество кислорода, которое подводится эритроцитами к тканям; H_b — среднее количество гемоглобина в одном эритроците; O_2^A — количество кислорода, которое могут дать легкие при нормальных условиях внешней среды в среднем на один эритроцит; e — количество эритроцитов. Тогда количество кислорода, подводимого к тканям, можно определить следующим соотношением:

$$O_2^T = O_2^A H_b e. \quad (8.3.1)$$

Из этой формулы видно, что уменьшение одного из сомножителей при неизменных остальных ведет к уменьшению O_2^T . Если предположить, что величины O_2^A и H_b постоянны, то из (8.3.1) следует, что O_2^T зависит от числа эритроцитов в крови. В дальнейших исследованиях, за исключением одного случая, мы будем считать, что величины O_2^A и H_b , входящие в формулу (8.3.1), являются постоянными. Пусть $O_2^A \cdot H_b = k = \text{const}$. Тогда

$$O_2^T = ke. \quad (8.3.2)$$

Обозначим через $P(t)$, $E(t)$, $e(t)$ соответственно количество эритропоэтинчувствительных клеток, созревающих клеток, эритроцитов, а через $u(t)$ — концентрацию эритропоэтина в крови в момент времени t . Руководствуясь соображениями, изложенными в § 8.1, получаем следующую систему уравнений, описывающих динамику численности клеток эритроидной линии кроветворения:

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= quS - (\gamma_p - \beta_p)uP - \mu_p P, \\ \frac{dE}{dt} &= \nu_p \gamma_p uP - (\gamma_E - \beta_E)uE - \mu_E E, \\ \frac{de}{dt} &= \nu_E \gamma_E uE - \mu_e e, \quad \frac{du}{dt} = \Phi(O_2^T(t - \tau)) - \mu_u u. \end{aligned} \quad (8.3.3)$$

Здесь функция $\Phi(O_2^T(t - \tau))$ означает скорость выработки эритропоэтина в зависимости от соотношения величин O_2^* и $O_2^T(t - \tau)$, где O_2^* — необходимое количество кислорода, установленное гомеостазом. Эта функция описывает обратную связь между количеством кислорода и скоростью выработки эритропоэтина: при уменьшении O_2^T ниже O_2^* скорость выработки эритропоэтина возрастает, а при увеличении — снижается. Эту зависимость мы выразим следующей формулой:

$$\Phi(O_2^T) = \begin{cases} \alpha_u + \sigma_u(O_2^* - O_2^T), & O_2^T \leq \bar{O}_2, \\ 0 & O_2^T > \bar{O}_2. \end{cases} \quad (8.3.4)$$

Значение \bar{O}_2 находится из условия непрерывности этой функции. Коэффициент α_u означает скорость выработки эритропоэтина в условиях, когда количество подводимого кислорода равно необходимому. Величина σ_u является коэффициентом пропорциональности между скоростью выработки эритропоэтина и отклонением O_2^T от O_2^* . С учетом (8.3.2) функцию $\Phi(O_2^T)$ можно записать в виде

$$\Phi(O_2^T) = \max\{0, \alpha_u + \sigma_u(O_2^* - ke)\}.$$

Для системы уравнений (8.3.3) рассмотрим начальную задачу, состоящую в нахождении непрерывного решения для $t > t^0$ при условии, что

$$P(t^0) = P^0, \quad E(t^0) = E^0, \quad u(t^0) = u^0, \quad (8.3.5)$$

$$e(t) = g_1(t), \quad t^0 - \tau \leq t \leq t^0, \quad (8.3.6)$$

где $g_1(t)$ — заданная непрерывная функция. В силу автономности системы (8.3.3) примем, что $t^0 = 0$.

Сейчас мы остановимся на исследовании свойств решения системы уравнений (8.3.3). Установленные свойства будут справедливы не только для модели эритроидной линии кроветворения, но и для лимфоидной и тромбоцитарной, поскольку структура уравнений одинакова.

8.3.2. Существование и единственность решения.

Утверждение 4. Система уравнений (8.3.3) с начальными условиями (8.3.5), (8.3.6) имеет единственное решение при всех $t \geq 0$.

Доказательство. Будем интегрировать систему (8.3.3), используя метод шагов. Пусть $t \in [0, \tau]$. Замечаем, что четвертое уравнение системы на этом интервале — линейное неоднородное дифференциальное уравнение вида

$$\frac{du}{dt} = \Phi(kg_1(t - \tau)) - \mu_u u \quad (8.3.7)$$

с начальным условием $u(0) = u^0$. Функция $\Phi(t) = \Phi(kg_1(t - \tau))$ определена и непрерывна на всем интервале $[0, \tau]$, как композиция непрерывных

функций. Поэтому решение уравнения (8.3.7) существует и единственно на этом интервале и может быть найдено по известной формуле. Обращаясь теперь к первому уравнению системы (8.3.3), замечаем, что оно также является линейным дифференциальным уравнением относительно $P(t)$, так как функция $u(t)$ известна. Решение этого уравнения существует, единственно на всем $[0, \tau]$ и находится явно. Аналогичные утверждения справедливы и для $E(t), e(t)$. Следовательно, при всех $t \in [0, \tau]$ решение системы (8.3.3) существует и единственно. Обозначим

$$x_1(t) = P(t), \quad x_2(t) = E(t), \quad x_3(t) = e(t), \quad x_4(t) = u(t), \quad t \in [0, \tau].$$

Рассмотрим следующий интервал $[\tau, 2\tau]$ и для системы (8.3.3) возьмем начальные условия $P(\tau) = x_1(\tau)$, $E(\tau) = x_2(\tau)$, $e(\tau) = x_3(\tau)$, $u(\tau) = x_4(\tau)$, а в четвертое уравнение вместо $e(t - \tau)$ подставим известное решение $x_3(t - \tau)$. Повторяя предыдущие рассуждения, мы докажем существование и единственность решения при $[\tau, 2\tau]$. Следовательно, можно сделать очередной шаг и т. д. Это означает, что при всех $n \geq 0$ решение существует и единственно на интервале $[n\tau, (n+1)\tau]$. Таким образом, применяя метод шагов, мы убеждаемся, что решение системы (8.3.3) с начальными условиями (8.3.5), (8.3.6) существует и единственно при всех $t \geq 0$.

8.3.3. Неотрицательность решения при неотрицательных начальных условиях. По физическому смыслу переменные, входящие в уравнения системы (8.3.3), должны быть неотрицательными, поскольку они характеризуют численность клеточных популяций и концентрацию эритропоэтина в крови. Поэтому необходимо требовать, чтобы решение этой системы было неотрицательным. Этот факт устанавливает следующая теорема.

Утверждение 5. Пусть в начальных условиях (8.3.5), (8.3.6) все величины неотрицательны, т. е. $P^0 \geq 0$, $E^0 \geq 0$, $u^0 \geq 0$, $g_1(t) \geq 0$. Тогда решение системы (8.3.3) неотрицательно при всех $t \geq 0$.

Доказательство. Достаточно показать, что при неотрицательных начальных условиях решение является неотрицательным при $t \in [0, \tau]$. Рассмотрим четвертое уравнение. Предположим, что на этом интервале времени функция $u(t)$ — решение этого уравнения — попадает в отрицательную область $u < 0$. Поскольку $u(0) \geq 0$, то в силу непрерывности решения должен существовать момент t_1 перехода в отрицательную область, т. е. такой, что $u(t_1) = 0$, $\left. \frac{du}{dt} \right|_{t_1} < 0$. Но из уравнения следует, что $\left. \frac{du}{dt} \right|_{t_1} = \Phi(t_1 - \tau) \geq 0$. Получаем противоречие. Аналогично показывается, что и остальные переменные также неотрицательны при $t \in [0, \tau]$. Рассматривая исходную систему на следующем интервале $[\tau, 2\tau]$, мы задаем для нее снова неотрицательные начальные условия (см. метод шагов, используемый в утверждении 4). Ясно, что эти начальные условия обеспечивают неотрицательность решения

при $t \in [\tau, 2\tau]$, $t \in [2\tau, 3\tau]$ и т. д. Отсюда мы получаем, что при всех $t \geq 0$ решение системы (8.3.3) является неотрицательным.

В дальнейшем для системы (8.3.3) будем задавать только неотрицательные начальные условия.

8.3.4. Достаточные условия ограниченности решения. Мы рассмотрим условия, при которых решение системы (8.3.3) является ограниченным при всех $t \geq 0$.

Утверждение 6. *Для того чтобы решение системы (8.3.3) с начальными условиями (8.3.5), (8.3.6) было ограниченным, достаточно выполнения условий*

$$\gamma_p \geq \beta_p, \quad \gamma_E \geq \beta_E. \quad (8.3.8)$$

Доказательство. Пусть выполнено условие (8.3.8). Покажем, что решение системы (8.3.3) с начальными условиями (8.3.5), (8.3.6) ограничено. Рассмотрим четвертое уравнение этой системы

$$\frac{du}{dt} = \Phi(ke_{t-\tau}) - \mu_u u \quad (8.3.9)$$

с начальным условием $u(0) = u^0$. Покажем, что $u(t)$ является ограниченной функцией, т. е. существует константа c_u такая, что при всех $t \geq 0$ $u(t) \leq c_u$. Предположим противное, т. е. для любой c_u найдутся t такие, что $u(t) > c_u$. Выберем $c_u > u^0$. Тогда, по предположению, для этой c_u существует момент t_1 перехода траектории $u(t)$ из области $u \leq c_u$ в область $u > c_u$. Это означает, что при $t = t_1$ выполняются соотношения $u(t_1) = c_u$, $\left. \frac{du}{dt} \right|_{t_1} > 0$.

Обратимся к уравнению (8.3.9). При $t = t_1$ имеем

$$\left. \frac{du}{dt} \right|_{t_1} = \Phi(ke_{t-\tau}) - \mu_u c_u > 0. \quad (8.3.10)$$

Однако видно, что, выбирая константу c_u соответствующим образом, можно получить противоречие с (8.3.10). В самом деле, взяв

$$c_u \geq \frac{1}{\mu_u} \sup_{e_{t_1-\tau} \geq 0} \Phi(ke_{t-\tau}) = \frac{\alpha_u + \sigma_u O_2^*}{\mu_u},$$

находим, что $\left. \frac{du}{dt} \right|_{t_1} \leq 0$ независимо от момента t_1 . Следовательно, выбирая теперь константу c_u в виде

$$c_u = \max\{u^0, (\alpha_u + \sigma_u O_2^*)/\mu_u\}, \quad (8.3.11)$$

получаем, что $u(t) \leq c_u$ при всех $t \geq 0$. Обратимся теперь к уравнению для $P(t)$. Мы можем повторить аналогичные рассуждения и для этой функции.

Поскольку $u(t)$ является ограниченной и по условию $\gamma_p \geq \beta_p$, мы находим верхнюю оценку для $P(t)$ при всех $t \geq 0$:

$$P(t) \leq c_p = \max\{P^0, qSc_u/(\mu_p + (\gamma_p - \beta_p)c_u)\}, \quad (8.3.12)$$

Из этих же соображений находим, что при всех $t \geq 0$

$$E(t) \leq c_E = \max\{E^0, \nu_p \gamma_p c_u c_p / (\mu_E + (\gamma_E - \beta_E)c_u)\}, \quad (8.3.13)$$

$$e(t) \leq c_e = \max\{e^0, \nu_E \gamma_E c_u c_E / \mu_e\}. \quad (8.3.14)$$

Следовательно, в неотрицательной области фазового пространства переменных P, E, e, u существует параллелепипед

$$\Pi = \{P, E, e, u : 0 \leq P \leq c_p, 0 \leq E \leq c_E, 0 \leq e \leq c_e, 0 \leq u \leq c_u\}$$

такой, что траектория решения системы (8.3.3) с начальными условиями (8.3.5), (8.3.6) содержится в Π при всех $t \geq 0$.

Итак, мы не только доказали ограниченность решения, но и нашли явные оценки максимальных значений переменных, выраженные через коэффициенты модели.

З а м е ч а н и е. В случае $\beta_p > \gamma_p$, $\beta_E > \gamma_E$ достаточным условием ограниченности решения является выполнение неравенства

$$c_u < \min \left\{ \frac{\mu_p}{\beta_p - \gamma_p}, \frac{\mu_E}{\beta_E - \gamma_E} \right\}, \quad (8.3.15)$$

где c_u определена по формуле (8.3.11).

8.3.5. Стационарные решения. Пусть \bar{P} , \bar{E} , \bar{e} , \bar{u} являются стационарными решениями системы (8.3.3). Для нахождения этих решений приравняем нулю все производные в (8.3.3). Получаем следующую систему уравнений:

$$\begin{aligned} qS\bar{u} - (\gamma_p - \beta_p)\bar{u}\bar{P} - \mu_p\bar{P} &= 0, \\ \nu_p\gamma_p\bar{u}\bar{P} - (\gamma_E - \beta_E)\bar{u}\bar{E} - \mu_E\bar{E} &= 0, \\ \nu_E\gamma_E\bar{u}\bar{E} - \mu_e\bar{e} &= 0, \\ \Phi(\bar{O}_2^T) - \mu_u\bar{u} &= 0, \end{aligned} \quad (8.3.16)$$

где $\Phi(O_2^T) = \mu\{0, \alpha_u + \sigma_u(O_2^* - O_2^T)\}$. Искомые величины входят в эту систему нелинейным образом. Рассмотрим решения системы (8.3.16).

Прежде всего заметим следующее. Если требовать, чтобы при всех t количество подводимого кислорода равнялось необходимому:

$O_2^T(t) = O_2^*$, то система (9.3.16) будет обладать единственным стационарным решением. Действительно, четвертое уравнение принимает тогда вид $\alpha_u - \mu_u \bar{u} = 0$. Отсюда находим, что $\bar{u} = \alpha_u / \mu_u$. Осуществляя последовательно замену переменных \bar{P}, \bar{E} через \bar{e} , из первого уравнения легко находим \bar{e} . Стационарные значения имеют вид

$$\begin{aligned}\bar{u} &= \frac{\alpha_u}{\mu_u}, & \bar{e} &= \frac{qS\nu_p\gamma_p\nu_E\gamma_E\bar{u}^3}{[(\gamma_p - \beta_p)\bar{u} + \mu_p][(\gamma_E - \beta_E)\bar{u} + \mu_E]\mu_e}, \\ \bar{E} &= \frac{\mu_e\bar{e}}{\nu_E\gamma_E\bar{u}}, & \bar{P} &= \frac{[(\gamma_E - \beta_E)\bar{u} + \mu_E]\bar{E}}{\nu_p\gamma_p\bar{u}}.\end{aligned}\tag{8.3.17}$$

Обратимся теперь к соотношению (8.3.2), устанавливающему зависимость O_2^T от e : $O_2^T = ke$. Поскольку в стационарном состоянии $O_2^T = O_2^*$, то $k\bar{e} = O_2^*$. Это означает, что коэффициент пропорциональности k не является произвольным — он определяется необходимым уровнем кислорода в организме и соответствующим ему количеством эритроцитов:

$$k = O_2^* / \bar{e}.\tag{8.3.18}$$

Для положительности стационарного решения необходимо потребовать выполнения двух неравенств:

$$\mu_p + (\gamma_p - \beta_p)\bar{u} > 0,\tag{8.3.19}$$

$$\mu_E + (\gamma_E - \beta_E)\bar{u} > 0.\tag{8.3.20}$$

В дальнейшем это единственное стационарное решение при условии его устойчивости будем интерпретировать как состояние эритроидной линии кроветворения в норме, т. е. когда подводимое эритроцитами количество кислорода равно его необходимому уровню в организме.

В общем случае нахождение положительных решений системы (8.3.16) сводится к отысканию положительных корней кубического уравнения относительно \bar{e} : $a_1\bar{e}^3 + a_2\bar{e}^2 + a_3\bar{e} + a_4 = 0$, где величины a_i ($i = \overline{1,4}$) выражаются через коэффициенты системы. Существование этих решений и их устойчивость исследовались при численном моделировании системы уравнений (8.3.3) на ЭВМ. Эти решения приводятся в п. 8.3.7.

8.3.6. Достаточные условия асимптотической устойчивости единственного стационарного решения. В настоящем пункте мы рассмотрим условия, при которых стационарное решение (8.3.17) является асимптотически устойчивым по Ляпунову. Мы приведем как аналитические результаты, так и результаты численных расчетов.

Пусть $x_1 = P - \bar{P}$; $x_2 = E - \bar{E}$; $x_3 = e - \bar{e}$; $x_4 = u - \bar{u}$. Введем норму $\|x\| = \sum_{i=1}^A |x_i|$. Можно показать, что при $(\|x\| + \|x(t - \tau)\|) \rightarrow 0$

$$\|R(x, x(t - \tau))\| / (\|x\| + \|x(t - \tau)\|) \rightarrow 0,$$

где $R(x, x(t - \tau))$ — вектор отброшенных при линеаризации нелинейных членов. Следовательно, для ответа на вопрос об устойчивости стационарных решений системы (8.3.3) достаточно исследовать уравнения линейного приближения. Нетрудно показать, что они имеют вид

$$\frac{dx}{dt} = Ax + Dx_{t-\tau} \quad (8.3.21)$$

с начальными условиями $x_1(0) = x_1^0$, $x_2(0) = x_2^0$, $x_4(0) = x_4^0$, $x_3(t) = f(t)$, $-\tau \leq t \leq 0$. Здесь x — вектор-столбец, A и D — матрицы следующего вида:

$$A = \begin{bmatrix} -a_{11} & 0 & 0 & a_{14} \\ a_{21} & -a_{22} & 0 & a_{24} \\ 0 & a_{32} & -a_{33} & a_{34} \\ 0 & 0 & 0 & -a_{44} \end{bmatrix}, \quad (8.3.22)$$

$$D = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -d & 0 \end{bmatrix}. \quad (8.3.23)$$

Здесь

$$\begin{aligned} a_{11} &= (\gamma_p - \beta_p)\bar{u} + \mu_p, & a_{14} &= \mu_p \bar{P} / \bar{u}, & a_{21} &= \nu_p \gamma_p \bar{u}, \\ a_{22} &= (\gamma_E - \beta_E)\bar{u} + \mu_E, & a_{24} &= \mu_E \bar{E} / \bar{u}, & a_{32} &= \nu_E \gamma_E \bar{u}, \\ a_{33} &= \mu_e, & a_{34} &= \nu_E \gamma_E \bar{E}, & a_{44} &= \mu_u, & d &= k\sigma_u. \end{aligned}$$

Видно, что с учетом неравенств (8.3.19), (8.3.20) все элементы $a_{ij}(i, j = \overline{1, 4})$ положительны.

Будем изучать условия асимптотической устойчивости решения $x(t) = 0$ системы (8.3.21).

Для нахождения этих условий при всех $\tau > 0$ построим функционал, удовлетворяющий следующим требованиям теоремы Н. Н. Красовского [167]

$$V[x(s), t] \leq W_1(\|x\|) + W_2(\|x(s)\|_{\tau_2}), \quad (8.3.24)$$

$$V[x(s), t] \geq W_3(\|x\|), \quad (8.3.25)$$

$$\dot{V} \leq -\gamma(\|x\|), \quad (8.3.26)$$

где $W_1(r)$ и $W_2(r)$ — монотонно возрастающие функции, причем $W_1(0) = W_2(0) = 0$, $W_3(r)$, $\gamma(r)$ — непрерывные, положительные при $r > 0$ функции. Здесь \dot{V} — производная функционала $V[x(s), t]$, вычисленная с учетом системы (8.3.21), а

$$\|x(s)\|_{\tau_2}^2 = \int_{-\tau}^0 \sum_{i=1}^4 x_i^2(s) ds.$$

Если этот функционал существует, то решение $x(t) = 0$ системы (8.3.21) будет асимптотически устойчивым при всех $\tau > 0$ [167]. Найдём такой функционал для нашего случая.

Наряду с (8.3.21) рассмотрим ее частный случай, т. е. систему

$$\frac{dx}{dt} = Ax, \quad (8.3.27)$$

которая получается из (8.3.21) отбрасыванием матрицы D . Из вида матрицы A легко устанавливается, что решение $x(t) = 0$ системы (8.3.27) является асимптотически устойчивым по Ляпунову, так как собственные числа этой матрицы отрицательны: $\lambda_i = -a_{ii} < 0$ ($i = \overline{1, 4}$). Из теории устойчивости линейных систем известно, что в этом случае для произвольной положительно определенной квадратичной формы $\omega(x) = (x, Cx)$ существует положительно определенная квадратичная форма $W(x) = (x, Bx)$, которая является функцией Ляпунова для системы (8.3.27).

Функция $W(x)$ удовлетворяет уравнению

$$\dot{W}_{(I)}(x) = -\omega(x), \quad (8.3.28)$$

где символом $\dot{W}_{(I)}$ обозначена производная этой функции, вычисленная с учетом системы (8.3.27). Кроме того, матрица B однозначно находится из матричного уравнения

$$A^*B + BA = -C, \quad (8.3.29)$$

где A^* — транспонированная матрица. Итак, при $d = 0$ нулевое решение системы (8.3.21) является асимптотически устойчивым без каких-либо дополнительных предположений. Поэтому при $d \neq 0$ можно ожидать, что именно этот коэффициент будет определять достаточные условия асимптотической устойчивости.

Для системы (8.3.27) возьмем квадратичную форму

$$\omega(x) = \sum_{i=1}^4 c_i x_i^2, \quad c_i > 0 \quad (i = \overline{1, 4}).$$

Эта форма однозначно определяет функцию Ляпунова $W(x) = (x, Bx)$ системы, где матрица B находится из уравнения (8.3.29). Выберем теперь функционал $V[x(s), t]$ следующим образом:

$$V[x(s), t] = W(x) + \mu \int_{-\tau}^0 x_3^2(t+s) ds. \quad (8.3.30)$$

Здесь μ — произвольный положительный параметр. Этот функционал можно записать так:

$$V[x(s), t] = W(x) + \mu \int_{t-\tau}^t x_3^2(s) ds. \quad (8.3.30')$$

Очевидно, что условия (8.3.24), (8.3.25) выполнены. Рассмотрим условие (8.3.26). Имеем

$$\begin{aligned} \dot{V} &= \dot{W} + \mu x_3^2 - \mu x_3^2(t-\tau) = \\ &= \dot{W}_{(I)} - dx_3(t-\tau) \frac{\partial W}{\partial x_4} + \mu x_3^2 - \mu x_3^2(t-\tau) = \\ &= -\omega(x) - 2dx_3(t-\tau) \sum_{i=1}^4 b_{i4} x_i + \mu x_3^2 - \mu x_3^2(t-\tau). \end{aligned}$$

Величины b_{i4} ($i = \overline{1, 4}$) — соответствующие элементы матрицы B . Обозначим $x_3(t-\tau) = x_5$. Тогда \dot{V} можно представить в виде

$$\dot{V} = -(x, Gx), \quad (8.3.31)$$

где матрица G имеет вид

$$G = \begin{bmatrix} c_1 & 0 & 0 & 0 & db_{14} \\ 0 & c_2 & 0 & 0 & db_{24} \\ 0 & 0 & c_3 - \mu & 0 & db_{34} \\ 0 & 0 & 0 & c_4 & db_{44} \\ db_{14} & db_{24} & db_{34} & db_{44} & \mu \end{bmatrix}. \quad (8.3.32)$$

Для выполнения условия (8.3.26) потребуем, чтобы форма (x, Gx) была положительно определена. В самом деле, если это так, то

$$(x, Gx) \geq \lambda_1(G) \|x\|_G^2 = \lambda_1(G) \sum_{i=1}^5 x_i^2 \geq \lambda_1(G) \sum_{i=1}^4 x_i^2,$$

где $\lambda_1(G)$ — минимальное собственное число матрицы G . Тогда

$$\dot{V} = -(x, Gx) \leq -\lambda_1(G) \sum_{i=1}^4 x_i^2 = -\lambda_1(G) \|x\|^2 = -\gamma(r),$$

т. е. условие (8.3.26) выполнено. Это означает, что условия положительной определенности матрицы G будут достаточными для асимптотической устойчивости. Для положительной определенности матрицы G потребуем выполнения неравенств

$$0 < \mu < c_3, \quad (8.3.33)$$

$$\det G > 0. \quad (8.3.34)$$

Найдем $\det G$. Он имеет вид

$$\det G = c_1 c_2 (c_3 - \mu) c_4 \mu = d^2 R_0, \quad (8.3.35)$$

где $R_0 = c_1 c_2 c_4 b_{34}^2 + (c_3 - \mu)[c_1 c_2 b_{44}^2 + c_1 c_4 b_{24}^2 + c_2 c_4 b_{14}^2]$. Обозначим $R_1 = b_{14}^2/c_1 + b_{24}^2/c_2 + b_{44}^2/c_4$, $r = b_{34}$. Неравенство (8.3.34) будем рассматривать относительно параметра μ :

$$(c_3 - \mu)\mu - (c_3 - \mu)R_1^2 d^2 - r^2 d^2 > 0. \quad (8.3.36)$$

Нам необходимо найти решение (8.3.36) с учетом (8.3.33). Обращаясь в (8.3.36) к соответствующему квадратному уравнению, получаем, что существуют положительные корни при условии $(c_3 - R_1^2 d^2) - 4r^2 d^2 \geq 0$, т. е. при $c_3 \geq R_1^2 d^2 + 2rd$ или $c_3 \leq R_1^2 d^2 - 2rd$. Из (8.3.33) следует, что необходимо взять первое из этих условий. Так мы приходим к соотношению

$$R_1^2 d^2 + 2rd - c_3 \leq 0. \quad (8.3.37)$$

Решая матричное уравнение (8.3.29), находим $r = b_{34} = \alpha c_3$, где α определяется через элементы матрицы A :

$$\alpha = \frac{a_{14}a_{21}a_{32} + a_{24}a_{32}(a_{11} + a_{33}) + a_{34}(a_{11} + a_{33})(a_{22} + a_{33})}{2a_{33}(a_{11} + a_{33})(a_{22} + a_{33})(a_{33} + a_{44})}. \quad (8.3.38)$$

Из (8.3.37) уже видно, что коэффициент d не может быть произвольным. В самом деле, уже при $d \geq 1/(2\alpha)$ положительных решений неравенства

(8.3.37) не существует. В этом случае на основании построенного функционала мы не можем гарантировать асимптотической устойчивости. Из (8.3.37) следует, что это неравенство будет верным при всех d , удовлетворяющих условию $0 \leq d \leq d^*$, где

$$d^* = \frac{-2\alpha c_3 + \sqrt{(2\alpha c_3)^2 + 4R_1 c_3}}{2R_1}.$$

Нетрудно убедиться, что $d^* < 1/(2\alpha)$.

Таким образом, мы можем утверждать, что при выполнении неравенств (8.3.19), (8.3.20) и условия $d \leq d^*$ решение $x(t) = 0$ линеаризованной системы (8.3.21) является асимптотически устойчивым по Ляпунову при всех $\tau > 0$. На основании этого можно судить об асимптотической устойчивости единственного стационарного решения исходной нелинейной системы (8.3.3).

Зависимость устойчивости этого стационарного решения от коэффициента d была проверена при численном моделировании на ЭВМ. При дальнейших расчетах система уравнений (8.3.3) была записана в следующем виде:

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= a_{11}u - a_1P - a_2uP, \\ \frac{dE}{dt} &= a_3uP - a_4E - a_5uE, \end{aligned} \tag{8.3.39}$$

$$\frac{de_H}{dt} = a_6uE - a_7e_H,$$

$$\frac{du}{dt} = \Phi(e_H(t - \tau)) - a_{10},$$

где

$$e_H = \frac{k}{O_2^*}e, \quad a_1 = \mu_p, \quad a_2 = \gamma_p - \beta_p,$$

$$a_3 = \nu_p\gamma_p, \quad a_4 = \mu_E,$$

$$a_5 = \gamma_E - \beta_E, \quad a_6 = \nu_E\gamma_E/O_2^*,$$

$$a_7 = \mu_e, \quad a_8 = \alpha_u,$$

$$a_9 = \sigma_u O_2^*, \quad a_{10} = \mu_u, \quad a_{11} = qS,$$

$$\Phi(e_H) = \max\{0, a_8 + a_9(1 - e_H)\}.$$

Здесь аналогом «критического» коэффициента d служит коэффициент a_9 . На рисунках 65, 66 представлены результаты расчетов для значений a_9 , при которых стационарное решение асимптотически устойчиво. Как видно, с возрастанием a_9 появляется затухающий колебательный переходный процесс. Дальнейшее увеличение коэффициента a_9 приводит к потере устойчивости. В случае $a_2 \geq 0$, $a_5 \geq 0$ следует ожидать существования периодического решения, поскольку оно ограничено (см. утверждение 6), а стационарное решение неустойчиво. Эта ситуация изображена на рисунке 67. Как видно, начиная с некоторого момента времени решение становится периодическим или близким к нему. Таким образом, коэффициент a_9 является одним из основных, определяющих поведение решения в окрестности стационарного значения переменных.

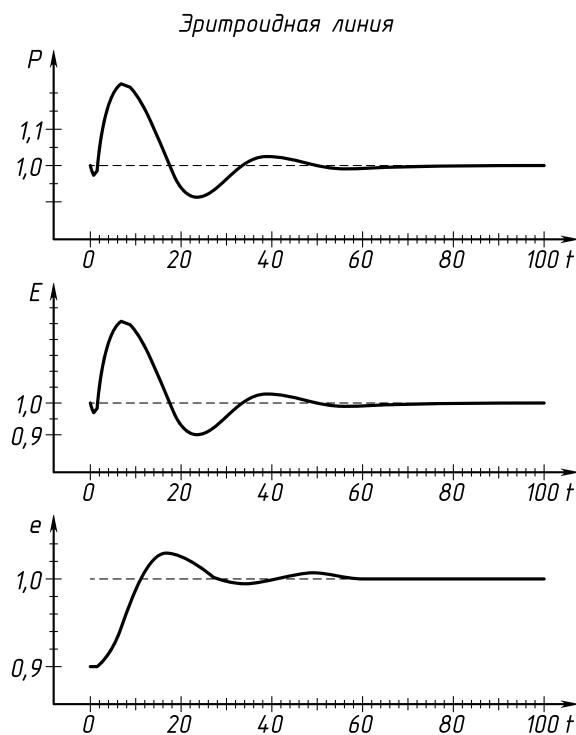


Рис. 65. Устойчивое стационарное решение:

$$\begin{aligned}
 a_1 &= 1,0; a_2 = 0,5; a_3 = 1,3; a_4 = 0,5; \\
 a_5 &= a_6 = 1,2; a_7 = 0,016; a_8 = 1,0; a_9 = 9,6; \\
 a_{10} &= 0,2; a_{11} = 0,002
 \end{aligned}$$

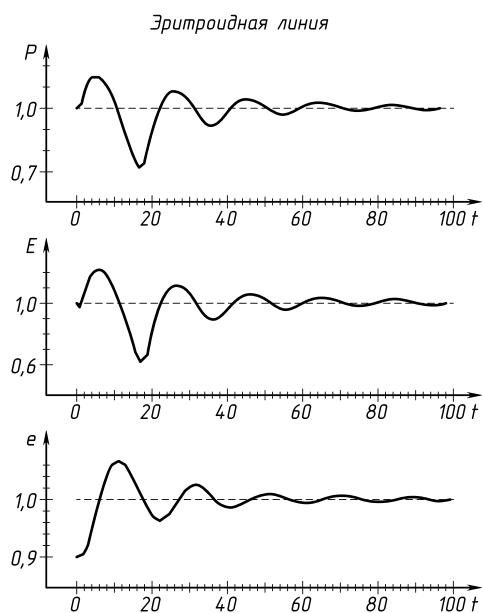


Рис. 66. Устойчивое стационарное решение: $a_9 = 25,6$, остальные коэффициенты те же, что и на рисунке 65

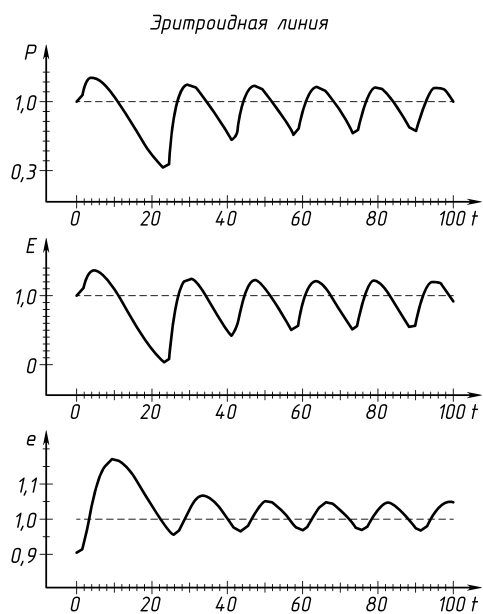


Рис. 67. Неустойчивое стационарное решение; $a_9 = 65,6$, остальные коэффициенты те же, что и на рисунке 65

8.3.7. Эритроидная линия кроветворения и специфические заболевания. При построении моделей мы неявно предполагали, что все необходимые компоненты для образования клеток крови в организме имеются. Так, например, белки, витамины B_6 , B_{12} , фолиевая кислота, железо представляют собой вещества, необходимые для нормального эритропоэза. Их недостаток может резко изменить весь процесс образования эритроцитов.

Сначала мы рассмотрим заболевания, связанные с эритроидной линией кроветворения, когда нормальный эритроцитарный баланс нарушается и приводит к изменениям количества эритроцитов и остальных клеток этого ряда. В большинстве случаев это количество стабилизируется на новом уровне $(\bar{e}, \bar{E}, \bar{P})$, отличающемся от нормального (8.3.17). В основе этих заболеваний лежат различные виды недостаточностей, связанные с патологическими процессами в организме. В настоящем пункте мы рассмотрим имитацию наиболее известных и описанных в литературе заболеваний — анемий и гипоксического эритроцитоза [71, 73, 108]. Эритроцитозом называется увеличение массы эритроцитов в крови. Снижение их числа (так же как и уменьшение содержания гемоглобина в отдельно взятой клетке) определяется как анемия. Анемии подразделяют на три основные группы: 1 — постгеморрагические анемии, связанные с кровопотерей; 2 — анемии вследствие нарушенного эритропоэза; 3 — анемии вследствие преждевременного разрушения эритроцитов (гемолитические). Наиболее частой причиной гипоксического эритроцитоза является кислородная недостаточность (гипоксия) вследствие болезни органов дыхания и кровообращения.

Рассмотрим динамику клеток в ситуации типа острой кровопотери, когда за короткий промежуток времени вместе с некоторым объемом крови теряется определенное число эритроцитов и уменьшается содержание эритропоэтина. Здесь выбран набор коэффициентов, которому соответствует устойчивое стационарное решение типа (8.3.17). Имитация кровопотери задавалась начальными условиями $e(0) < \bar{e}$, $u(0) < \bar{u}$. Это состояние изображено на рисунке 68.

На нем показано восстановление уровня эритроцитов после его первоначального снижения. Видно, что в начале численность клеток уменьшается. Это связано с тем, что эритропоэтина мало, поэтому снижается стимуляция выработки всех клеток. Затем происходит быстрое увеличение содержания эритропоэтина в крови, что приводит к стимуляции выработки клеток P и E . Это в свою очередь обеспечивает восстановление уровня эритроцитов до своего нормального значения. Имитация заболеваний других типов проводилась следующим образом. В качестве опорного был выбран набор коэффициентов a_1, a_2, \dots, a_{11} системы (8.3.39), определяющей по (8.3.5) единственное стационарное решение, соответствующее (8.3.17). Начальные условия выбирались равными стационарным значениям. Затем, для имита-

ции того или иного заболевания, в начальный момент времени некоторые из коэффициентов a_i изменялись соответственно тому, как это заболевание влияет на процесс кроветворения.

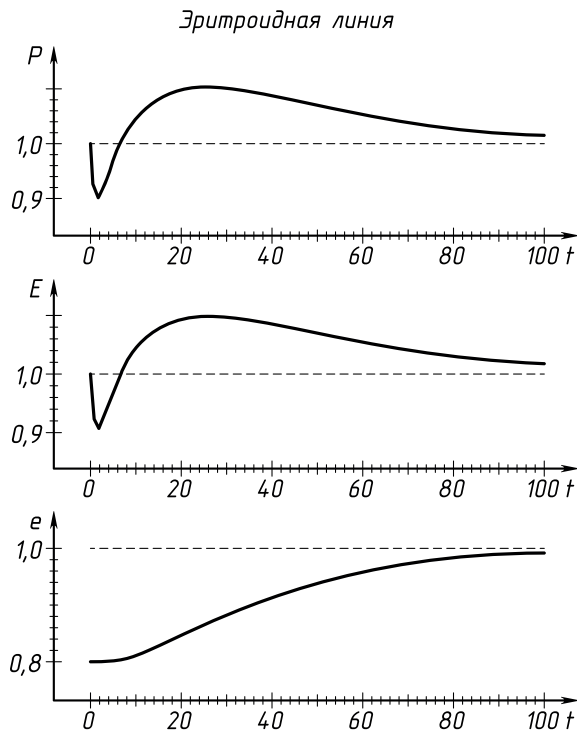


Рис. 68. Имитация кровопотери;

$$a_1 = 1,0, a_2 = 0,5, a_3 = 1,3, a_4 = 0,5, a_5 = a_6 = 1,2, a_7 = 0,016, \\ a_8 = 1,0, a_9 = 1,6, a_{10} = 0,2, a_{11} = 0,002$$

В основе анемий, вызванных нарушением эритропоэза, лежат изменения в нормальном процессе пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток. На рисунке 69 представлена имитация аплазии костного мозга, т. е. такого состояния, при котором полностью подавляется процесс образования клеток крови. Это состояние связано с потерей способности клеток костного мозга к пролиферации и дифференцировке. Считается, что в результате некоторого воздействия (например, сильное радиационное облучение, введение токсического химического элемента) в момент времени $t^0 = 0$ подавляются пролиферативные и дифференцировочные способности клеток костного мозга. Положим теперь $a'_{11} = a'_2 = a'_3 = a'_5 = a'_6 = 0$. При данном выборе коэффициентов система уравнений (8.3.39) обладает устойчивым стационарным решением вида $\bar{P} = 0$, $\bar{E} = 0$, $\bar{e}_H = 0$, $\bar{u} = \frac{a_8 + a_9}{a_{10}}$. Мы видим, что в

этом случае с течением времени происходит полное исчезновение эритроидных клеток, а уровень эритроцитов постепенно падает до нуля.

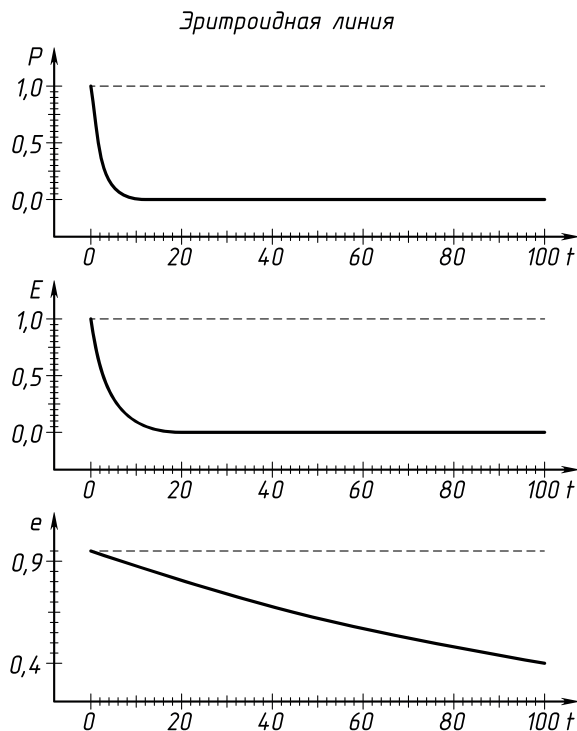


Рис. 69. Имитация аплазии костного мозга:

$$a_1 = 1, 0; a_2 = a_3 = a_5 = a_6 = a_{11} = 0; a_4 = 0, 5; a_7 = 0, 016; \\ a_8 = 1, 0; a_9 = 1, 6; a_{10} = 0, 2$$

На рисунке 70 представлена имитация железодефицитной анемии, т. е. состояния, при котором нарушается процесс образования эритроцитов вследствие уменьшения по сравнению с нормой содержания железа в организме. Это состояние характеризуется снижением количества вырабатываемых эритроцитов и уменьшением содержания гемоглобина в каждом из них. В четвертом уравнении системы (8.3.39) функцию $\Phi(e_H)$ запишем в виде $\Phi(e_H) = \max\{0, a_8 + a_9(1 - ge_H)\}$. Здесь параметр $0 < g \leq 1$ характеризует уменьшение содержания гемоглобина в одном эритроците. Он связан с величиной k , входящей в формулу $O_2^T = ke$. В норме $g = 1$. Снижение интенсивности выработки эритроцитов описывается изменением коэффициента a_6 . Возьмем $g < 1$ и $a'_6 < a_6$. На рисунке показано, что количество эритроцитов стабилизируется при заболевании на новом уровне. В ответ на это снижение вырабатывается под влиянием эритропоэтина повышенное

количество эритроидных клеток, однако вследствие указанного дефекта это не отражается на числе эритроцитов.

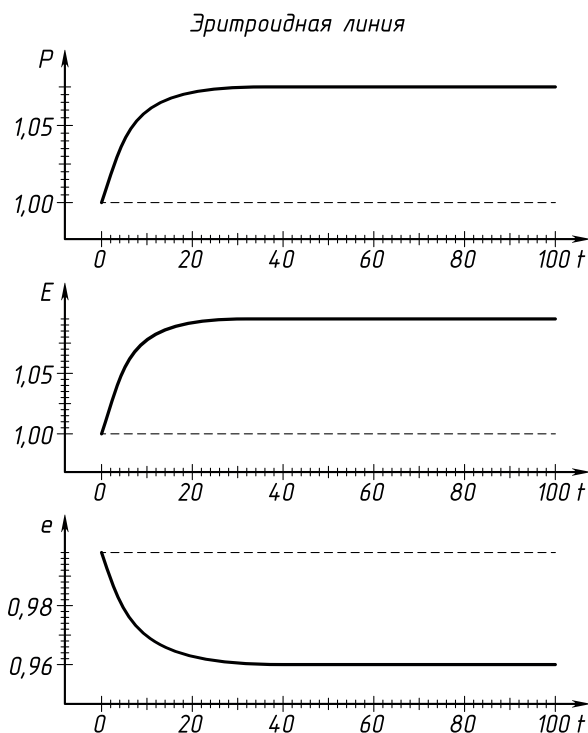


Рис. 70. Имитация железодефицитной анемии:
 $g = 0,833$; $a_6 = 0,8$; остальные коэффициенты те же,
 что и на рисунке 68

На рисунке 71 представлена имитация состояния витаминдефицитной анемии, т. е. состояния, при котором вследствие уменьшения по сравнению с нормой содержания витамина B_{12} и фолиевой кислоты возникают нарушения нормального процесса созревания эритроидных клеток, сокращается число промежуточных делений, понижается средняя продолжительность жизни эритроцитов. Для имитации этого состояния зададим следующие параметры: $a'_5 < a_5$, $a'_6 < a_6$, $a'_7 > a_7$.

К этой группе заболеваний можно отнести также анемию, вызванную почечной недостаточностью. В этом случае мы рассмотрим некоторую величину $0 \leq m \leq 1$, характеризующую степень выраженности почечной недостаточности. В дальнейшем будем считать, что выполнено следующее предположение: при почечной недостаточности скорость выработки эритропоэтина при неизменном количестве подводимого кислорода уменьшается при усилении этого заболевания. Это означает, что в уравнении для эритро-

поэтина вместо функции $\Phi(O_2^T)$ необходимо рассматривать член $\xi(m)\Phi(O_2^T)$, где функция $\xi(m)$ имеет вид, представленный на рисунке 18. Уравнение для эритропоэтина следующее:

$$\frac{du}{dt} = \xi(m)\Phi(O_2^T(t - \tau)) - \mu_u u. \quad (8.3.40)$$

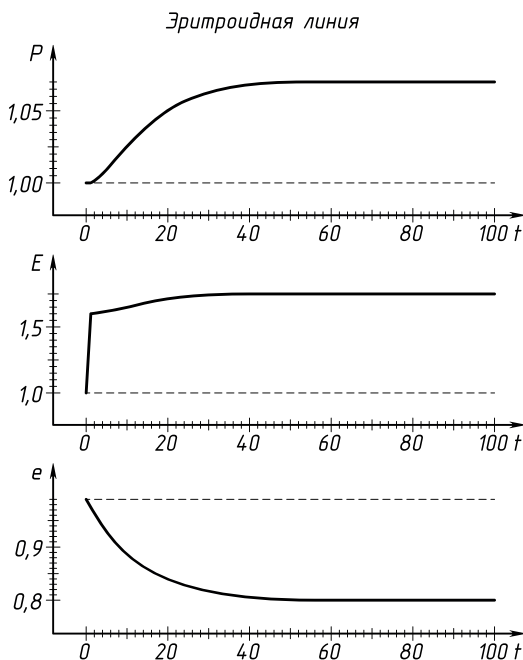


Рис. 71. Имитация витаминдефицитной анемии:
 $a_5 = a_6 = 0,71$; $a_7 = 0,028$; остальные коэффициенты те же,
 что и на рисунке 68

На рисунке 72 представлена имитация анемии, вызванной почечной недостаточностью, $\xi(m) = 0,6$. Видно, что в этом случае происходит снижение количества всех клеток эритроидной линии. Полученное решение находится в соответствии с тем фактом, что на подавление эритропоэза при почечной недостаточности оказывает влияние уменьшение производства эритропоэтина [108].

В основе гемолитических анемий лежит преждевременное разрушение эритроцитов в силу тех или иных причин. На рисунке 73 представлена имитация гемолитической анемии, вызванной аномалией гемоглобина и очень коротким временем жизни эритроцитов. Выберем коэффициенты $g < 1$ и $a'_7 > a_7$. Мы видим, что это состояние очень похоже на витаминдефицит-

ную анемию. Качественное совпадение обоих решений согласуется с тем, что одинаковые анемии могут быть вызваны различными причинами [108].

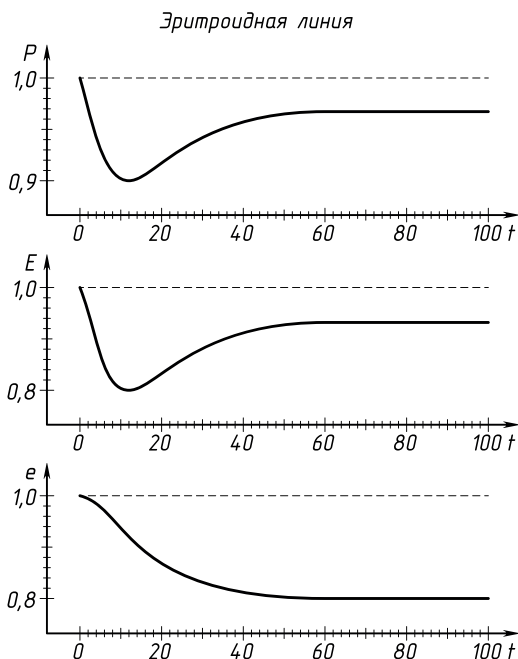


Рис. 72. Имитация анемии, вызванной почечной недостаточностью:
 $\xi(m) = 0,6$; $a_9 = 3,0$; остальные коэффициенты те же,
 что и на рисунке 68

Рассмотрим динамику клеток при гипоксическом эритроцитозе. Это заболевание проявляется, например, при общей или локальной гипоксии почек, когда в ответ на уменьшение количества подводимого кислорода начинается усиленная выработка эритропоэтина. Для имитации этого состояния мы уменьшим параметр g (в норме равный 1), который в данном случае будет характеризовать недостаточность снабжения почек кислородом. Динамика клеток при этом заболевании показана на рисунке 74. Мы видим, что количество эритроцитов и остальных клеток повышается и стабилизируется на новом уровне.

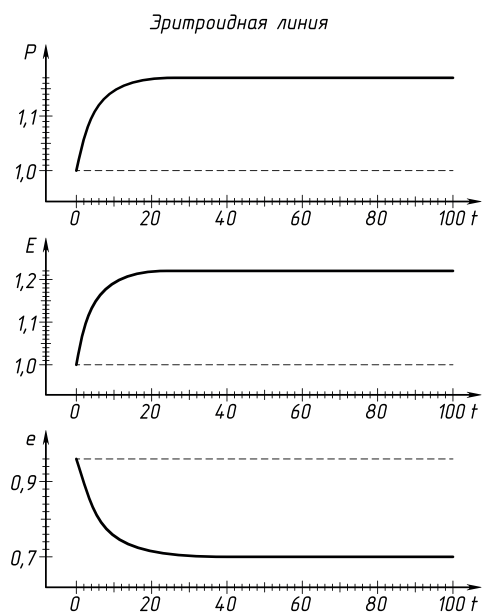


Рис. 73. Имитация гемолитической анемии: $g = 0,455$; $a_7 = 0,056$; остальные коэффициенты те же, что и на рисунке 68

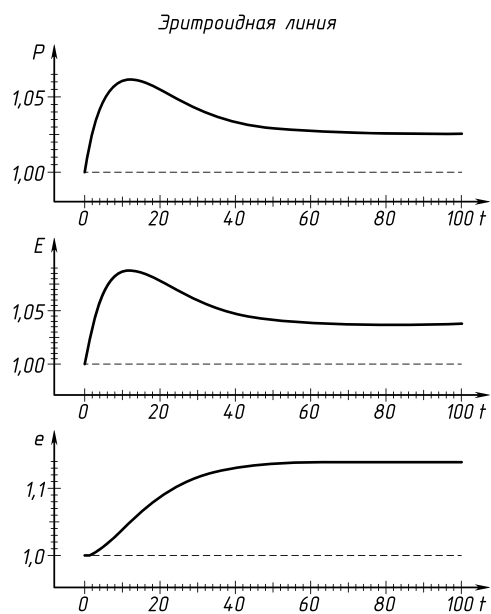


Рис. 74. Имитация гипоксического эритроцитоза: $g = 0,833$; $a_9 = 2,0$; остальные коэффициенты те же, что и на рисунке 68

8.3.8. Эритроидная линия кроветворения и иммунный ответ на инфекционное заболевание. В настоящем пункте мы рассмотрим пример гемолитической анемии, которая может возникать при вирусных и бактериальных инфекциях. Известно, что под влиянием некоторых инфекций, в частности при пневмонии, происходит изменение антигенной структуры эритроцита и это изменение ведет к выработке антиэритроцитарных антител. Изменение антигенной структуры эритроцитов обусловлено некоторым их взаимодействием с вирусами и бактериями [64].

Пусть в организм попадает начальное число вирусов, которые вызывают вирусное заболевание. Предположим, что органом-мишенью для этих вирусов являются легкие. Для описания этого заболевания используем базовую математическую модель, внося в исходные уравнения следующие дополнения. Первое из них связано с тем, что при вирусной инфекции вырабатываются антитела, направленные против эритроцитов. Поэтому мы добавим в третье уравнение системы (8.3.3) член, описывающий гибель эритроцитов за счет взаимодействия с антителами. Здесь мы предположим, что присутствие вирусов в организме и их «взаимодействие» с эритроцитами приводит к тому, что последние приобретают антигенные свойства этих вирусов. Поэтому будем считать, что эритроциты разрушаются теми же антителами, которые нейтрализуют вирусы. Следовательно, уравнение для эритроцитов запишется в виде

$$\frac{de}{dt} = \nu_E \gamma_E u E - r_e e V F - \mu_e e. \quad (8.3.41)$$

Второй член в этом уравнении описывает уменьшение количества эритроцитов в результате нейтрализации антителами тех эритроцитов, которые приобрели антигенные свойства вируса. Соответственно изменяется уравнение для антител, куда вносится их расход на нейтрализацию этих эритроцитов:

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V) F - r_e V F. \quad (8.3.42)$$

Кроме того, мы считаем, что стимуляция иммунной системы определяется в основном дозой вирусов V , а влиянием «измененных» эритроцитов в данной модели пренебрегаем. Второе дополнение связано с количеством подводимого кислорода O_2^T . Вследствие действия вируса происходит поражение органа. В нашем случае мы приняли, что этим органом являются легкие. В дальнейшем мы предположим, что верна следующая гипотеза: при заболевании легких количество кислорода, которое они могут дать в среднем на один эритроцит, уменьшается с увеличением пораженной части органа. Это приводит к тому, что при неизменном уровне эритроцитов и содержании гемоглобина в них количество кислорода, подводимого к тканям организма, уменьшается. Поэтому в формуле (8.3.1) вместо O_2^T следует писать $\xi(m)O_2^\Lambda$. Тогда $O_2^T = k\xi(m)e$. Функция $\xi(m)$ представлена на рисунке 18. Мы будем

считать, что недостаток кислорода $O_2^T < O_2^*$ приводит к снижению производства плазмноклеток C , синтезирующих антитела. Это снижение проявляется в уменьшении числа промежуточных делений стимулированных вирусом лимфоцитов и, следовательно, уменьшении образования плазмноклеток. Поэтому уравнение для C -клеток запишем в виде

$$\frac{dC}{dt} = \psi\left(\frac{O_2^T}{O_2^*}\right)Q(t - \tau) - \mu_c(C - C^*). \quad (8.3.43)$$

Здесь функция $\psi(O_2^T/O_2^*)$ означает ослабление производства C -клеток в результате уменьшения количества кислорода ниже нормы. Выберем эту функцию следующим образом:

$$\psi\left(\frac{O_2^T}{O_2^*}\right) = \begin{cases} O_2^T/O_2^*, & O_2^T \leq O_2^*, \\ 1 & O_2^T > O_2^*. \end{cases} \quad (8.3.44)$$

В результате мы приходим к следующей системе дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= quS - (\gamma_p - \beta_p)uP - \mu_pP, \\ \frac{dE}{dt} &= \nu_p\gamma_p uP - (\gamma_E - \beta_E)uE - \mu_EE, \\ \frac{de}{dt} &= \nu_E\gamma_E uE - r_e eVF - \mu_e e, \\ \frac{du}{dt} &= \Phi(O_2^T(t - \tau)) - \mu_u u, \\ \frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dC}{dt} &= \psi\left(\frac{O_2^T}{O_2^*}\right)Q(t - \tau_1) - \mu_c(C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta\gamma V)F - r_f eVF, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m. \end{aligned} \quad (8.3.45)$$

Начальные условия для этой системы задаются так же, как и для системы (8.3.3), (2.1.11).

Для численных расчетов система (8.3.45) была записана в виде

$$\begin{aligned}
\frac{dP}{dt} &= a_{11}u - a_1p - a_2uP, & \frac{dE}{dt} &= a_3uP - a_4E - a_5uE, \\
\frac{de_H}{dt} &= a_6uE - a_7e_H - r_1e_HVF, \\
\frac{du}{dt} &= \Phi(O_2^T(t - \tau)) - a_{10}u, & \frac{dV}{dt} &= (h_1 - h_2F)V, \\
\frac{dC}{dt} &= \psi\left(\frac{O_2^T}{O_2^*}\right)h_3V(t - \tau_1)F(t - \tau_1) - h_5(C - 1), & (8.3.46) \\
\frac{dF}{dt} &= h_4(C - F) - h_8VF - r_2e_HVF, \\
\frac{dm}{dt} &= h_6V - h_7m.
\end{aligned}$$

Здесь $O_2^T/O_2^* = \xi(m)e_H$. Переменная e_H , так же как и все коэффициенты этой системы, определены ранее.

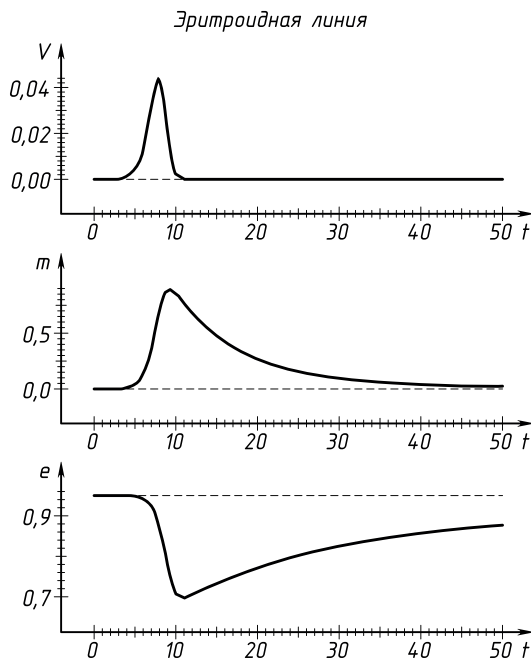


Рис. 75. Имитация аутоиммунной гемолитической анемии при острой форме вирусного заболевания

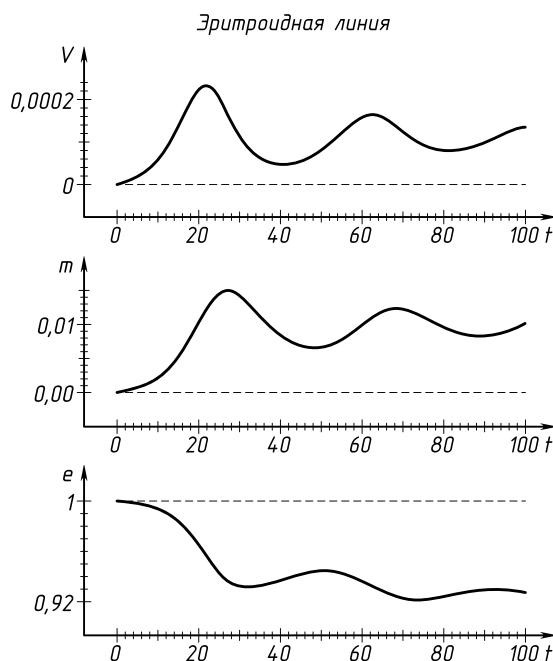


Рис. 76. Имитация аутоиммунной гемолитической анемии при хронической форме вирусного заболевания

На рисунке 75 представлена динамика эритроцитов при острой форме вирусного заболевания. Здесь наблюдается существенное снижение количества эритроцитов за относительно короткий срок. После полного выведения вируса из организма количество эритроцитов восстанавливается до своего нормального уровня. На рисунке 76 представлена хроническая форма вирусного заболевания. Видно, что анемия принимает также хронический характер. Таким образом, мы видим, что в случае острой формы заболевания анемия прекращается после ликвидации инфекционного процесса, тогда как при хроническом вирусном заболевании излечение анемии невозможно без излечения основного заболевания.

Наряду с математической моделью (8.3.45) мы можем рассмотреть другую модель, описывающую динамику клеток эритроидной линии кроветворения в условиях иммунного ответа на инфекционное заболевание. Если отказаться от предположения о том, что эритроциты в результате взаимодействия с вирусом приобретают его же антигенные свойства, то можно строить модель несколько иначе. Разделим популяцию эритроцитов на две группы: первая группа состоит из эритроцитов, изменивших свою антигенную структуру в результате взаимодействия с вирусом, вторая группа — из эритроцитов, не провзаимодействовавших с вирусом. Так в организме появ-

ляется новый антиген — эритроциты первой группы, против которых вырабатываются соответствующие тела. Пусть $e_1(t)$, $e_2(t)$ — количество эритроцитов первой и второй групп соответственно в момент времени t . Общее количество эритроцитов равно $e_1(t) + e_2(t)$. Величина O_2^T находится теперь так: $O_2^T = k\xi(m)(e_1 + e_2)$. Обозначим через F_1 и C_1 антитела, направленные против антигена e_1 , и плазмоклетки соответственно. Процесс образования F_1 и C_1 в рамках базовой модели заболевания аналогичен такому же процессу для F и C . Динамика антигенов e_1 определяется их поступлением из второй группы эритроцитов в результате ее взаимодействия с вирусом и уничтожением их антителами F_1 . Исходя из вышеизложенных соображений, мы можем записать систему модельных уравнений в следующем виде:

$$\begin{aligned}
\frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\
\frac{dC}{dt} &= \psi \left(\frac{O_2^T}{O_2^*} \right) \alpha V(t - \tau_1) F(t - \tau_1) - \mu_c(C - C^*), \\
\frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V)F, \\
\frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m, \\
\frac{dP}{dt} &= quS - (\gamma_p - \beta_p)uP - \mu_p P, \\
\frac{dE}{dt} &= \nu_p \gamma_p uP - (\gamma_E - \beta_E)uE - \mu_E E, \\
\frac{de_2}{dt} &= \nu_E \gamma_E uE - \gamma_2 e_2 V - \mu_e e_2, \\
\frac{du}{dt} &= \Phi(O_2^T(t - \tau)) - \mu_u u, \\
\frac{de_1}{dt} &= \gamma_2 e_2 V - \gamma_1 e_1 F_1 - \mu_e e_1, \\
\frac{dC_1}{dt} &= \psi \left(\frac{O_2^T}{O_2^*} \right) \alpha_1 e_1(t - \tau_2) F_1(t - \tau_2) - \mu_{c_1}(C_1 - C_1^*), \\
\frac{dF_1}{dt} &= \rho_1 C_1 - (\mu_{f_1} + \eta_1 \gamma_1 e_1)F_1.
\end{aligned} \tag{8.3.47}$$

Начальные условия для этой системы задаются аналогично тому, как и для ранее построенных систем уравнений. Данную модель можно исполь-

зовать для имитации взаимодействия процесса образования эритроцитов и иммунного ответа в условиях инфекционного заболевания.

Таким образом, мы рассмотрели поведение клеток эритроцитарной линии кроветворения при некоторых типичных заболеваниях. Как видно, во многих случаях численность клеточных популяций стабилизируется на новом уровне, отличающемся от нормального. Дальнейшие численные расчеты показывают, что новые стационарные решения являются устойчивыми по отношению к возмущению начальных условий. Отметим, что полученные решения качественно согласуются с описанием этих заболеваний в литературе [71, 73, 108].

Мы привели здесь несколько примеров, но число их может быть увеличено. Важно подчеркнуть, что при различных формах недостаточностей эритроидной линии процесс заболевания организма, вызванный инфекцией, будет проявляться очень индивидуально. И именно эта индивидуальность в общих чертах может быть выявлена на основе математического моделирования. А отсюда уже следует указание о программе оптимального или эффективного лечения. В этом мы видим основной смысл математического моделирования.

8.4. Модель макрофаго-гранулоцитарной линии кроветворения

Переходим теперь к обсуждению важнейших компонентов обеспечения жизнедеятельности организма — макрофагам и гранулоцитам, которые играют важную роль как в поддержании жизнедеятельности организма в нормальных условиях, так и при организации и обеспечении иммунного ответа при заболеваниях. Полная функциональная деятельность макрофагов до конца еще не выяснена, поэтому мы ограничимся только рассмотрением ее основных черт.

Гранулоциты и моноциты (макрофаги) ведут свое начало от поэтинчувствительных клеток, являющихся непосредственными потомками стволовых кроветворных клеток. Основной особенностью в этом ряду кроветворения является то, что в процессе дифференцировки из поэтинчувствительной клетки получается не один тип зрелых клеток, а два — гранулоциты и моноциты. Однако моноцит крови — еще не конечная клетка. Он достигает своей функциональной зрелости в качестве макрофага в различных тканях организма. Главное назначение гранулоцитов и макрофагов проявляется в экскретировании отработанных компонентов кроветворной системы и некоторых других продуктов жизнедеятельности и в их участии в защитных механизмах организма от разного рода инфекций.

Регуляция пролиферации и дифференцировки этих клеток осуществляется двумя обратными связями: положительной и отрицательной [36, 163]. Установлено, что моноциты и макрофаги вырабатывают так называемый *колониестимулирующий фактор* (КСФ), который усиливает пролиферацию поэтинчувствительных клеток и влияет на дифференцировку в моноциты (макрофаги) и гранулоциты. Отметим, что, кроме моноцитов (макрофагов), КСФ вырабатывают и некоторые другие клетки, о которых говорилось в главах 1–3, в частности стимулированные антигеном лимфоциты. Гранулоциты в свою очередь вырабатывают ингибитор, снижающий производство как моноцитов (макрофагов), так и самих гранулоцитов. Мы будем считать, что влияние КСФ и ингибитора распространяется не только на поэтинчувствительные клетки этой линии кроветворения, но и на созревающие и стволовые клетки. Поскольку КСФ и ингибитор действуют одновременно, то для описания их влияния на пролиферацию и дифференцировку клеток удобно рассматривать один регулирующий фактор, характеризующий взаимодействие КСФ и ингибитора.

8.4.1. Построение модели и ее исследование. Для описания процесса образования клеток этой линии кроветворения мы выделим следующие популяции: P — поэтинчувствительные клетки, B и D — созревающие клетки, дифференцирующиеся соответственно в моноциты (макрофаги) Λ и гранулоциты G . Пусть, кроме того, u означает фактор, под влиянием которого происходит пролиферация и дифференцировка клеток. Назовем его *лейкопоэтином*. Обозначим через $P(t), B(t), D(t), \Lambda(t), G(t)$ количество клеток в соответствующих популяциях, а через $u(t)$ — содержание лейкопоэтина в крови в момент времени t .

Основываясь на соображениях, изложенных в § 8.1, мы можем записать систему уравнений, описывающую динамику численности рассматриваемых клеток:

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= quS - (\gamma_1 + \gamma_2 - \beta_p)uP - \mu_p P, \\ \frac{dB}{dt} &= \nu_1 \gamma_1 uP - (\gamma_B - \beta_B)uB - \mu_B B, \\ \frac{dD}{dt} &= \nu_2 \gamma_2 uP - (\gamma_D - \beta_D)uD - \mu_D D, \\ \frac{d\Lambda}{dt} &= \nu_B \gamma_B uB - \mu_\Lambda \Lambda, \\ \frac{dG}{dt} &= \nu_D \gamma_D uD - \mu_G G.\end{aligned}\tag{8.4.1}$$

В первом уравнении член $(\gamma_1 + \gamma_2 - \beta_p)uP$ связан с тем, что клетки P дифференцируются не в одном, как было ранее, а в двух направлениях — в клетки B и D . Поэтому вместо величины γ_p мы ввели две константы γ_1 и γ_2 .

Обратимся к построению уравнения для лейкопэтина. Здесь необходимо отметить следующее. По своему смыслу этот фактор отражает взаимодействие КСФ, вырабатываемого моноцитами, макрофагами и другими источниками, и ингибиторами, вырабатываемого гранулоцитами. Поэтому прирост лейкопэтина за время dt пропорционален, с одной стороны, количеству моноцитов (положительная обратная связь), а с другой стороны, обратно пропорционален количеству гранулоцитов (отрицательная обратная связь). Поэтому запишем соотношение баланса в виде

$$du = \Phi(G_{t-\tau})(r + \sigma_\Lambda \Lambda_{t-\tau})dt - \mu_u u dt, \quad (8.4.2)$$

где член $(r + \sigma_\Lambda \Lambda_{t-\tau})dt$ означает образование лейкопэтина за счет выработки КСФ моноцитами (макрофагами) и другими постоянными источниками. Величина $r dt$ означает, сколько вырабатывается КСФ за время dt некоторыми постоянными источниками, а $\sigma_\Lambda dt$ — количество КСФ, вырабатываемого за это время одним моноцитом (макрофагом). Функция $\Phi(G)$ отражает обратную связь по производству ингибитора: при уменьшении количества гранулоцитов увеличивается прирост лейкопэтина, а при увеличении их числа его прирост уменьшается. Выберем $\Phi(G)$:

$$\psi(G) = \begin{cases} \alpha_u + \sigma_u(G^* - G), & G \leq G_n, \\ 0 & G > G_n. \end{cases} \quad (8.4.3)$$

Величина G_n находится из условия непрерывности этой функции. Формула (8.4.3) отражает также тот факт, что при возрастании количества гранулоцитов выше порогового уровня (G_n) процесс выработки лейкопэтина прекращается. В основе этого лежит предположение о том, что при больших концентрациях ингибитора подавляются пролиферативные и дифференцировочные возможности клеток. Запаздывание τ , входящее в первый член, означает время, необходимое после выработки КСФ и ингибитора для их «встречи» и воздействия на клетки. Последний член в (8.4.2) означает убыль лейкопэтина за счет старения, а коэффициент μ_u обратно пропорционален его среднему времени жизни.

Таким образом, мы получаем систему уравнений

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= quS - (\gamma_1 + \gamma_2 - \beta_p)uP - \mu_p P, \\ \frac{dB}{dt} &= \nu_1 \gamma_1 uP - (\gamma_B - \beta_B)uB - \mu_B B, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{dD}{dt} &= \nu_2 \gamma_2 u P - (\gamma_D - \beta_D) u D - \mu_D D, \\ \frac{d\Lambda}{dt} &= \nu_B \gamma_B u B - \mu_\Lambda \Lambda, \quad \frac{dG}{dt} = \nu_D \gamma_D u D - \mu_G G, \\ \frac{du}{dt} &= \Phi(G_{t-\tau})(r + \sigma_\Lambda \Lambda_{t-\tau}) - \mu_u u.\end{aligned}\tag{8.4.4}$$

Для системы (8.4.4) рассмотрим начальную задачу, состоящую в нахождении непрерывного решения для $t > t^0$ при условии, что

$$P(t^0) = P^0, \quad B(t^0) = B^0, \quad D(t^0) = D^0, \quad u(t^0) = u^0, \tag{8.4.5}$$

$$G(t) = g_2(t), \quad \Lambda(t) = g_3(t), \quad t^0 - \tau \leq t \leq t^0, \tag{8.4.6}$$

где $g_2(t), g_3(t)$ — заданные непрерывные функции. В силу автономности рассматриваемой системы примем, что $t^0 = 0$.

Остановимся на исследовании свойств системы уравнений (8.4.4).

Утверждение 7. Система уравнений (8.4.4) с начальными условиями (8.4.5), (8.4.6) имеет единственное решение при всех $t \geq 0$.

Утверждение 8. Пусть в начальных условиях (8.4.5), (8.4.6) все величины неотрицательны, т. е. $P^0 \geq 0$, $B^0 \geq 0$, $D^0 \geq 0$, $u^0 \geq 0$, $g_2(t) \geq 0$, $g_3(t) \geq 0$. Тогда решение системы (8.4.4) неотрицательно при всех $t \geq 0$.

Доказательство этих утверждений проводится аналогично тому, как это делалось в п. 8.3.2, 8.3.3. Следующая теорема устанавливает достаточные условия ограниченности решения.

Утверждение 9. Для того чтобы решение системы (8.4.4) с начальными условиями (8.4.5), (8.4.6) было ограниченным, достаточно выполнения условий

$$\gamma_1 + \gamma_2 \geq \beta_p, \quad \gamma_B \geq \beta_B, \quad \gamma_D \geq \beta_D. \tag{8.4.7}$$

Доказательство.

Пусть выполнено условие (8.4.7). Покажем, что решение ограничено. Предположим, что функция $u(t)$ является неограниченной. В рамках этого предположения рассмотрим оценки снизу для функций $P(t)$, $B(t)$, $D(t)$. Утверждение 8 гарантирует нам выполнение неравенств $P(t) \geq 0$, $B(t) \geq 0$, $D(t) \geq 0$. Мы покажем, что существуют такие константы P_H , B_H , D_H , не равные нулю, и момент t_H , что $P(t) \geq P_H$, $B(t) \geq B_H$, $D(t) \geq D_H$ при всех $t \geq t_H$. Поскольку функция $u(t)$ является неограниченной, то для произвольной постоянной a_u существует такой момент времени t_1 , что при $t \geq t_1$ $u(t) > a_u$. Зафиксируем некоторую константу $a_u > 0$ и, соответственно, момент t_1 и рассмотрим оценку для $P(t)$ снизу. Обратимся к уравнению для $P(t)$ при $t \geq t_1$. Замечаем, что $dP/dt \geq 0$ в области $P \leq$

$qSu/(\mu_p + (\gamma_1 + \gamma_2 - \beta_p)u)$. Поскольку $u(t) > a_u$, мы можем гарантировать по крайней мере выполнение неравенства $P \geq qSa_u/(\mu_p + (\gamma_1 + \gamma_2 - \beta_p)a_u) = a_p$ при $t \geq t_1$, если $P(t_1) \geq a_p$. В самом деле, как только при некотором t_2 $P(t_2) = a_p$, то $dP/dt|_{t_2} \geq 0$ и $P(t)$ не убывает. Если же в момент времени t_1 $P(t_1) < a_p$, то $dP/dt > 0$ при всех $t \geq t_1$ таких, что $P(t)$ остается еще в области $P < a_p$. Поэтому в любом случае можно указать величину $P_H \neq 0$ и момент времени t_H такие, что $P(t) \geq P_H$ при всех $t \geq t_H$. На основании этого утверждения аналогично показывается, что существуют оценки снизу для $B(t)$ и $D(t)$, т. е. существуют величины $B_H \neq 0$, $D_H \neq 0$ и момент t_3 такие, что $B(t) \geq B_H$, $D(t) \geq D_H$ при $t \geq t_3$. Обратимся теперь к четвертому, пятому и шестому уравнениям системы (8.4.4). Поскольку $u(t)$ неограниченно возрастает, а $B(t)$ и $D(t)$ обладают вышеустановленными свойствами, очевидно, что $\Lambda(t)$ и $G(t)$ также будут неограниченными функциями. Поэтому для произвольных констант $a'_u > a_u$, a_Λ , a_G найдется момент t_4 такой, что при $t \geq t_4$ $u(t) > a'_u$, $\Lambda(t) > a_\Lambda$, $G(t) > a_G$. Возьмем теперь в качестве a_G пороговую величину G_n , входящую в определение функции $\Phi(G)$. Мы имеем, что при всех $G \geq G_n$ $\Phi(G) = 0$. Пусть t_5 — момент времени, соответствующий пересечению функцией $G(t)$ уровня G_n , т. е. $\Phi(G(t_5)) = 0$, причем в дальнейшем $\Phi(G) = 0$, так как $G(t) > G_n$. С другой стороны, из утверждения 7 — существования и единственности — следует, что $\Lambda(t_5) < \infty$. Поэтому при $t \geq t_5$ $du/dt = -\mu_u u \leq 0$, $u(t_5) = \tilde{u}$. Все это означает, что $u(t)$ на самом деле — ограниченная функция, поскольку при $t \in [0, t_5]$ она ограничена (это следует из утверждения 7), а при $t \geq t_5$, как мы показали, она не возрастает. Следовательно, наше предположение, сделанное вначале, неверно. Тогда существует константа c_u такая, что при всех $t \geq 0$ и $u(t) \leq c_u$. Пользуясь рассуждениями, приведенными при доказательстве утверждения 6, находим, что остальные переменные удовлетворяют неравенствам $P(t) \leq c_p$, $B(t) \leq c_B$, $D(t) \leq c_D$, $\Lambda(t) \leq c_\Lambda$, $G(t) \leq c_G$ при всех $t \geq 0$, где

$$c_p = \max\{P^0, qSc_u/(\mu_p + (\gamma_1 + \gamma_2 - \beta_p)c_u)\}, \quad (8.4.8)$$

$$c_B = \max\{B^0, \nu_1\gamma_1 c_u c_p/(\mu_B + (\gamma_B - \beta_B)c_u)\}, \quad (8.4.9)$$

$$c_D = \max\{D^0, \nu_2\gamma_2 c_u c_p/(\mu_D + (\gamma_D - \beta_D)c_u)\}, \quad (8.4.10)$$

$$c_\Lambda = \max\{\Lambda^0, \nu_B\gamma_B c_u c_B/\mu_\Lambda\}, \quad (8.4.11)$$

$$c_G = \max\{G^0, \nu_D\gamma_D c_u c_D/\mu_G\}. \quad (8.4.12)$$

Таким образом, в неотрицательной области фазового пространства переменных P, B, D, Λ, G, u существует параллелепипед Π такой, что траектория

решения системы (8.4.4) с начальными условиями (8.4.5), (8.4.6) содержится в Π при всех $t \geq 0$. Доказательство закончено.

Рассмотрим один частный случай выбора коэффициентов системы (8.4.4). Предположим, что в организме колониестимулирующий фактор (КСФ) вырабатывается только моноцитами (макрофагами) и других источников нет. Это означает, что в системе уравнений (8.4.4) мы должны положить $r = 0$. Тогда система обладает нулевым стационарным решением. Интересно то, что это нулевое решение оказывается асимптотически устойчивым по Ляпунову при всех $\tau \geq 0$ без каких-либо дополнительных ограничений на коэффициенты системы. Действительно, записывая систему линейного приближения (в старых обозначениях), получаем

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= quS - \mu_p P, & \frac{dB}{dt} &= -\mu_B B, \\ \frac{dD}{dt} &= -\mu_D D, & \frac{d\Lambda}{dt} &= -\mu_\Lambda \Lambda, \end{aligned} \quad (8.4.13)$$

$$\frac{dG}{dt} = -\mu_G G, \quad \frac{du}{dt} = (\alpha_u + \sigma_u G^*)\sigma_\Lambda \Lambda(t - \tau) - \mu_u u.$$

Отсюда видно, что переменные стремятся к нулю при $t \rightarrow \infty$.

Решение системы (8.4.4) при $r = 0$ представлено на рисунке 77.

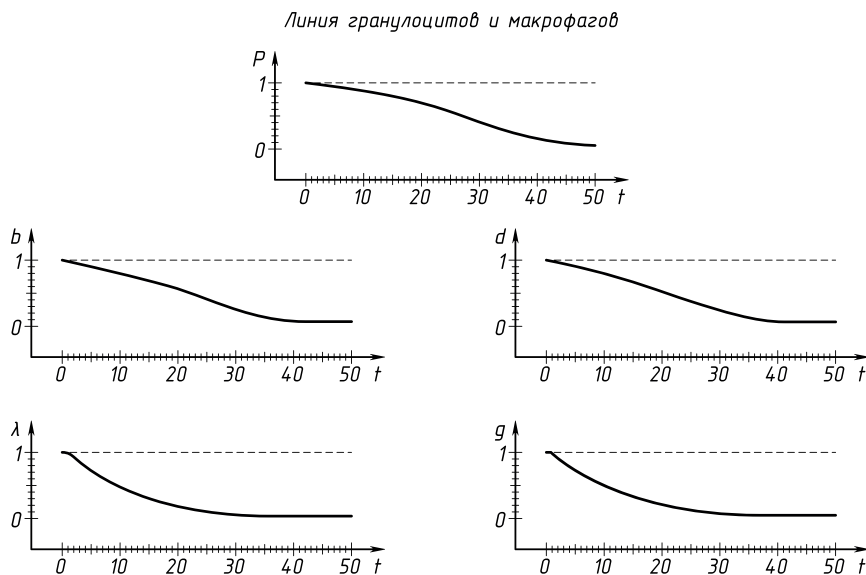


Рис. 77. Эффект вырождения популяций макрофаго-гранулоцитарной линии кроветворения

Мы видим, что с течением времени все переменные стремятся к нулю. Однако не ясно, будет ли нулевое решение асимптотически устойчивым для любых начальных условий. Дело в том, что система (8.4.4) может обладать другими стационарными решениями, которые могут быть также устойчивыми. Из всего сказанного вытекает

Биологические следствие. В организме, кроме моноцитов и макрофагов, должны существовать дополнительные источники КСФ ($r \neq 0$). В противном случае могут создаться условия, приводящие к исчезновению всех клеток этой линии кроветворения.

В общем случае нахождение стационарных решений системы (8.4.4) и исследование их устойчивости представляют собой трудную задачу ввиду существенной нелинейности модели. Для анализа этих стационарных решений необходимо привлекать численное моделирование. При численных расчетах система уравнений (8.4.4) была записана в виде

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= c_{13}w - c_1p - c_2wp, & \frac{db}{dt} &= c_3wp - c_4b - c_5wb, \\ \frac{dd}{dt} &= c_2wp - c_6d - c_7wd, & \frac{d\lambda}{dt} &= c_5wb - c_8\lambda, \\ \frac{dg}{dt} &= c_7wd - c_9g, & \frac{dw}{dt} &= \Phi(g_{t-\tau})(1 + \lambda_{t-\tau}) - c_{12}w. \end{aligned} \quad (8.4.14)$$

Здесь

$$\begin{aligned} \Phi(g) &= \max\{0, c_{10} + c_{11}(g^* - g)\}, \quad p = P/P_c, \\ b &= B/B_c, \quad d = D/D_c, \quad \lambda = \Lambda/\Lambda_c, \\ g &= G/G_c, \quad w = u/u_c, \quad u_c = r, \quad \Lambda_c = u_c/\sigma_\Lambda, \\ B_c &= \frac{\gamma_B - \beta_B}{\nu_B \gamma_B} \Lambda_c, \quad P_c = u_c, \\ D_c &= \frac{\nu_2 \gamma_2}{\gamma_1 + \gamma_2 - \beta_p} P_c, \\ G_c &= \frac{\nu_D \gamma_D}{\gamma_D - \beta_D} D_c, \quad c_{13} = qS, \quad c_1 = \mu_p, \\ c_2 &= (\gamma_1 + \gamma_2 - \beta_p)u_c, \quad c_3 = \nu_1 \gamma_1 u_c P_c / B_c, \\ c_4 &= \mu_B, \quad c_5 = (\gamma_B - \beta_B)u_c, \quad c_6 = \mu_D, \\ c_7 &= (\gamma_D - \beta_D)u_c, \quad c_8 = \mu_\Lambda, \quad c_9 = \mu_G, \\ c_{10} &= \alpha_u, \quad c_{11} = \sigma_u G_c, \quad c_{12} = \mu_u, \quad g^* = G^*/G_c. \end{aligned}$$

При численном решении системы (8.4.14) на ЭВМ было показано, в частности, что можно подобрать коэффициенты модели, при которых существует одно устойчивое стационарное решение. Это решение можно интерпретировать как некоторое нормальное состояние клеток этой линии кроветворения, когда число рождающихся зрелых клеток крови соответствует числу погибающих; общее количество клеток постоянно, а механизмы регуляции способны восстановить это количество клеток после возмущающего воздействия.

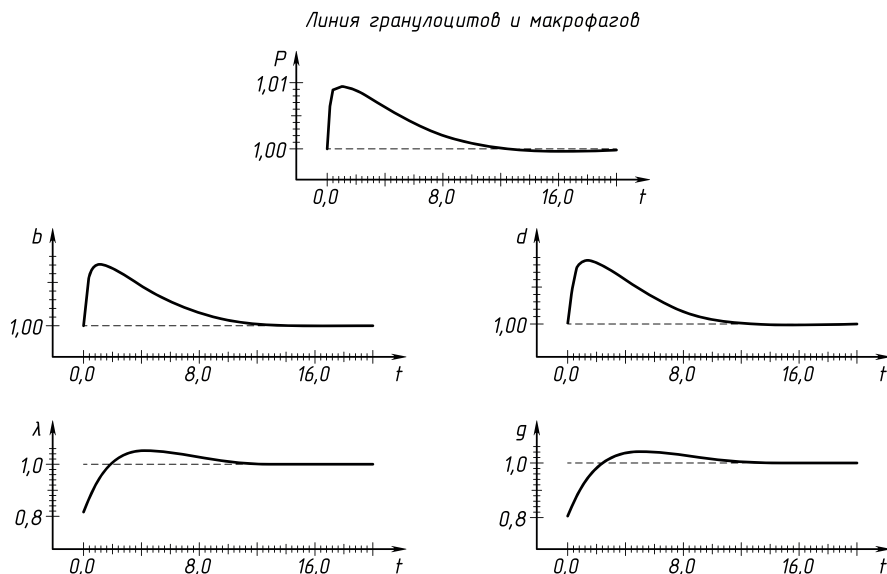


Рис. 78. Имитация кровопотери

На рисунке 78 показана динамика клеток в ситуации типа острой кровопотери, когда за короткий промежуток времени вместе с некоторым объемом крови теряется определенное количество моноцитов, гранулоцитов и изменяется, соответственно, содержание лейкопэтина. Динамика клеток этого ряда отличается от динамики клеток лимфоидной и эритроидной линий кроветворения. Восстановление уровня моноцитов и гранулоцитов начинается сразу после кровопотери, тогда как количество лимфоцитов и эритроцитов продолжает уменьшаться на протяжении некоторого времени. Это связано в первую очередь с тем, что при уменьшении количества гранулоцитов снижается уровень ингибитора. Мы видим, что после первоначального уменьшения моноцитов и гранулоцитов происходит быстрое восстановление их уровня, что обусловлено повышением количества клеток p , b , d и их дифференцировкой в λ и g . С течением времени численности клеточных популяций возвращаются к своим нормальным значениям. Рассмотрим еще два примера динамики клеток этой линии кроветворения.

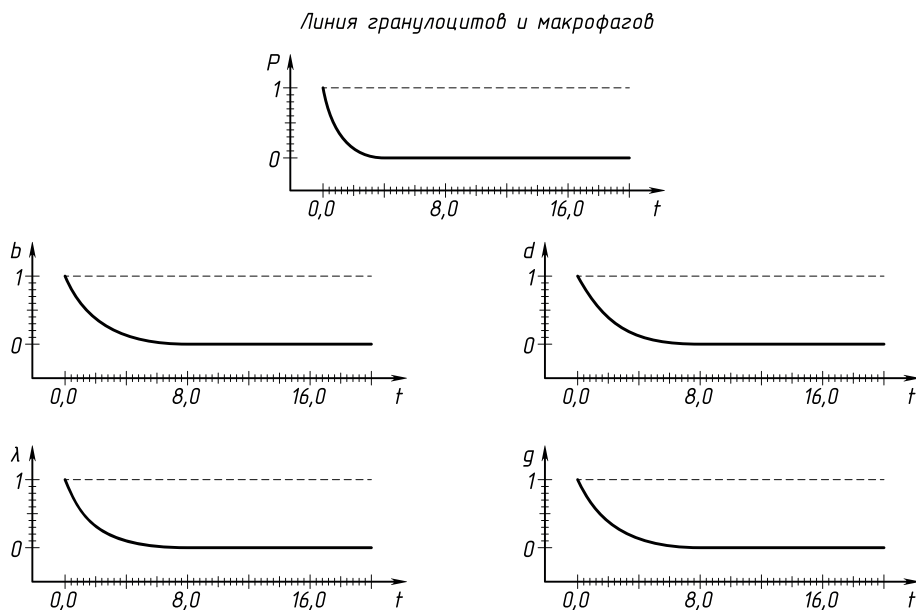


Рис. 79. Имитация аплазии костного мозга

На рисунке 79 представлена имитация состояния аплазии костного мозга. Имитация осуществлялась аналогично тому, как это было сделано в п. 8.3.7. Примем $c'_{13} = c'_2 = c'_3 = c'_5 = c'_7 = 0$. При данном выборе коэффициентов система уравнений обладает устойчивым стационарным решением $\bar{p} = 0$, $\bar{b} = 0$, $\bar{d} = 0$, $\bar{\lambda} = 0$, $\bar{g} = 0$, $\bar{w} = \frac{c_{10} + c_{11}g^*}{c_{12}}$. Мы видим, что с течением времени в этом случае происходит полное исчезновение всех клеток этой линии кроветворения. На рисунке 80 представлена имитация витаминodefицитного состояния. В результате этого, как говорилось в п. 8.3.7, возникают нарушения нормального процесса созревания клеток, сокращается число промежуточных делений, понижается средняя продолжительность жизни моноцитов (макрофагов) и гранулоцитов. Коэффициенты выбраны так, что $c'_5 < c_5$, $c'_7 < c_7$, $c'_8 > c_8$, $c'_9 > c_9$. В качестве начальных условий выбраны значения клеток в норме, при отсутствии заболевания. Мы видим, что в результате этой формы недостаточности количество моноцитов (макрофагов) и гранулоцитов стабилизируется на новом уровне ниже нормального. В ответ на это снижается выработка под влиянием лейкопоэтина повышенное количество поэтинчувствительных и созревающих клеток, однако вследствие указанного дефекта это не отражается на числе зрелых клеток.

В заключение приведем более общую задачу взаимодействия лимфоидной и макро-гранулоцитарной линий кроветворения при заболевании.

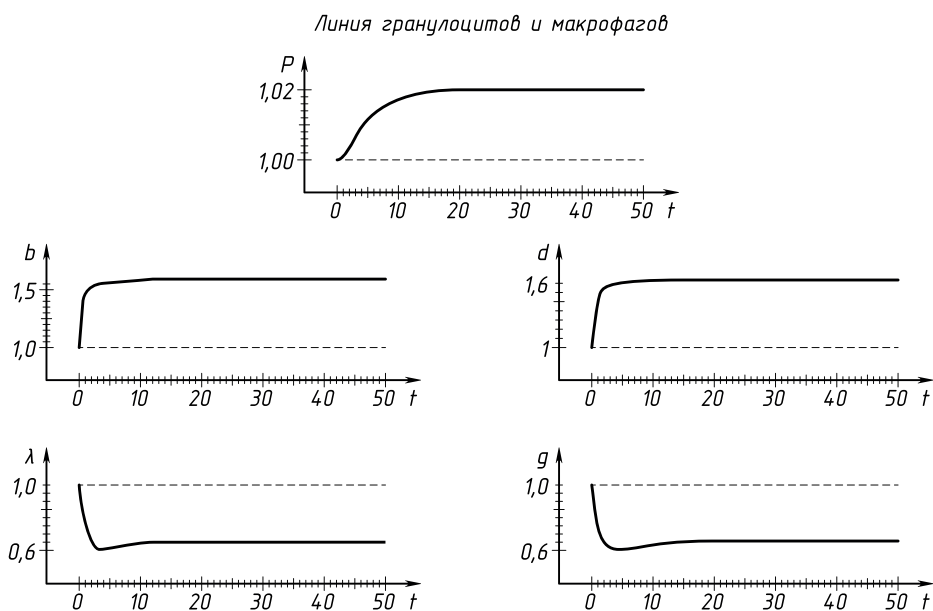


Рис. 80. Имитация витаминдефицитного состояния

8.4.2. Иммунный ответ и процесс образования макрофагов и гранулоцитов. На основе уравнений динамики макрофагов и гранулоцитов в процессе обеспечения нормальной жизнедеятельности организма, рассмотренных выше, мы можем подойти к построению совместных моделей кроветворения и иммунного процесса в случае антигенного вторжения в организм. С этой целью совместно с системой уравнений (8.4.4) необходимо рассмотреть одну из моделей иммунного ответа. Поскольку мы не ставим своей задачей создать наиболее полную модель процесса взаимодействия кроветворной и иммунной систем, то ограничимся базовой иммунологической моделью, модифицировав ее соответствующим образом. Такая модификация касается лишь двух моментов. Во-первых, процесса дополнительной стимуляции выработки поэтина, влияющего на производство лимфоцитов и лейкоцитов. Как было указано выше, при построении иммунных моделей, такой дополнительной стимуляцией является наличие в крови FV -комплексов «антитело — антиген». Поэтому этот фактор должен быть учтен в уравнении для лейкопоэтина u . Вторая модификация связана с процессом образования плазмоклеток C . В простейшей модели образование этих клеток описывалось соотношением

$$Q = \alpha FV. \quad (8.4.15)$$

При этом негласно предполагалось, что макрофагов в организме достаточно, и их мы явно в уравнения простейшей модели не вводили. Однако в свое время в главе 1 было отмечено, что без макрофагов процесс образо-

вания плазмоклеток, вырабатывающих антитела, по-видимому, невозможен. Поскольку в нашей комплексной модели макрофаги Λ будут входить в уравнение явно, то требуется соотношение (9.4.15) заменить следующим:

$$Q = \alpha_1 F V \Lambda. \quad (8.4.16)$$

Таким образом, наиболее существенные иммунологические факторы в общей системе будут учтены, описаны также прямые и обратные связи. В результате приходим к следующей системе уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= quS - (\gamma_1 + \gamma_2 - \beta_p)uP - \mu_p P, \\ \frac{dB}{dt} &= \nu_1 \gamma_1 uP - (\gamma_B - \beta_B)uB - \mu_B B, \\ \frac{dD}{dt} &= \nu_2 \gamma_2 uP - (\gamma_D - \beta_D)uD - \mu_D D, \\ \frac{d\Lambda}{dt} &= \nu_B \gamma_B uB - \mu_\Lambda \Lambda, \\ \frac{dG}{dt} &= \nu_D \gamma_D uD - \mu_G G, \\ \frac{du}{dt} &= \Phi(G_{t-\tau})(r + \sigma_\Lambda \Lambda_{t-\tau} + \sigma_\nu V_{t-\tau} F_{t-\tau}) - \mu_u u, \\ \frac{dV}{dt} &= (\beta - \gamma F)V, \\ \frac{dC}{dt} &= \xi(m)Q(t - \tau_1) - \mu_c(C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - (\mu_f + \eta \gamma V)F, \\ \frac{dm}{dt} &= \sigma V - \mu_m m. \end{aligned} \quad (8.4.17)$$

Начальные условия для этой системы задаются так же, как и для систем (8.4.4) и (2.1.11). При численных расчетах система уравнений (9.4.17) записывалась в виде

$$\begin{aligned} \frac{dp}{dt} &= c_{13}w - c_1 p - c_2 wp, \\ \frac{db}{dt} &= c_3 wp - c_4 b - c_5 wb, \end{aligned}$$

$$\frac{dd}{dt} = c_2wp - c_6d - c_7wd,$$

$$\frac{d\Lambda}{dt} = c_5wb - c_8\Lambda,$$

$$\frac{dg}{dt} = c_7wd - c_9g,$$

$$\frac{dw}{dt} = \Phi(g_{t-\tau})(1 + \Lambda_{t-\tau} + c_{14}V_{t-\tau}F_{t-\tau}) - c_{13}w, \quad (8.4.18)$$

$$\frac{dV}{dt} = (h_1 - h_2F)V,$$

$$\frac{dC}{dt} = \xi(m)h_3V(t - \tau_1)F(t - \tau_1)\Lambda(t - \tau_1) - h_5(C - 1),$$

$$\frac{dF}{dt} = h_4(C - F) - h_8FV,$$

$$\frac{dm}{dt} = h_6V - h_7m.$$

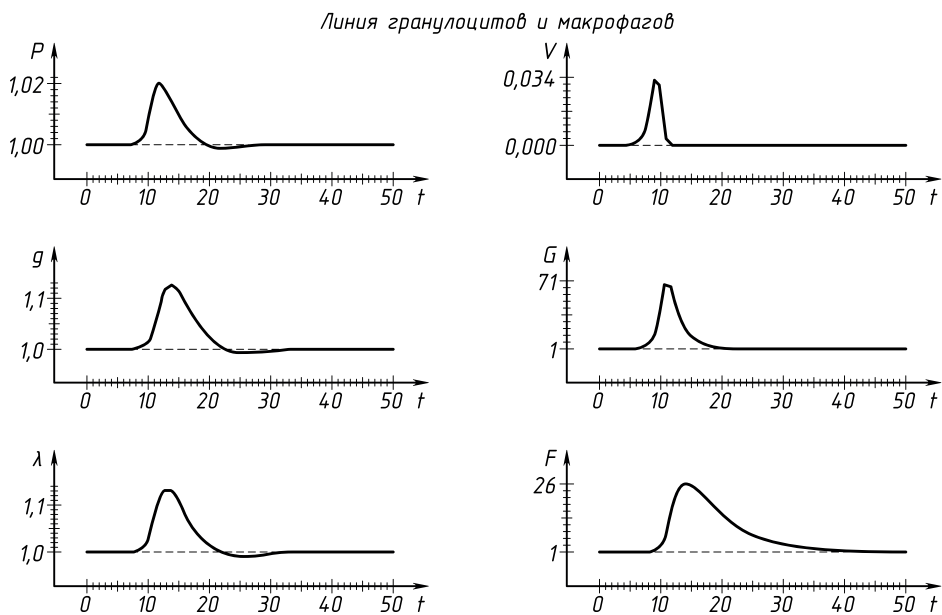


Рис. 81. Динамика клеток при острой форме заболевания

Приведем два примера решений системы уравнений (8.4.18). На рисунке 81 представлена динамика клеток при острой форме вирусного заболевания. Стимуляция выработки лейкопоэтина комплексом FV приводит к увели-

чению численности гранулоцитов и макрофагов, а это в свою очередь отражается на производстве плазмоклеток и антител, нейтрализующих вирусы. После полного выведения вирусов из организма происходит стабилизация количества клеток на нормальном уровне.

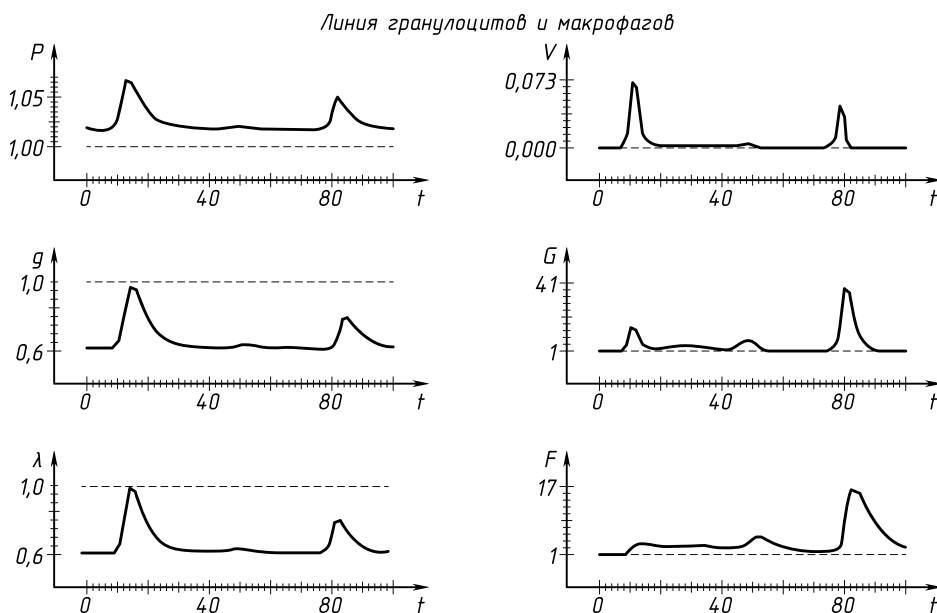


Рис. 82. Динамика иммунного ответа в условиях витаминдефицитного состояния

На рисунке 82 показано, как уменьшение количества макрофагов при витаминдефицитном состоянии приводит к изменению характера протекания заболевания. Вместо острой формы, которая была ранее, мы видим более сложную картину. Вначале иммунный ответ развивается так же, как и при острой форме. Концентрация вирусов достигает своего максимума и быстро начинает убывать, но до конца вирусы из организма не выводятся. Их присутствие в малых концентрациях поддерживает уровни плазмоклеток и антител в повышенном состоянии. Затем концентрация вирусов снова начинает возрастать. Однако на этот раз вирусы получают мощный отпор, аналогично тому как это происходит при вторичном иммунном ответе [115], и они полностью выводятся из организма. Все это означает, что снижение уровня макрофагов может изменять характер протекания вирусного заболевания.

Биологическое следствие. Уменьшение количества макрофагов в организме может явиться причиной возникновения затяжного или хронического заболевания.

8.5. Модель тромбоцитарной линии кроветворения

Тромбоциты, или кровяные пластинки, образуются из цитоплазмы мегакариоцитов. Каждый мегакариоцит образует большое количество тромбоцитов (в среднем 3000–4000) и затем погибает. Поступившие в кровь тромбоциты выполняют в ней свои важнейшие функции по обеспечению процесса свертывания крови и регуляции проницаемости сосудистой стенки. В процессе выполнения своих функций тромбоциты разрушаются и выходят из циркуляции. Постоянная убыль тромбоцитов вследствие их старения или разрушения компенсируется поступлением вновь образовавшихся тромбоцитов.

Регуляция тромбоцитопоэза (процесса образования тромбоцитов) осуществляется по принципу отрицательной обратной связи. «Включением» механизма обратной связи служит число тромбоцитов. Снижение числа тромбоцитов ведет к усилению тромбоцитопоэза, а увеличение — к снижению. Так, установлено, что при искусственном уменьшении числа тромбоцитов увеличиваются количество, размеры, степень созревания и, соответственно, продуктивность мегакариоцитов [73]. Регулятором тромбоцитопоэза является тромбопоэтин. Отметим также, что механизм обратной связи, как и в случае эритроцитов, функционирует с некоторым запаздыванием τ . Это время, по-видимому, необходимо для выработки соответствующего количества тромбопоэтина и для его воздействия на клетки этой линии кроветворения. Обозначим теперь через $P(t)$, $M(t)$, $T(t)$ соответственно количество тромбопоэтинчувствительных клеток, созревающих клеток, тромбоцитов, а через $u(t)$ — концентрацию тромбопоэтина в крови в момент времени t . Руководствуясь соображениями, изложенными в § 8.1, мы получаем систему уравнений, описывающую динамику численности клеток тромбоцитарной линии кроветворения:

$$\begin{aligned}\frac{dP}{dt} &= quS - (\gamma_p - \beta_p)uP - \mu_p P, \\ \frac{dM}{dt} &= \nu_p \gamma_p uP - \gamma_M uM - \mu_M M, \\ \frac{dT}{dt} &= \nu_M \gamma_M uM - \mu_T T, \quad \frac{du}{dt} = \Phi(T_{t-\tau}) - \mu_u u.\end{aligned}\tag{8.5.1}$$

Заметим, что во втором уравнении отсутствует член $\beta_M uM$. Это связано с тем, что клетки типа M не делятся, а популяция увеличивается только за счет поступления клеток P . Функция $\Phi(T_{t-\tau})$ означает скорость выработки тромбопоэтина в зависимости от соотношения величин $T_{t-\tau}$ и T^* , где T^* — количество тромбоцитов, необходимое для обеспечения процесса свертывания крови и регуляции проницаемости сосудистой стенки. Эта функция отражает обратную связь между количеством тромбоцитов и уровнем T^* : при

уменьшении количества тромбоцитов относительно T^* интенсивность выработки тромбопоэтина возрастает, а при увеличении — снижается. Функцию $\Phi(T)$ выберем, как и ранее:

$$\Phi(T) = \begin{cases} \alpha_u + \sigma_u(T^* - T), & T \leq T_n, \\ 0, & T > T_n. \end{cases} \quad (8.5.2)$$

Значение T_n находится из условия непрерывности этой функции. Здесь коэффициент α_u означает скорость выработки тромбопоэтина в условиях, когда количество тромбоцитов равно уровню T^* . Величина σ_u является коэффициентом пропорциональности между скоростью выработки тромбопоэтина и отклонением T от T^* . Формула (8.5.2) отражает также тот факт, что с ростом количества тромбоцитов стимуляция выработки тромбопоэтина может прекратиться.

Для системы (8.5.1) рассмотрим начальную задачу, состоящую в нахождении непрерывного решения для $t > t^0$ при условии, что

$$P(t^0) = P^0, \quad M(t^0) = M^0, \quad u(t^0) = u^0, \quad (8.5.3)$$

$$T(t) = g_4(t), \quad t^0 - \tau \leq t \leq t^0, \quad (8.5.4)$$

где $g_4(t)$ — заданная непрерывная функция. В силу автономности системы (8.5.1) примем, что $t^0 = 0$.

Остановимся на свойствах решения системы (8.5.1).

Утверждение 10. Система уравнений (8.5.1) с начальными условиями (8.5.3), (8.5.4) имеет единственное решение при всех $t \geq 0$.

Утверждение 11. Пусть в начальных условиях (8.5.3), (8.5.4) все величины неотрицательны, т. е. $P^0 \geq 0$, $M^0 \geq 0$, $u^0 \geq 0$, $g_4(t) \geq 0$. Тогда решение системы (8.5.1) неотрицательно при всех $t \geq 0$.

Утверждение 12. Для того чтобы решение системы (8.5.1) с начальными условиями (8.5.3), (8.5.4) было ограниченным, достаточно выполнения условия

$$\gamma_p \geq \beta_p. \quad (8.5.5)$$

Доказательство всех этих утверждений производится аналогично тому, как это делалось в п. 8.3.2, 8.3.3, 8.3.4.

При численных расчетах система уравнений (8.5.1) была записана в виде

$$\begin{aligned} \frac{dP}{dt} &= a_{11}u - a_1P - a_2uP, & \frac{dM}{dt} &= a_3uP - a_4M - a_5uM, \\ \frac{dT_H}{dt} &= a_6uM - a_7T_H, & \frac{du}{dt} &= \Phi(T_H(t - \tau)) - a_{10}u, \end{aligned} \quad (8.5.6)$$

где

$$T_H = T/T^*, a_1 = \mu_p, a_2 = \gamma_p - \beta_p, a_3 = \nu_p \gamma_p,$$

$$a_4 = \mu_M, a_5 = \gamma_M, a_6 = \nu_M \gamma_M / T^*,$$

$$a_7 = \mu_T, a_8 = \alpha_u, a_9 = \sigma_u T^*,$$

$$a_{10} = \mu_u, a_{11} = qS, \Phi(T_H) = \max\{0, a_8 + a_9(1 - T_H)\}.$$

Рассмотрим динамику клеток в ситуации типа острой кровопотери, когда за короткий промежуток времени вместе с некоторым объемом крови теряется определенное число тромбоцитов и уменьшается содержание тромбопоэтина. Это состояние изображено на рисунке 83. На нем показано восстановление уровня тромбоцитов после его первоначального снижения. Видно, что вначале численность клеток уменьшается. Это связано с тем, что тромбопоэтина мало, и поэтому снижается стимуляция выработки всех клеток. Затем происходит быстрое увеличение содержания тромбопоэтина в крови, что приводит к стимуляции выработки P и M . Это в свою очередь обеспечивает восстановление уровня тромбоцитов до своего нормального значения.

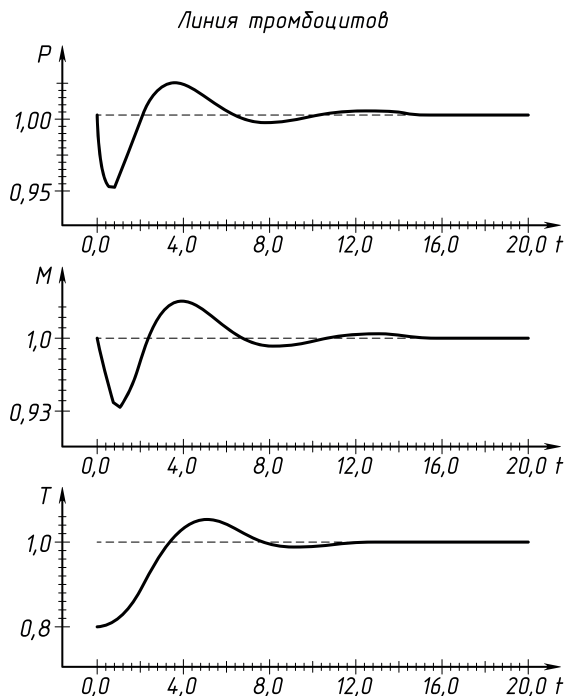


Рис. 83. Имитация кровопотери: $a_1 = 1$; $a_2 = 3$; $a_3 = 0,08$;
 $a_4 = 0,5$; $a_5 = 3,1$; $a_6 = 0,09$; $a_7 = 0,66$; $a_8 = 0,5$;
 $a_9 = 0,3$; $a_{10} = 0,8$; $a_{11} = 2442,6$

Приведем еще два примера динамики клеток этой линии кроветворения. На рисунке 84 представлена имитация аплазии костного мозга. Имитация осуществлялась аналогично тому, как это было сделано в п. 8.3.7. Возьмем коэффициенты $a'_{11} = a'_2 = a'_3 = a'_5 = a'_6 = 0$. При данном выборе коэффициентов система уравнений обладает устойчивым стационарным решением $\bar{P} = 0$, $\bar{M} = 0$, $\bar{T} = 0$, $\bar{u} = (a_8 + a_9)/a_{10}$. Мы видим, что в этом случае с течением времени происходит полное исчезновение всех клеток этой линии кроветворения. На рисунке 85 представлена имитация витаминдефицитного состояния. Для этого процесса выбрано: $a'_5 < a_5$, $a'_6 < a_6$, $a'_7 > a_7$. Мы видим, что в результате этой формы недостаточности количество тромбоцитов стабилизируется на новом уровне ниже нормального. В ответ на это снижение вырабатывается под влиянием тромбопоэтина повышенное количество клеток P и M , однако вследствие дефекта в процессе образования тромбоцитов их число не увеличивается.

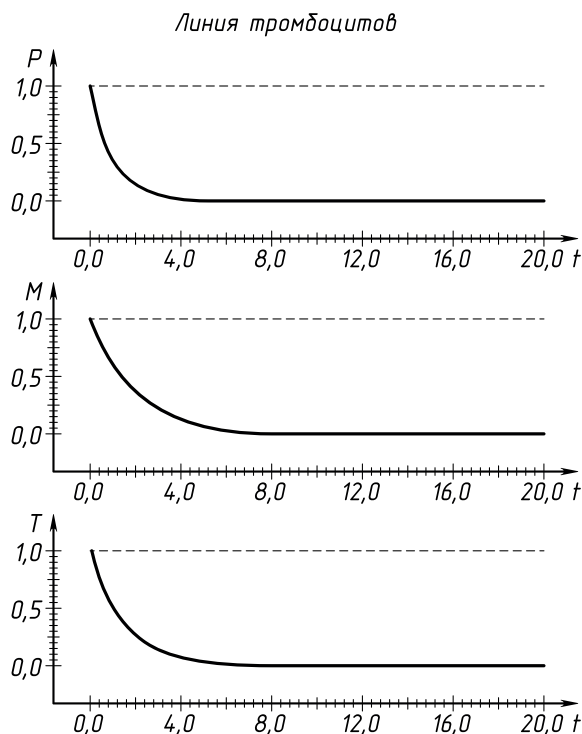


Рис. 84. Имитация аплазии костного мозга:

$$a_1 = 1; a_2 = a_3 = a_5 = a_6 = a_{11} = 0; a_4 = 0,5; a_7 = 0,66; \\ a_8 = 0,5; a_9 = 0,3; a_{10} = 0,8$$

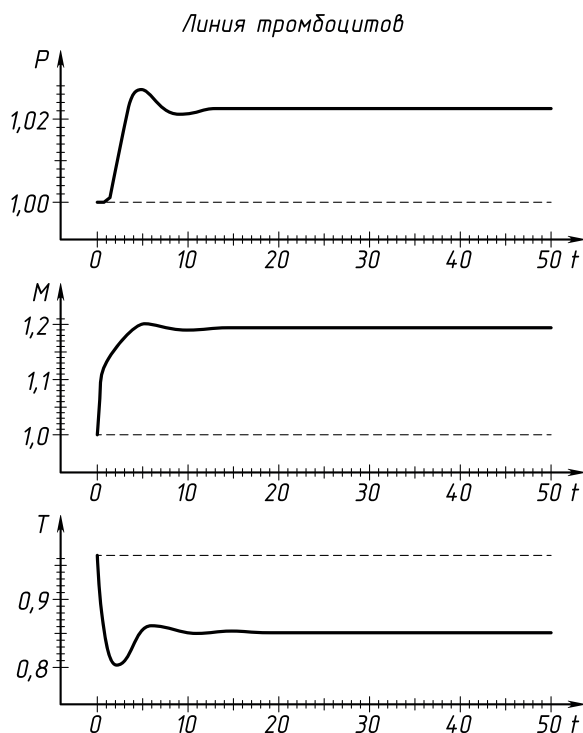


Рис. 85. Имитация витаминдефицитного состояния:
 $a_5 = 2,59$; $a_6 = 0,075$; $a_7 = 0,792$;
 остальные коэффициенты те же, что и на рисунке 83

В настоящей главе мы построили несколько математических моделей, описывающих процесс производства лимфоцитов, эритроцитов, макрофагов, гранулоцитов и тромбоцитов. В основу этих моделей положены современные представления о процессе кроветворения, о механизмах регуляции производства зрелых клеток крови. При построении моделей особое внимание было уделено взаимодействию процесса кроветворения и иммунных процессов в организме. Так, мы рассмотрели динамику клеток лимфоидной, эритроидной, макрофаго-гранулоцитарной линии кроветворения в условиях антигенного вторжения в организм. Несомненно, построение и анализ предложенных моделей являются некоторым этапом как в исследовании процесса кроветворения, так и в изучении заболеваний, вызванных проникновением антигенов в организм. (Прим. ред. Дополнительные детали моделирования процесса кроветворения изложены в работе Г. И. Марчук, Н. В. Петрцев, Математическая модель процесса кроветворения. Препринт № 225, Новосибирск, Вычислительный центр АН СССР, 1980. 43 с.)

Глава 9. К ПРОБЛЕМЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ ОБРАБОТКИ МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ

В медицинской и математической литературе опубликован ряд методик по обработке медицинской информации в связи с установлением диагноза заболевания. В настоящей работе предполагается, что диагноз установлен правильно и задача состоит в оценке тяжести болезни.

Автор на протяжении последних десяти лет имел тесный контакт, перешедший в деловое сотрудничество, с рядом медицинских кафедр страны. Эти контакты стимулировали постановку важных проблем обработки медицинской информации с целью установления нормы тяжести заболевания при лечении. Большое значение для автора имели научные контакты с заведующей кафедрой детских инфекционных болезней 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова Н. И. Нисевич и сотрудницей кафедры И. И. Зубиковой, которые способствовали формированию методов обработки информации при лечении вирусного гепатита у детей [55, 94, 103]. Эти исследования дали конкретный материал для развития методов оценки тяжести заболевания, прогноза течения болезни и оценки методов лечения.

Существенное влияние на развитие математических методов оказали совместные работы автора с заведующей кафедрой терапии Новосибирского медицинского института Л. Д. Сидоровой. Они помогли автору подойти к построению лабораторного индекса тяжести при острой пневмонии [86, 95].

Большой цикл исследований проведен автором в совместных работах с заведующей пульмонологическим отделением ЦКБ 4-го ГУ Минздрава РСФСР А. П. Бербенцовой. Эти исследования завершились созданием клинического индекса тяжести для различных форм пневмоний и бронхитов [19, 20, 92]. Большую роль в развитии многих аспектов теории обработки медицинской информации сыграли заведующий Отделом математических методов в медицине в ВЦ СО АН СССР И. Б. Погожев и сотрудники отдела А. А. Романюха, С. М. Зуев, А. Л. Асаченков, Л. Н. Белых и другие [3, 56, 57, 62, 119, 120].

Все эти исследования позволили автору сформулировать более или менее общую схему математической обработки информации в целях установления тяжести заболевания и последующего лечения, которая и приводится в настоящей работе.

9.1. Метод построения обобщенных клинических показателей оценки тяжести заболевания

Рассмотрим n_1 больных с легкой формой заболевания, n_2 — со средней, n_3 — с тяжелой формой и n_4 — с тяжелой формой и непредвиденным исходом. К этим выборкам для контроля добавим n_0 здоровых людей. Введем в рассмотрение индекс тяжести заболевания φ , который примем равным нулю для здорового человека, 1 — для больных с легкой формой, 2 — со средней, 3 — с тяжелой формой и 4 — с тяжелой формой и непредвиденным исходом.

Пусть патологическое изменение в организме при данном заболевании характеризуется следующими качественными показателями, являющимися клиническим проявлением заболевания:

$$S_1, S_2, \dots, S_M.$$

Каждый из этих показателей будем называть *показателем выраженности симптома* и будем оценивать их в баллах. Так, если симптом отсутствует, то будем полагать $S_i = 0$ ($i = 1, \dots, M$). Если симптом выражен слабо, то положим $S_i = 1$; если выражен хорошо, то $S_i = 2$. При сильной выраженности будем считать $S_i = 3$; при очень сильной выраженности положим $S_i = 4$.

Осуществим усреднение наиболее значимых симптомов в отношении к данному заболеванию. Ввиду больших флуктуаций единичных наблюдений (для индивидуального больного) мы проведем усреднение по ансамблям однородных больных, имеющих одну и ту же форму тяжести. Пусть $k = 1, 2, \dots, n_p$ — индекс выборки индивидуального больного из выборки, соответствующей форме тяжести φ_p . Обозначим через $S_i^p(k)$ i -й симптом, соответствующий больному с условным индексом k , при φ_p -й форме тяжести заболевания. Рассмотрим, далее, усредненную характеристику симптома по всему ансамблю больных данной группы. Получим

$$S_i^p = \frac{1}{n_p} \sum_{k=1}^{n_p} S_i^p(k). \quad (9.1.1)$$

Произведем сопоставление между оценкой тяжести заболевания, установленной врачом, и проявлением усредненного симптома S_i^p . В результате будем иметь таблицу 12.

Таблица 12. Информация об оценках тяжести заболевания, устанавливаемых врачом, и усредненных значений клинических симптомов больных в соответствующих группах.

$\begin{smallmatrix} p \\ i \end{smallmatrix}$	0	1	2	3	4
1	0	S_1^1	S_1^2	S_1^3	S_1^4
\dots	\dots	\dots	\dots	\dots	\dots
i	0	S_i^1	S_i^2	S_i^3	S_i^4
\dots	\dots	\dots	\dots	\dots	\dots
M	0	S_M^1	S_M^2	S_M^3	S_M^4

Выборка наиболее значимых симптомов на основе таблицы 12 является, пожалуй, наиболее ответственным делом. Выберем из таблицы такие симптомы, которые отражают примерно линейное изменение симптома в зависимости от p , т. е.

$$S_i^p = p(1 + \varepsilon_i^p), \quad (9.1.2)$$

где ε_i^p мало по сравнению с единицей. Такие симптомы оказываются наиболее информативными в отношении оценки тяжести, и именно они должны быть использованы для математической обработки данных о патологическом состоянии организма. Пусть таких информативных симптомов будет m , т. е. $S_1^p, S_2^p, \dots, S_m^p$. Их назовем *основным базисом системы оценочных показателей*.

Из совокупности $S_1^p, S_2^p, \dots, S_m^p$ составим линейную комбинацию

$$\xi_p = \sum_{i=1}^m \alpha_i S_i^p, \quad (9.1.3)$$

где α_i — пока неизвестные постоянные. Потребуем, чтобы для каждого индивидуального больного формула (9.1.3) описывала тяжесть состояния при заболевании, т. е.

$$\varphi(k) = \sum_{i=1}^m \alpha_i S_i(k). \quad (9.1.4)$$

Эту характеристику будем называть *клиническим индексом*. Коэффициенты α_i найдем из условия наилучшего (в смысле среднего квадратичного отклонения) совпадения оценки клинической тяжести $\varphi(k)$, устанавливаемой врачом, и комбинации характеристик $S_i(k)$, связанных с симптомами,

описываемой правой частью соотношения (9.1.4). Будем иметь

$$\sum_{k=1}^N \left(\varphi(k) - \sum_{i=1}^m \alpha_i S_i(k) \right)^2 = \min. \quad (9.1.5)$$

Здесь суммирование проводится по всем историям болезни. В результате находим все неизвестные константы α_i . После этого формула (9.1.4) может быть применена для обработки клинического материала для индивидуальных больных.

Анализ формулы (9.1.4) показывает, что при усреднении по совокупности симптомов, свойственных одной и той же тяжести p , мы получаем

$$\sum_{i=1}^m \alpha_i S_i^p = p + \delta_p, \quad (9.1.6)$$

где δ_p — величина, малая по сравнению с p . Здесь p принимает дискретные значения: $p = 1, 2, 3, 4$, а величина δ_p в среднем характеризует неточность в фактической оценке тяжести и вычисленной на основе формулы (9.1.4) или, что то же самое, на основе формулы (9.1.3), где вместо ξ_p следует теперь поставить φ_p , т. е.

$$\varphi_p = \sum_{i=1}^m \alpha_i S_i^p. \quad (9.1.7)$$

Заметим, что φ_p есть среднее значение по совокупности больных группы с тяжестью p . Из сравнения формул (9.1.6) и (9.1.7) естественно следует

$$\varphi_p = p + \delta_p. \quad (9.1.8)$$

Теперь снова обратимся к формуле (9.1.4). Если ее применять к оценке индивидуальной тяжести больного, то мы по этой формуле не обязательно получим целые числа 0, 1, 2, 3 или близкие к ним. Эта формула может дать любые значения для φ в интервале $0 \leq p < C$, где C — некоторая константа; выходит, эта формула дает более дифференцированную, а следовательно, более точную оценку тяжести заболевания по сравнению с обычной классификацией, используемой в клинической практике. Это обстоятельство является очень важным для оценки тяжести в динамике. Об этом будет сказано далее.

Практическое использование формулы (9.1.4) основано на следующем. Для конкретного больного в четырехбалльной системе оцениваются все участвующие в формуле (9.1.4) симптомы $S_i(k)$, а результат расчета будет давать оценку тяжести не в балльной, а в более дифференцированной форме. Если полученное значение $\varphi(k)$ округлять до целого числа, то мы будем иметь также четырехбалльную градацию тяжести заболевания. Если

округление производить до ближайшего целого или половинного числа, то мы получим не только основные четыре формы тяжести, но и переходные. Это, безусловно, обогащает наши знания о фактическом состоянии больного.

Однако наибольший интерес представляет использование значений $\varphi(k)$ в «чистом виде», без указанных выше округлений. Особенно важно это при изучении динамики заболевания. Поскольку нормальный процесс восстановления функций пораженного органа примерно следует экспоненциальному закону, то типичная ситуация имеет вид, как на рисунке 86.

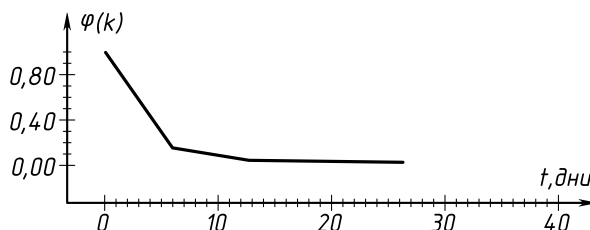


Рис. 86. Нормальный процесс восстановления функции пораженного организма

Естественно, что во многих случаях возникают различные отклонения от типичной формы кривой. В большинстве случаев такие отклонения нарушают ее монотонность, и именно они имеют особое значение для анализа процесса восстановления.

Анализ показал, что темп восстановления функционального состояния пораженного органа слабо зависит от тяжести заболевания в острый период. Поэтому естественным является сравнение нормированных значений по отношению к значению в острый период индекса тяжести заболевания φ_0 . Так, если в острый период $t = 0$ для конкретного случая $\varphi = \varphi_0$, то динамику темпа восстановления соответствующей кривой удобно рассматривать для новой функции

$$\Phi = \frac{\varphi}{\varphi_0}, \quad (9.1.9)$$

которая при $t = 0$ всегда равна единице. В результате любую динамику функционального восстановления φ можно перевести в динамику нормированной функции Φ .

Использование нормированной функции Φ позволяет построить доверительный интервал нормального течения болезни. Для этой цели необходимо построить представительный набор функций $\Phi(k)$, соответствующих различным историям болезни. Затем с помощью хорошо известных методов статистики можно определить доверительную область (см. рис. 87).

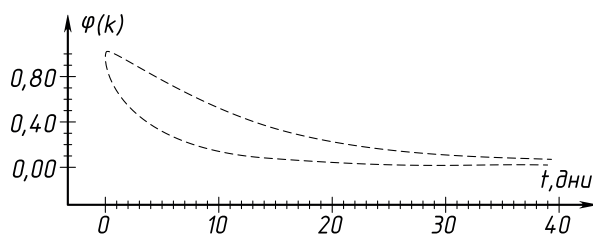


Рис. 87. Доверительная область для нормального процесса восстановления функции пораженного организма

Доверительная область характерна тем, что 90–92% всех кривых с нормальным течением болезни лежит внутри области, ограниченной штриховой линией. Важность конструирования доверительной области для анализа динамики заболевания состоит в возможности обратить внимание на те индивидуальные кривые $\Phi(k)$, которые выходят за пределы доверительной области. Именно такие кривые имеют особое значение для клинициста.

Ансамбли кривых $\Phi(k)$, полученные при разных методах лечения, могут сравниться друг с другом. Так, пусть

$$\Phi^{(1)} = \frac{1}{N_1} \sum_{k=1}^{N_1} \Phi^{(1)}(k) \quad (9.1.10)$$

— усредненный обобщенный показатель Φ при одном методе лечения и

$$\Phi^{(2)} = \frac{1}{N_2} \sum_{k=1}^{N_2} \Phi^{(2)}(k) \quad (9.1.11)$$

— при другом. Тогда из двух рассмотренных методов лечения более эффективным следует считать тот, для которого восстановление среднего значения Φ происходит быстрее. На рисунке 88 иллюстрируется случай, когда динамика $\Phi^{(2)}$ более предпочтительна по сравнению с динамикой $\Phi^{(1)}$. Это значит, что второй метод лечения лучше, чем первый.

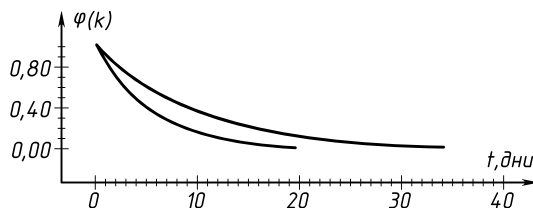


Рис. 88. Сравнение эффективности методов лечения по скорости восстановления среднего значения

Наконец, о реакциях больного на лечение. Хорошо известно, что разные люди в связи с разным состоянием их иммунной системы и различными врожденными или приобретенными дефицитами по-разному реагируют на одни и те же методы лечения. Особенно чувствительны к медицинским препаратам люди, для которых применяемые препараты являются аллергенами. В этом случае в динамике $\Phi(k)$ появляется всплеск кривой уже в самой ранней стадии применения препарата. И этот всплеск является указанием для своевременной корректировки метода лечения.

На рисунке 89 схематически изображен случай, когда после 10-дневного лечения был прописан препарат, который вызвал аллергию с выраженной реакцией в Φ , и затем после его отмены на 15-й день началось монотонное снижение Φ до нормального значения.

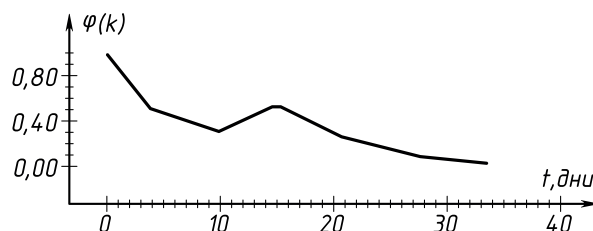


Рис. 89. Контроль эффективности методов лечения по динамике $\Phi(k)$

Таким же образом можно контролировать эффективность тех или иных методов терапии и принимать соответствующее решение о дальнейшей тактике лечения больного.

9.2. Метод построения обобщенных лабораторных показателей оценки тяжести заболевания

Лабораторные показатели имеют количественное выражение. Поэтому построение обобщенной характеристики тяжести по этим показателям не требует перевода их в шкалу баллов. Это привело бы к ухудшению точности, а следовательно, и информативности лабораторных показателей. Будем предполагать, что имеется n_1 больных с легкой формой заболевания, n_2 — со средней, n_3 — с тяжелой формой и n_4 — с тяжелой формой и непредвиденным исходом. Балльную оценку формы тяжести по-прежнему осуществляет опытный клиницист, руководствуясь накопленным опытом. Обозначим через

$$C_1, C_2, \dots, C_M$$

лабораторные показатели, характеризующие патологическое состояние организма.

Так же как и в случае клинических показателей, осуществим осреднение лабораторных данных по всем отдельным характеристикам и однотипным группам больных в отношении оценки тяжести. Обозначим через $C_i^p(k)$ i -й лабораторный показатель при p -й тяжести ($p = 0, 1, 2, 3, 4$). Тогда осредненный лабораторный показатель получим в виде

$$C_i^p = \frac{1}{n_p} \sum_{k=1}^{n_p} C_i^p(k). \quad (9.2.1)$$

Полученные показатели упорядочим в виде таблицы 13, аналогичной таблице 12.

Таблица 13. Информация об оценках тяжести заболевания, устанавливаемых врачом, и усредненных значений лабораторных показателей в соответствующих группах

p		0	1	2	3	4
i						
1	0	C_1^1	C_1^2	C_1^3	C_1^4	
2	0	C_2^1	C_2^2	C_2^3	C_2^4	
...	
i	0	C_i^1	C_i^2	C_i^3	C_i^4	
...	
M	0	C_M^1	C_M^2	C_M^3	C_M^4	

Далее переходим к выборке наиболее значимых симптомов. Для лабораторных показателей эта задача оказывается более сложной. Трудность здесь заключается в том, что, в отличие от примерно линейного в отношении тяжести поведения клинических симптомов, некоторые лабораторные симптомы имеют нелинейный характер: они более или менее подчиняются линейному закону в интервале от легкой до среднетяжелой формы тяжести и затем резко отклоняются от этой закономерности, как правило, в сторону уменьшения количественных показателей. И это неудивительно. Математические модели иммунологического ответа показывают, что при тяжелых формах заболевания соответствующий орган поражается так значительно, что недостаточность его функционирования оказывает непосредственное влияние на производительность всей защитной системы организма. Именно поэтому основные лабораторные показатели с нарастанием тяжести начинают падать. Это должно быть отражено в формуле для оценки тяжести состояния больного по лабораторным показателям. Поэтому на основе анализа таблицы

13 сначала требуется определить все те лабораторные показатели, которые линейно возрастают с изменением p от нуля до двух. Тогда для интервала $0 \leq p \leq 2$ мы будем иметь

$$\varphi_p = \sum_{i=1}^m \alpha_i (C_i^p - \bar{C}_i), \quad (9.2.2)$$

где \bar{C}_i — значение показателя C_i в норме для здорового человека, а α_i — произвольные постоянные.

Что касается интервала $p \geq 3$, то здесь вместо формулы (9.2.2) следует выбрать другую:

$$\varphi_p = A_0 \sum_{i=1}^m \alpha_i (C_i^p - \bar{C}_i) + \sum_{j=1}^m \frac{\beta_j}{C_j^p}. \quad (9.2.3)$$

Здесь A_0 , α_i и β_j — произвольные постоянные. Потребуем, чтобы формула (9.2.2) непрерывно переходила в формулу (9.2.3) для всего ансамбля индивидуальных больных и на всем интервале тяжестей. Тогда приходим к формуле следующего вида:

$$\varphi(k) = A(p) \sum_{i=1}^m \alpha_i (C_i - \bar{C}_i) + B(p) \sum_{j=1}^m \frac{\beta_j}{C_j}. \quad (9.2.4)$$

Здесь $A(p)$ — функция индекса p , известная заранее из оценки клинической тяжести, постоянная в интервале $0 \leq p \leq 2$, линейно изменяющаяся от $A(2) = 1$ до $A(3) = A_0$, и далее $A(p) = A_0$. Что касается $B(p)$, то она выбирается равной нулю в интервале $0 \leq p \leq 2$, затем линейно растет так, что $B(2) = 0$, $B(3) = 1$ и далее $B(p) = 1$ (рис. 90).

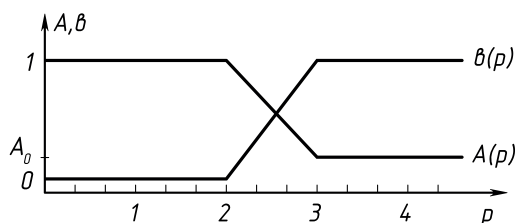


Рис. 90. График поведения функций $A(p)$ и $B(p)$

Итак, мы пришли к формуле, которая позволяет дать оценку тяжести по лабораторным данным. Коэффициенты α_i , β_j и A_0 находятся с помощью метода наименьших квадратов. При этом сначала находятся коэффициенты α_i

в формуле (9.2.2) с использованием информации о всех больных на интервале $0 \leq p \leq 2$, а затем находятся A_0 , β_j при использовании информации о больных при $p \geq 2$.

Естественно, что постулированная форма функций $A(p)$ и $B(p)$ может иметь и другой, более сложный вид. Однако, как показывает большой опыт использования формул типа (9.2.4) для различных заболеваний, такая гипотеза о поведении функций $A(p)$ и $B(p)$ оказывается вполне удовлетворительной.

Обобщенный лабораторный показатель, который будем называть *лабораторным индексом тяжести*, может быть использован для описания характера динамики болезни. В этом случае мы снова приходим к ситуации, описанной выше, где клинический индекс всюду следует заменить индексом лабораторным.

Теперь важно подчеркнуть, что предлагаемая технология математической обработки дает в руки клинициста две независимые величины: клинический индекс тяжести и лабораторный индекс тяжести. Если оба индекса с достаточной точностью совпадают друг с другом, то объективность установления оценки тяжести существенно возрастает. Если оба индекса различаются значительно, то следует произвести более глубокий анализ с целью установления причины. Обычно разница в индексах объясняется присоединившимися или осложненными заболеваниями. Они также могут быть результатом аллергических реакций организма на интоксикацию продуктами бактериальной или вирусной деятельности либо просто реакцией на лечебные препараты.

9.3. Общие вопросы методологии

Приведенные выше соображения относительно оценки тяжести в принципе могут быть использованы для многих заболеваний. Будет изменяться лишь набор клинических симптомов, свойственных тому или иному заболеванию, и набор лабораторных тестов. Требуется, чтобы такие наборы были достаточно информативны и с достоверностью в 90–92% описывали всю представительную совокупность историй болезни, из которых потом выбираются коэффициенты и параметры обобщенных индексов тяжести.

Эти наборы необходимо формировать, используя содержательную информацию, таким образом, чтобы показатели, входящие в них, независимо друг от друга характеризовали различные стороны исследуемого патологического процесса.

Далее, мы подразделили все показатели на клинические и лабораторные. Такое подразделение явно условно. Например, температурная реакция организма на заболевание носит явно количественно-лабораторный характер,

хотя по сути температура почти всегда относится к общим показателям клинического вида. Поэтому создание правильных и независимых наборов клинических и лабораторных показателей является делом творческим, в котором должны принимать участие как опытные клиницисты, так и математики.

Остановимся теперь на выборе клинических показателей несколько более подробно. Для большинства острых заболеваний, например, большую информативность об оценке тяжести имеют общие показатели, такие как температура, озноб, головная боль, рвота, вялость и т. д. Эти показатели обычно отражают общую реакцию организма на антигены и интоксикацию продуктами антигенной деятельности. В то же время для хронических заболеваний, когда организм и его иммунная система уже приспособились справляться с антигенной популяцией, не выводя ее полностью из организма, такие общие показатели несколько теряют свою информативность, а иногда становятся вообще неинформативными.

Существенное значение при острых формах болезни имеют специфические (или локальные) симптомы, которые, в сущности говоря, являются определяющими для оценки тяжести. Естественно, что набор таких симптомов от одной болезни к другой радикально меняется. Поэтому так важно установление необходимого набора. Хроническим заболеваниям также свойственны те или иные наборы специфических симптомов. Во многих случаях они оказываются решающими в определении оценки тяжести. К числу клинических симптомов важно причислить также кардиологические, эндоскопические и рентгеноскопические данные, которые для многих болезней являются едва ли не решающими в диагностике заболевания и оценке тяжести. Указанные данные могут быть важными как для острых, так и для хронических заболеваний.

Что касается лабораторных данных, то они обычно хорошо известны специалистам и включают в себя различные показатели — от продуктов антигенной деятельности в организме до гематологических, белковых и иммунных характеристик.

Основная цель введения обобщенных индексов тяжести состоит не только в том, чтобы производить с помощью этих показателей оценку формы тяжести, которая успешно устанавливается клиницистами, но и в использовании их для изучения динамики болезни и оценки эффективности тех или иных методов лечения. Именно эта цель будет обсуждена нами в последующих параграфах.

В заключение рассмотрим случай нелинейной связи показателей оценки тяжести заболевания. Подходы к этому нетривиальному случаю могут быть различны. Мы остановимся лишь на одном из возможных алгоритмов.

Как было показано в § 9.1 и 9.2, лабораторные и клинические показатели при легкой и среднетяжелой формах примерно следуют линейному закону возрастания с увеличением тяжести и лишь на интервале от среднетяжелой формы до тяжелой и далее иногда начинают проявляться нелинейные зависимости.

Однако при математической обработке данных некоторых заболеваний нелинейный характер зависимостей лабораторных и клинических показателей проявляется уже с легкой формы. Такая ситуация, например, имеет место при обработке данных по ишемической болезни. Возможны и другие случаи. В данной ситуации оказалось целесообразным ввести в рассмотрение некоторую вспомогательную величину вида (9.1.7). Обозначим ее

$$\eta_p = \sum_{i=1}^m \alpha_i S_i^p. \quad (9.3.1)$$

В случае сильно нелинейных зависимостей индекс тяжести φ_p будем определять уже через η_p по формуле

$$\varphi_p = F(\eta_p). \quad (9.3.2)$$

Для нахождения функции вида $F(\eta_p)$ необходимо произвести ее разложение в ряд по степеням η_p . Так, опуская индекс p как несущественный, получим

$$\varphi = F(0) + \left. \frac{\partial F}{\partial \eta} \right|_{\eta=0} \eta + \frac{1}{2!} \left. \frac{d^2 F}{d\eta^2} \right|_{\eta=0} \eta^2 + \dots$$

Поскольку $F(0) = 0$ по определению, то индекс тяжести имеет форму полинома:

$$\varphi = c_1 \eta + c_2 \eta^2 + \dots + c_n \eta^n. \quad (9.3.3)$$

Константы c_1, c_2, \dots, c_n найдем с помощью метода наименьших квадратов на основе использования большого объема информации о разных больных и фактической информации (η_i, φ_i) . В результате приходим к набору уравнений

$$\varphi_i = c_1 \eta_i + c_2 \eta_i^2 + \dots + c_n \eta_i^n \quad (i = 1, 2, \dots, \mu). \quad (9.3.4)$$

По найденным значениям c_1, c_2, \dots, c_n восстановим функцию

$$\varphi = F(\eta) = c_1 \eta + c_2 \eta^2 + \dots + c_n \eta^n. \quad (9.3.5)$$

Эта формула позволит рассчитать тяжесть заболевания для конкретного случая при заданном значении η .

9.4. Обобщенные показатели оценки тяжести патологического процесса для отдельных заболеваний

Предложенный в пятой главе метод построения показателей оценки тяжести заболевания является обобщением исследований, проводившихся с целью построения таких показателей для ряда конкретных заболеваний. В настоящем параграфе будут изложены результаты исследований, уже используемые в практике и проверенные на большом клиническом материале.

Оценка тяжести заболевания при вирусном гепатите у детей. В результате исследования поведения свыше 50 различных лабораторных показателей, используемых в клинике для наблюдения за детьми, больными вирусным гепатитом, в качестве наиболее информативных для оценки тяжести патологического процесса были выбраны пять показателей: c_1 — общая концентрация билирубина в сыворотке крови (мг %, метод Эндрассика); c_2 — концентрация связанного билирубина (мг %); c_3 — концентрация свободного билирубина (мг %); c_4 — активность фруктозо-1-фосфатаальдозазы (ед., метод Товарницкого в модификации Брагинского); c_5 — содержание β -липопротеидов (ед., по Бурштейну).

Использование методики, изложенной в 9.2, привело к следующей формуле для расчета обобщенного лабораторного показателя оценки тяжести φ_B (биохимического индекса тяжести) [55]:

$$\varphi_B = A(c_2, c_3) \sum_{i=2}^5 \alpha_i (c_i - \bar{c}_i) + B(c_2, c_3) \left(\frac{\alpha_6}{c_5} + \frac{\alpha_1 c_1}{c_4} \right), \quad (9.4.1)$$

где

$$A(c_2, c_3) = 2, 2 - 0, 12(3c_2 + c_3),$$

$$B(c_2, c_3) = 0, 12(3c_2 + c_3) - 0, 2,$$

$\alpha_1 = 0, 2$; $\alpha_2 = 0, 3$; $\alpha_3 = 0, 1$; $\alpha_4 = 0, 02$; $\alpha_5 = 0, 005$; $\alpha_6 = 20$; \bar{c}_i — верхняя граница нормального значения лабораторного показателя c_i ; $\bar{c}_1 = 1$; $\bar{c}_2 = 0, 25$; $\bar{c}_3 = 0, 75$; $\bar{c}_4 = 1, 25$; $\bar{c}_5 = 40$.

Обработка клинического материала по выраженности различных симптомов в разгар заболевания вирусным гепатитом позволила выделить группу наиболее информативных (в смысле §9.1) симптомов (S_1 — вялость, S_2 — аппетит, S_3 — рвота, S_4 — иктеричность, S_5 — размер печени, S_6 — геморрагический синдром, S_7 — беспокойство). При этом использовалась следующая условная градация выраженности симптомов: 0 — симптом отсутствует; 1 — выражен слабо; 2 — выражен умеренно; 3 — резко. Сопоставление результатов больной оценки выраженности симптомов и экспертной оценки тяжести

заболевания методом наименьших квадратов привело к следующему выражению для расчета обобщенного клинического показателя оценки тяжести заболевания φ_K (клинического индекса тяжести):

$$\varphi_K = 0,25 \sum_{i=1}^7 S_i. \quad (9.4.2)$$

Таким образом, клиническое состояние больного вирусным гепатитом можно оценивать посредством вычисления клинического индекса тяжести φ_K (9.4.2), а степень функционального поражения печени — через биохимический индекс φ_B (9.4.1). Поскольку при оценке тяжести заболевания играют роль и клинические наблюдения и результаты лабораторных анализов, то естественно получить обобщенный оценочный критерий — индекс тяжести φ_T :

$$\varphi_T = 0,25\varphi_K + 0,75\varphi_B. \quad (9.4.3)$$

Оценка тяжести вирусной пневмонии в общем случае [92]. С целью повышения чувствительности и надежности результатов количественной оценки тяжести острой пневмонии были проведены исследования, приведшие к созданию двух обобщающих показателей. Формула для расчета лабораторного показателя тяжести имеет вид

$$\Pi_A = \sum_{i=1}^8 \alpha_i (c_i - \bar{c}_i), \quad (9.4.4)$$

где

c_1 — фибриноген, $\bar{c}_1 = 250$, $\alpha_1 = 1/450$;

c_2 — серомукоид, $\bar{c}_2 = 20$, $\alpha_2 = 1/30$;

c_3 — СОЭ, $\bar{c}_3 = 15$, $\alpha_3 = 1/30$;

c_4 — количество лейкоцитов, $\bar{c}_4 = 5000$, $\alpha_4 = 1/20000$;

c_5 — частота сердечных сокращений, $\bar{c}_5 = 70$, $\alpha_5 = 1/90$;

c_6 — палочкоядерные лейкоциты (%), $\bar{c}_6 = 1$, $\alpha_6 = 1/40$;

c_7 — лимфоциты (%), $\bar{c}_7 = -30$, $\alpha_7 = -1/50$;

c_8 — С-реактивный белок, $\bar{c}_8 = 0$, $\alpha_8 = 1/20$.

Формула для расчета клинического показателя тяжести имеет вид

$$\Pi_K = \sum_{i=1}^{16} \alpha_i S_i, \quad (9.4.5)$$

где для $i = 1, \dots, 6$ $\alpha_i = 0,06$; для $i = 7, \dots, 14$ $\alpha_i = 0,08$; для $i = 15, 16$ $\alpha_i = 0,24$; S_1 — балльная оценка выраженности озноба; S_2 — балльная оценка

выраженности потливости; S_3 — балльная оценка выраженности слабости; S_4 — балльная оценка выраженности катаральных явлений; S_5 — балльная оценка выраженности подъема температуры; S_6 — балльная оценка выраженности увеличения частоты сердечных сокращений; S_7 — балльная оценка выраженности характера запаха мокроты; S_8 — балльная оценка выраженности кашля; S_9 — балльная оценка выраженности плевральной боли; S_{10} — балльная оценка выраженности одышки; S_{11} — балльная оценка выраженности голосового дрожания; S_{12} — балльная оценка выраженности дыхания; S_{13} — балльная оценка выраженности результатов перкуссии; S_{14} — балльная оценка выраженности хрипов; S_{15} — балльная оценка выраженности результатов рентгенографии грудной клетки; S_{16} — балльная оценка выраженности результатов измерения артериального давления.

Уточненная градация выраженности симптомов, входящая в выражение (9.4.5), приводится в [92].

9.5. Приложение базовой математической модели заболевания для анализа клинико-лабораторных данных

Ранее изложенные результаты (см. главу 2) дают возможность утверждать, что модели функционирования иммунной системы качественно правильно описывают основные закономерности развития вирусных заболеваний. Поэтому можно попытаться использовать эти модели для объяснения некоторых результатов, получаемых при обработке клинических данных.

С этой целью сопоставим заболевание вирусный гепатит и базовую математическую модель заболевания (см. гл. 2). Для рассматриваемой модели известны наборы коэффициентов и начальных условий, которые при численном расчете приводят к решению, интерпретируемому как острая форма болезни с выздоровлением. Данные, характеризующие протекание острой формы вирусного гепатита, представлены 140 историями болезни, подготовленными сотрудниками кафедры детских инфекционных болезней 2-го МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова. Каждая история болезни содержит результаты одновременных измерений характеристик функционального состояния печени, реакции иммунной системы (концентрации IgM , IgG , IgA), периферической крови и некоторых других. Эти измерения проводились для каждого больного 5–6 раз за время пребывания в больнице. Характеристики функционального состояния печени обобщены в лабораторный индекс тяжести (φ_B ; см. §9.4). Обоснование применимости φ_B и исследование его динамики описаны в работах [55, 57, 119].

Рассмотрим задачу оценки влияния на динамику заболевания малых вариаций параметров простейшей модели вирусной болезни. Содержательно

эту задачу можно интерпретировать следующим образом. Предположим, что группа больных, достаточно однородных с точки зрения параметров иммунной системы, заражается вирусами из достаточно однородной популяции, а индивидуальные особенности протекания заболевания объясняются малыми отклонениями характеристик иммунной системы и вируса от средних значений по популяции.

Реакцию модели на эти возмущения будем оценивать по массе пораженной части органа $M_{\max} = \max(M(t))$. Эту величину будем сопоставлять со значением φ_B в разгар заболевания, что согласуется с содержательными предположениями о $M(t)$ в модели и о φ_B как характеристиках состояния организма.

Обозначим через H_i математическое ожидание величины i -го параметра ($i = 1, \dots, 9$); через H_{ij} — значение i -го параметра в j -м цикле расчетов ($j = 1, \dots, N$); через K_H — коэффициент вариации параметров, постоянный для отдельного имитационного эксперимента.

Тогда математическая модель вирусного заболевания записывается в виде [126]

$$\frac{dV}{dt} = (H_1 - H_2 F(t))V(t),$$

$$\frac{dC}{dt} = Q(t - H_9) - H_5(C(t) - C_0),$$

$$\frac{dF}{dt} = H_4(C(t) - F(t)) - H_6 F(t)V(t),$$

$$\frac{dM}{dt} = H_8 V(t) - H_7 M(t).$$

Существенным препятствием при применении модели иммунной системы для объяснения и исследования клинических данных является то, что переменные модели (V — количество вирусов, C — количество плазмоклеток, F — уровень специфических антител и M — доля пораженной части органа) труднодоступны прямому измерению. Кроме того, в реальных условиях реакция иммунной системы протекает под воздействием большого числа случайных факторов. Поэтому исследование стохастических свойств модели вирусного заболевания является необходимым этапом при сопоставлении ее с результатами обработки реальных данных. При анализе случайных факторов, характерных для клинических условий, можно выделить три основных типа.

Прежде всего — индивидуальные различия между больными, связанные с состоянием иммунной системы, они к началу протекания исследуемого заболевания определяются генотипом и предшествующими адаптационными реакциями организма.

Затем — ошибки наблюдения, определяемые чувствительностью и надежностью лабораторных методик и наблюдателя.

Наконец, факторы, действующие в течение заболевания, связанные с адаптационными реакциями организма в этот период (присоединившиеся и интеркуррентные заболевания, характер питания, режим дня и т. д.).

Очевидно, что разброс значений воздействий внешней среды или параметров системы приводит к разбросу результатов ее функционирования. В случаях достаточно сложных систем это явление исследуется путем проведения машинных имитационных экспериментов, анализа поведения средних значений результатов функционирования системы, корреляционных и регрессионных соотношений между ними. Результаты этого исследования могут быть использованы как для проверки адекватности модели, так и для интерпретации наблюдаемых на практике явлений.

Здесь $Q(t) = H_3 \xi(M/M_0, V) F(t) V(t)$; функция $\xi(M/M_0, V)$ учитывает влияние снижения функциональных возможностей организма на динамику заболевания; M_0 — общая масса ткани органа-мишени; C_0 — фоновый уровень плазматических клеток в организме.

В параметры модели H_i вносятся возмущения η_{ij} — независимые нормально распределенные случайные величины с нулевым математическим ожиданием и дисперсией $\sigma_i = K_H \cdot H_i$. Тогда

$$H_{ij} = H_i + \eta_{ij}.$$

Для каждого полученного таким образом i -го набора параметров будем производить численное решение. Пусть речь идет о вирусном гепатите.

Набор параметров H_i ($i = 1, \dots, 9$) выберем из ряда условий. Во-первых, он должен согласоваться с известными в литературе оценками.

Во-вторых, он должен приводить к решению, интерпретируемому как острая форма заболевания с выздоровлением.

В-третьих, M_{\max} должно быть больше $M^* = 0,1$ — значения, при котором поражение органа-мишени начинает сказываться на работе иммунной системы, так как даже легкие формы вирусного гепатита сказываются на функциональных возможностях организма [110].

И, наконец, M_{\max} должно быть меньше 0,25. Это условие связано с тем, что у выздоровевших больных показатель φ_B в разгар заболевания менялся от 0,5 до 4, причем наиболее частой являлась легкая форма заболевания с $\varphi_B \approx 1$. Необходимым условием выздоровления в рамках модели является $M_{\max} < 1$, следовательно, типичное решение должно удовлетворять неравенству $M_{\max} < 1/4$.

Выбранный «опорный» набор параметров модели H_i ($i = 1, \dots, 9$) характеризуется $M_{\max} = 0,23$.

При имитационных экспериментах, состоящих в получении N решений для каждого значения K_H , будем проводить сравнение распределений M_{\max}

и φ_B в разгар заболевания вирусным гепатитом. Гистограмма для значений φ_B в разгар заболевания (φ_{\max}) в выборке объемом 53 больных приведена на рисунке 91. Она характеризуется следующими параметрами: среднее $m_\varphi = 1,72$; коэффициент вариации $K_\varphi = 0,36$. Выборка составлена таким образом, чтобы доли больных с легкой, среднетяжелой и тяжелой формами заболевания приблизительно соответствовали частоте встречаемости этих форм при анализе данных по общей заболеваемости вирусным гепатитом [110].

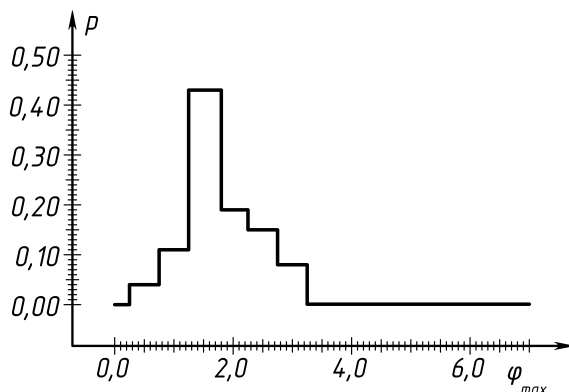


Рис. 91. Гистограмма для значений φ_B в разгар заболевания. По оси абсцисс отмечены величины φ_B , а по оси ординат — частоты попадания в соответствующие интервалы разбиения

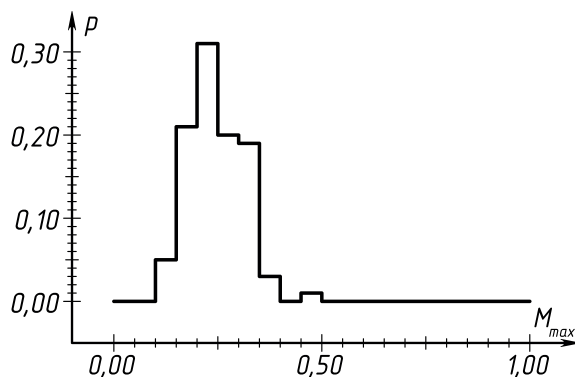


Рис. 92. Гистограмма для значений M_{\max} при коэффициенте вариации параметров модели $K_H = 0,025$ и $N = 100$. По оси абсцисс отмечены интервалы разбиения для M_{\max} , а по оси ординат — частоты попадания в эти интервалы

Проведем имитационный эксперимент при $K_H = 0,025$ и $N = 100$. Гистограмма для M_{\max} приведена на рисунке 92. Для этой выборки значений M_{\max} можно получить следующие оценки параметров: среднее $m_M = 0,25$; коэффициент вариации $M_{\max} - K_M = 0,23$.

Сравнение гистограмм, изображенных на рисунках 91 и 92 дает возможность предполагать качественно похожий характер заболеваний и M_{\max} . Для того чтобы определить K_H , при котором $K_M \approx K_\varphi$, проведем ряд имитационных экспериментов при K_H , равных 0,01; 0,02; 0,03; 0,04; 0,05. Результаты этих экспериментов представлены на рисунке 93. Из рисунка следует, что $K_M \approx K_\varphi \approx 0,36$ при $K_H = 0,04$.

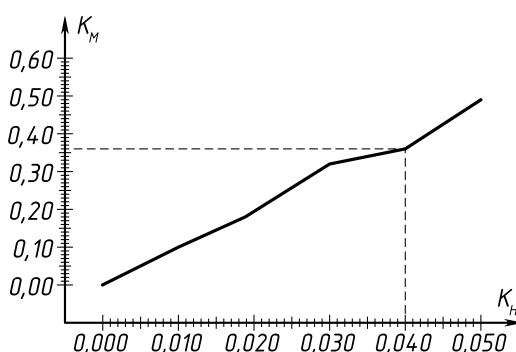


Рис. 93. Зависимость коэффициента вариации M_{\max} от коэффициента вариации параметров модели K_H

По-видимому, можно утверждать, что M — доля пораженной массы органа — и лабораторный индекс тяжести φ_B характеризуют одно и то же явление — степень поражения функции органа-мишени. Но остается неясным характер связи между φ_B и M . Качественно близкий характер гистограмм, изображенных на рисунках 91 и 92, позволяет предположить в первом приближении, что эта связь линейна, т. е. что $\varphi_B = \alpha M$. Множитель α можно определить из условия $m_\varphi = \alpha m_M$. Для случая $K_H = 0,04$ $\alpha \approx 7$.

Используя этот масштабный множитель, можно сравнить между собой функции распределения φ_B и αM_{\max} . Графики этих функций приведены на рисунке 94. Применение критерия согласия Колмогорова – Смирнова показывает, что эти две функции распределения можно считать согласованными ($\lambda = 0,7$). Характер полученных функций распределения допускает возможность аппроксимации логарифмически нормальным распределением. Проверка этой гипотезы по критерию согласия Колмогорова – Смирнова также позволяет считать логарифмически нормальное распределение согласованным с эмпирическими функциями распределения φ_B и αM_{\max} ($\lambda = 0,99$) [104].

Полученные результаты хорошо согласуются с данными и предположениями, обсуждаемыми в работе [79]. В этой работе при анализе проблемы

диагностики заболеваний вводится понятие «меры болезни» — непрерывной неотрицательной характеристики интенсивности патологического процесса. Отмечается, что в реальных ситуациях распределение этой величины на достаточно представительных группах в значительной степени несимметрично и во многих случаях хорошо приближается логарифмически нормальным распределением. Интересно, что в качестве реальных данных приводятся распределения частоты встречаемости клеток с признаками злокачественности в мазках эксфолиативных клеток в норме и при раке шейки матки, а, как известно [115], развитие злокачественных образований тесно связано с реакцией иммунной системы организма. Можно предположить, что появление асимметрии в распределении M_{\max} при внесении вариаций в параметры модели связано с влиянием величины M на интенсивность защитных реакций. Наличие такого эффекта подтверждается, в частности, данными, приведенными в [43], по выраженности лейкоцитарной реакции при ожогах.

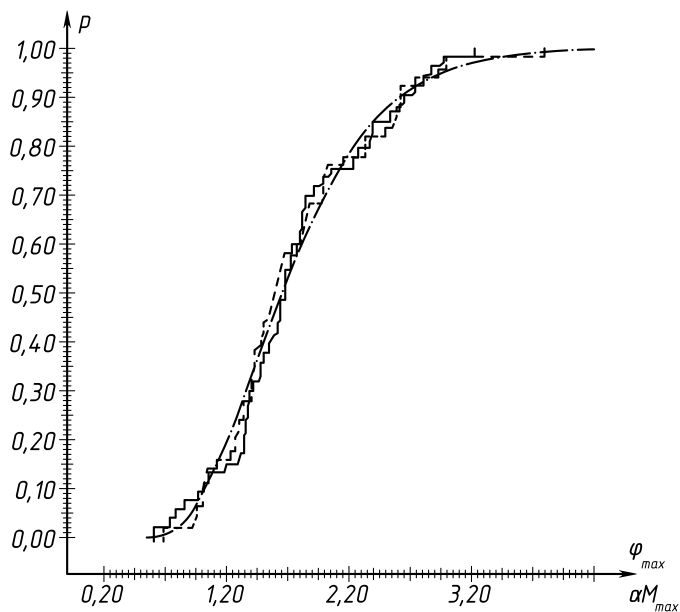


Рис. 94. Эмпирические функции распределения 53 величин φ_B в разгар заболевания (φ_{\max} — сплошная линия) и 50 величин αM_{\max} (штриховая линия). Штрихпунктирной линией показана логарифмически нормальная функция распределения, соответствующая значениям φ_B ($\alpha \approx 7$, $K_H = 0,04$, $K_M \approx 0,36$)

С другой стороны, исследование регрессионных зависимостей между параметрами модели и величиной M_{\max} методом пошаговой множественной регрессии показало, что значение M_{\max} наиболее тесно связано с коэффициентами H_1 H_2 (множественный коэффициент корреляции равен 0,8–0,9).

Следовательно, предположение о том, что $K_H = 0,04$, относится прежде всего к этим коэффициентам. Для получения подобных оценок для остальных параметров модели необходимо провести аналогичное исследование других характеристик клинического материала.

Используя описанный выше подход, можно показать, что для получения разброса φ_B в разгар заболевания, наблюдаемого в группах больных с одной формой тяжести ($K_\varphi = 0,1$), нужно использовать $K_H = 0,01$ (см. рис. 93). Этот результат дает возможность исследовать корреляционные связи между иммунологическими показателями и лабораторным индексом.

В заключение нужно отметить, что, хотя содержательная постановка эксперимента, имитирующего индивидуальные различия в протекании заболевания, содержит некоторую неопределенность, имеются факты, косвенно подтверждающие ее правомерность. В результате исследований распределения жизнеспособности в популяциях дрозофилы показано, что существующие в естественных условиях варианты хромосом обуславливают нормальное распределение жизнеспособности. Это распределение для случая гетерозигот характеризуется коэффициентом вариации $\approx 0,05$ [80]. Общим в постановках задач является то, что исследуемые нами параметры иммунной системы имеют полигенное наследование, а больные гетерозиготны по этим признакам.

9.6. Корреляционный анализ взаимосвязей характеристики иммунного ответа и выраженности патологического процесса

Одним из способов оценки взаимосвязей между различными показателями является расчет коэффициентов корреляции. Этот подход используется для исследования связи между реакцией иммунной системы и функциональным состоянием пораженного органа.

Больные вирусным гепатитом поступают в клинику, как правило, в состоянии разгара заболевания, т. е. в момент достижения максимальных значений лабораторным индексом тяжести (φ_B). Поэтому в клинических условиях наблюдается процесс, характеризующийся в среднем закономерным снижением φ_B [57]. Обработка данных по уровню иммуноглобулинов в процессе функционального восстановления для различных групп больных не выявила устойчивых и статистически значимых изменений. Это может быть объяснено тем, что используемые клинические данные характеризуют общий уровень иммуноглобулинов, который может не иметь выраженной динамики, хотя уровень специфических антител претерпевает при этом существенные изменения. Отличием специфических антител является то, что их динамика связана с уровнем функционального поражения органа. Поэтому мож-

но утверждать, что такая связь проявится при анализе корреляций между исследуемыми показателями патологического процесса. Для анализа корреляций между φ_B и уровнем Ig M выберем группу больных, однородную по этиологии и тяжести патологического процесса. Значения коэффициентов корреляции между этими показателями, рассчитанные для каждого дня после разгара заболевания, представлены на рисунке 95.

Для использованных выборок значения $|r| > 0,4$ значимо отличаются от нуля с уровнем доверия $\alpha = 0,95$. Аналогичные закономерности в поведении r наблюдаются, когда анализируется корреляция между φ_B и Ig G.

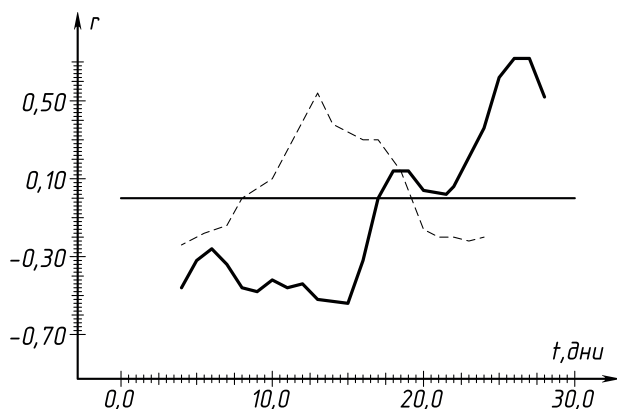


Рис. 95. График изменения коэффициента корреляции между лабораторным индексом тяжести φ_B и уровнем иммуноглобулинов Ig M для группы больных сывороточным гепатитом (сплошная линия) и инфекционным гепатитом (штриховая линия)

Для объяснения обнаруженного довольно странного на первый взгляд поведения коэффициента корреляции используем базовую математическую модель вирусной болезни. Используя набор параметров модели, приводящий к решению, интерпретируемому как острая форма заболевания с выздоровлением, построим график решения в координатах F и M (рис. 96). Из рисунка видно, что на участках AB и CD коэффициент линейной регрессии между F и M будет положительным, а на участке BC — отрицательным.

Вначале рассмотрим идеальный случай, когда все больные, входящие в анализируемую группу, характеризуются одним и тем же набором параметров модели, а вся неопределенность связана с ошибкой в выделении момента разгара заболевания (точка B). На практике эта ошибка обусловлена тем, что лабораторные анализы, по которым определяется момент разгара, проводятся через 2–3 дня.

Будем имитировать наблюдаемые характеристики путем многократного сдвига исходных траекторий F и M на величину $\xi_i \in N(0, \sigma)$ ($i = 1, \dots, N$)

по оси времени. Затем, последовательно фиксируя моменты времени, будем рассчитывать в каждый из них значение коэффициентов корреляции между F и M . Результаты расчетов для $\sigma = 2$ дням и $N = 50$ представлены на рисунке 97. Из рисунка видно, что этот график качественно совпадает с графиком, представленном на рисунке 95 (сплошные линии).

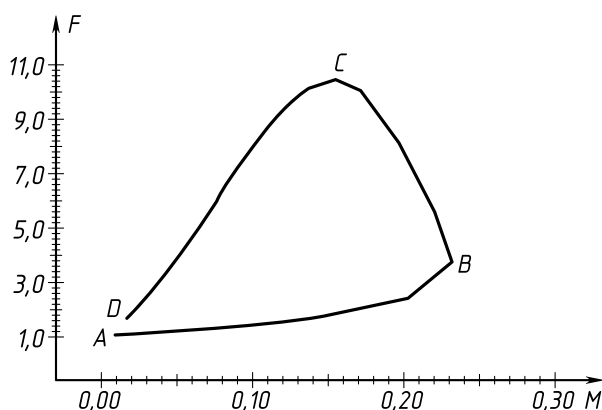


Рис. 96. Фазовая траектория базовой математической модели вирусного заболевания в случае острого течения с выздоровлением.

Набор параметров для модели $H_1 = 1,5$; $H_2 = 0,8$; $H_3 = 1000$;
 $H_4 = 0,17$; $H_5 = 0,5$; $H_6 = 10$; $H_7 = 0,12$; $H_8 = 8$; $H_9 = 1,75$

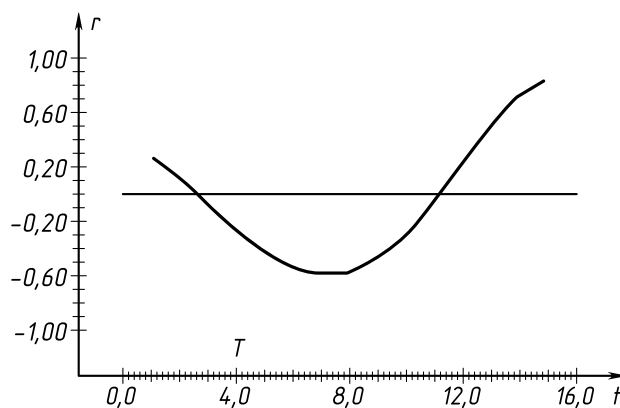


Рис. 97. График изменения коэффициента корреляции при имитации ошибки в определении момента разгара; T — момент разгара для несмещенной траектории

Теперь рассмотрим ситуацию, более близкую к реальной. А именно, кроме ошибок в установлении момента разгара заболевания, учтем индивидуальные особенности больных, входящих в анализируемую группу. Как было

показано в предыдущем параграфе, их можно имитировать, внося случайные возмущения с коэффициентом вариации $K_H = 0,01$ в параметры модели. На рисунке 98 приведены графики изменения коэффициента корреляции между F и M в случае, когда момент разгара определяется точно и с ошибкой $\xi_i \in N(0, 2)$ ($i = 1, \dots, N$). Из сопоставления графиков, приведенных на рисунке 98 и рисунке 95, можно сделать вывод о том, что при инфекционном гепатите момент разгара определяется гораздо более точно, чем при сывороточном. Это объясняется слабой стимуляцией иммунной системы вирусом гепатита B (сывороточного), что приводит к затяжному течению заболевания (см. п. 2.3.4) и обуславливает большие ошибки в определении дня разгара.

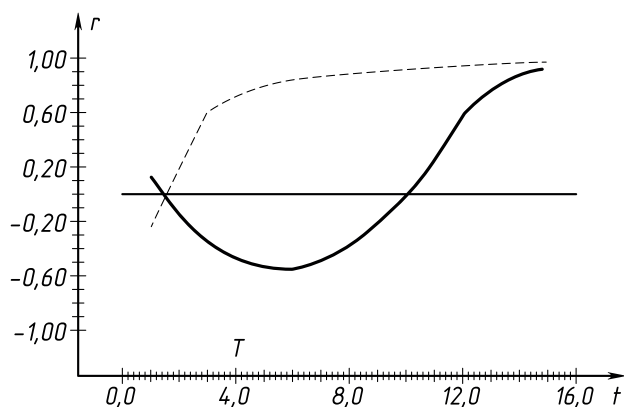


Рис. 98. График изменения коэффициента корреляции между F и M для $K_H = 0,01$ при точном определении момента разгара (штриховая линия) и при определении с ошибкой (сплошная линия)

Подтверждением правильности предложенной интерпретации клинических данных может служить анализ графиков, показанных на рисунке 99. Здесь аналогично рисунку 96, изображена динамика среднего уровня $Ig G$ и φ_B при сывороточном и инфекционном гепатите, начиная с момента разгара (точки B на рис. 96) до выписки больного из стационара. При сопоставлении рисунков 96 и 99 видно, что при инфекционном гепатите, в отличие от сывороточного, наблюдается значительная стимуляция иммунной системы (подъем уровня $Ig G$ на 7–12-й день после разгара).

Представленные результаты показывают, что базовая модель вирусной болезни адекватно описывает исследованные закономерности процесса заболевания.

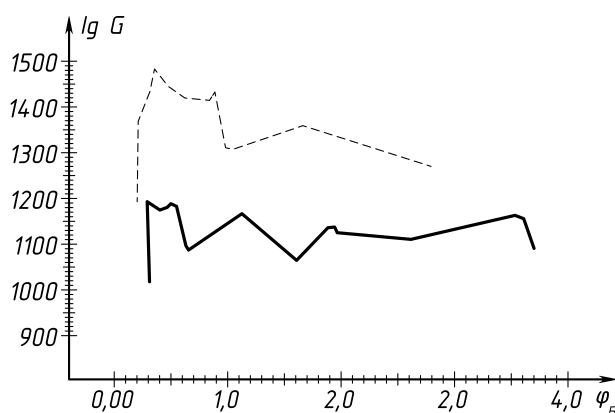


Рис. 99. Динамика уровня иммуноглобулина G $\lg G$ и лабораторного индекса тяжести φ_B при сыновоточном (сплошная линия) и инфекционном (штриховая линия) гепатите

9.7. Исследование динамики лабораторных показателей

В результате исследования базовой математической модели заболевания и сопоставления ее с конкретным клиническим материалом показано наличие линейной связи между лабораторным индексом тяжести (φ_B) и степенью поражения органа (M). Кроме того, показано, что на стадии функционального восстановления поражающим действием антигена, как правило, можно пренебречь.

Поэтому будем предполагать, что динамика нормированного лабораторного индекса тяжести может быть описана уравнением

$$\frac{d\varphi}{dt} = -A\varphi, \quad \varphi(0) = 1, \quad A = \text{const} > 0, \quad (9.7.1)$$

$$t \in T = \{t : 0 \leq t < \infty\}.$$

Индивидуальные особенности больных, входящих в анализируемую группу, учтем, как и прежде, введением случайного возмущения ξ в параметр модели. При этом будем рассматривать более общий случай, когда ξ является стационарным случайным процессом $\{\xi(t), t \in T\}$, т. е. темп восстановления A в каждый момент времени зависит от физиологического состояния организма, которое обусловлено различного рода внешними и внутренними факторами. С учетом этого уравнения (9.7.1) принимает вид

$$\frac{d\varphi}{dt} = -(\lambda + \xi(t))\varphi, \quad (9.7.2)$$

где λ — положительная постоянная; $\{\xi(t), t \in T\}$ — стационарный случайный процесс с нулевым математическим ожиданием $E(t) = 0$.

Решения этого уравнения имеют случайный характер и отражают общую закономерность, описываемую уравнением (9.7.1). В связи с этим N траекторий восстановления лабораторного индекса, полученные по однородной группе больных, можно рассматривать как N решений уравнения (9.7.2), объясняя индивидуальный характер каждой траектории случайным процессом $\{\xi(t), t \in T\}$.

Поскольку величины $t_{i+1} - t_i$, $i = 1, 2, \dots, n$, имеют порядок нескольких суток, а случайные возмущения носят несистематический характер и за рассматриваемый промежуток времени могут быть вызваны большим числом независимых как внутренних, так и внешних факторов, будем рассматривать $\xi(t)$ как гауссов белый шум интенсивности B^2 , аппроксимируя тем самым в моменты времени t_i , $i = 1, 2, \dots, n$, исследуемый процесс марковским случайным процессом.

Для описания процесса нормализации отдельного лабораторного показателя следует использовать неоднородное уравнение

$$\frac{dx}{dt} = -(\lambda + \xi(t))x + \alpha, \quad \alpha = \text{const} > 0, \quad (9.7.3)$$

поскольку значение показателя в норме не всегда равно нулю.

Для пояснения физического смысла константы α будем понимать под $x(t)$, например, процесс уменьшения содержания билирубина в крови. В этом случае α — скорость роста концентрации билирубина вследствие распада эритроцитов. Будем считать $\alpha = \text{const}$, предполагая, что нарушение функций печени не влияет на скорость распада эритроцитов, а увеличение содержания билирубина объясняется неспособностью организма, вследствие поражения печени, к его своевременной переработке и выведению. Тогда в качестве модели процесса восстановления нормального значения показателя можно рассматривать случайный процесс $\{\xi(t), t \in T\}$, имеющий следующий стохастический дифференциал Ито [41]:

$$dx = \left(\alpha + \left(\frac{B^2}{2} - \lambda \right) x \right) dt + Bx d\omega, \quad (9.7.4)$$

где $\omega(t)$ — винеровский случайный процесс.

Решение этого стохастического дифференциального уравнения имеет вид

$$x(t) = e^{-\lambda t + B\omega(t)} \left(x(0) + \alpha \int_0^t e^{\lambda s - B\omega(s)} ds \right);$$

отсюда при $\alpha = 0$ получаем

$$x(t) = x_0 \exp(-\lambda t + B\omega(t)). \quad (9.7.5)$$

Поскольку величина отклонения показателя $x(t)$ от нормального значения x^* характеризует степень поражения организма, практическое значение имеет исследование устойчивости процесса нормализации показателя в зависимости от параметров α, λ, B .

Процесс изменения $x(t)$ для здорового организма можно рассматривать как стационарный случайный процесс, для которого $Ex(t) = x^*$, $E(x(t) - x^*)^2 = D^*$. В случае благоприятного течения заболевания таким процессом должен заканчиваться процесс нормализации рассматриваемого показателя независимо от его начального значения в момент разгара болезни $x(0) > x^*$. Из этого следует, что практическое значение имеет условие асимптотической устойчивости процесса восстановления в среднем квадратическом, которое для уравнения (9.7.4) имеет вид $\lambda > B^2$. Иными словами, уменьшение первоначального отклонения происходит тем быстрее, чем больше темп восстановления и меньше параметр неравномерности.

Если это условие не выполнено, то нормализация показателя не происходит. Действительно, используя правило дифференцирования Ито и свойства дифференциала, получаем, что $m(t) = Ex(t)$ и $D(t) = E(x(t) - m(t))^2$ удовлетворяют уравнениям

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= -\left(\lambda - \frac{B^2}{2}\right)m + \alpha, \\ \frac{dD}{dt} &= -2(\lambda - B^2)D + B^2m^2(t).\end{aligned}\tag{9.7.6}$$

Из этих уравнений следует, что при $\lambda > B^2$

$$\begin{aligned}\lim_{t \rightarrow \infty} m(t) &= \frac{\alpha}{\lambda - B^2/2} = x^*, \\ \lim_{t \rightarrow \infty} D(t) &= \frac{\alpha^2 B^2}{2(\lambda - B^2)(\lambda - B^2/2)^2} = D^*.\end{aligned}$$

В противном случае дисперсия показателя неограниченно возрастает.

Таким образом, процесс восстановления показателя характеризуется двумя параметрами: темпом восстановления λ и неравномерностью B^2 . В соответствии с уравнениями (9.7.6) исследуемый процесс протекает тем благоприятнее, чем больше величина $\lambda - B^2$.

Для практического использования полученных результатов и проверки моделей рассмотрим метод оценки параметров уравнения (9.7.4) по экспериментальным данным.

Пусть имеются значения некоторого показателя, измеренные у N больных в процессе функционального восстановления. Будем предполагать, что для

данного показателя $x(t)$ λ, B^2, α , характеризующие его динамику, примерно одинаковы для различных больных, входящих в группу. В этом случае траектории нормализации показателя, принадлежащие N больным, можно рассматривать как N решений стохастического дифференциального уравнения (9.7.4). На рисунке 100 приведены типичные нормированные кривые восстановления нормального значения содержания свободного билирубина у 27 больных вирусным гепатитом.

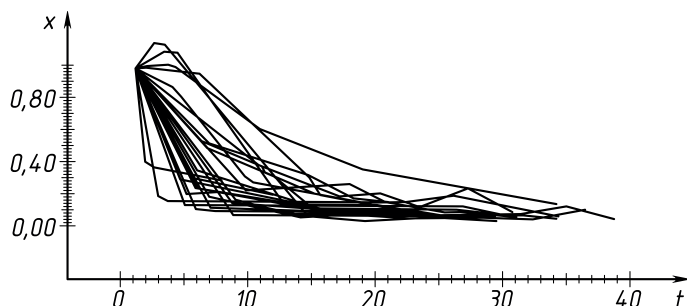


Рис. 100. Нормированные кривые восстановления нормального содержания свободного билирубина у больных вирусным гепатитом

Обозначим через x_{ij} значение показателя, измеренное у i -го больного в момент времени t_{ij} , $i = 1, 2, \dots, N$; $j = 1, 2, \dots, n_i$, а через n_i — число измерений показателя у i -го больного в процессе функционального восстановления.

Использование для определения параметров оценок математического ожидания $\hat{m}(t)$ и дисперсии $\hat{D}(t)$ показателя затруднительно, поскольку моменты проведения анализов крови у различных больных, входящих в группу, не совпадают. В данном случае более удобным является метод максимального правдоподобия, поскольку из уравнения (9.7.4) следует, что случайные величины

$$z_{ij} = \frac{\ln \frac{x_{ij+1}}{x_{ij}}}{\sqrt{t_{ij+1} - t_{ij}}} - \alpha \int_{t_{ij}}^{t_{ij+1}} \frac{d\tau}{x_i(\tau)} + \lambda \sqrt{t_{ij+1} - t_{ij}} =$$

$$= B \frac{\omega(t_{ij+1}) - \omega(t_{ij})}{\sqrt{t_{ij+1} - t_{ij}}} \quad (9.7.7)$$

должны иметь нормальное распределение, нулевое математическое ожидание и дисперсию B^2 . Кроме того, из свойств винеровского процесса следует их независимость.

Таким образом, проверка гипотезы о соответствии модели фактическим данным равносильна проверке статистической гипотезы о виде распределения случайных величин z_{ij} .

В предположении, что гипотеза верна, определим оценки параметров $\hat{\lambda}$, \hat{B}^2 , $\hat{\alpha}$, используя принцип максимального правдоподобия и заменяя неизвестные значения интегралов (9.7.7) приближенными: $I_{ij} = (t_{ij+1} - t_{ij})/x_{ij}$.

Логарифм функции правдоподобия в данном случае имеет вид

$$L(\lambda, B^2, \alpha) = -0,5 \sum_{i,j} \ln 2\pi(t_{ij+1} - t_{ij}) - (\ln B) \sum_i (n_i - 1) - \\ - \frac{1}{2B^2} \sum_{i,j} \frac{1}{t_{ij+1} - t_{ij}} \left[\ln \frac{x_{ij+1}}{x_{ij}} - \left(\frac{a}{x_{ij}} - \lambda \right) (t_{ij+1} - t_{ij}) \right]^2$$

и достигает максимума на множестве положительных значений параметров в единственной точке $(\hat{\lambda}, \hat{B}^2, \hat{\alpha})$, координаты которой легко находятся методами математического анализа.

Для оценки параметров, характеризующих процесс восстановления биохимического индекса ($\alpha = 0$), формулы имеют простой вид:

$$\hat{\lambda} = \left(\sum_{i,j} \ln \frac{x_{ij}}{x_{ij+1}} \right) / \left(\sum_{i,j} (t_{ij+1} - t_{ij}) \right), \\ \hat{B}^2 = \frac{1}{\sum_i (n_i - 1)} \sum_{i,j} \left[\frac{\ln \frac{x_{ij+1}}{x_{ij}}}{\sqrt{t_{ij+1} - t_{ij}}} + \lambda \sqrt{t_{ij+1} - t_{ij}} \right]^2.$$

Использование критериев статистической проверки гипотез показало, что проверяемая гипотеза о виде распределения z_{ij} не противоречит фактическим данным.

Рассмотрим построение доверительных границ для параметров, характеризующих динамику биохимического индекса ($\alpha = 0$). В случае неоднородного уравнения доверительные границы могут быть получены аналогично.

Формулу для оценки \hat{B}^2 параметра B^2 преобразуем следующим образом:

$$M\hat{B}^2 = \sum_{i,j} \left[\frac{\ln \frac{x_{ij+1}}{x_{ij}}}{\sqrt{t_{ij+1} - t_{ij}}} + \lambda \sqrt{t_{ij+1} - t_{ij}} \right]^2 - T(\hat{\lambda} - \lambda)^2, \\ M = \sum_i m_i - N, \quad T = \sum_{i,j} (t_{ij+1} - t_{ij}).$$

Случайные величины под знаком суммы независимы, имеют гауссово распределение с нулевым математическим ожиданием и неизвестной дисперсией B^2 .

Производя ортогональное преобразование этих величин, видим, что случайная величина $M\hat{B}^2/B^2$ имеет распределение χ_{M-1}^2 , а отношение

$$\frac{(\hat{\lambda} - \lambda)\sqrt{T}}{\hat{B}\sqrt{\frac{M}{M-1}}} \approx \frac{\hat{\lambda} - \lambda}{\hat{B}}\sqrt{T}$$

подчиняется распределению Стьюдента с числом степеней свободы $M - 1$.

Тогда для заданной вероятности P можно определить доверительные границы

$$P(\lambda_1 < \lambda < \lambda_2) = P \quad \text{и} \quad P(B_1^2 < B^2 < B_2^4) = P$$

по формулам

$$\lambda_1 = \hat{\lambda} - t_p \frac{\hat{B}}{\sqrt{T}}, \quad \lambda_2 = \hat{\lambda} + t_p \frac{\hat{B}}{\sqrt{T}}, \quad (9.7.8)$$

$$B_1^2 = \hat{B}^2 \frac{M}{\chi_p^-}, \quad B_2^2 = \hat{B}^2 \frac{M}{\chi_p^+}.$$

В этих формулах значения t_p, χ_p^-, χ_p^+ определяются по таблицам [104] распределений Стьюдента s_{M-1} и χ_{M-1}^2 из условий

$$P(|s_{M-1}| < t_p) = P,$$

$$P(\chi_{M-1}^2 > \chi_p^+) = 0,5(1 + P),$$

$$P(\chi_{M-1}^2 > \chi_p^-) = 0,5(1 - P).$$

Для проверки изложенного метода оценивания параметров, характеризующих динамику процесса восстановления показателя, а также для качественного сопоставления экспериментальных данных и модели проведено на ЭВМ численное решение уравнения (9.7.4). В результате решения этого уравнения на отрезке $[0, T]$ получаем массив значений показателя $\{x_i, i = 1, 2, \dots, n\}$, соответствующих выбранной сетке.

Для более наглядной имитации экспериментальных данных из этого массива выберем и нанесем на график вычисленные значения показателя так, чтобы интервалы времени между соседними точками случайным образом изменялись в тех же пределах, что и промежутки между отдельными лабораторными анализами. Характер этих случайных изменений всегда может быть установлен по фактическим данным.

Повторяя N раз решение уравнения (9.7.4) и имитируя каждый раз измерения показателя, получим ансамбль траекторий, имитирующих процесс восстановления показателя для группы N больных.

Имитация исследуемого процесса на интервале от 0 до 30 дней и последующее сопоставление оценок с их заданными значениями показали асимптотическую несмещенность. На рисунке 101 приводятся результаты имитации экспериментальных траекторий, изображенных на рисунке 100. Сопоставление этих графиков с рисунком 100 показывает качественное соответствие модели и исследуемого процесса.

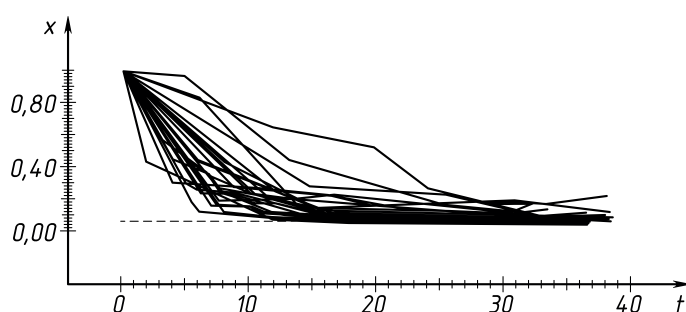


Рис. 101. Вариант имитации экспериментальных данных, представленных на рисунке 100

На рисунке 102 представлены результаты имитации устойчивого, $\lambda > B^2$ (рис. 102a), и неустойчивого, $\lambda < B^2$ (рис. 102б), процессов нормализации показателя.

Приведенные графики согласуются с результатами исследования стохастической устойчивости уравнения (9.7.4), из которых следует, что течение патологического процесса тем благоприятнее, чем большее значение имеет темп восстановления и чем меньше параметр неравномерности B^2 .

Следовательно, процесс восстановления показателя может быть описан стохастическим дифференциальным уравнением (9.7.4). Оценки параметров этого уравнения $\hat{\lambda}$ и \hat{B}^2 , вычисленные по экспериментальным данным, можно рассматривать как характеристики процесса функционального восстановления при заболевании.

Анализ различных форм течения болезни может быть проведен на основе сравнения соответствующих оценок $\hat{\lambda}$ и \hat{B}^2 , доверительные границы для которых могут быть построены по формулам (9.7.8). В частности, при сравнении эффективностей различных методов лечения следует считать более эффективным метод, которому соответствуют максимальное значение темпа восстановления и минимальное значение параметра неравномерности.

Таким образом, исследование математических моделей иммунной системы позволило построить теоретически обоснованные методы обработки клинико-лабораторных данных, характеризующих течение патологических процессов. Введение обобщенных показателей (индексов), включающих различные данные о степени функционального поражения органа, сделало возможным объективный анализ общих закономерностей патологических процессов.

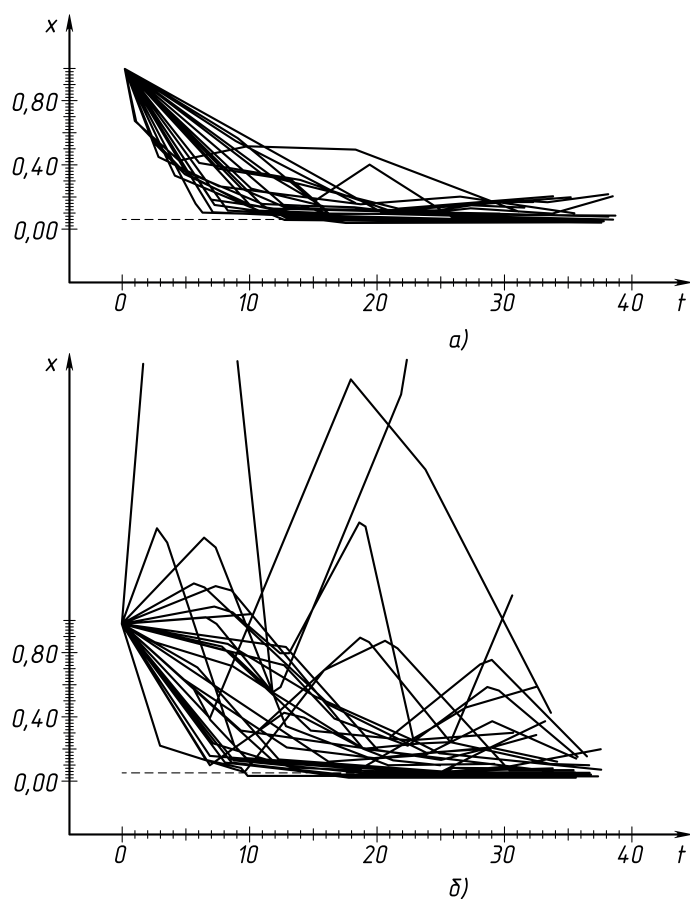


Рис. 102. Решения уравнения (10.6.5):
а) – устойчивые и б) – неустойчивые

Сопоставление математической модели заболевания и экспериментальных данных подтвердило наличие прямо пропорциональной зависимости между обобщенным индексом тяжести и пораженной долей массы органа в модели. Это в свою очередь позволило использовать модель при создании методов обработки и интерпретации клинико-лабораторных данных. В частности, учитывая два вида неопределенностей — в параметрах математической модели и в установлении момента разгара заболевания, — удалось объяснить

различия в характере корреляционных взаимосвязей между характеристиками иммунной системы и обобщенным индексом тяжести при сывороточном и инфекционном гепатите.

Анализ динамики лабораторных показателей позволил выявить параметры модели, характеризующие процесс функционального восстановления при заболевании, и разработать методы их определения по экспериментальным данным. Оценки этих параметров, вычисленные для конкретных групп больных, могут быть использованы при сравнении эффективности различных методов лечения.

Изложенные результаты говорят о целесообразности применения математических методов при исследовании процесса заболевания и обработке клинико-лабораторных данных.

9.8. Использование математических методов в оценке тяжести и динамике функционального восстановления печени при вирусном гепатите у детей

Функциональное состояние печени, показателями которого являются различные биохимические тесты, в основном отражает степень поражения ее при вирусном гепатите. Установлена зависимость между тяжестью заболевания и изменением различных биохимических показателей. Однако в подавляющем большинстве случаев параллелизма изменений отдельных биохимических тестов не наблюдается, так как различные функции печени при вирусном гепатите могут поражаться неодинаково. Как показали наши многолетние исследования, между количеством билирубина в крови, активностью ферментов и содержанием β -липопротеидов могут быть самые разнообразные сочетания. Например, в острый период заболевания при нарушении пигментного обмена, соответствующего легкой форме (содержание билирубина около 3 мг%), у больного отмечается гиперферментемия, характерная для среднетяжелой формы (активность фруктоза-1-фосфатаальдозазы — 23 ед.). Содержание β -липопротеидов у этого же больного также было на уровне среднетяжелой формы. Аналогичную картину возможного несоответствия в степени изменений биохимических показателей мы имеем и в период клинического выздоровления: при полной нормализации пигментного обмена может отмечаться небольшая гиперферментемия и повышенное содержание β -липопротеидов, что указывает на еще не полное восстановление белковосинтетической функции печени или другие возможные варианты сочетаний.

В клинической практике для оценки функционального состояния печени используются такие характеристики, как «нарушение в большей или мень-

шей степени», а также «небольшие изменения», после чего следуют данные биохимических анализов: количество общего билирубина и его фракций, активность ферментов, содержание β -липопротеидов, показатели тимоловой пробы и др. Какой-либо одной интегральной оценки функционального состояния печени нет, и для суждения о функциональном сдвиге клиницист сопоставляет различные биохимические показатели, степень изменения которых может сильно варьироваться.

Мы сделали попытку на основании данных биохимических исследований построить формулу для оценки функционального состояния печени при вирусном гепатите. С этой целью были использованы общепринятые биохимические тесты: количество билирубина и его фракций; показатели пигментной функции печени; содержание β -липопротеидов, характеризующие в какой-то степени белково-синтетическую функцию печени, а также активность в крови фруктоза-1-фосфатаальдозазы (ф-1-фа) как показатель активности цитолитических процессов.

В качестве обобщенного параметра биохимических тестов рассмотрим величину биохимического индекса оценки функционального состояния печени φ_B . В основу конструкции формулы положены закономерности изменений биохимических показателей при вирусном гепатите и различные теоретические предпосылки: механизм нарушений пигментной функции печени согласно гипотезе П. Теодорова, а также механизм гиперферментемии и билирубин-протеидной диссоциации по А. Ф. Блюгеру. Исходя из этого, мы констатируем две принципиально различные формы изменений степени биохимических показателей: легкую и тяжелую. Среднетяжелая форма занимает промежуточное положение, ей свойственны характеристики как легкой, так и тяжелой формы.

Рассмотрим сначала легкую форму заболевания. У детей тяжесть заболевания соответствует повышению в крови связанного и свободного билирубина, активности ферментов, содержания β -липопротеидов. Для вычисления биохимического индекса введем следующие обозначения.

Пусть b и B — свободная и связанная фракции билирубина; f — активность ф-1-фа; β — содержание β -липопротеидов. Соответствующие биохимические показатели в норме будут обозначены b_0 , B_0 , f_0 и β_0 . Тогда для характеристики φ_B при легкой форме вирусного гепатита, в соответствии с изложенным выше и предположением о пропорциональности, естественной будет формула

$$\varphi_B = c_1(b - b_0) + c_2(B - B_0) + c_3(f - f_0) + c_4(\beta - \beta_0). \quad (9.8.1)$$

Коэффициенты в (9.8.1) получены с помощью метода наименьших квадратов на выборке больных легкой формой вирусного гепатита:

$$\varphi_B = 0,2(b - b_0) + 0,6(B - B_0) + 0,04(f - f_0) + 0,01(\beta - \beta_0). \quad (9.8.2)$$

После преобразования имеем

$$\varphi_B = 2[0,1(b - b_0 + 3B - 3B_0) + 0,02(f - f_0) + 0,005(\beta - \beta_0)]. \quad (9.8.3)$$

Введя ради удобства обозначение $p = b + 3B$, будем иметь

$$\varphi_B = 2[0,1(p - p_0) + 0,02(f - f_0) + 0,005(\beta - \beta_0)]. \quad (9.8.4)$$

Величину $p = b + 3B$ будем называть приведенным билирубином.

Переходим теперь ко второму предельному случаю вирусного гепатита — тяжелой форме. В этом случае формула (9.8.2) даже качественно не может отражать тех особенностей в изменении биохимических показателей, которые свойственны этой форме. В самом деле, при тяжелой форме по-прежнему отмечается наиболее существенная зависимость от приведенного билирубина p . Что касается двух остальных членов этой формулы, f и β , то они в этом случае оказываются исчезающе малыми и должны быть введены по-иному. Отправными идеями для введения параметров f и β в формулу для рассматриваемого предельного случая являются наблюдения, указывающие на усиление тяжести в случаях падения содержания β -липопротеидов и активности ферментов на фоне высокого содержания билирубина: билирубин-протеидная диссоциация. С учетом этих положений структура формулы при тяжелой форме болезни будет

$$\varphi_B = c'(p - p_0) + \frac{c_5}{\beta} + \frac{c_6(b + B)}{f}. \quad (9.8.5)$$

Коэффициенты c' , c_5 и c_6 также находим на основании статистического анализа этих показателей при тяжелой форме вирусного гепатита. В результате будем иметь $c' = 0,1$, $c_5 = 20$, $c_6 = 1/5$, и формула (9.8.5) примет вид

$$\varphi_B = 0,1(p - p_0) + \frac{20}{\beta} + \frac{c_6(b + B)}{5f}. \quad (9.8.5')$$

Дальнейшая наша задача — связать обе предельные формулы (9.8.4) и (9.8.5) в одну, которая годилась бы для оценки биохимического индекса при различной тяжести вирусного гепатита. Можно записать

$$\begin{aligned} \varphi_B = & K_1(p)[0,1(p - p_0) + 0,02(f - f_0) + 0,005(\beta - \beta_0)] + \\ & + K_2(p)\left(\frac{20}{\beta} + \frac{(b + B)}{5f}\right). \end{aligned} \quad (9.8.6)$$

Подставив в формулу (9.8.6) значение коэффициентов и используя показатели свободного и связанного билирубина (через приведенный билирубин

$p = b + 3B$), активность ф-1-фа, содержание β -липопротеидов, получим биохимический индекс.

Коэффициенты $K_1(p) = 2,2 - 0,12p$ и $K_2(p) = 0,12p - 0,2$ найдены таким образом, что не только удовлетворяют предельным соотношениям, но и дают возможность оценить непрерывное функциональное состояние печени от легчайших форм вирусного гепатита до тяжелых случаев.

Поскольку биохимические показатели в основном характеризуют тяжесть поражения печени, нами выбран такой способ оценки, который приближает этот показатель к клиническим формам оценки тяжести вирусного гепатита. С этой целью мы условимся считать функциональное состояние печени в норме равным 0, а при различных клинических формах следующими числами: при легкой форме — 1, при среднетяжелой — 2, при тяжелой — 3.

Такая математическая формализация тяжести вирусного гепатита является удобной и естественной. С учетом указанной формализации мы выбрали биохимический индекс оценки функционального состояния печени так, чтобы его значения изменялись в тех же пределах, что и клиническая оценка тяжести вирусного гепатита. Однако в отличие от клинических характеристик, принимающих целые значения 1, 2 или 3, φ_B является непрерывной величиной и может принимать любые значения от 0 до 4 и выше.

Такая более точная дифференциация обобщенных биохимических данных, во-первых, соответствует аналитической природе биохимических тестов, а во-вторых, она необходима для более тонкой оценки изменений функционального состояния печени.

НАБЛЮДЕНИЕ

У ребенка в возрасте 1 год 8 мес., поступившего в клинику на третий день болезни с диагнозом вирусный гепатит, биохимические показатели были следующими: содержание свободного билирубина (b) — 1,4 мг%, связанного B — 5,5 мг%; активность фруктоза-1-фосфатаальдозазы f — 20 ед., содержание β -липопротеидов (β) — 72 ед. (определение билирубина проводилось по методу Едрассика, активность ф-1-фа — методом Товарницкого в модификации Брагинского, β -липопротеиды — по Бурштейну). Предельно допустимые нормы биохимических показателей у детей по указанным выше методам: b_0 — 0,75 мг%, B_0 — 0,25 мг%, f_0 — 1,2 ед., β_0 — 40 ед. Приведенный билирубин в данном случае ($p = b + 3B$) равен 17,9; p_0 — 1,5. Отметим, что при значении $p \geq 10$ $K_1 = K_2 = 1$. Выполнив соответствующие арифметические действия в скобках, получим $\varphi_B = 2,66$, т. е. с учетом нашей формализации нарушение функционального состояния печени у данного больного соответствовало среднетяжелой форме вирусного гепатита с переходом в тяжелую форму.

Если при вычитании в скобках получаются отрицательные числа, их следует считать равными нулю. Это связано с тем, что в норме биохимические показатели колеблются в некотором интервале, и данной формулой это не учитывается.

Наряду с биохимическими показателями были выделены наиболее характерные для вирусного гепатита клинические симптомы: вялость, снижение аппетита, рвота, иктеричность кожи и склер, изменение размеров печени, геморрагический синдром, беспокойство.

В формулу для оценки тяжести вирусного гепатита — индекса тяжести (φ_T) — вводятся клинический индекс (φ_K) и биохимический индекс (φ_B). Клинический индекс обобщает перечисленные выше симптомы: вялость (В), снижение аппетита (А), рвота (Р_В), иктеричность кожи и склер (И), изменение размеров печени (Р_П), геморрагический синдром (Г), беспокойство (Б). (Выраженность каждого симптома оценивается в баллах от 1 до 3.) Рассматривались данные 1093 историй болезни. Величина клинического индекса рассчитывается по формуле

$$\varphi_K = 0,25(V + A + P_{\Pi} + И + P_B + Г + Б). \quad (9.8.7)$$

Подставив вместо буквенных обозначений выраженность соответствующего симптома в баллах и выполнив необходимые арифметические действия, можно получить величину клинического индекса у конкретного больного.

Как известно, динамика функционального восстановления печени при вирусном гепатите у детей характеризуется определенной вариабельностью, а именно: у одной части больных темп нормализации биохимических показателей очень быстрый, у другой — замедленный, а третьей группе свойственна некая средняя скорость функционального восстановления печени. По данным очередного биохимического исследования крови и на основании своего клинического опыта врач оценивает функциональное восстановление печени лишь такими приблизительными характеристиками, как «быстрая динамика», «замедленная» и «удовлетворительная», так как в клинической практике нет какого-либо критерия, однозначно оценивающего темп функционального восстановления печени в динамике вирусного гепатита.

Поэтому мы сделали попытку использовать биохимический и клинический индексы для исследования динамики функционального восстановления печени и клинического выздоровления больного с целью выявления возможных закономерностей, применение которых могло бы быть полезным в клинической практике.

В связи с тем, что функциональное состояние печени можно оценить биохимическим индексом, обобщающим совокупность различных биохимических показателей, мы сочли целесообразным изучить его динамику с острого

периода вирусного гепатита до полного клинического выздоровления больного.

Патологический процесс при вирусном гепатите, как известно, имеет свою закономерность (цикличность): начало заболевания, его разгар, спад выраженности клинических симптомов в сочетании с нормализацией биохимических показателей в период реконвалесценции. Дети, заболевшие вирусным гепатитом, поступают в клинику, как правило, в разгар заболевания. Но у части больных период разгара наступает только через 2–3 и более дней после госпитализации, т. е. период наибольшего функционального сдвига приходится на различные сроки от начала заболевания. Чтобы исключить возможность ошибки при исследовании динамики функционального восстановления, мы условились период, соответствующий наибольшему функциональному сдвигу (разгар заболевания), считать исходным, после которого и начинается функциональное восстановление печени.

Динамика биохимического индекса ретроспективно была изучена нами у 747 больных с гладким течением вирусного гепатита. Легкая форма у 378 детей, средняя — у 348, тяжелая форма с выздоровлением — у 21.

Средние значения биохимических индексов (φ_B) для больных с различной тяжестью в зависимости от времени t , рассчитываемого от разгара заболевания (t_0) представлены в таблице 14 и на рисунке 103. Разгар заболевания определялся по наибольшему значению биохимического индекса в острый период.

Таблица 14. Изменение биохимического индекса φ_B в динамике вирусного гепатита с учетом тяжести заболевания (острое течение)

Форма тяжести	Разгар заболевания	Дни от разгара заболевания		
		10	20	30
Легкая	1,40	0,59	0,17	0,07
Среднетяжелая	2,30	0,98	0,40	0,10
Тяжелая	2,84	1,30	0,63	0,20

Как следует из рисунка 103, функциональное восстановление печени при гладком течении заболевания описывается кривыми, наивысшая точка которых соответствует наибольшему функциональному сдвигу. По мере функционального восстановления величина биохимического индекса снижается, и к моменту выписки у части больных он равен нулю, а у остальных его значения колеблются в пределах от нуля до 0,5 в зависимости от степени функционального восстановления печени.

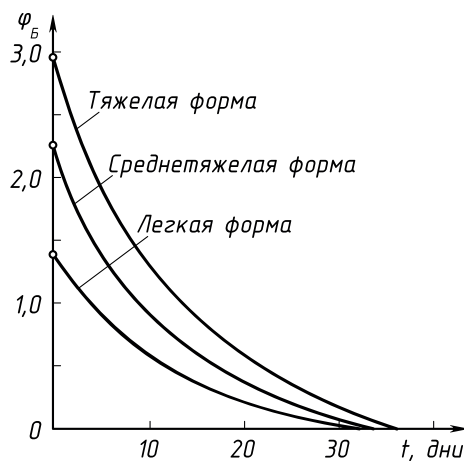


Рис. 103. Функциональное восстановление печени при гладком течении заболевания

В связи с тем, что динамика функционального восстановления печени может быть различной, необходимо было характер динамики изучить более детально. Для сравнения процессов функционального восстановления печени у больных с различными формами тяжести вирусного гепатита введем величину относительно биохимического индекса $V(\tau) = \varphi(t)/\varphi(t_0)$, где $\varphi(t_0)$ — наибольшее значение биохимического индекса φ_B в период разгара заболевания t_0 , а $\tau = t - t_0$ — время от разгара заболевания. Динамика функционального восстановления печени наносилась на график, на котором по оси ординат откладывалась величина относительного биохимического индекса V , а по оси абсцисс — время t (от периода разгара) в днях. Предлагаемый способ нормировки для исследования динамики функционального восстановления печени позволяет сравнить динамику восстановительных процессов у больных, имевших различную тяжесть функционального поражения печени в острый период заболевания. Сначала была исследована случайная выборка динамики у 200 больных, и на ней приближенно определены границы 90-процентных доверительных интервалов, которые выделили область функционального восстановления печени примерно для 90% больных вирусным гепатитом. Ее мы назвали областью нормального (монотонного без обострения) функционального восстановления, в которую укладывается динамика больных с различной формой тяжести. Кривые, попавшие внутрь этой области, были использованы для расчета универсальной (осредненной) кривой функционального восстановления печени. Для ее расчета осреднялись данные на конкретный день от разгара болезни. Среднее значение отмечалось на графике. Соединив все полученные точки в динамике заболевания, мы получили универсальную кривую (рис. 104). Выборка использованных данных

оказалась представительной, поскольку добавление к ней дополнительной информации не внесло существенных изменений в динамику универсальной кривой

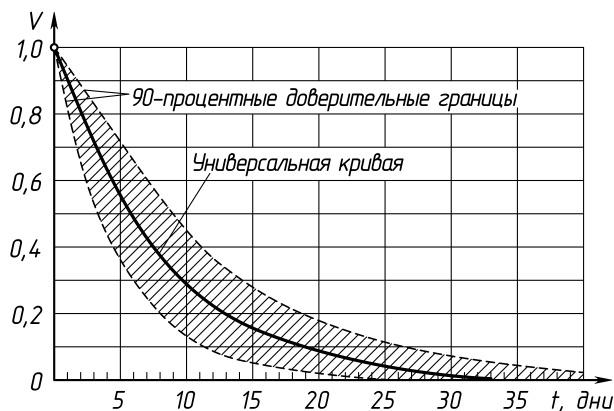


Рис. 104. Универсальная кривая нормального функционального восстановления печени

Правильность расчета универсальной кривой на всем имеющемся в нашем распоряжении массиве данных проверялась следующим образом. Весь массив больных сначала рассмотрен с учетом тяжести заболевания. Для каждой формы заболевания рассчитаны биохимический индекс и его нормированное значение у каждого больного. При этом из совокупности больных исключались случаи с обострением и примерно 10% больных с максимальным и минимальным темпами функционального восстановления. Осредняя величину относительного биохимического индекса в определенные дни (5-, 10-, 20-, 30-, 40-й), приходим к трем кривым, характеризующим динамику функционального восстановления при различных формах (см. рис. 103). На их основе была получена средняя динамика функционального восстановления для всех форм тяжести на полном массиве данных. Она оказалась весьма близкой к универсальной кривой.

Использование универсальной кривой в клинической практике представляется весьма перспективным, так как выявленную закономерность в функциональном восстановлении печени можно применить в качестве критерия оценки динамики восстановительных процессов (имеется в виду только функциональное восстановление), а также для решения вопросов эффективности применяемых методов лечения по их влиянию на темп функционального восстановления.

Располагая количественным методом оценки функционального состояния печени (биохимическим индексом), а также универсальной кривой, которая отражает закономерность функционального восстановления печени, была

предпринята попытка изучить вопрос о глубине функционального поражения печени и темпах его восстановления при остром, затяжном и хроническом гепатите с целью получения информации, пригодной для прогнозирования течения в наиболее ранние сроки заболевания. Исследование функционального поражения печени с помощью биохимического индекса проводилось при остром, затяжном течении и у больных хроническим гепатитом. Оказалось, что тяжесть функционального поражения печени в разгар заболевания не является фактором, предопределяющим течение заболевания, так как при затяжном течении и хроническом гепатите преобладает легкая форма вирусного гепатита, причем степень функционального поражения печени в разгар заболевания была меньше, чем при аналогичной тяжести в случаях острого течения. Так, в разгар заболевания величина биохимического индекса у больных с острым течением при легкой форме вирусного гепатита была 1,43, а при затяжном течении и в случаях хронического гепатита — соответственно 1,03 и 0,97.

Исследуя темп функционального восстановления печени при остром течении, нашли, что через 8–10 дней от разгара заболевания количественное распределение больных с учетом темпа функционального восстановления было следующим: универсальный (нормальный) темп наблюдался у 78% больных, замедленный — у 16% и быстрый — у 6%. У больных с затяжным течением и у больных с последующей хронизацией процесса замедленный темп функционального восстановления в эти сроки наблюдался в 50% случаев в каждой группе. Располагая данными о темпах функционального восстановления печени в каждой группе, мы смогли рассчитать прогноз вероятностного течения вирусного гепатита у детей с учетом темпа функционального восстановления. Так, при универсальном (нормальном) темпе функционального восстановления вероятность острого течения равнялась 0,93, затяжного — 0,05 и хронического — 0,04. При замедленном темпе функционального восстановления вероятность формирования хронического гепатита и затяжного течения резко возрастала и соответственно равнялась 0,13 и 0,15, т. е. при замедленном темпе функционального восстановления в среднем у одного из восьми детей в исходе заболевания может быть хронический гепатит.

Таким образом, использование математических методов позволяет однозначно оценивать тяжесть вирусного гепатита, по универсальной кривой следить за динамикой функционального восстановления печени и прогнозировать с учетом оценки иммунного статуса хронизацию процесса в ранние сроки от начала заболевания.

9.9. Применение математического метода анализа для оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза при острых пневмониях и хронических не специфических заболеваниях легких

Широкое применение сульфаниламидов и антибиотиков при лечении острых пневмоний не разрешило большую часть проблем лечения.

Снижение летальности от острых пневмоний в первые годы применения антибиотиков сменилось тенденцией к ее росту и составляет при различных пневмониях, особенно у пожилых больных и при гипертоксических формах гриппа, более 10%. Одновременно увеличилось число случаев затяжного и хронического течения с присоединением аллергизации.

Поэтому назрела необходимость в разработке методов диагностики, оценки тяжести, исследования динамики, оценки эффективности применяемой терапии, прогнозирования течения и исходов при острых пневмониях. Успешное решение указанных задач стало возможным только в результате совместных работ клиницистов, иммунологов, математиков.

В 1975 г. была сделана попытка применить математический метод для получения индексов поражения функциональной деятельности легких при вирусных пневмониях по лабораторным данным [86]. В [147] показано, что математические методы позволяют прогнозировать затяжное течение при острых пневмониях и объективно оценивать эффективность лечения.

В 1977 г. эти работы были продолжены в пульмонологическом отделении Центральной клинической больницы и 2-м терапевтическом отделении ее филиала — 4-го Главного управления МЗ РСФСР.

С самого начала работы стало ясно, что патологические показатели при острых пневмониях качественно можно подразделить, по крайней мере, на три группы:

I группа — общие симптомы, характеризующие инфекционный процесс;

II группа — клинические и рентгенологические показатели, связанные с местным поражением бронхо-легочной системы;

III группа — лабораторные показатели, отражающие остроту воспалительного процесса: фибриноген по методу Гутберга (норма — 200–400 мг%); С-реактивный белок — реакция преципитации (в норме отсутствует); серомукоид по содержанию гексоз (норма — 28 мг%); скорость оседания эритроцитов; количество лейкоцитов, нейтрофилов палочкоядерных, лимфоцитов.

Для оценки выраженности клинических симптомов использовалась следующая градация:

0 — симптом отсутствует,

1 — симптом выражен слабо,

2 — симптом выражен умеренно,

3 — симптом выражен резко.

Конкретная балльная оценка приведена ниже.

Балльная оценка клинических и рентгенологических данных при острых пневмониях.

I Группа

1. Озноб		2. Температура	
нет	– 0	нормальная	– 0
познабливание	– 1	37,1–38,0	– 1
сильный озноб	– 2	38,1–39,0	– 2
потрясающий озноб	– 3	39,1 и выше	– 3
3. Пульс		4. Потливость	
до 69	– 0	нет	– 0
70–80	– 1	умеренная	– 1
81–90	– 2	выраженная	– 2
90 и более	– 3	профузная	– 3
5. Слабость		6. Артериальное давление	
отсутствует	– 0	нормальное	– 0
выражена умеренно	– 1	снижено или повышено	– 1
выражена четко	– 2	умеренно	– 2
адинамия	– 3	снижено или повышено	– 2
		значительно	– 3
		не определяется, криз	– 3

II Группа

7. Катаральные явления		8. Характер мокроты	
нет	– 0	нет	– 0
умеренные	– 1	слизистая	– 1
выраженные	– 2	гнойная	– 2
геморрагические,		гнилостная, ржавая	
гнойные	– 3	или алая кровь	– 3

9. Кашель		10. Боль плевры или трахеи	
нет	– 0	нет	– 0
сухой	– 1	умеренная	– 1
влажный со слизисто- гнойной мокротой	– 2	выраженная	– 2
мокрота ржавая, кровохарканье	– 3	раздирающая, морфийная	– 3
11. Одышка		12. Голосовое дрожание	
нет ч/д до 16	– 0	не изменено	– 0
ч/д 17–20	– 1	ослаблено умеренно	– 1
ч/д 21–28	– 2	ослаблено сильно	– 2
ч/д 29 и более	– 3	не проводится	– 3
13. Перкуторный звук		14. Дыхание	
ясный	– 0	везикулярное	– 0
умеренно притуплен	– 1	жесткое	– 1
значительно притуплен	– 2	бронхиальное, шум трения плевры	– 2
тупой	– 3	не прослушивается, амфорическое	– 3
15. Хрипы			
нет	– 0		
сухие	– 1		
влажные	– 2		
крепитация	– 3		

III Группа

16. Рентгенологические данные	
отклонений нет	– 0
слабые отклонения	– 1
умеренные отклонения	– 2
резкие отклонения	– 3

Исследование микрофлоры мокроты производилось по методу Мульдера. Среди перечисленных выше показателей отсутствуют анализы мокроты на флору и чувствительность выделенной флоры к антибиотикам, мазки или смывы со слизистой зева и носа на наличие вирусоносительства, иммунологические тесты, функции внешнего дыхания, ЭКГ и др. Эти показатели мы будем учитывать отдельно, как контрольные тесты, которые

указывают, с одной стороны, на этиологию и позволяют корректировать дальнейшую (не ранее 5 суток) этиологическую терапию, с другой стороны, позволяют контролировать дренажную функцию бронхов и состояние миокарда, но, как правило, не характеризуют тяжесть течения пневмонии.

Первые две группы (общие и локальные симптомы) мы будем называть клиническими показателями (критериями). Критерии третьей группы — лабораторные показатели.

Чрезвычайно важно иметь оценку тяжести болезни только по клиническим и только по лабораторным критериям.

Формула лабораторного индекса тяжести для острой пневмонии была выведена в работе [86]. В дальнейшем она была откорректирована на большом клиническом материале пульмонологического отделения и филиала ЦКБ 4-го Главного управления МЗ РСФСР и приняла следующий вид:

$$\begin{aligned} \text{П}_\text{л} = \frac{F - 250}{450} + \frac{C - 20}{30} + \frac{P - 15}{300} + \frac{Л - 5000}{20000} + \frac{\text{Пу} - 70}{90} + \\ + \frac{\text{П} - 1}{40} + \frac{30 - L}{50} + \frac{\text{СРБ}}{20}, \end{aligned} \quad (9.9.1)$$

где F — фибриноген; C — серомукоид; P — СОЭ; Л — лейкоциты; Пу — пульс; П — палочкоядерные нейтрофилы; L — лимфоциты; СРБ — С-реактивный белок.

Наряду с лабораторными данными важное значение для оценки тяжести острой пневмонии имеют клинические показатели, характеризующие как общий инфекционный процесс, так и местные его проявления.

Была разработана формула клинического индекса тяжести для острой пневмонии:

$$\begin{aligned} \text{П}_\text{к} = 0,06(\text{Оз} + \text{T} + \text{Пу} + \text{По} + \text{С} + \text{Кт}) + \\ + 0,16(\text{За} + \text{К} + \text{Пл} + \text{О} + \text{Г} + \text{Пе} + \text{Д} + \text{Х}) + 0,24(\text{АД} + \text{Р}), \end{aligned} \quad (9.9.2)$$

где Оз — озноб; Т — температура; Пу — пульс; По — потливость; С — слабость; Кт — катары, За — запах мокроты; К — кашель; Пл — плевральная боль; О — одышка; Г — голосовое дрожание; Пе — перкуссия; Д — дыхание; Х — хрипы; АД — артериальное давление; Р — рентгенография грудной клетки.

Эти формулы сконструированы таким образом, что в них 0 соответствует состоянию здоровья, 1 — легкое течение болезни, 2 — средняя тяжесть течения, 3 — тяжелое течение, 4 — крайне тяжелое течение с непредвиденным исходом. Была разработана карта, в которой указываются: день установления болезни острой пневмонией, день поступления в стационар, особенности

анамнеза (наследственность, роды, контакт с пылью и токсическими веществами, курение табака, перенесенные заболевания, аллергии). На карте отмечаются динамика оценки клинических проявлений в баллах и численные значения лабораторных показателей, иммунологические данные, дозировка препарата и дата назначения и строятся графики Пк и Пл.

Динамика клинических симптомов и лечение отмечаются в карте ежедневно. Рентгенологические и лабораторные данные и иммунологические показатели вносятся в карту в дни исследований, причем необходимо, чтобы эти исследования производились в один и тот же день и соответствовали клиническим периодам течения болезни и лечения. Следует иметь в виду, что эта периодичность исследований находится в прямой зависимости от клиники и проводимой антибактериальной терапии. Так, при лечении группой пенициллиновых препаратов исследования целесообразно повторить через 10–12 дней; при назначении тетрациклиновых препаратов, цефалоспоринов, аминогликозидов — через 7–10 дней.

Для оценки коэффициентов в формулах (9.9.1), (9.9.2) проведен анализ 366 историй болезней острыми пневмониями. Лиц старше 40 лет было 84,1%, старше 60 лет — 23,6%, т. е. обследовалась старшая возрастная группа. Больные бактериальными пневмониями встречались в 69,2% случаев, вирусно-бактериальные пневмонии составили 29,3%, токсико-бактериальные пневмонии — 1,5%. По степени тяжести течения заболевания случаи острых пневмоний распределялись следующим образом: легкое течение — 70%, средняя тяжесть течения — 17% и тяжелое течение — 13%.

Клинический и лабораторный показатели получены совершенно независимо; если их значения окажутся близкими, то диагноз неосложненной острой пневмонии поставлен правильно и дана верная оценка тяжести. Необходимо стремиться к тому, чтобы обе эти оценки тяжести в пределах допустимых погрешностей давали числовые результаты, близкие друг другу. Если окажется, что клиническая и лабораторная оценки тяжести различны, то врачу необходимо проанализировать, по какой причине расходятся эти показатели.

Исключительное значение для оценки динамики болезни имеет характер кривых индексов тяжести. При гладком течении острой пневмонии эти кривые плавно спадают, стремясь к нулю, что означает полное выздоровление. При осложнении острой пневмонии деструкцией легочной ткани замечено резкое несовпадение Пк и Пл.

Приведем некоторые типичные наблюдения.

НАБЛЮДЕНИЕ № 1

Больной К., 48 лет. Поступил в отделение на 18-й день от начала заболевания.

Д и а г н о з. Острая стафилококковая пневмония 6, 9 и 10-го сегментов справа с деструкцией легочной ткани на фоне хронического бронхита и врожденного иммунодефицита иммуноглобулина А. Тяжелое течение.

Шофер по профессии. Табак курит с 13 лет. Постоянно кашляет с выделением небольших количеств слизистой мокроты.

В январе 1977 г. — пиодермия IV пальца левой кисти в течение месяца. В посеве из гнойника выделен стафилококк гемолизирующий и плазмокоагулирующий. Через месяц появился насморк, усилился кашель, общая слабость, потливость, ознобы с повышением температуры тела до $38,0^{\circ}$ в вечерние часы, снижение температуры к утру, потливость. Так продолжалось на протяжении 11 дней. Врач поликлиники, наблюдавший больного, перкуторно и аускультативно изменений не находил, но на 18-й день болезни отметил появление гнилостного запаха изо рта больного; рентгенологически в тот же день в 6-м сегменте легкого обнаружен распад легочной ткани.

Иммуноглобулины: М — 148 мг%; G — 3948 мг%; А — 0 мг%; Т-лимфоциты — 23%.

При поступлении: Пк = 1,5 мг%; Пл = 3,0 мг%.

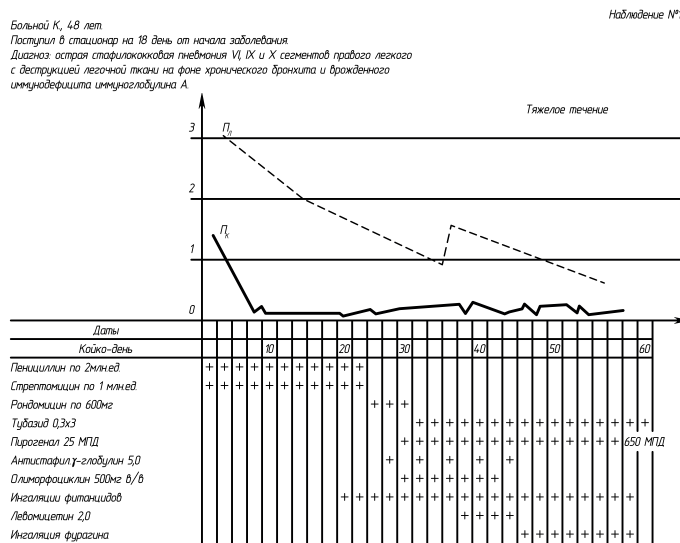


Рис. 105. Карта наблюдения пациента с информацией о диагнозе, лечении и динамике клинических и лабораторных индексов тяжести заболевания

В данном случае (рис. 105) мы видим существенное несовпадение P_k и P_l ; $P_k = 1,5$ соответствует переходному положению между легкой и средней тяжестью течения заболевания, а $P_l = 3,0$ соответствует тяжелой форме заболевания.

Подобные же несовпадения наблюдали у нескольких больных с обсеменяющимися пневмониями. Во всех случаях деструкция легочной ткани возникла на фоне различных хронических заболеваний легких. Можно предположить, что существенное завышение P_l над P_k явилось результатом локального некротического процесса в легочной ткани. Такие локальные поражения легочной ткани, естественно, проявляются прежде всего в симптомах интоксикации и в лабораторных показателях. Что касается физикальных проявлений, то они затушеваны длительным хроническим легочным процессом и ведущее значение в диагностике принадлежит современным рентгенологическим исследованиям.

Через 55 дней лечения P_k снизился до 0,2; P_l — до 0,73. Стафилококковая деструкция легочной ткани была излечена консервативно.

При осложнении острой пневмонии выпотом в плевру P_k имеет тенденцию или к постепенному возрастанию, или к скачку кривой P_k вверх, в то время как P_l отстает от P_k .

НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Больная Р., 22 года. Поступила в отделение на 5-й день заболевания.

Д и а г н о з. Острая вирусно-бактериальная пневмония, осложненная выпотом в междолевую и костальную плевру ателектазами. Тяжелое течение. Из носоглотки выделен аденовирус, из мокроты высеяны эпидермальный и золотистый стафилококки, чувствительные к тетрациклинам, стрептомицину, ристомицину, оксациллину, ампициллину, гентамицину, цеподину, фурагину, линкомицину, диоксидину.

Проводимая терапия пенициллином, затем гентамицином оказалась неэффективной, P_k возросло до 3,1 (клинически и рентгенологически диагностирован выпот в плевру), но индекс P_l постоянно отставал (рис. 106). В связи с тем, что высеянный стафилококк оказался чувствительным к тетрациклинам, был назначен олиморфоциклин, внутривенно стафилококковая плазма и стафилококковый γ -глобулин, после чего P_k снизился до 1,8.

Иммуноглобулины: M — 452 мг%; G — 1327 мг%; A — 212 мг%; T -лимфоциты — 35%, т. е. отмечается снижение T -лимфоцитов, что явилось показанием для назначения средств биологической стимуляции. Назначен продигозан. В результате проведенной терапии P_k снизился до 0,2; P_l — до 0,2, что указывает на излечение острой пневмонии.

Больная Р, 22 года.

Поступила в стационар на 5 сутки от начала заболевания.

Диагноз: острая вирусно-бактериальная пневмония в средней и нижней долях правого легкого (аденовирусная микоплазменная). Выпот в плевру справа. Ателектазы в VIII и IX сегментах справа.

Наблюдение №2

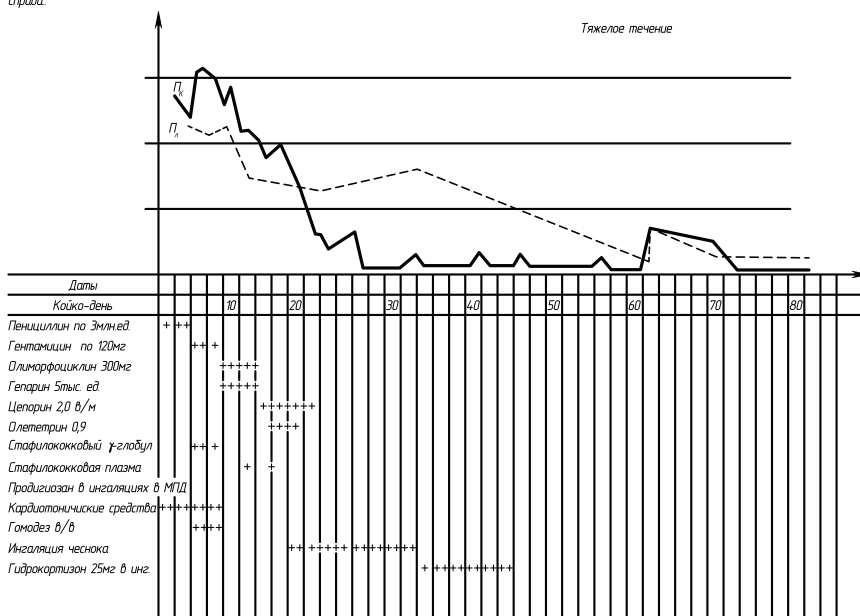


Рис. 106. Карта наблюдения пациента с информацией о диагнозе, лечении и динамике клинических и лабораторных индексов тяжести заболевания

Иммунологический статус перед выпиской — иммуноглобулины: M — 522 мг%; G — 1974 мг%; A — 98 мг%; T -лимфоциты — 73%; ФВД — рестрикция II степени.

У всех больных острой пневмонией при появлении выпота в плевру отмечалось отставание Пл от Пк, что указывало на уменьшение барьерной функции плевры, т. е. на иммунодепрессию, которая усугубляется назначением антибиотиков [92]. Применение полисахаридов при лечении больных в подобных случаях стимулирует фагоцитарную активность, T -лимфоцитарную систему и способствует рассасыванию рубцовых образований [49, 50].

К сожалению, при проведении лечения острых пневмоний антибиотиками и сульфаниламидами у больных могут возникать аллергические реакции, чему на графике будет соответствовать подъем кривой Пк, причем это происходит примерно за сутки до клинических проявлений аллергической реакции.

НАБЛЮДЕНИЕ № 3

Больная Ш., 16 лет. Поступила в пульмонологическое отделение на 2-й день заболевания.

Д и а г н о з. Острая стафилококковая пневмония справа в 4, 5, 6, 9 и 10-м сегментах средней тяжести течения, осложненная аллергической реакцией на сульфаниламиды.

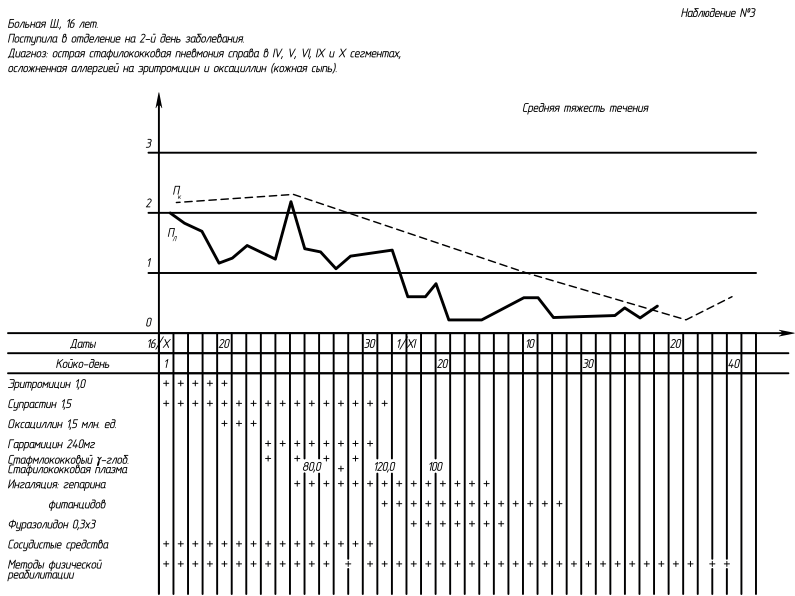


Рис. 107. Карта наблюдения пациента с информацией о диагнозе, лечении и динамике клинических и лабораторных индексов тяжести заболевания

Пк = 1,9 (в период разгара заболевания); Пл = 2,2 (рис. 107). (Оба показателя соответствуют средней тяжести течения острой пневмонии.) Назначен эритромицин в сочетании с сердечно-сосудистыми средствами. На 7-й день лечения Пк снизился до 0,8, но на рентгенограмме отмечалось сохранение инфильтрации в правом легком; Пл = 2,2.

Следовательно, разрешения острой пневмонии не наступило, поэтому был назначен оксациллин, к которому выделенный из мокроты больной стафилококк оказался чувствительным. На второй день лечения оксациллином было отмечено увеличение Пк до 1,8; на 3-й день появилась кожная сыпь.

Данным примером показан скачок кривой Пк за сутки до проявления кожной сыпи.

Разрешение острой пневмонии наступило на 31-й день; Пк снизился до 0,1, а Пл — до 0,4.

Для клинициста важно обратить внимание на все случаи несовпадения Пк и Пл и скрупулезно подвергать анализу каждый скачок Пк, чтобы своевременно уточнить дальнейшую тактику лечения.

НАБЛЮДЕНИЕ № 4

Больной У., 54 года. Поступил в пульмонологическое отделение на 10-е сутки от начала заболевания.

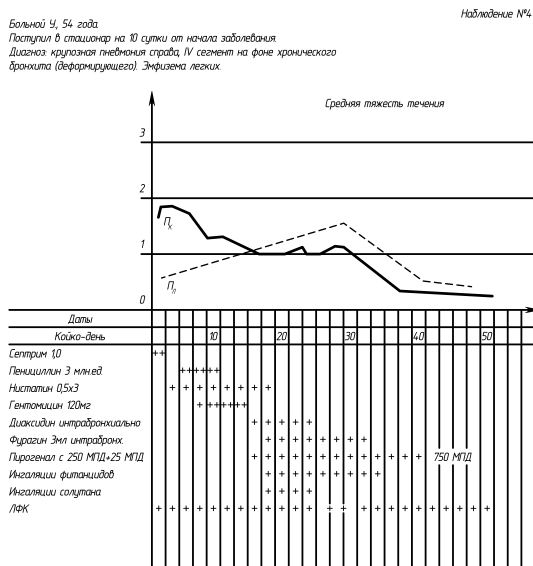


Рис. 108. Карта наблюдения пациента с информацией о диагнозе, лечении и динамике клинических и лабораторных индексов тяжести заболевания

Д и а г н о з. Крупозная пневмония справа в 4-м сегменте на фоне хронического бронхита (деформирующего), эмфиземы легких. Средняя тяжесть течения.

При поступлении Пк = 1,8; Пл = 0,62 (рис. 108). Несовпадение указывало на снижение реактивности организма. Иммуноглобулины: М — 101 мг%; G — 2579 мг%; А — 1385 мг%. Была назначена биостимулирующая терапия пирогеналом. В динамике, на фоне лечения пирогеналом, у больного наблюдались возрастание Пл до 1,0 и снижение Пк до 1,2, а затем параллельное снижение Пк и Пл до 0,1, т. е. наступило выздоровление больного.

НАБЛЮДЕНИЕ № 5

Больная З., 30 лет. Поступила в отделение на 5-й день заболевания.

Д и а г н о з. Острая бактериальная пневмония слева в 10-м сегменте. Легкое течение.

Сопутствующие заболевания: вазомоторный ринит, рубромикоз стоп.

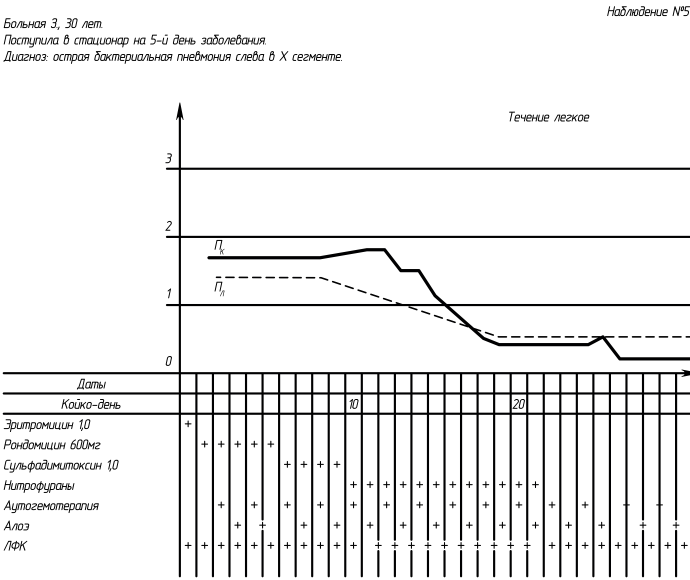


Рис. 109. Карта наблюдения пациента с информацией о диагнозе, лечении и динамике клинических и лабораторных индексов тяжести заболевания

При поступлении $P_k = 1,7$; $P_l = 1,5$, что указывало на легкое течение острой пневмонии со слабо выраженной остротой воспалительного процесса (рис. 109). Слабо выраженная острота воспалительного процесса была прямым показанием для назначения биостимулирующей терапии. Из стимуляторов иммунной системы при легком течении пневмонии были избраны аутогемотерапия и инъекции алоэ. Биостимулирующую терапию проводили одновременно с приемами рондомицина в течение 5 суток, но значение P_k возросло до 1,8. Следовательно, проводимое противовоспалительное лечение оказалось неэффективным. Больной назначили сульфаниламиды, а затем нитрофураны. В результате терапия оказалась адекватной, P_k снизился до 0,1, P_l — до 0,33, что указывало на разрешение острой пневмонии.

Эти результаты показывают, что математические методы анализа динамики течения острой пневмонии позволяют для каждого больного своевремен-

но определить тяжесть течения острых пневмоний и возможные осложнения в их течении (деструкция легочной ткани, выпот в плевру), ежедневно оценивать эффективность проводимого лечения, своевременно назначать биостимулирующую терапию, выявить аллергию на применяемые медикаменты за сутки до появления локальных проявлений, прогнозировать исходы острых пневмоний и констатировать выздоровление.

Рассмотрим некоторые результаты применения математического анализа для оценки тяжести течения болезни у больных, страдающих бронхиальной астмой, хроническими бронхитами и хроническими пневмониями. (Эти работы выполнены авторским коллективом: А. Я. Афанасьевым, В. А. Семеновым, Н. М. Францевой, К. И. Агафонниковой, К. Г. Астаховой.)

Как известно, имеются разные точки зрения на определение хронического бронхита, хронической пневмонии, бронхиальной астмы. Кроме того, не выработаны достоверные критерии оценки тяжести этих заболеваний, недостаточно разработаны вопросы прогнозирования адекватной терапии, определения объема реабилитации больных как на госпитальном, так и на поликлиническом этапе.

Для бронхитов в качестве рабочей гипотезы были приняты определение и классификация, предложенные ВОЗ [78]. Хроническая пневмония и бронхиальная астма приняты в определении и классификации отечественных авторов [123].

При создании формулы Пк для бронхиальной астмы и хронического бронхита, хронической пневмонии, в отличие от острых пневмоний, учитывались данные ФВД и бронхоскопии как объективные тесты, отражающие бронхиальную проходимость и выраженность воспалительного процесса бронхов. Исследования ФВД проводились на отечественном аппарате ПТМ-1 и экспирографе формы «Годарт» (Голландия). Соблюдались условия исследований и расчетов, утвержденных Всесоюзным симпозиумом по клинической физиологии (Ленинград, 1973 г.). Границы норм и градации отклонений вентиляционных показателей разработаны Г. А. Самарцевым. Бронхоскопию проводила К. И. Агафонникова. В результате получены следующие формулы.

Формула хронического бронхита:

$$\begin{aligned} \text{Пк} = & 0,08(\text{Оз} + \text{Т} + \text{Пу} + \text{По} + \text{С} + \text{Кт} + \text{К} + \text{Уд} + \text{Ч/пр} + \text{Мх} \\ & + \text{К/м} + \text{Од} + \text{Ц} + \text{ч/д} + \text{Пе} + \text{Д} + \text{Х} + \text{Нп} + \text{От} + \text{Бр} + \\ & + \text{Р} + \text{Ре} + \text{Об} + \text{ООЛ} + \text{АД} + \text{Печ} + \text{Ди}). \end{aligned} \quad (9.9.3)$$

Формула бронхиальной астмы:

$$\text{Пк} = 0,05(\text{Оз} + \text{Т} + \text{Пу} + \text{По} + \text{С} + \text{Кт} + \text{Од} + \text{Уд} + \text{Ч/пр} + \text{Мх} +$$

$$+ K/м + Пл + Ц + ч/д + Пе + Д + X + Нп + От + \\ + Бр + Р + Ре + Об + ООЛ + АД + Печ + Ди). \quad (9.9.4)$$

Формула хронической пневмонии:

$$Пк = 0,1(K/м + Од + Ц) + \\ + 0,25(Бр + Ре + Об + ООЛ + Печ) + 0,5 + АД. \quad (9.9.5)$$

(Формула (9.9.1) для хронических заболеваний бронхолегочной системы сохраняет тот же вид.)

Здесь использованы следующие условные обозначения:

Т	– температура	Д	– дыхание
С	– слабость	Р	– рентгенография
К	– кашель	АД	– артериальное давление
Ч/пр	– частота приступов	Нп	– надчерв. пульс
Ч/д	– частота дыхания	По	– поты
Пе	– перкуссия	Кт	– катаральные явления
Бр	– бронхоскопия	Мх	– характер мокроты
ООЛ	– остаточный объем легких	Од	– одышка (субъективное ощущение)
Печ	– печень	Ц	– цианоз
Ре	– рестрикция	От	– отеки
Оз	– ознобы	Об	– обструкция
Пу	– пульс	Ди	– диурез
Уд	– удушье	Х	– хрипы
К/м	– количество мокроты		

Общий анализ мокроты, посевы мокроты на флору и чувствительность выделенной флоры к антибиотикам и нитрофуранам, смывы или мазки со слизистых носоглотки, гиперэозинофилия крови и мокроты, иммунологические показатели, ЭКГ и другие характеристики учитывались отдельно, так как не было получено хорошей корреляции их с тяжестью течения. Они использовались в качестве контрольных тестов эффективности проводимой терапии.

При создании формул Пк и Пл для бронхиальной астмы и других хронических неспецифических заболеваний легких использован большой клинический материал терапевтических отделений Центральной клинической больницы: хронические бронхиты — 2000 больных; хронические пневмонии — 100 больных; бронхиальная астма — 100 больных.

Оценка клинических, функциональных, рентгенологических и бронхоскопических показателей в баллах при бронхиальной астме, хроническом бронхите и хронической пневмонии

Общие симптомы

1. Озноб		2. Температура тела	
нет	– 0	нет	– 0
слабый озноб	– 1	37,1–38,0	– 1
сильный озноб	– 2	38,1–39,0	– 2
сотрясающий озноб	– 3	39,1 и более	– 3
3. Пульс		4. Потливость	
до 80 в мин	– 0	нет	– 0
81–90	– 1	умеренная	– 1
91–100	– 2	выраженная	– 2
более 100	– 3	проффузная	– 3
5. Слабость		6. Одышка	
нет	– 0	ч/д до 16 в мин	– 0
умеренная	– 1	17–20	– 1
сильная	– 2	21–28	– 2
адинамия	– 3	29 и более	– 3
7. Местные симптомы		8. Кашель	
нет	– 0	нет	– 0
умеренные	– 1	влажный	– 1
выраженный отек	– 2	навязчивы, сухой	– 2
геморрагические,	– 3	приступообразный	
гнойные		переходящий в	– 3
		удушье	
9. Удушье		10. Частота приступов за сутки	
нет	– 0	нет	– 0
легко купируется	– 1	единичные (1–3)	– 1
самостоятельно или		более частые	– 2
тепловыми процедурами без бронхоли- тиков купируется		постоянное	
медикаментами	– 2	затрудненное	
астматическое		дыхание	– 3
состояние	– 3		

11.	Характер мокроты		12.	Количество мокроты	
	нет	– 0		нет	– 0
	слизистая	– 1		до 100 мл при удовл. состоянии	– 1
	гнойная	– 2		до 100 мл гнойная	– 2
	кровавая, гнилостная	– 3		более 100 мл	– 3
13.	Превральная боль, боль в трахее		14.	Выраженность одышки субъективно	
	нет	– 0		нет	– 0
	умеренная	– 1		при физ. нагрузке сильной	– 1
	выраженная	– 2		при физ. нагрузке умеренной	– 2
	раздирающая, морфийная	– 3		в покое	– 3
15.	Цианоз		16.	Голосовое дрожание	
	нет	– 0		нет	– 0
	acroцианоз умеренный	– 1		слабое	– 1
	acroцианоз выраженный	– 2		сильное	– 2
	диффузный	– 3		не определяется	– 3
17.	Перкуссия		18.	Дыхание	
	легочный звук	– 0		везикулярное	– 0
	локально коробочный	– 1		жесткое	– 1
	диффузно коробочный	– 2		ослабленное	– 2
	локально мозаичный	– 3		не проводится	– 3
19.	Хрипы		20.	Надчревная пульсация	
	нет	– 0		отсутствует	– 0
	сухие низкие	– 1		локальная	– 1
	высокие и низкие	– 2		разлитая	– 2
	сухие		22.	Бронхоскопическая картина	
	сухие высокие и влажные	– 3		без патологии	– 0
21.	Отеки			эндобронхит	– 1
	нет	– 0		катаральный	
	пастозность	– 1		эндобронхит	
	отеки	– 2		гнойный	– 2
	ансарка	– 3		деформация, стеноз, дискинезия, атрофия	– 3

23. Рентгенограмма легких		24. Рестрикция	
без изменений	– 0	нет	– 0
умеренная эмфизема	– 1	I–II степень	– 1
перибронхит, деформация	– 2	II–III степень	– 2
острое вздутие	– 3	III–IV степень	– 3
25. Обструкция		26. Остаточный объем легких	
нет	– 0	менее 35% от ЖЕЛ	– 0
I–II степень	– 1	до 45%	– 1
II–III степень	– 2	до 55%	– 2
III–IV степень	– 3	более 55%	– 3
27. Артериальное давление		28. Печень	
нормальное	– 0	не увеличена	– 0
снижено или повышено умеренно	– 1	увеличена на 3 см	– 1
снижено или повышено значительно	– 2	более чем на 3 см	– 2
коллапс, криз	– 3	увеличена значительно,	– 3
29. Суточный диурез			
не изменен	– 0	асцит	
отрицательный до 500 мл или положительный без применения диуретиков	– 1	положительный более 500 мл с диуретиками	– 2
		положительный более 1000 мл с диуретиками	– 3

Для гормональных больных балльную оценку всех перечисленных симптомов, видимо, следует проводить из расчета дозы применяемых гормонов и осложнений гормональной терапии. Минимально поддерживающая гормональная терапия для каждого больного и степень сохраняющихся симптомов решено оценивать единицей, а необходимость увеличения суточной дозы гормонов для сохранения той же степени симптомов целесообразно оценивать двойкой или тройкой, в зависимости от тяжести.

При бронхиальной астме отмечено несовпадение Пк и Пл. Пк соответствовал тяжести течения, но Пл отставал при любой тяжести течения. Эта разница увеличивалась по мере нарастания тяжести течения заболевания, а при астматическом статусе она могла составить 2 балла.

У больных хроническими бронхитами и хроническими пневмониями Пк и Пл имели вид прямых. Наблюдалось несовпадение индексов тяжести Пк и Пл (как правило, Пл был ниже Пк). Эта разница нарастала параллельно тяжести процесса. Проводимая антибактериальная терапия мало изменяла Пк и Пл в динамике. Скачка Пк и Пл смогли добиться, применив бактериальные полисахариды, т. е. переводя вялое течение хронического воспалительного процесса в острое, которое легче поддается лечению, в сочетании с санацией бронхиального дерева и методами физической реабилитации.

Таким образом, математические методы анализа при бронхиальной астме, хроническом бронхите и хронической пневмонии, так же как и при острой пневмонии, позволяют определить тяжесть заболевания, оценить объективно терапию, выработать показания для биологической стимуляции, определить прогноз и ремиссию. Особо следует подчеркнуть, что основным критерием в оценке тяжести хронических неспецифических заболеваний легких и бронхиальной астмы становится Пк, поскольку при длительном хроническом воспалительном процессе защитные средства организма приспособляются к постоянно текущему, вялому воспалительному процессу, а Пл не имеет выраженности, характерной для острых заболеваний.

Вторым ведущим показателем при хронических неспецифических заболеваниях легких, безусловно, является разность и соотношение между Пк и Пл. Чем тяжелее форма хронического заболевания, тем эта разница будет более значительной, а соотношение между Пк и Пл определяет выбор базисной терапии.

9.10. Математический метод оценки тяжести течения инфаркта миокарда [93]

Среди множества работ лишь в некоторых [146, 151, 152, 310, 311] применен математический метод для объективной количественной оценки инфаркта миокарда — этого грозного проявления ишемической (коронарной) болезни сердца. Известно, что клиническая оценка степени тяжести инфаркта миокарда в значительной степени субъективна, ибо основывается на предшествующем опыте и эрудиции врача. В то же время правильная объективная оценка тяжести течения инфаркта миокарда позволяет оптимизировать терапевтические мероприятия, обеспечивающие восстановление функций пораженного сердца [158].

В данном параграфе описывается математический подход к оценке тяжести течения инфаркта миокарда, основанный на результатах внедрения математического анализа в практику работы отделения неотложной кардиологии ЦКБ МЗ РСФСР с 1979 г.

Инфаркт миокарда, как известно, может возникать на фоне сопутствующих заболеваний, зачастую затрудняющих оценку его тяжести. Поэтому целесообразно иметь два независимых показателя оценки тяжести. Первый связан с учетом общего клинического состояния организма и характера инфаркта — эту характеристику будем называть клиническим индексом тяжести. Второй отражает некроз миокарда по данным инструментально-лабораторных исследований — эту характеристику назовем лабораторным индексом тяжести.

Тщательному анализу были подвергнуты истории болезни 100 больных инфарктом миокарда, из них: легкого течения — 53, средней тяжести — 27, тяжелого течения — 20; мужчин — 84, женщин — 16. Возрастная характеристика: больные 40–50 лет — 11; 51–60 лет — 57; 61–70 лет — 26; 71–80 лет — 3; старше 80 лет — 3. Обнаружены фоновые заболевания: гипертоническая болезнь — у 57 больных; сахарный диабет — у 24. Постинфарктный кардиосклероз диагностирован у 32 больных, хроническая аневризма сердца — у 5 больных. Формы инфаркта миокарда: первичный — 68 больных; повторный — 32; острый — 89; рецидивирующий — 11; крупноочаговый — 54; трансмуральный — 21; интратрансмуральный — 5; мелкоочаговый — 20. Осложнения инфаркта миокарда: клиническая смерть — 10 больных, с эффективной реанимацией — 2; фибрилляция желудочков — 6 (2 эффективные дефибрилляции); асистолия желудочков — 4; нарушение ритма сердца: полная поперечная блокада — 4, пароксизмальная мерцательная аритмия — 11, желудочковая и предсердная экстрасистолия, блокада ножек пучка Гиса — 44; кардиогенный шок — 6 больных; острая левожелудочковая недостаточность — 9; перикардит — 3; тромбоэмболические осложнения — 2; недостаточность кровообращения (НК): 1-й степени — 18 больных, 2-й степени — 18, 3-й степени — 7, всего с НК — 43 больных. Локализация инфаркта миокарда: передний — 43 больных; задний — 29; с распространением на боковую стенку — 28.

В результате статистической обработки всех клинических симптомов были выделены основные и наиболее информативные: характер инфаркта, сердечная недостаточность, аритмия, физическая активность, частота пульса, систолическое и диастолическое артериальное давление, наследственность, инфаркты в анамнезе, наличие сахарного диабета, сохраняющаяся стенокардия. Клинические проявления оценивались в баллах от 0 до 3. Во избежание субъективизма в такой градации были сделаны следующие уточнения.

Оценка клинических симптомов в баллах

1. Характер инфаркта

- | | |
|---|-----|
| — отсутствует | — 0 |
| — мелкоочаговый или крупноочаговый без осложнений | — 1 |

— осложненный мелкоочаговый или крупноочаговый, рецидивирующие инфаркты, неосложненный трансмуральный и повторный инфаркт миокарда	— 2
— осложненный трансмуральный инфаркт	— 3
2. Аритмия	
— нет или редкая экстрасистолическая при суточном мониторинге	— 0
— аритмия в анамнезе, групповая наджелудочковая экстрасистолия, редкая желудочковая экстрасистолия, постоянная брадисистолическая форма мерцания предсердий	— 1
— групповая желудочковая экстрасистолия, редкие пароксизмы мерцания предсердий, суправентрикулярная тахикардия	— 2
— групповые, полиморфные экстрасистолии типа <i>R</i> на <i>T</i> , частые пароксизмы мерцания предсердий, желудочковая тахикардия, фибрилляция желудочков, полная атриовентрикулярная блокада или АВ-блокада 2-й степени с приступами Морганьи – Эдемса – Стокса	— 3
3. Сердечная недостаточность	
— нет	— 0
— 1-я степень	— 1
— 2-я степень	— 2
— 3-я степень	— 3
4. Физическая активность	
— режим 4	— 0
— режим 3б	— 1
— режим 3а	— 2
— режим 1, 2	— 3
5. Частота пульса	
— 60–80 ударов в минуту	— 0
— 81–100 или 50–55	— 1
— 101–120 или 40–49	— 2
— свыше 120 или менее 40	— 3
6. Систolicеское артериальное давление	
— 110–150 мм рт. ст.	— 0
— 155–180 или 90–100	— 1
— 181–230 или 40–49	— 2
— свыше 230 или менее 40	— 3

7. Диастолическое артериальное давление

- 60–90 мм рт. ст. — 0
- 91–100 или 59–50 — 1
- 101–120 или 40–49 — 2
- свыше 120 или менее 40 — 3

8. Наследственность

- неотягощена — 0
- наличие гипертонии или скоропостижная смерть у отца или матери, инфаркт или скоропостижная смерть у отца или матери — 1

9. Инфаркт в анамнезе пациента

- отсутствует — 0
- острая очаговая дистрофия, мелкоочаговая дистрофия, мелкоочаговый инфаркт, кардиосклероз — 1
- в анамнезе крупноочаговый или два мелкоочаговых инфаркта миокарда — 2
- в анамнезе два и более крупноочаговых инфаркта миокарда или один инфаркт миокарда, но ослаженный фибрилляцией желудочков или клинической смертью (с успешной реанимацией) — 3

10. Сахарный диабет

- отсутствует — 0
- латентный или легкой степени давностью до 3 лет — 1
- средней тяжести давностью до 3 лет — 2
- тяжелая форма (более 5 лет) — 3

11. Сохраняющаяся (на фоне инфаркта)**стенокардия**

- отсутствует — 0
- редкие (1–2 раза в сутки) приступы стенокардии, быстро купирующиеся нитроглицерином — 1
- частые приступы (5 раз в сутки) — 2
- нестабильная стенокардия — 3

Для удобства работы каждый клинический симптом или показатель был обозначен следующими аббревиатурами: Характер инфаркта — Хин; сердечная недостаточность — СН; аритмии — Ар; физическая активность — ФА; частота сердечного пульса — ЧСС; систологическое АД — САД; диастолическое АД — ДАД; наследственность — Нас; инфаркты в анамнезе — Иан; сахарный диабет — СД; стенокардия — Ст.

Путем математической обработки клинических данных получена формула для вычисления суммарного клинического показателя $П_K$, однозначно

характеризующего выраженность клинических симптомов в различные периоды течения инфаркта миокарда:

$$P_K = 0,16(X_{ин} + CН + A_p + \Phi A + ЧСС + \\ + САД + ДАД + Нас + Иан + Ст).$$

Что касается лабораторного индекса тяжести, то он независимо от клинического определяется по степени выраженности электрокардиографических изменений, синдрома гиподинамии и активности кардиоспецифических ферментов.

Учитывались следующие инструментально-лабораторные показатели.

Зубец T по ЭКГ ($T_{ЭКГ}$): 0 — нормальный; 1 — на изолинии; 2 — отрицательный менее 5 мм; 3 — отрицательный более 5 мм.

Сегмент ST по ЭКГ ($ST_{ЭКГ}$): 0 — нормальный; 1 — имеется смещение выше или ниже изолинии в двух отведениях; 2 — то же в трех-четырех отведениях; 3 — то же в пяти и более отведениях.

Зубец Q по ЭКГ ($Q_{ЭКГ}$): 0 — нормальный; 1 — патологический в двух отведениях; 2 — то же в трех-четырех отведениях; 3 — то же в пяти и более отведениях.

Синдром гиподинамии (СГ), интегрально оцениваемый по данным эхокардиографии, поли-, кинетокардиографии и рентгенокимографии: 0 — нет; 1 — 1-я степень; 2 — 2-я степень; 3 — 3-я степень.

Активность ферментов сыворотки крови (АФ) оценивалась суммарно по аспирагиновой аминотрансферазе, лактатдегидрогеназе и ее сердечному изоэнзиму ЛДГ₁, креатинфосфокиназе и ее сердечной фракции МВ — КФК: 0 — нормальная; 1 — увеличена в 1,5 раза; 2 — увеличена в 2 раза; 3 — увеличена более чем в 3 раза.

Для оценки степени тяжести течения инфаркта миокарда по инструментально-лабораторным данным была получена следующая формула:

$$P_L = 0,2(T_{ЭКГ} + ST_{ЭКГ} + Q_{ЭКГ} + СГ + АФ).$$

Индекс тяжести инфаркта миокарда по инструментально-лабораторным данным определяется аналогичным образом. Как видим, в формулы для вычисления клинического и лабораторного индексов тяжести входят коэффициенты (0,16 для клинического и 0,2 для лабораторного), значения которых находились на основе статистической обработки данных, полученных путем экспертной оценки опытными клиницистами. Для этой цели применялся метод наименьших квадратов [88].

Карта заполняется в день поступления больного в стационар. Производится ежедневный подсчет баллов отдельно для клинических и лабораторных тестов. Для построения графического изображения тяжести течения инфаркта миокарда полученная сумма умножается на коэффициент поправки: для

клинических симптомов на 0,16; для лабораторных — на 0,2. Полученные цифры откладываются на оси ординат. Это и есть индексы тяжести на данный день. Путем соединения найденных на каждый день точек чертится кривая для клинического и лабораторного индексов тяжести. Имеется графа «Лечение», где отмечается назначенное больному лечение, которое корректируется в зависимости от течения заболевания.

Еще раз подчеркнем, что оба индекса рассчитываются по независимым показателям. Введение двух независимых индексов, основанных на клинических и лабораторных данных, позволяет оценить тяжесть состояния больного наиболее объективно. В самом деле, при совпадении индексов с точностью до 0,5 балла можно считать, что патологический процесс идет относительно спокойно, без существенных осложнений инфаркта миокарда. В случае большого отклонения индексов в ту или другую сторону необходимо более тщательное исследование больного для установления либо обострения сопутствующей патологии, либо осложнений, что требует внесения соответствующей коррекции в лечение.

С помощью этих двух индексов можно не только более объективно оценить тяжесть заболевания в острый период инфаркта миокарда, но и проследить за динамикой патологического процесса в течение всего периода излечения и реабилитации. Более того, соответствующие кривые, характеризующие индексы тяжести, тонко улавливают динамику течения заболевания на фоне проводимой терапии и позволяют своевременно применять средства, коррегирующие тяжесть состояния.

Условимся, что оценка тяжести инфаркта миокарда характеризуется максимальным значением одного из рассматриваемых индексов. Поскольку клинический индекс характеризует общее клиническое состояние больного, его динамика будет отражать не только состояние миокарда, но и наличие и появление сопутствующих заболеваний или синдромов (осложнений).

Изложим некоторые итоги наших наблюдений и результаты применения математической оценки тяжести течения инфаркта миокарда. Анализ показывает, что при легкой и средней степени тяжести устойчивое превышение лабораторного индекса над клиническим свидетельствует о благоприятном течении заболевания с выходом на устойчивую ремиссию. При легкой и средней тяжести инфаркта миокарда превышение клинического индекса над лабораторным, как правило, указывает на неустойчивость состояния больного, на риск развития обострений вплоть до повторного инфаркта. При этом часто имеют место осложняющие течение инфаркта факторы (например, наряду с постинфарктной стенокардией могут наблюдаться сахарный диабет, низкая толерантность к физической нагрузке, тахикардия, аритмия, сердечная недостаточность, склонность к артериальной гипертонии и др.).

За все время нахождения в стационаре, несмотря на комбинированную терапию гиперборической оксигенацией, антикоагулянтами, пролонгированными нитритами, бета-блокаторами, сердечными гликозидами, салуретиками, сахароснижающими, у больного ежедневно повторялись приступы стенокардии покоя, имели место признаки недостаточности кровообращения, кардиальная астма, периодические подъемы артериального давления, что и обусловило длительное пребывание в стационаре. Течение заболевания осложнял сахарный диабет с диабетической ретино- и полинейропатией.

Тяжесть заболевания в основном средняя, лишь при поступлении в стационар была ближе к тяжелой (рис. 110). Клинический индекс весь период лечения в стационаре превышал лабораторный: при поступлении $P_k = 2,88$, $Пл = 2,0$, при выписке $P_k = 2,0$, $Пл = 1,2$, разница — более 0,8. Течение ишемической болезни сердца в дальнейшем неустойчивое: сохраняется постинфарктная стенокардия, сердечная недостаточность 1-й степени, неоднократно поступал для лечения в стационар.

В случаях с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, если лабораторный индекс устойчиво превышает клинический, то исход инфаркта миокарда с большой долей вероятности благоприятный. Благоприятный исход инфаркта миокарда наблюдался у семи из восьми больных с таким характером кривых тяжести течения заболевания.

НАБЛЮДЕНИЕ № 2

Больной Ш. 58 лет поступил в отделение интенсивной терапии 20.02.81, выписан 18.04.81; в стационаре находился 54 дня. Диагноз: острый трансмуральный инфаркт миокарда в области заднебоковой стенки левого желудочка. В течение 10 лет артериальная гипертензия с подъемом артериального давления до 150/100 мм рт. ст. На высоте подъема артериального давления отмечались ангинозные боли. В 1961 г. перенес мелкоочаговый инфаркт миокарда. В последующие годы стенокардии не было, однако при тредмилотметрии в 1980 г. при пороговой скорости 6 км в час появилась стенокардия. 20.02.81 на фоне психоэмоциональной перегрузки возобновилась стенокардия покоя длительностью до 1,5 часов с развитием инфаркта миокарда.

В острый период при мониторинге фиксировались пароксизмальная и непароксизмальная желудочковая тахикардия, в дальнейшем при суточном холтер-мониторировании фиксировались редкие желудочковые экстрасистолы, в течение недели определялись признаки недостаточности кровообращения, компенсированные впоследствии сердечными гликозидами.

В данном примере (рис. 111) кривая лабораторно-инструментальных показателей весь период наблюдения была выше клинической, что обуславливалось выраженными ЭКГ изменениями, указывающими совместно с рентге-

нокардиологическими изменениями и радиоизотропной скintiграфией миокарда на наличие у больного диффузной аневризмы сердца. На основании эхокардиографии и поликардиографии у больного было выявлено нарушение сократительной функции миокарда 3-й степени. На данном примере прослежена тяжелая степень тяжести инфаркта миокарда с благоприятным исходом.

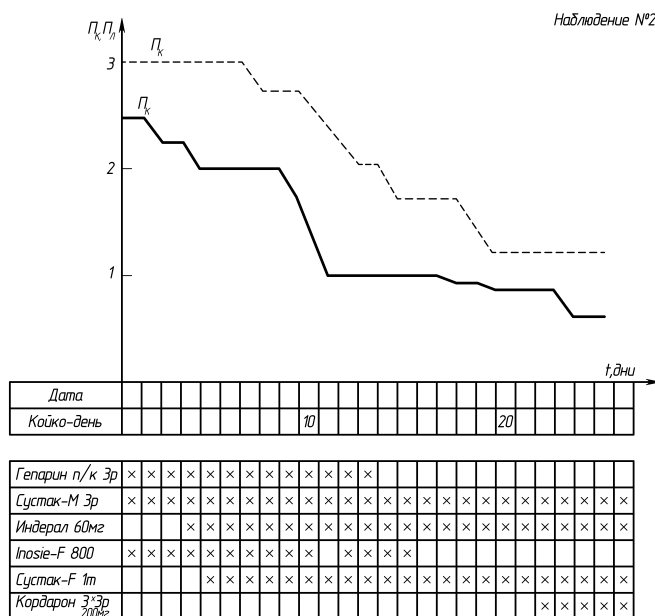


Рис. 111. Карта наблюдения пациента с информацией о диагнозе, лечении и динамике клинических и лабораторных индексов тяжести заболевания

У больного при поступлении Пк = 2,5, Пл = 3,0; при выписке Пк = 0,64, Пл = 1,4. Инфаркт миокарда закончился формированием диффузной аневризмы левого желудочка. Больной трудоспособен.

Если же при тяжелом и крайне тяжелом течении инфаркта миокарда клинический индекс устойчиво превышает лабораторный, то прогноз часто неблагоприятный. Умерли 6 из 12 больных с таким характером кривых тяжести течения заболевания. Рассмотрим следующие примеры.

НАБЛЮДЕНИЕ № 3

Больной 3. 70 лет поступил в отделение интенсивной терапии 10.08.81 через 4 часа от начала заболевания, умер 25.08.81.

15 лет страдал сахарным диабетом средней тяжести и гипертонической болезнью с максимальным подъемом артериального давления до 200/100 мм рт. ст., течение кризовое. В анамнезе — инсульт. Ишемическая болезнь сердца в течение 12 лет, характеризуется стенокардией средних нагрузок и покоя, перенесенным крупноочаговым инфарктом миокарда в области передней стенки. Периодически получал курсы коронароактивной терапии, постоянно — гипотензивной терапии.

Заболел остро 10.08.81: внезапно появилась тяжесть за грудиной длительностью до 40 минут, прием нитроглицерина эффективного действия не оказал. Через 4 часа от начала заболевания направлен в стационар с диагнозом острый повторный инфаркт миокарда. Состояние при поступлении тяжелое. Несмотря на массивную антиангинальную терапию возникали давящие и сжимающие боли за грудиной. Цианоз губ. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, 1-й тон слабый, артериальное давление — 120/80. Частота пульса — 76 ударов в минуту. Печень не увеличена.

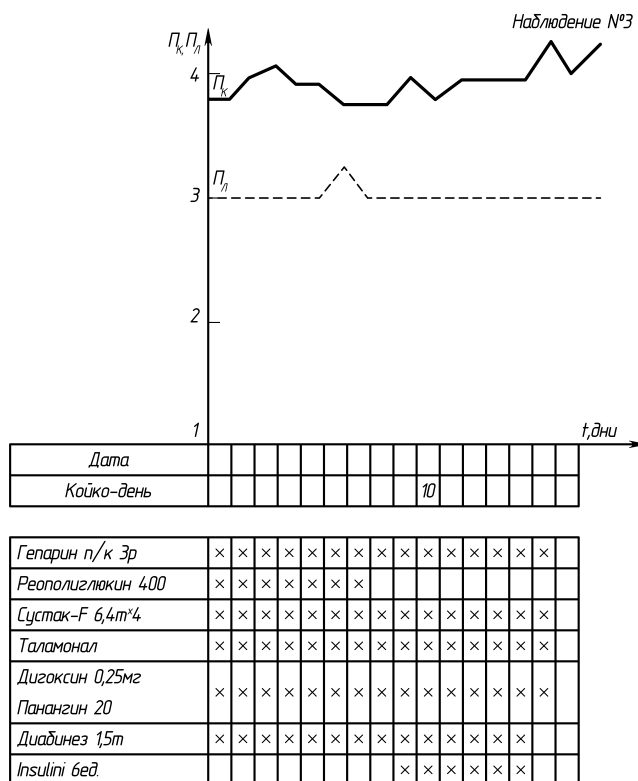


Рис. 112. Карта наблюдения пациента с информацией о диагнозе, лечении и динамике клинических и лабораторных индексов тяжести заболевания

За время пребывания больного в блоке интенсивной терапии имели место стенокардия покоя, рецидивирующие отеки легких, сложные нарушения ритма в виде желудочковой, суправентрикулярной экстрасистолии, пароксизмов мерцания и трепетания предсердий, пароксизмальной желудочковой тахикардии, синдрома Фридерика, полной АВ-блокады, не поддававшиеся коррекции прямыми антикоагулянтами, антиангинальными препаратами, пролонгированными нитритами, антиритмиками, сердечными гликозидами, салуретиками. Летальный исход наступил 25.08.81 при нарастающих явлениях сердечно-сосудистой недостаточности. Реанимационные мероприятия эффекта не дали. При патолого-анатомическом анализе дан следующий диагноз: ишемическая болезнь сердца, острый повторный переднераспространенный трансмуральный инфаркт миокарда левого желудочка на 10.08.81, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз, НК — III ст. Гипертоническая болезнь 2-й степени. Осложнения: острая аневризма передней стенки левого желудочка, внутрижелудочковая бифасцикулярная блокада, желудочковая и суправентрикулярная экстрасистолия, пароксизмы трепетания и мерцания предсердий, пароксизмальная желудочковая тахикардия, синдром Фридерика, полная поперечная блокада. Рецидивирующие отеки легких.

Как видно, инфаркт миокарда протекал крайне тяжело. Клинический индекс постоянно превышал лабораторный: при поступлении $P_k = 3,8$, $P_l = 3,0$; в день смерти $P_k = 4,48$, $P_l = 3$, максимальная разница между ними — 1,48 (рис. 112).

НАБЛЮДЕНИЕ № 4

Больной Н. 54 лет поступил в отделение интенсивной терапии 28.05.82, умер 28.06.82. Диагноз: острый передний инфаркт миокарда. Около 7 лет страдал ишемической болезнью сердца с редкими приступами стенокардии эмоций и средних напряжений. С 1978 г. — ожирение, легкая степень сахарного диабета. Наследственность отягощена по инфаркту со стороны матери.

Тяжесть состояния была обусловлена обширностью и глубиной поражения миокарда, не поддающимися коррекции сложными нарушениями ритма, сердечно-легочной недостаточностью 3-й степени, рецидивирующими отеками легких, формированием острой аневризмы передней стенки левого желудочка с пристеночным тромбозом. Отягощающим обстоятельством развития и течения заболевания явилась дистрофия миокарда смешанного генеза (ожирение, диабет). 28.06.82 наступила смерть при нарастании сердечно-легочной недостаточности и асистолии. Клинический и патолого-анатомический диагнозы совпали полностью.

Тяжелое течение инфаркта миокарда характеризуют кривые, полученные путем математического анализа (рис. 113). В финале кривая клинического

индекса тяжести перешла в крайне тяжелую фазу с непредвиденным исходом: в день смерти $П_k=4,32$, $П_l=2,6$; разница между ними — 1,72. Наступила клиническая смерть, реанимация была безуспешной.

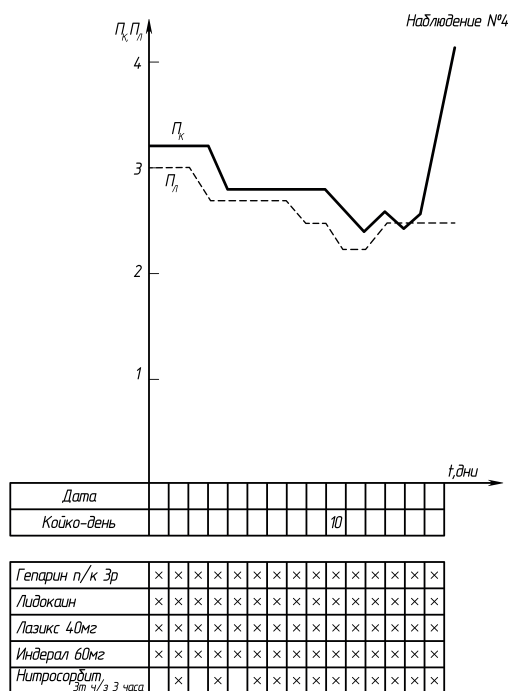


Рис. 113. Карта наблюдения пациента с информацией о диагнозе, лечении и динамике клинических и лабораторных индексов тяжести заболевания

Таким образом, математический метод с введением независимых индексов, основанных на клинических и лабораторных данных, позволяет наиболее объективно оценить тяжесть течения инфаркта миокарда, следить за динамикой патологического процесса на протяжении всего периода лечения и реабилитации, своевременно применять средства, коррегирующие тяжесть состояния больных. При легкой и средней тяжести устойчивое превышение лабораторного индекса над клиническим свидетельствует о благоприятном течении заболевания с выходом на устойчивую ремиссию, а превышение клинического индекса над лабораторным, как правило, указывает на неустойчивость состояния больного, на риск развития обострения вплоть до повторного инфаркта миокарда или на наличие осложняющих течение инфаркта факторов. В случае с тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, если лабораторный индекс устойчиво превышает клинический, исход

инфаркта миокарда с большой долей вероятности благоприятный (у 7 из 8 больных), а при устойчивом превышении клинического индекса над лабораторным прогноз часто неблагоприятный (у 6 из 12 больных). Последнюю ситуацию следует отметить особо. Учитывая 50-процентную вероятность летального исхода, в этих случаях уже в ранний период необходимы тщательное интенсивное наблюдение и лечение, а возможно, и экстренное хирургическое вмешательство.

Таким образом, на основании статистической обработки всех клинических и инструментально-лабораторных данных выделены основные и наиболее информативные показатели и получены формулы для определения клинического и лабораторного индексов тяжести инфаркта миокарда. Математический метод с введением этих независимых друг от друга индексов позволяет наиболее объективно оценить тяжесть течения инфаркта миокарда, следить за динамикой патологического процесса в течение всего периода излечения и реабилитации, своевременно применять средства, коррегирующие состояние больных, а по их соотношению судить о прогнозе заболевания.

Список литературы

- [1] *Адо А. Д.* Общая аллергология. – М.: Медицина, 1970. – 543 с.
- [2] *Асаченков А. Л.* Простейшая модель влияния температурной реакции на динамику иммунного ответа // Математическое моделирование в иммунологии и медицине. – Новосибирск.: Наука, 1982. – С. 40–43.
- [3] *Асаченков А. Л., Белых Л. Н.* Исследование математической модели вирусного заболевания // Математические методы в клинической практике. – Новосибирск.: Наука, 1978. – С. 19–26.
- [4] *Асаченков А. Л., Марчук Г. И.* Уточненная математическая модель инфекционного заболевания // Математическое моделирование в иммунологии и медицине. – Новосибирск.: Наука, 1982. – С. 44–59.
- [5] *Астафьев Д. Г.* Иммунологическая характеристика антител человека к пептидогликану золотистого стафилококка : дис. ... канд. мед. наук. – Горький, 1987. – 125 с.
- [6] Атлас вирусной цитопатологии / *под ред. В. М. Жданова* – М. : Медицина, 1985.
- [7] *Бард И.* Нелинейное оценивание параметров. – М. : Статистика, 1979.
- [8] *Бароян О. В.* Проблема смешанных инфекций // Международные и национальные аспекты современной эпидемиологии и микробиологии. – М. : Медицина, 1975. – С. 152–191.
- [9] *Белых Л. Н.* Математическое моделирование реакции иммунной системы при возникновении хронических инфекций : дис. ... канд. физ.-мат. наук. – Новосибирск, 1979. – 130 с.
- [10] *Белых Л. Н.* Математическая модель присоединенного заболевания // Математические модели заболеваний и методы обработки медицинской информации. – Новосибирск : Наука, 1979. – С. 32–38.

-
- [11] *Белых Л. Н.* Математическая модель биинфекции и лечение хронических форм обострением // Математическое моделирование в иммунологии и медицине. – Новосибирск : Наука, 1982. – С. 33–40. – 147 с.
- [12] *Белых Л. Н.* Анализ некоторых математических моделей им – мунологии. – М. : Изд-во ОВМ АН СССР, 1984.
- [13] *Белых Л. Н., Марчук Г. И.* Качественный анализ простейшей математической модели инфекционного заболевания // Математическое моделирование в иммунологии и медицине. – Новосибирск : Наука, 1982. – С. 5–27.
- [14] *Белых Л. Н., Каляев Д. В.* Исследование гипертоксических хронических форм болезни в рамках математической модели // Вычислительные процессы и системы. Вып. 3. – М. : Наука, 1985. – С. 180–187.
- [15] *Бербенцова Э. П.* Острые пневмонии, клиника, оценка тяжести, лечение, вопросы реабилитации : дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1983. – 417 с.
- [16] *Бернет Ф. М.* Вирус как организм. – М. : Изд-во иностр. литературы, 1946. – 196 с.
- [17] *Бернет Ф.* Клеточная иммунология. – М. : Мир, 1971. – 542 с.
- [18] *Блохин Н. Н.* Современные вопросы теории и клиники онкологии // Вестн. АМН СССР. – 1970. – № 6. – С. 22–32.
- [19] *Бербенцова А. П., Рабухина Н. А., Назаров Г. Ф. и др.* Клиника, лечение и реабилитация острых пневмоний // В кн.: Математические задачи обработки клинико-лабораторных данных. – Новосибирск : Изд-во ВЦ СО АН СССР, 1979. – С. 45–65.
- [20] *Бербенцова А. П., Францева Н. М., Агафонникова К. И., Архангельский Е. В.* Клиника и лечение бронхиальной астмы в старшей возрастной группе // В кн.: Математические задачи обработки клинико-лабораторных данных. – Новосибирск : Изд-во ВЦ СО АН СССР, 1979. – С. 65–72.

-
- [21] *Блюгер А. Ф.* Вирусный гепатит. – Рига : Звайгзне, 1978. – 397 с.
- [22] *Блюгер А. Ф., Новицкий И. Н.* Практическая гепатология. – Рига, 1984. – 405 с.
- [23] *Бочаров Г. А.* Исследование математической модели противовирусного иммунного ответа клеточного типа. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1983. – № 45.
- [24] *Бочаров Г. А.* Математическое моделирование противовирусного Т-клеточного иммунного ответа : дис. ... канд. физ.-мат. наук. – М., 1984. – 146 с.
- [25] *Бочаров Г. А., Данилов А. А., Василевский Ю. В., Марчук Г. И., Черешнев В. А., Людевиц Б.* Моделирование защитного поля интерферона в лимфоидных органах с учетом их структурно-функциональной организации // Доклады Академии наук. – 2011. – Т. 439, № 3. – С. 413–415.
- [26] *Бочаров Г. А., Марчук Г. И.* Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии // Журнал вычислительной математики и математической физики. – 2000. Т. 40, № 12. – С. 1905–1920.
- [27] *Бочаров Г. А., Романюха А. А.* Численное решение дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе методов Рунге – Кутты – Фельберга. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1985. – № 99.
- [28] *Бочаров Г. А., Романюха А. А.* Численное решение дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе линейных многошаговых методов. Аппроксимация, устойчивость и сходимость. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1986. – № 116.
- [29] *Бочаров Г. А., Романюха А. А.* Численное решение дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом на основе линейных многошаговых методов. Алгоритм и программа. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1986. – № 117.
- [30] *Брондз Б. Д.* Т-лимфоциты и их рецепторы в иммунологическом распознавании. – М. : Наука, 1987. – 471 с.

-
- [31] *Бруни К., Гандольфи А., Германи А.* Теоретическое исследование и численный метод оценивания распределения аффинитета антител по экспериментальным данным // Математические модели в иммунологии и медицине / под ред. Г. И. Марчука, Л. Н. Белых. – М. : Мир, 1986. – С. 56–70.
- [32] *Вейбель Э. Р.* Морфометрия легких человека / пер. с англ. – М. : Медицина, 1970. – 175 с.
- [33] *Вейсман И. Л., Худ Л. Е., Вуд У. Б.* Введение в иммунологию. – М. : Высш. шк., 1983. – 160 с.
- [34] *Вентцель А. Д., Фрейдлин О. О.* Флуктуации в динамических системах под действием малых случайных возмущений. – М. : Наука, 1979. – 424 с.
- [35] *Веселкин П. Н.* Лихорадка. – М. : Медгиз., 1963.
- [36] *Владимирская Е. Б.* Гранулоцитокинетика // В кн.: Кинетика форменных элементов крови. – М. : 1976. – С. 123–143 с.
- [37] *Владимиров Н. С.* Уравнения математической физики. – М. : Наука, 1988. – 512 с.
- [38] *Гаврилов В. И., Семенов Б. Ф., Жданов В. М.* Хронические вирусные инфекции и их моделирование. – М. : Медицина, 1974. – 233 с.
- [39] *Гантмахер Ф. Р.* Теория матриц. Изд. 2. – М. : Наука, 1966. – 576 с.
- [40] *Гилл Ф., Мюррей У., Райт М.* Практическая оптимизация. – М. : Мир, 1985.
- [41] *Гихман И. И., Скороход А. В.* Стохастические дифференциальные уравнения. – Киев : Наукова думка, 1968. – 354 с.
- [42] *Груntenко Е. В.* Иммуитет и возникновение злокачественных опухолей. – Новосибирск : Наука, 1977. – 272 с.
- [43] *Гублер Е. В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – М. : Медицина, 1978. – 294 с.

-
- [44] *Дибров Б. Ф., Лившич М. А., Волькенштейн М. В.* Математическая модель иммунной реакции // *Биофизика*. – 1976. – № 21. – С. 905–909.
- [45] *Дьери И., Перчев Н. В.* Устойчивость положений равновесия систем функционально-дифференциальных уравнений, обладающих свойством смешанной монотонности. Применение к моделям биологических процессов. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1986. – № 126. – 23 с.
- [46] *Дьери И., Перчев Н. В.* Об устойчивости положений равновесия функционально-дифференциальных уравнений запаздывающего типа, обладающих свойством смешанной монотонности. – *ДАН*, 1987. – Т. 297, № 1. – С. 23–25.
- [47] *Ермакова А.* Новый комплекс численных методов идентификации и анализа кинетических моделей // *Математическое моделирование каталитических реакторов*. – Новосибирск : Наука, 1989. – С. 120–150.
- [48] *Ермольева З. В.* Антибиотики, интерферон, бактериальные полисахариды. – 2-е изд. – М. : Медицина, 1968. – 384 с.
- [49] *Ермольева З. В., Вайсберг Г. Е.* Антибиотики и стимуляция иммунологической реактивности при внутренних болезнях // *Клиническая медицина*. – 1975. – № 1. – С. 3–9.
- [50] *Ермольева З. В., Вайсберг Г. Е.* Стимуляция неспецифической резистентности и бактериальные полисахариды. – М. : Медицина, 1976. – 175 с.
- [51] *Жданов В. М., Гайдамович С. Я.* Общая вирусология. – М. : Медицина, 1982. – Т. 1. – 492 с.
- [52] *Жданов В. М., Гайдамович С. Я.* Общая вирусология. – М. : Медицина, 1982. – Т. 2. – 514 с.
- [53] *Зверкина Т. С.* К вопросу о выборе метода интегрирования уравнений с отклоняющимся аргументом // *Труды семинара по теории дифференциальных уравнений с отклоняющимся аргументом*. VII. – 1969. – С. 75–81.

-
- [54] *Зубикова И. И.* Оценка тяжести и исследование динамики патологического процесса при вирусном гепатите у детей с использованием математических методов : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1981. – 42 с.
- [55] *Зубикова И. И., Марчук Г. И., Нисевич Н. И., Новокионов А. А.* Оценка тяжести вирусного гепатита математическим методом // В кн.: Математические методы в клинической практике. – Новосибирск : Наука, 1978. – С. 33–40.
- [56] *Зубикова И. И., Погужев И. Б., Боковой А. Г., Дмитриева О. Е.* Функциональное восстановление печени при различном течении вирусного гепатита у детей // В кн.: Математические методы в клинической практике. – Новосибирск : Наука, 1978. – С. 86–91.
- [57] *Зубикова И. И., Романюха А. А.* Исследование динамики биохимического индекса при вирусном гепатите у детей // В кн.: Математические методы в клинической практике. – Новосибирск : Наука, 1978. – С. 75–79.
- [58] *Зуев С. М.* Статистическое оценивание параметров динамики процесса функционального восстановления // Математическое моделирование в иммунологии и медицине. – Новосибирск : Наука, 1982. – С. 93–100.
- [59] *Зуев С. М.* Математические модели заболеваний и анализ экспериментальных данных. – М. : Изд-во ОВМ АН СССР, 1984.
- [60] *Зуев С. М.* Определение параметров модели иммунного от – вета по данным наблюдений // Математические модели в иммунологии и медицине / под ред. Г. И. Марчука, Л. Н. Белых. – М. : Мир, 1986. – С. 298–308.
- [61] *Зуев С. М.* Статистическое оценивание параметров математических моделей заболеваний. – М. : Наука, 1988. – 192 с.
- [62] *Зуев С. М., Перчев Н. В.* Стохастическая устойчивость процессов функционального восстановления // В кн.: Математические методы в клинической практике. – Новосибирск : Наука, 1978. – С. 55–61.

-
- [63] *Иванов К. П.* Биоэнергетика и температурный гомеостазис. – Л. : Наука, 1972.
- [64] *Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., Ермильченко Г. В.* Гемолитические анемии. – М. : Медицина, 1975. – 288 с.
- [65] Иммуноглобулины / *под ред. Г. Литмена, Р. Гуда.* – М. : Мир, 1981.
- [66] Иммунология: в 3-х т. / *под ред. У. Пола.* – М. : Мир, 1987–1989.
- [67] *Калман Р. Е.* Идентификация систем с шумами // УМН. – 1985. – Т. 40, вып. 4(244). – С. 27–41.
- [68] *Каляев Д.* Математическая модель некоторых процессов при экспериментальной гриппозной инфекции мышей // Стратегия возбудителя в организме хозяина / *под ред. А. А. Тоголяна, Р. Я. Поляк.* – Л., 1987. – С. 26–40.
- [69] *Каляев Д. В.* Математические модели и статистические методы анализа данных вирусного процесса : дис. ... канд. физ.-мат. наук. – М., 1988. – 154 с.
- [70] *Карпов А. В.* Построение математической модели противобактериального иммунного ответа с учетом действия лимфокинов при деструктивной пневмонии // Математические модели и методы анализа медико-биологических данных. – М. : Изд-во ОВМ АН СССР, 1990. – С. 98–113.
- [71] *Кассирский И. А., Алексеев Г. А.* Клиническая гематология. – Л. : Медицина, 1970. – 800 с.
- [72] *Кильбурн Э. Д.* Вирусы гриппа и грипп. – М. : Медицина, 1978. – 584 с.
- [73] *Кисляк Н. С., Ленская Р. В.* Клетки крови у детей в норме и патологии. – М. : Медицина, 1978. – 256 с.
- [74] *Козлов В. А., Колесникова С. М., Цырлова И. Г.* Уровни регуляции пролиферативными и дифференцировочными потенциями стволовых кроветворных клеток // В кн.: Механизмы регуляции

- в системе крови. Тезисы докладов Всес. конференции. – Красноярск, 1978. – Ч. 1. – С. 39–40.
- [75] Колесников И. С., Вихрев Б. С. Абсцессы легких. – Л. : Медицина, 1973. – 263 с.
- [76] Комаров Ф. И., Коровкин Б. Ф., Манишиков В. В. Биохимические клинические тесты. – Л. : Медицина, 1981.
- [77] Крамер Г. Математические методы статистики. – М. : Мир, 1975. – 850 с.
- [78] Круты Р., Литомеречкий Ш. Реабилитация при острых заболеваниях трахеобронхиального дерева и легких // В кн.: Реабилитация при туберкулезе легких и респираторных заболеваниях. – М. : Медицина, 1975. – С. 205–294.
- [79] Ластед Л. Введение в проблему принятия решений в медицине. – М. : Мир, 1971. – 282 с.
- [80] Левонтин Р. Генетические основы эволюции. – М. : Мир, 1978. – 352 с.
- [81] Лозицкий В. П. Механизмы противовирусной активности ингибиторов протеолиза, перспективы клинического применения // Стратегия возбудителя в организме хозяина / под ред. А. А. Тотоляна, Р. Я. Поляк. – Л., 1987.
- [82] Лопухин Ю. М., Петров Р. В. Новая классификация первичной иммунологической недостаточности. – Вестник АМН СССР, 1974. – Ю 3. – С. 35–42.
- [83] Лоусон Ч., Хенсон Р. Численное решение задач метода наименьших квадратов : пер. с англ. – М. : Наука, 1986. – 232 с.
- [84] Лурия С., Дарнелл Дж., Балтимор Д., Кэмпбэлл Э. Общая вирусология / пер. с англ. Л. Б. Меклера. – М. : Мир, 1981. – 680 с.
- [85] Марчук Г. И. Простейшая математическая модель вирусного заболевания. – Новосибирск : Препринт ВЦ СО АН СССР, 1975. – 22 с.

-
- [86] *Марчук Г. И.* Индекс поражения функциональной деятельности легких при вирусной пневмонии. – Новосибирск : Препринт ВЦ СО АН СССР, 1975. – 20 с. ; Наука, 1978. – 16 с.
- [87] *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. – 2-е изд. – М. : Наука, 1985. – 240 с.
- [88] *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. – М. : Наука, 1980.
- [89] *Марчук Г. И.* Методы вычислительной математики. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : Наука, 1989. – 608 с.
- [90] *Марчук Г. И., Бербенцова Э. П.* Острые пневмонии: иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. – М. : Наука, 1989. – 306 с.
- [91] *Марчук Г. И., Бербенцова Э. П., Семенов В. А., Крацкина Н. С., Францева Н. М., Тамбовцева Л. Г., Лазарева Н. М., Корнеев В. К., Астахова К. Г., Агафонникова К. И., Асакина Г. Д., Немова Л. А.* Применение количественного метода и иммунологических показателей крови при лечении больных хроническим бронхитом биологическими стимуляторами. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1989. – № 224.
- [92] *Марчук Г. И., Живодеров В. М., Бербенцова А. П.* Применение математического метода анализа для оценки тяжести течения, эффективности лечения и прогноза при острых пневмониях // В кн.: Математические задачи обработки медицинской информации. – Новосибирск : Изд-во ВЦ СО АН СССР, 1979. – С. 6–35.
- [93] *Марчук Г. И., Захаров В. Н., Суханова Н. М., Тимошкин Н. В.* Математический метод оценки тяжести инфаркта миокарда. – М. : Изд-во Препринт ОВМ АН СССР, 1984. – № 77. – 17 с.
- [94] *Марчук Г. И., Нисевич Н. И., Зубикова И. И.* Биохимический индекс и оценка функционального состояния печени при вирусном гепатите у детей с применением математических методов // В кн.: Математические методы в клинической практике. – Новосибирск : Наука, 1978. – С. 27–33.

-
- [95] *Марчук Г. И., Нисевич Н. И., Зубикова И. И.* Применение математического метода для оценки тяжести пневмонии у детей. – Новосибирск : Препринт ВЦ СО АН СССР, 1975. – 20 с.
- [96] *Марчук Г. И., Петров Р. В.* Математическая модель противовирусного иммунного ответа. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1981. – № 10.
- [97] *Марчук Г. И., Петров Р. В.* Вирусное поражение органа и иммунофизиологические реакции защиты (математическая модель). – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1983. – № 51.
- [98] *Марчук Г. И., Петров Р. В.* Вирусное поражение органа и иммунофизиологические реакции защиты (математическая модель) // Проблемы и перспективы современной иммунологии / *под ред. Р. В. Петрова.* – Новосибирск : Наука, 1988. – С. 100–108.
- [99] *Марчук Г. И., Поляк Р. Я., Зуев С. М., Каляев Д. В.* Математическое моделирование взаимодействий в системе вирус – хозяин (экспериментальная гриппозная инфекция) // Журнал Всес. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. – 1988. – С. 537–544.
- [100] *Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А.* Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В // Математические вопросы кибернетики / *под ред. С. В. Яблонского.* – М. : Наука, 1989. – Вып. 2. – С. 5–70.
- [101] *Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А.* Математическая модель противовирусного иммунного ответа при гриппе. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1990.
- [102] *Марчук Г. И., Поляк Р. Я., Зуев С. М., Каляев Д. В.* Математическое моделирование взаимодействий в системе вирус – хозяин (экспериментальная гриппозная инфекция) // Журнал Всес. хим. о-ва им. Д. И. Менделеева. – 1988. – С. 537–544.
- [103] Методические указания по применению математических методов при оценке тяжести вирусного гепатита у детей. – 2-й МОЛГМИ им. Н. И. Пирогова, 1978.
- [104] *Митропольский А. К.* Техника статистических вычислений. – М. : Наука, 1971. – 576 с.

-
- [105] *Молер Р., Бруни К., Гандольфи А.* Системный подход в иммунологии // Тр. ТИИЭИР. – 1980. – Т. 68, № 8. – С. 25–56.
- [106] *Моисеев Н. Р.* Численные методы в теории оптимальных систем. – М. : Наука, 1971. – 424 с.
- [107] *Молер Р., Бруни К., Гандольфи А.* Системный подход в иммунологии // Тр. ТИИЭИР. – 1980. – Т. 68, № 8. – С. 25–56.
- [108] *Мосягина Е. Н.* Анемии детского возраста. – М., 1969. – 300 с.
- [109] *Мосягина Е. Н., Федоров Н. А., Гудим В. И.* Эритропоэз // В кн.: Нормальное кроветворение и его регуляция. – М., 1976. – С. 341–457.
- [110] *Нисевич Н. И., Зубикова И. И., Погожев И. Б.* и др. Некоторые предпосылки для обоснования тяжести вирусного гепатита в возрастном аспекте. – Новосибирск : Наука, 1978. – С. 92–101.
- [111] *Нисевич Н. И., Марчук Г. И., Зубикова И. И., Погожев И. Б.* Математическое моделирование вирусного гепатита. – М. : Наука, 1981. – 350 с.
- [112] *Новиков Д. К.* Справочник по клинической иммунологии и аллергии. – Мн., 1987. – 223 с.
- [113] *Носсел Г.* Антитела и иммунитет. – М. : Медицина, 1973. – 176 с.
- [114] *Основы общей биологии / под ред. Либберта.* – М. : Мир, 1982. – С. 437.
- [115] *Петров Р. В.* Иммунология и иммуногенетика. – М. : Медицина, 1976. – 336 с.
- [116] *Петров Р. В.* Иммунология. – М. : Медицина, 1983. – 368 с.
- [117] *Петровский Б. В., Соловьев Г. М., Говалло В. И.* Пересадка почки. – М. : Медицина, 1969. – 240 с.
- [118] *Пигаревский В. Е.* Токсический геморрагический отек легких при гриппе // Клин. медицина. – 1959. – Т. 37, № 12. – С. 58–63.
- [119] *Погожев И. Б., Зубикова И. И., Романюха А. А.* Математические модели функционального восстановления печени и их прило-

- жения // Математические методы в клинической практике. – Новосибирск : Наука, 1978. – С. 40–55.
- [120] *Погожев И. Б., Романюха А. А., Зубикова И. И.* Методы оценки статистической значимости изменений темпа функционального восстановления печени // Математические методы в клинической практике. – Новосибирск : Наука, 1978. – С. 62–68.
- [121] *Поляк Б. Т.* Введение в оптимизацию. – М. : Наука, 1983. – 384 с.
- [122] *Поляк Р. Я.* и др. Системный анализ вирусного поражения организма и противовирусного действия химиопрепаратов на модели гриппа // Стратегия возбудителя в организме хозяина / под ред. А. А. Тоголяна, Р. Я. Поляк. – Л., 1987. – С. 10–25.
- [123] *Путов Н. В.* и др. Руководство по пульмонологии. – Л. : Медицина, 1978.
- [124] *Реклейтис Г., Рейвиндран А., Рэгсдел К.* Оптимизация в технике. – М. : Мир, 1986. – Кн. 1, 2.
- [125] *Романюха А. А.* Математическая модель вирусного гепатита В. Анализ данных. Построение блочной модели. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1986. – № 115.
- [126] *Романюха А. А.* Математическое моделирование функционального восстановления печени при вирусном гепатите : автореф. дис. ... канд. – Новосибирск, 1979. – 16 с.
- [127] *Романюха А. А.* Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В : автореф. дис. ... д-ра физ-мат. наук. – М., 1990. – 32 с.
- [128] *Романюха А. А., Бочаров Г. А.* Анализ данных и математическое моделирование иммунного ответа при вирусном гепатите В // Математические модели в иммунологии и медицине. – М. : Мир, 1986. – С. 155–167.
- [129] *Романюха А. А., Бочаров Г. А.* Построение начального приближения для решения задачи идентификации коэффициентов математической модели противовирусного иммунного ответа. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1987. – № 160.

-
- [130] *Романюха А. А., Бочаров Г. А.* Идентификация коэффициентов математической модели противовирусного иммунного ответа. Острое течение вирусного гепатита В. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1987. – № 161.
- [131] *Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С.* Математическое моделирование в биофизике. – М. : Наука, 1975. – 343 с.
- [132] *Романовский Ю. М., Степанов Н. В., Чернавский Д. С.* Математическая биофизика. – М. : Наука, 1984.
- [133] *Рудаков Е. С.* Метод расчета констант скоростей реакций // Кинетика и катализ. – 1970. – Т. 11. – С. 228–236.
- [134] *Саридис Дж.* Самоорганизующиеся стохастические системы управления. – М. : Наука, 1980.
- [135] *Сейдж Э. П., Мелса Д. Л.* Идентификация систем управления. – М. : Наука, 1974.
- [136] *Сейдж Э. П., Уайт Ч. С.* Оптимальное управление системами. – М. : Радио и связь, 1982.
- [137] *Сидоров И. А.* Математическое моделирование процесса пролиферации Т-лимфоцитов : дис. ... канд. физ.-мат. наук. – М., 1989. – 159 с.
- [138] *Сидоров И. А., Романюха А. А.* Математическая модель процесса пролиферации Т-лимфоцитов. Анализ данных. – М. : Препринт ОВМ АН СССР, 1988. – № 196. – 56 с.
- [139] *Скалько Ю. И.* Исследование и применение простейшей математической модели инфекционного заболевания : дис. ... канд. физ.-мат. наук. – М., 1984. – 148 с.
- [140] *Смирнова О. А.* Математическая модель иммунологической реакции // Вестн. Моск. ун-та. Сер. Физика, астрономия. – 1975. – № 4. – С. 485–486.
- [141] *Смородинев А. А.* Грипп и его профилактика. – Л. : Медицина, 1984. – 383 с.

-
- [142] Современные численные методы решения обыкновенных дифференциальных уравнений / *под ред. Дж. Холл, Дж. Уатт.* – М. : Мир, 1979.
- [143] Современные методы идентификации систем / *под ред. П. Эйкхоффа.* – М. : Мир, 1983.
- [144] Соколова Т. С., Мнесерова Е. К., Кронштадская-Караева Б. К. и др. Клинические проявления и иммунологические реакции у детей первых лет бронхиальной астмы // *Вопр. охраны материнства*, 1967. – № 4. – С. 10–21.
- [145] Тихонов А. И., Васильев А. Б., Свешников А. Г. Дифференциальные уравнения. – М. : Наука, 1986.
- [146] Трушинский З. К. Советская медицина. – 1969. – № 5. – С. 43.
- [147] Трущинский З. К., Воробьев Л. П., Соловьева В. М., Климович С. К. О применении математического метода прогнозирования исходов острой пневмонии // *Советская медицина*. – 1978. – № 4. – С. 33–41.
- [148] Форсайт Дж., Малькольм М., Моулер К. Машинные методы математических вычислений. – М. : Мир, 1980. – 290 с.
- [149] Хаитов Р. М. Итоги и перспективы исследований по созданию искусственных вакцин // *Иммунология*. – 1982. – № 6. – С. 35–40.
- [150] Хакен Г. Синергетика. – М. : Мир, 1980.
- [151] Халффер Э. III. и др. Советская медицина. – 1965. – № 4. С. 151.
- [152] Халффер Э. III. и др. Клиническая медицина. – 1967. – № 7. – С. 9.
- [153] Хэйл Дж. Теория функционально-дифференциальных уравнений. – М. : Мир, 1984.
- [154] Цинзерлинг В. Д. О некоторых спорных вопросах учения о пневмониях // *Труды ЛСГМИ*. Т. 41. Пневмонии, этиология, патогенез, патологическая анатомия. – Л., 1958. – С. 9–29.
- [155] Цинзерлинг А. В. Этиология и патологическая анатомия острых респираторных инфекций. – М. : Медицина, 1977. – 160 с.

-
- [156] *Цыпкин Я. З.* Основы информационной теории идентификации. – М. : Наука, 1984.
- [157] *Чазов Е. И., Смирнов В. Н.* и др. Классификация патологических изоэнзимных спектров лактатдегидрогеназы сыворотки с помощью ЭВМ // Кардиология. – 1969. – № 12.
- [158] *Чазов Е. И.* В кн.: Инфаркт миокарда. – М., 1971. – С. 221.
- [159] *Черноусько Ф. Л., Баничук Н. В.* Вариационные задачи механики и управления. – М. : Наука, 1973. – 238 с.
- [160] *Чернух А. М.* Воспаление. Очерки патологии и экспериментальной терапии. – М. : Медицина, 1979. – 448 с.
- [161] *Чертков И. Л.* Стволовая кроветворная клетка и ее дифференцировка в миелоидном и лимфоидном направлениях // В кн.: Иммуногенез и клеточная дифференцировка. – М. : 1978. – С. 102–127.
- [162] *Чертков И. Л., Воробьев А. И.* Современная схема кроветворения // Проблемы гемат. и пер. крови. – 1973. – Т. 18, № 10. – С. 3–13.
- [163] *Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я.* Клеточные основы кроветворения. – М. : Медицина, 1977. – 354 с.
- [164] *Четверикова Л. К., Поляк Р. Я., Смородинцев А. А.* Успехи современной биологии. – 1984. – Т. 98. – С. 369–381.
- [165] *Чжу Лянь.* Руководство по современной Чжень-Цзю-терапии. – М. : Медгиз, 1959. – 270 с.
- [166] *Штеттер Х.* Анализ методов дискретизации для обыкновенных дифференциальных уравнений. – М. : Мир, 1978. – 464 с.
- [167] *Эльсгольц Л. Э., Норкин С. Б.* Введение в теорию дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. – М. : Наука, 1971. – 226 с.
- [168] *Эмануэль Н. М., Кнорре Д. Г.* Курс химической кинетики. – М. : Высшая школа, 1984.

- [169] *Acken C. A., Perelson A. S.* A Multistage model for the action of cytotoxic *T*-lymphocytes in multicellular conjugates // *J. Immunol.* – 1984. – V. 132. – Pp. 1614–1624.
- [170] *Ada G. L., Jones P. D.* The immune response to influenza infection // *Current topics in microbiology in immunology.* – 1986. – V. 128. – Pp. 1–54.
- [171] *Albrecht P.* Numerical Treatment of O. D. Es.: The Theory of A-Methods // *Numer. Maths.* – 1983. – V. 47, Fasc. 1. – Pp. 59–87.
- [172] *Ashwell J. D., Robb R. J., Malek T. R.* Proliferation of *T*-lymphocytes in response to interleukin 2 varies with their state of activation // *J. Immunol.* – 1986. – V. 137, No. 8. – Pp. 2572–2578.
- [173] *Askonas B. A., Mullbacher A., Ashman R. B.* Cytotoxic *T*-memory cells in virus infection and the specificity of helper *T* cells // *Immunology.* – 1982. – V. 45. – Pp. 79–84.
- [174] *Bard J. B. L.* A Quantitative theory of liver regeneration in rat // *J. Theor. Biol.* – 1978. – V. 73. – Pp. 509–530.
- [175] *Bard J. B. L.* A Quantitative theory of liver regeneration in rat. II. Matching and improved mitotic inhibitor model to the data // *J. Theor. Biol.* – 1979. – V. 79. – Pp. 121–136.
- [176] *Bell G.* Mathematical models of clonal selection and antibody production // *J. Theor. Biol.* – 1970. – V. 29. – Pp. 191–232.
- [177] *Bell G.* Mathematical model of clonal selection and antibody production. II // *J. Theor. Biol.* – 1971. – V. 33. – Pp. 339–378.
- [178] *Bell G.* Mathematical model of clonal selection. III. The cellular basis of immunological paralysis // *J. Theor. Biol.* – 1971. – V. 33. – Pp. 379–398.
- [179] *Bell G.* Prey-predator equations simulating an immune response // *Math. Biosci.* – 1973. – V. 16. – Pp. 291–314.
- [180] *Bell G.* Lymphocyte traffic patterns and cell – cell interaction // *Theoretical Immunology / Ed. by G. Bell, A. Perelson, G. Pimbley.* – N. Y., 1978. – Pp. 341–375.

-
- [181] *Bellen A. J., Zennaro M.* Numerical solution of delay differential equations to an implicit Runge-Kutta method // Numer. Math. – 1985. – V. 47. – Pp. 301–316.
- [182] *Benacerraf B., Unanue E. R.* Textbook of immunology. – Baltimore: Williams and Whilkinson, 1979. – 298 p.
- [183] *Berningen M., Hammer M., Hoyer B., Gerin J. L.* An assay for the detection of the DNA genome of hepatitis *B* virus in serum // J. Med. Virol. – 1982. – V. 9. – Pp. 57–68.
- [184] *Bertuzzi A., Bruni C., Gandolfi A., Koch G.* Maximum likelihood identification of an immune response model. – Modelling and optimization of complex systems // Proceedings of the IFIP – TC7 Working Conference, Novosibirsk / Ed. by G. I. Marchuk. – Berlin etc.: Springer, 1979. – Pp. 1–14.
- [185] *Bickart T. A.* P -stable and $P[\alpha, \beta]$ -stable integration / interpolation method in the solution of retarded differential equations // BIT. – 1982. – V. 22. – Pp. 464–476.
- [186] *Bock H. G., Schloder J.* Numerical solution of retarded differential equations with state dependent time lags // Zeitschrift fur Angew. Math. und Mech. – 1981. – B 61, Heft. 5. – T. 260–271.
- [187] *De Boer R. J., Hogeweg P.* Interactions between macrophages and *T*-lymphocytes: Tumor sneaking through intrinsic to helper *T* cell dynamics // J. of Theor. Biology. – 1986. – V. 120. – Pp. 331–351.
- [188] *De Boer R. J., Hogeweg P.* Immunological discrimination between self and non-self by precursor depletion and memory accumulation // J. of Theor. Biology. – 1987. – V. 124. – Pp. 343–369.
- [189] *De Boer R. J., Hogeweg P., Dullens H. F. J., De Weger R. A., Den Otter W.* Macrophage *T*-lymphocyte interactions in the anti-tumor immune response: a mathematical model // J. Immunol. – 1985. – V. 134, No. 4. – Pp. 2748–2758.
- [190] *Bruni C., Giovenco M., Koch G., Strom R.* A dynamical model of humoral immune response // Math. Biosci. – 1975. – V. 27. – Pp. 191–212.

- [191] *Bruni C., Giovenco M., Koch G., Strom R.* Modeling of the immune response: a system approach // Theoretical Immunology. – N. Y. : Marcel Dekker, 1978. – Pp. 379–414.
- [192] *Bruni C., Giovenco M., Koch G., Strom R.* Optimal derivation of antibody distribution in the immune response from noisy data // Proc. of the 8th IFIP Conference on Optimization Techniques. – Heidelberg: Springer-Verlag, 1978. – Pp. 411–420.
- [193] *Burnet F. M.* The Clonal Selection Theory of Acquired Immunity. – Cambridge: The University Press, 1959.
- [194] *Byrne G. D., De Gregoria A. J., Salane D. E.* A program for fitting rate constants in gas phase chemical kinetics models // SIAM J. on Sci. and Statist. Comput. – 1984. – V. 5. – Pp. 642–657.
- [195] *Cantrell D. A., Smith K. A.* The interleukin 2 *T* cell system: a new cell growth model // Science. – 1984. – V. 224. – Pp. 1312–1326.
- [196] Cell Surface Dynamics: Concepts and Models / *Ed. by A. S. Perelson, C. DeLisi, F. W. Weigel.* – Marcel Dekker, Inc., 1984.
- [197] *Crouzeix M., Lisbona F. J.* The convergence of variable-stepsize, variable-formula, multistep methods // SIAM J. on Numer. Anal. – 1984. – V. 21, No. 3. – Pp. 512–534.
- [198] *Deinhardt E., Zuckerman A. J.* Immunization against hepatitis *B*: Report on WHO meeting on viral hepatitis in Europe // J. Med. Virology. – 1985. – V. 17, No. 3. – Pp. 209–217.
- [199] *DeLisi C.* Detection and analysis of recognition and selection in the immune response // Bull. Math. Biol. – 1977. – V. 39. – Pp. 705–719.
- [200] *DeLisi C.* Some mathematical problems in the initiation and regulation of the immune response // Math. Biosci. – 1977. – V. 35. – Pp. 1–26.
- [201] *DeLisi C., Rescigno A.* Immune surveillance and neoplasia. I. Minimal mathematical model // Bull. Math. Biol. – 1977. – V. 39. – Pp. 204–221.

-
- [202] *DeLisi C., Rescigno A.* Immune surveillance and neoplasia. II. Two-stage mathematical model // *Bull. Math. Biol.* – 1977. – V. 39. – Pp. 487–497.
- [203] *DeLisi C., Perelson A.* The kinetics of aggregation phenomena // *J. Theor. Biol.* – 1976. – V. 62. – Pp. 159–210.
- [204] *Dibrov B. F., Livshits M. A., Volkenstein M. V.* The effect of a time lag in the immune reaction // *Proc of IFIP Working Conference on Modelling and Optimization of Complex Systems.* – Berlin a. o.: Springer-Verlag, 1979. – Pp. 87–94.
- [205] *Dongarra J. J., Bunch J. R., Moler C. B., Stewart G. W.* LINPACK Users Guide // *Soc. Ind. Appl. Math.* – Philadelphia, 1979.
- [206] *Eddleston A. L. W. F., Williams R.* The role of immunological mechanisms in chronic hepatitis // *Annals. of Clinical research.* – 1976. – V. 8. – Pp. 162–173.
- [207] *Endo J., Matsushima K., Oppenheim J. J.* Mechanisms of *in vitro* antitumor effect of interleukin 1 (IL-1) // *Immunobiol.* – 1986. – V. 172. – Pp. 316–322.
- [208] *Farmer J. D., Kauffman S. A., Packard N. H., Perelson A. S.* Adaptive dynamic networks as models for immune system and autocatalytic sets // *Annals. of NY Academy of Sciences.* – 1987. – V. 504. – Pp. 118–131.
- [209] *Feldman M.* Cell interactions in the immune response *in vitro* // *J. Exp. Med.* – 1972. – V. 136. – Pp. 3–14.
- [210] *Fletcher R.* A new approach to variable metric algorithms // *The Computer J.* – 1970. – V. 13, No. 3. – Pp. 317–322.
- [211] *Freedman H., Gatica J.* A threshold model simulating humoral immune response replicating antigens // *Math. Biosci.* – 1977. – V. 37. – Pp. 113–134.
- [212] *Fundamental Immunology / Ed. by W. E. Paul.* – N. Y. : Raven Press, 1984.
- [213] *Gatica J.* Qualitative properties of a threshold model for antibody production // *Tech. Report University of Iowa.* – 1977. – 10 p.

- [214] *Gatica J., Waltman P.* A singular functional differential equation arising in an immunological model // Proc. of the Conf. on Theory of Ordinary and Partial Differential Equations, 1976. – Springer-Verlag, 1977.
- [215] *Gear G. W.* Numerical initial value problems in ordinary differential equations. – N. Y. : Prentice-Hall, Englewood Cliffs, 1971.
- [216] *Gear G. W.* The automatic integration of ordinary differential equations // Commun. of the ACM. – 1971. – V. 14, № 3. – P. 176–179.
- [217] *Gear G. W.* DIFSUB for solution of differential equations // Algorithm 407 // Commun. of the ACM. – 1971. – V. 14, No. 3. – Pp. 185–190.
- [218] *Gear G. W., Tu K. W.* The effects of variable mesh size on the stability of multistep methods // SIAM J. Num. Anal. – 1974. – V. 11. – Pp. 1025–1043.
- [219] *Gear G. W., Vu T.* Smooth numerical solution of ordinary differential equations systems // Numerical Treatment of Inverse Problems in Differential and Integral equations / Ed. by *P. Deuflhard, E. Hairer.* – Birkhauser, Basel, 1983. – Pp. 2–12.
- [220] *Gear G. W., Watanabe D. S.* Stability and convergence of variable order multistep methods // SIAM J. Num. Anal. – 1974. – V. 11. – Pp. 1044–1058.
- [221] *Goldwasser E.* Erythropoetin and the differentiation of red blood cells // Federation Processings. – 1975. – V. 34, No. 13. – Pp. 2258–2292.
- [222] *Good R. A.* Disorders of the immune response // Immunobiology. – Stanford (USA), 1971. – Pp. 3–16.
- [223] *Grabstein K., Dower S. et al.* Expression of interleukin 2, interferon- γ and the IL-2 receptor by human peripheral blood lymphocytes // J. Immunol. – 1986. – V. 136. – Pp. 4503–4508.
- [224] *Greene W. C.* Characterization of the human IL-2 receptor at the DNA, RNA and protein level // Immunobiol. – 1986. – V. 172. – Pp. 357–364.

-
- [225] *Gunter N., Hoffmann G. W.* Qualitative dynamics of network model for regulation of immune system: a rationale for the IgM to IgG switch // *J. Theor. Biol.* – 1982. – V. 94. – Pp. 815–855.
- [226] *Hall W. J. et al.* Pulmonary mechanics after uncomplicated influenza A infection // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1976. – V. 113, No. 1. – Pp. 141–147.
- [227] *Hege J. S., Cole G.* A mathematical model relating circulating antibody and antibody forming cells // *J. Immunol.* – 1966. – V. 97. – Pp. 34–40.
- [228] *Himmelblau D. M., Jones C. R., Bischoff K. B.* Determination of rate constants for complex kinetics models // *Ind. Eng. Chem. Fund.* – 1967. – V. 6, No. 4. – Pp. 539–543.
- [229] *Hoffmann G. A.* A symmetrical model for the regulation of the immune system // *IFIP Working Conference on Modelling and Optimization of Complex Systems, Novosibirsk, 1978.* – Pp. 38–41.
- [230] *Hoffmann G. A., Cooper-Willis A.* Symmetry, complexity and stability in immune system network theory // *Math. Model. in Immunol. and Medic. / Ed. by G. I. Marchuk, L. N. Belykh.* – Amsterdam : North-Holland Publ. Co., 1983. – Pp. 31–42.
- [231] *Hoffmann G. A., Benson M. W., Bree G. M., Kinahan P. E.* A teachable neural network based on an unorthodox neuron // *Physica D.* – 1986. – V. 22, No. 1-3. – Pp. 233–246.
- [232] *Hofman F. M. et al.* Distribution of cells bearing the Tac antigen during ontogeny of human lymphoid tissue // *J. Immunol.* – 1985. – V. 134, No. 6. – Pp. 3751–3755.
- [233] *Hollinger F. B., Melnick J. L.* Features of Viral Hepatitis. Part IV: Prevention and control // *Virology / Ed. by B. N. Fields et al.* – N. Y. : Raven Press, 1985. – Pp. 1472–1494.
- [234] *Hollinger F. B., Troisi C., Heiberg D., Sanches Y., Dreesman G. R., Melnick J. L.* Response to a hepatitis B polypeptide vaccine in micelle form in a young adult population // *J. Med. Virol.* – 1986. – V. 19, No. 3. – Pp. 229–240.

- [235] *Hoofnagle J. H., Seeff L. B.* Natural history of chronic type B hepatitis // *Progress in Liver Diseases / Ed. by H. Popper.* – N. Y. : Grune and Stratton, 1982. – Pp. 469–479.
- [236] *Hosten L. H.* A comparative study of short cut procedures for parameter estimation in differential equations // *Comp. Chem. Eng.* – 1979. – V. 3. – Pp. 117–126.
- [237] *Hsü Ih-Ding, Kazarihoff N.* Existence and stability of periodic solutions of a third order nonlinear autonomous system simulating immune response in animals // *J. Poy. Soc. Edinburg.* – 1977. – V. 77A. – Pp. 163–175.
- [238] *Van der Houwen P. J., Sommeijer B. P.* Stability in linear multistep methods for pure delay equations // *J. of Comput. and Appl. Math.* – 1984. – V. 10. – Pp. 55–63.
- [239] *Van der Houwen P. J., Sommeijer B. P., Baker C. T. H.* On the stability of predictor-corrector methods for parabolic equations with delay // Report NM-R8410, 1984, Centre for Mathematics & Computer Science, The Netherlands.
- [240] *Hoyle L.* The Influenza Viruses. – Wien – N. Y. : Springer, 1986. – 375 p.
- [241] *Immunology and Epidemiology / Ed. by G. W. Hoffman, T. Hraba.* – Springer-Verlag, 1986 // *Lecture Notes in Biomathematics.* – V. 65.
- [242] IMSL: IMSL Library Reference Manual 1–3. – Houston: IMSL, 1980.
- [243] *Iwarson S., Tabor E., Thomas H. C., Goodall A., Waters J., Snoy P., Shin J. W.-K., Gerety R. J.* Neutralization of hepatitis B virus infectivity by a murine monoclonal antibody: an experimental study in the chimpanzee // *L. Med. Virol.* – 1985. – V. 16, No. 1. – Pp. 89–96.
- [244] *James F., Roos M.* MINUIT-A system for function minimization and analysis of the parameter errors and correlations // *Computer Physics Communications.* – 1975. – V. 10. – Pp. 343–367.

-
- [245] *Jerne N.* The immune system // *Scientific American*. – 1973. – No. 229. – Pp. 52–60.
- [246] *Jilek M.* The number of immunologically activated cells after repeated immunization (a mathematical model) // *Folia Microbiol.* – 1971. – V. 16. – P. 12–23.
- [247] *Jilek M.* On contact of immunocompetent cells with antigen (Note on probability model) // *Folia Microbiol.* – 1971. – V. 16. – Pp. 83–87.
- [248] *Jilek M., Sterzl J.* A model of differentiation of immunological competent cells // *Develop. Aspects Antib. Form. Struct.* – Prague – N. Y., 1970. – Pp. 963–981.
- [249] *Jilek M., Ursinova Z.* The probability of a contact between immunocompetent cell and antigen // *Folia Microbiol.* – 1970. – V. 15. – Pp. 294–302.
- [250] *Jilek M., Ursinova Z.* On the distribution of the epoch of the first contact of immunocompetent cell with antigen // *Folia Microbiol.* – 1970. – V. 15. – Pp. 492–499.
- [251] *Kaufman M., Thomas R.* Model analysis of the bases of multistationarity // *J. Theor. Biol.* – 1987. – V. 129. – Pp. 141–162.
- [252] *Kondo S., Shimizu A., Saito Y.* Molecular basis for two different affinity states of the IL-2 receptor: affinity conversional model // *Cell Biol.* – 1986. – V. 83. – Pp. 9026–9029.
- [253] *Lambert J. D.* Computational methods in ordinary differential equations. – London : Wiley, 1973.
- [254] *Leijh P. C. J. et al.* Kinetics of phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by human granulocytes // *Immunology*. – 1979. – V. 37. – P. 343.
- [255] *Leijh P. C. J., van der Barselaar M. Th., van Furth R.* Kinetics of phagocytosis and intracellular killing of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* by human monocytes // *Scand. J. Immunol.* – 1981. – V. 13. – Pp. 159–174.
- [256] *Lotze M. T., Matory Y. L. et al.* In vivo administration of purified human IL-2. II. Half-life, immunologic effects and expansion of peripheral

- lymphoid cells *in vivo* with recombinant IL-2 // J. Immunol. – 1985. – V. 135, No. 4. – Pp. 2865–2874.
- [257] *Lowenthal J. W., MacDonald H. R.* Expression of interleukin 1 receptors is restricted to the L3T4+ subset of mature *T*-lymphocytes // J. Immunol. – 1987. – V. 138, No. 1. – Pp. 1–3.
- [258] *Lowenthal J. W., Corthesy P., Touque C., Lees R. et al.* High and low affinity receptors: analysis by IL-2 dissociation rate and reactivity with monoclonal anti-receptor antibody PC61 // J. Immunol. – 1985. – V. 135, No. 6. – Pp. 3988–3994.
- [259] *Lowenthal J. W., Corthesy P., Touque C., MacDonald H. R., Smith K. A., Nabholz M.* Antigen stimulation regulated the expression of IL-2 receptors in a cytolytic *T*-lymphocyte clone // J. Immunol. – 1985. – V. 134, No. 2. – Pp. 931–939.
- [260] *Lumb J. R.* Lymphocyte differentiation, repertoire development and migration: The need for mathematical models // Computers and Mathematics With Applications. – 1987. – V. 14. – Pp. 657–697.
- [261] *Lyons C. R., Lipcomb M. F.* Alveolar macrophages in pulmonary immune response. I. Role in initialization of primary immune response in selective recruitment of *T* lymphocytes to the lung // J. Immunol. – 1983. – V. 130. – Pp. 1113–1119.
- [262] *Marchuk G. I.* Some mathematical models in immunology // Proc. of the IFIP Conference on Optimization Techniques. – Heidelberg: Springer-Verlag, 1978. – Pp. 41–62.
- [263] *Marchuk G. I.* Mathematical immune response models and their interpretation // Proc. of IFIP Working Conference on Modelling and Optimization of Complex Systems. – Berlin a. o.: Springer-Verlag, 1979. – Pp. 114–129.
- [264] *Marchuk G. I., Romanyukha A. A.* Mathematical modelling and homeostatic function of the immune system // Russ. J. Numer. Math. Modelling. – 2010. – V. 25, No. 6. – Pp. 1–18.
- [265] *Mathematical Methods in Clinical Practice / Ed. by G. I. Marchuk, N. I. Nisevich.* – Oxford: Pergamon Press Ltd., 1980.

-
- [266] *MacCartny J. E., Kozak J. J.* A dynamic model for *in vivo* virus replication // J. Theor. Biol. – 1981. – V. 90, No. 2. – Pp. 265–281.
- [267] *MacLaren C., Grubbs G. E., Ennis E. A.* Detection of cells producing surface antigen-specific to influenza viruses // J. Clin. Microbiol. – 1978. – V. 8, No. 4. – Pp. 438–444.
- [268] *Merrill S.* Mathematical models of humoral immune response // Techn. Rep. of the Univ. of Iowa, 1976. – 40 p.
- [269] *Merrill S.* A mathematical model of B-cell stimulation and humoral immune response // Techn. Rep. of the Univ. of Iowa, 1976. – 70 p.
- [270] *Miller J. F., Mitchell C. E.* Cell-to-cell interaction in the immune response // J. Exp. Med. – 1968. – No. 128. – Pp. 801–820.
- [271] *Minkoff M.* Approaches to optimization/simulation problems // Applied Numerical Mathematics. – 1987. – V. 3. – Pp. 453–466.
- [272] *Mizel S. B., Mizel D.* Purification to apparent homogeneity of murine interleukin 1 // J. Immunol. – 1981. – V. 126. – Pp. 834–837.
- [273] *Mohler R.* Bilinear control structures in immunology // Proc. of IFIP Working Conference on Modelling and Optimization of Complex Systems. – Berlin a. o.: Springer-Verlag, 1979. – Pp. 58–67.
- [274] *Mohler R., Barton C.* Compartmental control model of the immune process: Proceedings of the 8th IFIP Conference on Optimization Techniques. – Heidelberg: Springer-Verlag, 1978. – Pp. 421–430.
- [275] *Mohler R., Barton C., Hsu C.* System theoretic control in immunology. – Oregon State Univ., 1975. – 12 p.
- [276] *Mohler R. et al.* T- and B-cell models in the immune system // Theoretical Immunology. – Marcel Dekker, 1978. – Pp. 415–435.
- [277] *Moretta A.* Frequency and surface phenotype of human T-lymphocytes producing IL-2. Analysis by limiting dilution and cell cloning // Eur. J. Immunol. – 1985. – V. 15. – Pp. 148–155.

- [278] *Murphy B. R., Webster R. G.* Influenza viruses // *Virology / Ed. by B. N. Fields et al.* – N. Y. : Raven Press, 1985. – Pp. 1179–1239.
- [279] *Nelder J. A., Mead R.* A simplex method for function minimization // *The Computer J.* – 1965. – V. 7. – Pp. 308–313.
- [280] *Neves K. W.* Automatic integration of functional differential equations, an approach // *ACM Trans. Math. Soft.* – 1975. V. 1. – Pp. 357–368.
- [281] *Nowak U., Deuflhard P.* Numerical identification of selected rate constants in large chemical reaction systems // *Appl. Numer. Math.* – 1985. – V. 1. – Pp. 59–75.
- [282] *Oberle H. J., Pesch H. J.* Numerical treatment of delay differential equations by hermite interpolation // *Numer. Math.* – 1981. – V. 37. – Pp. 235–255.
- [283] *Oppelstrup J.* Delay-2 – a fourth order method for delay differential equations // TRITA-NA-7619, Roy. Inst. Tech. – Stockholm, 1976.
- [284] *Oppelstrup J.* One-step methods with interpolation for Volterra functional differential equations // TRITA-NA-7623, Roy. Inst. Tech. – Stockholm, 1976.
- [285] *Oppelstrup J.* The RKFHB 4 method for delay-differential equations // *Numerical Treatment of Differential Equations / Ed. by R. Bulirsch, H. D. Grigirreff, J. Schroder*, Proc. of Conf. held at Oberwolfach, 1976. – *Lecture Notes in Math.* – Berlin – Heidelberg – N. Y. : Springer, 1978. – V. 631. – Pp. 133–146.
- [286] *Perelson A.* The IgM–IgG switch looked at from a control theoretics viewpoint // *Proc. of the 8th IFIP Conference on Optimization Techniques.* – Heidelberg : Springer-Verlag, 1978. – Pp. 431–440.
- [287] *Perelson A. S., Bell G. I.* Delivery of lethal hits by cytotoxic *T*-lymphocytes in multicellular conjugates occurs sequentially but at random times // *J. Immunol.* – 1982. – V. 129. – Pp. 2796–2801.
- [288] *Perelson A. S., Farmer J. D., Packard N. H.* The immune system, adaptation and machine learning // *Physica D.* – 1986. – V. 22, № 1-3. – Pp. 187–204.

-
- [289] *Perelson A., Mirmirani M., Oster G.* Optimal strategies in immunology. I. B-cell differentiation and proliferation // *J. Math. Biol.* – 1978. – V. 5. – Pp. 213–256.
- [290] *Perelson A. S., Macken C. A., Grimm E. A., Roos L. S., Bonavida B.* Mechanism of cell-mediated cytotoxicity at the single cell level. VIII. Kinetics of target cells bound by more than one cytotoxic T lymphocyte // *J. Immunol.* – 1984. – V. 132. – Pp. 2190–2198.
- [291] *Peterson P. K. et al.* The key role of peptidoglycan in the opsonization of *Staphylococcus aureus* // *J. Clin. Invest.* – 1978. – V. 61, No. 3. – Pp. 597–609.
- [292] *Pimbley G. H.* Periodic solutions of predator-prey equations simulating an immune response. I // *Math. Biosci.* – 1974. – V. 20. – Pp. 27–51.
- [293] *Pimbley G. H.* Periodic solutions of predator-prey equations simulating an immune response. II // *Math. Biosci.* – 1974. – V. 21. – Pp. 251–277.
- [294] *Pimbley G. H.* Periodic solutions of third order predator-prey equations simulating an immune response // *Arch. Rat. Mech. Anal.* – 1974. – V. 55. – Pp. 93–123.
- [295] *Plaa G. L., Hewitt W. R.* Quantitative evaluation of indices of hepatotoxicity // *Toxicology of the Liver* / *Ed. by G. L. Plaa, W. R. Hewitt.* – N. Y. : Raven Press, 1982. – Pp. 103–120.
- [296] *Popper H., Dienstag J. L., Feinstone S. M., Alter H. J., Purcell R. H.* Lessons from the pathology of viral hepatitis in chimpanzees // *Virus and the Liver* / *Ed. by L. Bianchi et al.* – England: MTP Press, 1980. – Pp. 137–150.
- [297] *Prikrylova D., Jilek M., Dolezal J.* A model of proliferation control in immune response // *Kybernetika.* – 1984. – V. 20. – Pp. 37–46.
- [298] *Prince A.M, Stephan W., Brotman B.* β -Propiolactone/Ultraviolet irradiation: a review of its effectiveness for inactivation of viruses in blood derivatives // *Reviews of Infectious Diseases.* – 1983. – V. 5, No. 1. – Pp. 92–107.

- [299] *Prince A. M., Brotman B., Purcell R. H., Gerin J. L.* A final report on safety and immunogenicity of a bivalent aqueous subunit HBV vaccine // *J. Med. Virol.* – 1985. – V. 15, No. 4. – Pp. 399–419.
- [300] *Prystowsky M. B., Otten G., Pierce S. K. et. al.* Lymphokine production by cloned *T* lymphocytes // *Lymphokines.* – 1985. – V. 12. – Pp. 13–38.
- [301] *Purcell R. H., Gerin J. L.* Hepatitis B vaccines: a status report // *Viral Hepatitis / Ed. by G. N. Vyas, S. N. Cohen, R. Schmid.* – Philadelphia : Franchlin Institute Press, 1978. – Pp. 491–505.
- [302] *Ralstone A.* A First Course In Numerical Analysis. – N. Y. : McGraw-Hill, 1965. – 573 p.
- [303] *Regulation of Immune Response Dynamics / Ed. by C. De Lisi, J. R. J. Hiernaux.* – CRC Press Inc., 1982. – V. 182.
- [304] *Richter P.* A network theory of the immune system / *Eur. J. of Immunol.* – 1975. – V. 5. – Pp. 350–354.
- [305] *Robb R. J., Rusk C. M.* High and low affinity for IL-2: implications of pronase phorbol ester and cell membrane studies upon the basis for differential ligand affinities // *J. Immunol.* – 1986. – V. 137, No. 1. – Pp. 142–149.
- [306] *Roitt I.* Essential Immunology. – Oxford : Blackwell Scientific Publications, 1974. – 260 p.
- [307] *Ronot X., Adolphe M.* Update of the concept of the cell cycle: the contribution of flow cytometry // *Biology of the Cell.* – 1986. – V. 58, No. 2. – Pp. 113–120.
- [308] *Rosenstreich D. L.* The macrophage // *Cellular Function in Immunity and Inflammation / Ed. by J. J. Oppenheim, D. L. Rosenstreich.* – London, 1981. – Pp. 127–159.
- [309] *Roth M. G.* Difference methods for stiff delay differential equations // *Dept. Comp. Sci., Rpt UIUCDCS-R-8-1-12 Ph. D. Thesis: Univ. Illinois,* 1980.
- [310] *Schnur S.* *Circulation.* – 1953. – No. 7. – P.855.

-
- [311] *Schnur S.* Ann. Int. Med. – 1953. – No. 39. – P.1018.
- [312] *Seckinger P., Lowenthal J. W., Willianson K. et. al.* A urine inhibit of interleukin 1 activity that blocks ligand binding // J. Immunol. – 1987. – V. 139. – Pp. 1546–1549.
- [313] *Shevach E. M.* Macrophages and other accessory cells // Eundamental Immunology / Ed. by W. E. Paul. – N. Y. : Raven Press. 1984. – Pp. 71–107.
- [314] *Skeel R.* Analysis of fixed-stepsize methods // SIAM J. on Numer. Anal. – 1976. – V. 13, No. 5. – Pp. 664–685.
- [315] *Skeel R. D., Jackson L. W.* Consistency of Nordsieck methods // SIAM J. on Numer. Anal. – 1977. – V. 14, No. 5. – Pp. 910–924.
- [316] *Skeel R. D., Jackson L. W.* The stability of variable-stepsize Nordsieck methods // SIAM J. on Numer. Anal. – 1983. – V. 20, No. 4. – Pp. 840–853.
- [317] *Stiff Computation / Ed. by R. C. Aiken.* – Oxford University Press, 1985. – 462 p.
- [318] *Tabor E., Purcell R. H., London W. T., Gerety R. J.* Use of and interpretation of results using inocula of hepatitis B virus with known infectivity titres // J. Infect. Dis. – 1983. – V. 147, No. 3. – Pp. 531–534.
- [319] *Takacs L., Osawa H., Toro I., Diamantstein T.* Immunohistochemical localization of cells reacting with monoclonal antibodies directed against the IL-2 receptor of murine, rat and human origin // Exp. Immunol. – 1985. – V. 59. – Pp. 37–44.
- [320] *Tavernini L.* The approximate solution of Volterra differential systems with state-dependent time lags // SIAM J. on Numer. Anal. – 1978. – V. 15, No. 5. – Pp. 1039–1051.
- [321] *Till J. E.* Regulation of Hemopoetic Stem Cells // In: Stem Cells of Renewing Cell Populations. – N. Y. A. O., 1976. – Pp. 143–155.
- [322] *Theoretical Immunology / Ed. by G. Bell, A. Perelson, G. Pimbley.* – Marcel Dekker, 1978. – 660 p.

- [323] Theoretical Immunology / *Ed. by A. S. Perelson.* – Addison. – Wesley, 1988. – V. II, III.
- [324] The Respiratory System. Sec 3 / *Ed. by Fishman, P. T. MacKlem.*
- [325] *Varah J. M.* A spline least squares method for numerical parameter estimation in differential equations // SIAM J. Sci. Stat. Comput. – 1982. – V. 3, No. 1. – Pp. 28–46.
- [326] *Verbrugh H. A. et. al.* Staphylococcus aureus opsonization mediated via the classical and alternative complement pathways // Immunology. – 1979. – V. 36, No. 3. – Pp. 391–397.
- [327] *Waltman P., Butz E.* A threshold model of antigen-antibody dynamics // J. Theor. Biol. – 1977. – V. 65. – Pp. 499–512.
- [328] *Watanabe D. S., Roth M. G.* The stability of difference formulas for delay differential equations // SIAM J. Numer. Anal. – 1985. – V. 22, No. 1. – Pp. 132–145.
- [329] *De Weck A. L., Kristensen F., Jocourt F., Bettens F., Walker C., Wang Y.* Lymphocyte receptors in aging and various clinical condition // Springer Semin Immunopathol. – 1984. – V. 7. – Pp. 273–279.
- [330] *Wiederholt L. F.* Stability of multistep methods for delay differential equations // Mathem. of Comput. – 1976. – V. 30, No. 134. – Pp. 283–290.
- [331] *Zinkernagel R. M.* H-2 compatibility requirement for virus specific T-cell mediated cytotoxicity // J. Exper. Med. – 1976. – V. 143. – Pp. 437–443.
- [332] *Zinkernagel R. M., Hergartner H., Stitz L.* On the role of viruses in the evolution of immune responses // Brit. Med. Bull. – 1985. – V. 41. – Pp. 92–97.

Часть II

Избранные статьи по математическому моделированию в иммунологии

1. Условия подобия процессов в системах взаимодействующих частиц

© 1995 г. Академик Г. И. Марчук, И. Б. Погожев, С. М. Зуев

Гипотезы и выводы в данной статье являются результатом исследования возможности параметризации в математических моделях, описывающих взаимодействия частиц в жидких средах живых систем. Предлагаемый способ параметризации основан на рассмотрении подобия таких взаимодействий в одинаковых системах, отличающихся лишь интенсивностью микродвижения частиц.

1.1. Система взаимодействующих частиц

Рассмотрим систему, в которой с объемной скоростью V циркулирует жидкость, содержащая частицы m видов. Частицы каждого вида непрерывно производятся собственным источником, а в результате движения жидкости поступают в химический реактор, где при перемешивании сталкиваются и взаимодействуют между собой, образуя комплексы, которые поглощаются внешней средой.

Перемешивание частиц в реакторе обусловлено неоднородностью его структуры. Вследствие этого перемещение в нем частицы, вызванное направленным движением жидкости, приобретает свойства броуновского движения в результате многократных столкновений частицы с неподвижными частями реактора.

В соответствии с этим будем считать, что движение частицы в реакторе описывается следующим стохастическим дифференциальным уравнением [1]:

$$\frac{dq(t)}{dt} = \Psi(t) + B \frac{dW(t)}{dt}, \quad (1)$$

где $q(t) \in R^S$ — обобщенные координаты частицы; S — число ее степеней свободы; $\Psi(t)$ — вектор сноса; $D = BB^T$ — диффузионная матрица; $W(t)$ — винеровский процесс. В правой части этой модели первый член описывает направленное перемещение частицы, второй — диффузионное, вызванное движением через неоднородную структуру реактора. При этом как первый член, так и второй обусловлены циркуляцией жидкости.

1.2. Подобие микродвижений

Рассмотрим две такие системы — исследуемую и базовую. Пусть $q(t)$, $\underline{q}(t) \in R^S$ — обобщенные координаты частицы соответственно для исследуемой и базовой систем (обозначения, относящиеся к базовой, подчеркиваются).

Будем рассматривать системы, для которых выполняется следующее соотношение¹:

$$dq(t) = \frac{V}{\underline{V}} d\underline{q}(t), \quad (2)$$

которое назовем *соотношением подобия*, определив тем самым коэффициент подобия

$$H = \frac{V^2}{\underline{V}^2} \quad (3)$$

исследуемой системы по отношению к базовой, где V — скорость циркуляции жидкости.

Тогда с учетом (2) для исследуемой системы можно записать:

$$\frac{dq(t)}{dt} = \sqrt{H} \cdot \underline{\Psi}(t) + \sqrt{H} \cdot \underline{B} \frac{dW(t)}{dt}.$$

При этом

$$\Psi(t) = \sqrt{H} \cdot \underline{\Psi}(t), \quad D = H \cdot \underline{D}. \quad (4)$$

¹Равенство, где участвуют случайные процессы, понимается как стохастическая эквивалентность; оно выполняется с точностью до распределений в пространстве траекторий, которые эти процессы индуцируют.

Это означает, что увеличение скорости движения жидкости приводит не только к увеличению скорости направленного смещения частиц, но и к хаотизации их движения в реакторе, что, в свою очередь, увеличивает вероятность их столкновения и взаимодействий.

Пусть $\bar{q}(t)$ удовлетворяет уравнению

$$\frac{d\bar{q}(t)}{dt} = \Psi(t).$$

Тогда движение частицы внутри потока удобно записать в новых координатах $U(t) = q(t) - \bar{q}(t)$ и в соответствии с (1)

$$dU(t) = BdW(t), \quad (5)$$

откуда следует

Лемма 1. *Для исследуемой и базовой систем приращения обобщенных координат удовлетворяют равенствам*

$$U(\Delta t) = \underline{U}(\Delta t \cdot H), \quad U(\Delta t) = \sqrt{H} \cdot \underline{U}(\Delta t). \quad (6)$$

Отметим, что в соответствии с этим параметр H аналогичен абсолютной температуре, при которой совершается броуновское движение частиц в жидкости, эффективной температуре, введенной В. П. Мясниковым для многокомпонентных сред [2], и флуктационной температуре, предложенной С. А. Регирером [3].

Столкновения частиц, приводящие к взаимодействиям, происходят в результате их перемешивания, т. е. в результате диффузионного движения. Интенсивность взаимодействий частиц λ определяется как среднее число их столкновений в единице объема за единицу времени:

$$\lambda = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{EZ(\Delta t)}{\Delta t}, \quad (7)$$

где $Z(\Delta t)$ — случайное число взаимодействий частиц за время Δt ; E — оператор математического ожидания.

Равенства (6) позволяют доказать, что справедлива

Лемма 2. *Интенсивности взаимодействий в исследуемой и базовой системах удовлетворяют соотношению*

$$\lambda = H \cdot \lambda. \quad (8)$$

Пусть x_t — концентрация в реакторе свободных частиц какого-либо вида в момент времени t , а X_t — их количество. По определению

$$X_t = Qx_t,$$

где \mathcal{Q} — эффективный объем взаимодействий, т. е. мера области Ω , образуемой в реакторе движущимися частицами.

Из модели (1) и соотношений подобия (4) следует

Лемма 3. *Эффективные объемы взаимодействий \mathcal{Q} , $\underline{\mathcal{Q}}$ исследуемой и базовой систем удовлетворяют условию подобия*

$$\mathcal{Q} = H^{3/2} \cdot \underline{\mathcal{Q}}. \quad (9)$$

Полученные результаты позволяют доказать, что имеет место

Лемма 4. *Стационарные концентрации x_∞ , \underline{x}_∞ и количества частиц какого-либо вида X_∞ , \underline{X}_∞ в исследуемой и базовой системах связаны соотношениями*

$$x_\infty = H^{-1/2} \cdot \underline{x}_\infty, \quad X_\infty = H \cdot \underline{X}_\infty. \quad (10)$$

1.3. Параметризация в моделях молекулярной кинетики

Пусть состояние такой системы в момент времени t характеризуетсся вектором $x_t \in R^m$, компонентами которого являются концентрации взаимодействующих в реакторе частиц. Будем считать стационарное состояние x_∞ устойчивым и предполагать, что реакция системы на внешнее возмущение g протекает в течение времени T и описывается следующей системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\frac{dx_t}{dt} = f(x_t, \alpha, x_\infty), \quad x_0 = g, \quad t \in [0, T], \quad (11)$$

где $f(\cdot, \cdot, \cdot)$ — непрерывная вектор-функция, описывающая приток частиц, структуру их взаимодействий и утилизацию комплексов; $\alpha \in R^L$ — вектор положительных параметров, учитывающий взаимодействия между частицами, компоненты которого пропорциональны интенсивности взаимодействий λ , которая определяется как предел (7).

Теорема. *При выполнении соотношений подобия (6), (8)–(10) изменение состояния исследуемой системы описывается моделью в виде следующей системы дифференциальных уравнений, содержащей только базовые параметры и коэффициент подобия H :*

$$\frac{dx_t}{dt} = H^{-3/2} f(x_t H^{3/2}, \underline{\alpha} H, \underline{x}_\infty H),$$

$$x_0 = g, \quad t \in [0, T].$$

Ценность предлагаемых соотношений подобия будет определяться тем, насколько хорошо они согласуются с данными наблюдений. Этот вопрос заслуживает специального рассмотрения, поэтому авторы надеются в следующей статье показать возможность предлагаемой параметризации в математических моделях клеточно-молекулярной кинетики.

Список литературы

- [1] *Гардинер Л. В.* Стохастические методы в естественных науках. — М.: Мир, 1986. — 528 с.
- [2] *Мясников В. П.* В сб.: Механика многокомпонентных сред в технологических процессах. — М. : Наука, 1978. — С. 70–101.
- [3] *Регирер С. А.* // ПММ. — 1978. — Т. 42. — С. 679–688.

2. Математическое моделирование инфекционных заболеваний

© 1996 г. Академик Г. И. Марчук, А. А. Романюха,
Г. А. Бочаров

Целью настоящей работы является построение теоретического описания механизмов иммунной защиты организма против инфекционных агентов, требующее, по нашему мнению, применения методов математического моделирования [2]. Для того чтобы исследование имело, по возможности, более предметный характер, в качестве объектов моделирования были выбраны конкретные инфекционные заболевания — вирусный гепатит B и грипп. Основными задачами работы являются: построение количественного описания моделируемых явлений, особенностей реакции системы иммунитета при различных инфекциях и сопоставление величин параметров модели с целью выделения констант, описывающих универсальные черты иммунного ответа, а также развитие адекватных методов и приемов решения возникающих математических задач.

2.1. Математическая модель противовирусного иммунного ответа

Будем считать, что течение и исход моделируемых инфекционных заболеваний определяются взаимодействием вирусов с клетками органа-мишени и иммунной системы. Уравнения модели строятся на основе соотношения балансов следующих основных компонентов, участвующих в моделируемых процессах (t — время): $y_1(t)$ — концентрация внеклеточных вирусов; $y_2(t)$ — концентрация зараженных вирусом клеток; $y_3(t)$ — доля не функционирующей вследствие разрушения части поражаемого вирусом органа; $y_4(t)$ — концентрация активированных (презентирующих вирусные антигены) макрофагов; $y_5(t)$ — концентрация T -хелперов, обеспечивающих пролиферацию цитотоксических T -клеток; $y_6(t)$ — концентрация T -хелперов, обеспечивающих пролиферацию B -клеток; $y_7(t)$ — концентрация цитотоксических T -лимфоцитов; $y_8(t)$ — концентрация B -лимфоцитов; $y_9(t)$ — концентрация плазматических клеток; $y_{10}(t)$ — концентрация антител. В простейшем случае речь идет о количествах соответствующих

клеток и макромолекул во всем организме, в более сложных ситуациях рассматриваются концентрации в отдельных органах и тканях. При описании реакции иммунной системы учитывались два основных механизма управления пролиферацией и дифференцировкой лимфоцитов — принцип клональной селекции и принцип двойного распознавания [8]. В модели учтен механизм неспецифической иммуносупрессии, обусловленной общим снижением функциональных возможностей организма из-за поражения органа-мишени. Для этого в члены уравнений, описывающие пролиферацию лимфоцитов, введена функция $\xi(y_3)$, убывающая с ростом y_3 . Модель представляет собой систему 10 нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом:

$$y_1' = \alpha_1 y_2 + \alpha_2 \alpha_3 y_2 y_7 - \alpha_4 y_1 y_{10} - \alpha_5 y_1 - \alpha_6 y_1 (\alpha_7 - y_2 - y_3),$$

$$y_2' = \alpha_8 y_1 (\alpha_7 - y_2 - y_3) - \alpha_3 y_2 y_7 - \alpha_9 y_2,$$

$$y_3' = \alpha_3 y_2 y_7 + \alpha_9 y_2 - \alpha_{10} y_3, \quad \xi(y_3) = 1 - y_3,$$

$$y_4' = \alpha_{11} \alpha_{12} y_1 - \alpha_{13} y_4,$$

$$y_5' = \alpha_{14} [\xi(y_3) \alpha_{15} y_4 (t - \tau_1) y_5 (t - \tau_1) - y_4 y_5] -$$

$$- \alpha_{16} y_4 y_5 y_7 + \alpha_{17} (\alpha_{18} - y_5),$$

$$y_6' = \alpha_{19} [\xi(y_3) \alpha_{20} y_4 (t - \tau_2) y_6 (t - \tau_2) - y_4 y_6] -$$

$$- \alpha_{21} y_4 y_6 y_8 + \alpha_{22} (\alpha_{23} - y_6),$$

$$y_7' = \alpha_{24} [\xi(y_3) \alpha_{25} y_4 (t - \tau_3) y_5 (t - \tau_3) y_7 (t - \tau_3) - y_4 y_5 y_7] -$$

$$- \alpha_{26} y_2 y_7 + \alpha_{27} (\alpha_{28} - y_7),$$

$$y_8' = \alpha_{29} [\xi(y_3) \alpha_{30} y_4 (t - \tau_4) y_6 (t - \tau_4) y_8 (t - \tau_4) - y_4 y_6 y_8] +$$

$$+ \alpha_{31} (\alpha_{32} - y_8),$$

$$y_9' = \alpha_{33}\xi(y_3)\alpha_{34}y_4(t - \tau_5)y_6(t - \tau_5)y_8(t - \tau_5) + \alpha_{35}(\alpha_{36} - y_9),$$

$$y_{10}' = \alpha_{37}y_9 - \alpha_{38}y_{10}y_1 - \alpha_{39}y_{10}.$$

Запаздывания τ_i , $i = 1, \dots, 5$, используются для описания влияния на кинетику иммунного ответа процессов пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, протекающих за конечное время. Величины τ_i составляют от 12 ч до 2–3 сут. Добавив к приведенной системе уравнений начальные условия для $t_0 = 0$, соответствующие случаю инфицирования ($y_1(0) = y_1^0 > 0$), и определив значения переменных y_4, y_5, y_6, y_7, y_8 на соответствующих интервалах $(-\tau_i, t_0]$, мы получим математическую модель, позволяющую численно исследовать закономерности течения вирусных инфекций [2, 5].

Для того чтобы использовать эту модель для моделирования конкретной вирусной инфекции, необходимо определить величины коэффициентов модели. В связи с этим возникает необходимость решения следующих задач: оценки областей допустимых значений для коэффициентов модели и выбор начального приближения, подготовки набора экспериментальных и клинических данных, характеризующих течение моделируемого заболевания; получение набора коэффициентов модели, позволяющих удовлетворительно описывать клинические данные.

2.2. Особенности моделирования процессов *in vivo*

Накопленные к настоящему времени знания позволяют рассматривать инфекционное заболевание с нескольких точек зрения: клинической, патофизиологической, биохимической, иммунологической и др. Математическая модель является одним из средств сопоставления разнородных данных. Однако применению методов математического моделирования должен предшествовать анализ экспериментальных данных. Во-первых, необходимо уточнить и расширить клиническое описание болезни с включением в него динамики процессов размножения и нейтрализации вируса, интенсивности защитных реакций, количества инфицированных и поврежденных клеток органа-мишени. Во-вторых, нужно учитывать, что моделируемые процессы локализованы в различных частях организма — лимфатических узлах, ткани органа-мишени, крови — и концентрации взаимодействующих клеток, частиц, молекул различаются в этих местах иногда на несколько

порядков. Полагая, что процессы размножения и дифференцировки лимфоцитов происходят в лимфатических узлах, а заражения клеток и размножения вируса — в ткани органа-мишени, и зная оценки времен переноса клеток и молекул между отдельными тканями и органами, можно получить оценки концентраций компонентов иммунного ответа, характерные для живого организма, что позволяет получить оценки границ областей допустимых *in vivo* значений констант скоростей процессов взаимодействия клеток иммунной системы между собой и с вирусом. Подробнее этот анализ приведен в [1–3]. Там же дается «обобщенная картина» вирусного гепатита В, представляющая собой количественное описание вирусологических, иммунологических и патологических процессов, происходящих в организме при остром вирусном гепатите В на интервале от момента заражения (0) до клинического выздоровления (130-е сутки). Обобщенная картина для неосложненной инфекции вирусами гриппа А приведена в [5]. Анализ динамики патологического процесса при гриппе показал необходимость учета действия интерфероновой системы как механизма торможения инфекции на фазе, предшествующей иммунному ответу. Для этого к исходной системе из 10 уравнений были добавлены три уравнения, описывающие динамику концентраций α -интерферона, его продуцентов и вирусрезистентных клеток-мишеней [5]. Обобщенная картина моделируемой инфекции рассматривается нами как необходимое звено, связывающее исходные клинические и экспериментальные данные и математическую модель при решении оценки параметров.

2.3. Идентификация параметров

Идентификация коэффициентов модели по данным обобщенной картины осуществлялась при помощи эвристической процедуры, упрощенная схема которой приведена на рисунке 1. Процедура представляет собой последовательное по времени и компонентам приближение решения модели к данным обобщенной картины [7]. Весь интервал наблюдений — от момента заражения до выздоровления — разбивается на несколько подынтервалов, в пределах каждого из которых кинетика экспериментальных данных определяется только частью из описанных в модели процессов. В ходе решения задачи минимизации на каждом из подынтервалов уточнялись значения 2–3 коэффициентов модели, а в целом были получены уточненные оценки для 17 из 44 коэффициентов модели (табл. 1). Особенностью моделируемых

процессов является большая амплитуда изменений концентраций вирусов, антител в течение болезни (до 10^5-10^{10}). Поэтому для решения задачи равномерного приближения математической модели к данным наблюдений использовался квадратичный функционал от относительных, а не абсолютных отклонений компонент решений модели соответствующих данных.

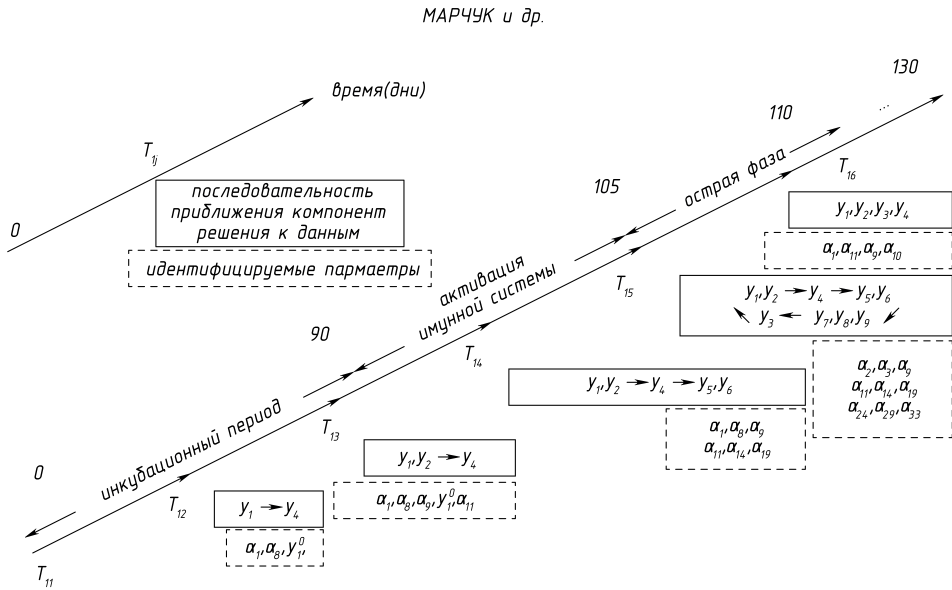


Рис. 1. Схема последовательной идентификации параметров модели по данным обобщенной картины вирусного гепатита *B*

Таблица 1. Оценки параметров модели противовирусного иммунного ответа для инфекций, вызванных вирусами гепатита *B* и гриппа *A*

Параметр	Гепатит	Грипп	[P]
α_{12}	10^{-15}	10^{-15}	<i>M</i>
α_{18}	10^{-18}	10^{-16}	<i>M</i>

Продолжение таблицы 1.

Параметр	Гепатит	Грипп	[P]
α_{23}	10^{-19}	10^{-17}	M
α_{28}	10^{-18}	10^{-16}	M
α_{32}	10^{-18}	10^{-17}	M
α_9	0,068	1,5	d^{-1}
α_{10}	0,15	4,0	d^{-1}
α_1	83	510	d^{-1}
α_{13}	1,2	3,3	d^{-1}
α_{17}	1,0	1,0	d^{-1}
α_{22}	1,0	1,0	d^{-1}
α_{27}	0,4	0,4	d^{-1}
α_{31}	0,1	0,1	d^{-1}
α_{35}	0,4	0,4	d^{-1}
α_{39}	0,043	0,043	d^{-1}
τ_1	0,6	0,6	d
τ_2	0,6	0,6	d
τ_3	2,0	0,5	d

Продолжение таблицы 1.

Параметр	Гепатит	Грипп	[P]
τ_4	2,0	0,5	d
τ_5	3,0	0,5	d
α_{15}	2	4	—
α_2	5	0	—
$\alpha_{25,30}$	16	2,3	—
α_{34}	3	1	—
α_{20}	4	4	—
α_{14}	$2,7 \cdot 10^{16}$	$2,7 \cdot 10^{16}$	$M^{-1}d^{-1}$
α_{19}	$2,7 \cdot 10^{16}$	$2,7 \cdot 10^{16}$	$M^{-1}d^{-1}$
α_{24}	$5,3 \cdot 10^{33}$	$5,0 \cdot 10^{33}$	$M^{-2}d^{-1}$
α_{29}	$8,0 \cdot 10^{32}$	$8,0 \cdot 10^{32}$	$M^{-2}d^{-1}$
α_{33}	$1,7 \cdot 10^{30}$	$8,0 \cdot 10^{32}$	$M^{-2}d^{-1}$
α_{11}	$9,4 \cdot 10^9$	$3,4 \cdot 10^8$	$M^{-1}d^{-1}$
α_{38}	$8,6 \cdot 10^{11}$	$8,6 \cdot 10^{11}$	$M^{-1}d^{-1}$
α_8	$2,3 \cdot 10^9$	$2,0 \cdot 10^{10}$	$M^{-1}d^{-1}$
α_3	$6,6 \cdot 10^{14}$	$6,6 \cdot 10^{14}$	$M^{-1}d^{-1}$
α_{36}	$4,3 \cdot 10^{-22}$	$1,8 \cdot 10^{-20}$	M

Окончание таблицы 1.

Параметр	Гепатит	Грипп	[P]
α_{26}	$1,6 \cdot 10^{11}$	$1,6 \cdot 10^{11}$	$M^{-1}d^{-1}$
α_7	$0,5 \cdot 10^{-12}$	$1,7 \cdot 10^{-11}$	M
α_6	$2,5 \cdot 10^7$	$6 \cdot 10^{10}$	$M^{-1}d^{-1}$
α_5	0,4	1,7	d^{-1}
α_4	$3 \cdot 10^{11}$	$8,6 \cdot 10^{11}$	$M^{-1}d^{-1}$
α_{16}	$5,3 \cdot 10^{27}$	10^{25}	$M^{-2}d^{-1}$
α_{21}	$8,0 \cdot 10^{28}$	10^{25}	$M^{-2}d^{-1}$
α_{37}	$1,7 \cdot 10^8$	$1,7 \cdot 10^8$	$\frac{molec}{cell \cdot d}$
$y_1(0)$	$2,9 \cdot 10^{-16}$	10^{-13}	M

Примечание. [P] – размерность; d – сутки; M – молярная концентрация.

Инфекции вирусами гриппа A и гепатита B были выбраны нами как заболевания, вызываемые вирусами, значительно различающимися по биологическим свойствам. Вирус гепатита B размножается с низкой скоростью и слабо повреждает инфицированные клетки, которые разрушаются в основном лимфоцитами. Вирус гриппа A быстро размножается и разрушает инфицированные клетки. У части лиц, инфицированных вирусом гепатита B формируется хроническое заболевание, чего никогда не наблюдается при инфекции вирусами гриппа A , и ряд других не менее существенных различий.

Анализ величин параметров, приведенных в таблице 1, приводит к следующему.

1. Совпадают или мало различаются величины 23 параметров, величины 22 параметров различаются.

2. Среди различающихся по величине параметров можно выделить следующие группы:

- параметры $\alpha_1, \alpha_8, \alpha_9, \alpha_6, \alpha_{11}$, описывающие свойства вируса (температура размножения, заражения, разрушения зараженных клеток и др.);

- параметры α_7, α_{10} , описывающие свойства органа-мишени (плотность клеток, темп регенерации);

- параметры, различия в величине которых связаны с описанием явления иммунного обучения после предыдущих инфекций сходными вирусами гриппа А; эти изменения не приводят к защите от инфекции, но существенно ускоряют развертывание иммунного ответа, — $\alpha_{18}, \alpha_{23}, \alpha_{28}, \alpha_{32}, \alpha_{36}, \alpha_{25}, \alpha_{30}, \alpha_{33}, \alpha_{34}, \tau_3, \tau_4, \tau_5$ — начальные концентрации клеток данной специфичности, скорость дифференцировки и др.;

- параметры, описывающие явления супрессии иммунного ответа, значительно выше при гепатите, чем при гриппе, что, на наш взгляд, отражает особенность иммунных процессов при медленной инфекции вирусами гепатита В, — α_{16}, α_{21} ;

- существенно различаются инфекционные дозы $y_1(0)$.

3. Среди совпадающих или близких по величине параметров выделим следующие группы:

- времена жизни иммунокомпетентных клеток в соответствующем состоянии — $\alpha_{17}, \alpha_{22}, \alpha_{27}, \alpha_{31}, \alpha_{35}$ и антител α_{39} ;

- скорости взаимодействия иммунокомпетентных клеток в лимфатических узлах $\alpha_{14}, \alpha_{19}, \alpha_{24}, \alpha_{29}$, антител с антигеном — α_{38} ;

- скорость продукции антител плазматическими клетками — α_{37} ;

- длительность цикла и темп деления клеток-помощников — $\tau_1, \tau_2, \alpha_{15}, \alpha_{20}$;

- ряд параметров, характеризующих концентрацию антигенпрезентирующих клеток и скорость потери ими активированного состояния, — α_{12}, α_{13} ; взаимодействие клеток-эффекторов и зараженных клеток — $\alpha_2, \alpha_3, \alpha_{26}$;

- несколько различаются скорости неспецифического и антителозависимого выведения вирусов — α_5, α_4 .

Проведенное исследование конкретизирует представление о кинетических характеристиках реакций иммунной системы, позволяющей ей контролировать различные инфекции, взаимосвязь реакций иммунной системы и неспецифических защитных реакций [4, 6]. Преимуществом предлагаемого описания свойств организма и микроорганизма

является его количественный характер и детальность характеристики свойств моделируемых объектов. Для уточнения величины ряда коэффициентов, а следовательно для прогноза течения заболевания и эффекта лечения, могут использоваться результаты исследований *in vitro* клеток данного пациента или группы пациентов. Построенная модель является средством анализа клинических и лабораторных данных и может использоваться как часть специализированной экспертной системы для прогноза исхода заболевания и эффективности лечения.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований, проект 93-01-00798.

Список литературы

- [1] Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А. Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В // Математические вопросы кибернетики / под ред. С. В. Яблонского. — М. : Наука, 1989. — Вып. 2. — С. 5–70.
- [2] Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. — М. : Наука, 1991. — 304 с.
- [3] Marchuk G. I., Petrov R. V., Romanyukha A. A., Bocharov G. A. // J. Theor. Biol. — 1991. — V. 151, № 1. — Pp. 1–40.
- [4] Marchuk G. I., Romanyukha A. A., Bocharov G. A. // Ibid. — Pp. 41–70.
- [5] Bocharov G. A., Romanyukha A. A. // Ibid. — 1994. — V. 167, №1. Pp. 323–360.
- [6] Zinkernagel R. M., Hengartner H., Stitz L. // Br. Med. Bull. — 1985. — V. 41, №1. Pp. 92–97.
- [7] Bocharov G. A., Romanyukha A. A. // Appl. Numer. Math. — 1994. — V. 15. Pp. 307–326.
- [8] *Fundamental Immunology* / W.E. Paul. Ed. Second Printing. — N.Y. : Raven Press. — 1984. — 809 p.

3. Прикладные проблемы математического моделирования в иммунологии

© 2000 г. Г. А. Бочаров, академик Г. И. Марчук

Рассмотрены некоторые вычислительные проблемы математического моделирования динамики иммунного ответа и инфекционных заболеваний. Представлен подход к построению и исследованию математических моделей на основе нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Изложены принципы численного решения задач оценки чувствительности моделей на основе сопряженных уравнений.

3.1. Физические аспекты функционирования иммунной системы

Защита организмов от вирусных и бактериальных инфекций осуществляется иммунной системой. Механизмы защиты основаны на распознавании популяции чужеродных микроорганизмов (патогенов), концентрацию которых в момент времени t обозначим $V(t)$, и развитии иммунологических реакций. В ходе этих реакций клетки иммунной системы (В-лимфоциты, $B(t)$), специфически распознавшие патогены, активируются, делятся и меняют свои функции (дифференцируются в плазматические клетки, $P(t)$). В результате данных процессов в организме накапливается большая популяция лимфоцитов и иммуноглобулинов, способных нейтрализовать популяцию патогенов. Данное противодействие в случае вирусных инфекций состоит в разрушении клеток, зараженных вирусами (осуществляется цитотоксическими T -лимфоцитами), и связывании свободно циркулирующих вирусов в крови, лимфе или на слизистых поверхностях специфическими молекулами (антителами $F(t)$), которые синтезируются плазматическими клетками. При бактериальных инфекциях большая роль в защите принадлежит и неспецифическим клеткам иммунной системы. В основе иммунологической специфичности лежит стереохимическая комплементарность рецепторов лимфоцитов к чужеродным антигенам. Количественно ее можно описать с помощью аффинитета $K = k_+/k_-$, зависящего от отношения констант скоростей образования комплекса антиген–рецептор и его распада. Лимфоциты одинаковой специфичности K^* образуют клон. Схематически процесс иммунной защиты

состоит в активации патогеном клона определенной специфичности и его размножении. Данный механизм получил название *клонально-селекционной теории Бернета*.

Особенностью иммунной системы является наличие большого количества клонов лимфоцитов (порядка 10^5 – 10^6), обладающих разной специфичностью к антигенам и, следовательно, по отношению к конкретному патогену. Состояние иммунной системы в момент времени t можно описать либо с помощью непрерывной функции распределения по аффинитету $n(K, t)$, $K \in [0, K_{\max}]$, либо дискретно, т.е. как объединение конечного числа клонов $\bigcup_{i=1}^{10^6} n_i(t)$, имеющих дискретные значения аффинитета K_i . Другая особенность состоит в том, что функции клеток иммунной системы могут дополнять или дублировать (кооперативные взаимоотношения) друг друга. Кроме того, могут иметь место конкурентные взаимоотношения борьбы за общие ресурсы. Сама система является блочной, т.е. распределенной в пространстве: процессы развития иммунных реакций происходят в лимфоидных органах, после чего специализированные клетки и антитела переносятся кровью и лимфой в места размножения чужеродных патогенов. Иммунная система представляет собой одну из наиболее сложно и тонко устроенных физиологических систем. Базовым элементом ее является лимфоцит, характер реакции которого определяется как его внутренним состоянием (набором активных генов), так и внешними сигналами, которые он непрерывно получает в процессе жизни. Регуляция иммунного ответа, следовательно, происходит на разных уровнях: внутриклеточном, клональном, системном. Задачей математического моделирования в иммунологии является описание иммунной системы и предсказание исходов взаимодействия патогенов и организмов человека или животных. В настоящее время накоплен опыт построения и применения математических моделей динамики популяций клеток одного или нескольких клонов иммунной системы в ответ на размножение вирусов или бактерий при упрощенном описании распределенной структуры процессов (см. обзоры [1, 2]). В основе математических моделей, рассматривающих совокупность макромолекулярных, клеточных и системных (например, нейроэндокринная регуляция) процессов в организме, лежит следующий набор предположений.

1. Процесс заболевания характеризуется вектор-функцией, компоненты которой — численности популяций клеток, патогенов, биологи-

ческих молекул и феноменологических переменных (тяжесть заболевания, стресс).

2. Динамика инфекции описывается дифференциальными уравнениями для скорости изменения по времени вектор-функции состояния, построенными на основе соотношений баланса компонентов процессов «рождения–гибель».

3. Эффект различных процессов взаимодействия патогенов и клеток организма в балансных соотношениях предполагается аддитивным.

4. Математический вид взаимоотношений компонентов инфекционного процесса формулируется с использованием принципов химической и ферментативной кинетики (закон действующих масс, уравнение Михаэлиса — Ментен и т. п.), математической экологии (различные типы функций роста, конкурентных взаимоотношений) и чисто феноменологического описания обратных связей в системе (например, параметризации негативного влияния вирусного поражения на кинетику иммунных реакций).

5. Свойства элементов инфекционного процесса (клеток) считаются неизменными, т.е. соответствующие коэффициенты уравнений постоянны.

6. Процессы деления и дифференцировки лимфоцитов имеют характерное время $\sim \tau$ суток, которое, как правило, существенно больше времени удвоения численности вирусов (минуты) или бактерий (часы). Продолжительность процесса деления клеток учтена в моделях использованием переменных с запаздывающим аргументом.

3.2. Математические модели

Математические модели в иммунологии представляют собой системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом (ДУЗА) следующего вида (для простоты обозначений рассматривается одно запаздывание τ):

$$\frac{d}{dt}\mathbf{y}(t) = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}(t), \mathbf{y}(t - \tau), \mathbf{p}), \quad t \in [t_0, T], \quad (1)$$

где $\mathbf{y} \in \mathbb{R}^N$, вектор параметров $\mathbf{p} \in \mathbb{R}^L$ и вектор-функция правых частей уравнений $\mathbf{f} : [t_0, T] \times \mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^N \times \mathbb{R}^L \rightarrow \mathbb{R}^N$ является, как правило, достаточно гладкой. Начальные условия задаются вектор-функцией φ :

$$\mathbf{y}(t) = \varphi(t, \mathbf{p}), \quad t \in [t_0 - \tau, t_0], \quad (2)$$

которая (или производные которой) в общем случае может терпеть разрывы I рода, например при t_0 . Отсутствие гладкости является следствием упрощенного описания процесса введения в организм вирусов или клеток с помощью функции Хевисайда.

Простейшей моделью инфекционного заболевания является так называемая базовая модель [1], уравнения которой описывают скорость изменения численности популяций патогенов, В-лимфоцитов, плазматических клеток и степени поражения организма, связанного с присутствием чужеродных патогенов. Базовая математическая модель инфекционного заболевания заложила фундамент качественного понимания динамики болезней. Небольшая размерность модели позволила получить математически строгие утверждения о свойствах решений модели (устойчивость положений равновесия, бифуркации периодических решений и др.). Разностные схемы на основе методов Рунге — Кутты 4-го порядка с постоянным шагом удовлетворяли вычислительным запросам исследователей на первом этапе. Фундаментальным элементом базовой модели является уравнение для массы пораженного органа. Наличие этой характеристики позволило успешно применить модификацию данной модели для исследования механизмов экспериментальных вирусных инфекций [3], при этом она отражала эффект угнетения специфической иммунной активности. Модель адекватно воспроизводит кинетику нормального иммунного ответа при малых дозах инфекции и развитие иммунодефицита вследствие исчезновения специфического клона лимфоцитов при больших дозах, и ряд предсказаний был исследован экспериментально [4].

Новый уровень постановок задач по моделированию динамики вирусных и бактериальных инфекций стал возможным с построением математической модели противовирусного (противобактериального) иммунного ответа, базирующейся на современных представлениях о процессах развития защитных реакций, прежде всего теории двойного распознавания [1]. Эта модель заложила концепцию блочного подхода к теоретическому исследованию иммунологических процессов. В математическом плане построение данной модели стимулировало развитие эффективных методов численного решения жестких систем дифференциальных уравнений с запаздыванием, методов согласования моделей и реальных данных, анализа чувствительности решений и функционалов к вариациям параметров. Уравнения модели описывают скорость изменения во времени в единице объема численностей следующих популяций: вирусов, $V_f(t)$; антиген–

презентирующих клеток (макрофагов), $M_V(t)$; T -лимфоцитов-помощников клеточного иммунитета, $H_E(t)$; T -лимфоцитов-помощников гуморального иммунитета, $H_B(t)$; T -лимфоцитов-киллеров, уничтожающих зараженные вирусами клетки, $E(t)$; B -лимфоцитов, $B(t)$; плазматических клеток, $P(t)$, производящих антитела; антител, нейтрализующих вирусы, $F(t)$; зараженных вирусами клеток органа-мишени, $C_V(t)$; разрушенных клеток органа-мишени, $m(t)$.

Блок уравнений для процессов в органе-мишени:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}V_f(t) = \nu C_V(t) + nb_{CE}C_V(t)E(t) - \gamma_{VF}V_f(t)F(t) - \gamma_{VM}V_f(t) - \\ - \gamma_{VC}V_f(t)[C^0 - C_V(t) - m(t)], \end{aligned} \quad (3)$$

$$\frac{d}{dt}C_V(t) = \sigma V_f[C^0 - C_V(t) - m(t)] - b_{CE}C_V(t)E(t) - b_m C_V(t), \quad (4)$$

$$\frac{d}{dt}m(t) = b_{CE}C_V(t)E(t) + b_m C_V(t) - \alpha_m m(t), \quad \xi(m) = 1 - \frac{m}{C^0}. \quad (5)$$

Блок уравнений для T -клеточного иммунного ответа:

$$\frac{d}{dt}M_V(t) = \gamma_{MV}M^0V_f(t) - \alpha_M M_V(t), \quad (6)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}H_E(t) = b_H^E[\xi(m)\rho_H^E M_V(t - \tau_H^E)H_E(t - \tau_H^E) - M_V(t)H_E(t)] - \\ - b_p^{H_E}M_V(t)H_E(t)E(t) + \alpha_H^E(H_E^0 - H_E(t)), \end{aligned} \quad (7)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}E(t) = b_p^E[\xi(m)\rho_E M_V(t - \tau_E)H_E(t - \tau_E)E(t - \tau_E) - \\ - M_V(t)H_E(t)E(t)] - b_{EC}C_V(t)E(t) + \alpha_E(E^0 - E(t)). \end{aligned} \quad (8)$$

Блок уравнений для гуморального иммунитета:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}H_B(t) = b_H^B[\xi(m)\rho_H^B M_V(t - \tau_H^B)H_B(t - \tau_H^B) - M_V(t)H_B(t)] - \\ - b_p^{H_B}M_V(t)H_B(t)B(t) + \alpha_H^B(H_B^0 - H_B(t)), \end{aligned} \quad (9)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}B(t) = b_p^B[\xi(m)\rho_B M_V(t - \tau_B)H_B(t - \tau_B)B(t - \tau_B) - \\ - M_V(t)H_B(t)B(t)] + \alpha_B(B^0 - B(t)), \end{aligned} \quad (10)$$

$$\frac{d}{dt}P(t) = b_p^P \xi(m) \rho_P M_V(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) + \alpha_P (P^0 - P(t)), \quad (11)$$

$$\frac{d}{dt}F(t) = \rho_F P(t) - \gamma_{FV} F(t) V_f(t) - \alpha_F F(t). \quad (12)$$

Более подробно с физической интерпретацией отдельных членов и коэффициентов модели \mathbf{p} можно ознакомиться в [1], при этом важно, что последние не могут быть отрицательными: $\mathbf{p} \in \mathbb{R}_+^L$. Доопределив уравнения системой неотрицательных начальных данных (2), придем к универсальной математической модели вирусной инфекции. Данная модель применялась для исследования динамики гриппа, гепатита, вирусно-бактериальных инфекций в легких [1].

3.3. Качественный анализ

Несложно доказать, что решение начальной задачи для системы нелинейных дифференциальных уравнений с запаздыванием (3)–(12) существует, единственно и неотрицательно при всех $t \geq t_0$. Анализ положений равновесия системы уравнений — $Y^{st} = (V_f^{st}, M_V^{st}, H_E^{st}, H_B^{st}, E^{st}, B^{st}, P^{st}, F^{st}, C_V^{st}, m^{st})^T$ позволяет предсказать условия существования стационарных решений, имеющих непосредственный биологический смысл. Так, $V_f^{st} = 0$, $C_V^{st} = 0$ описывает организм, в котором отсутствует вирусная инфекция, в то время как неравенство нулю стационарных значений численности вирусов и зараженных клеток соответствует простейшему варианту динамики хронических инфекций.

Рассмотрим стационарное решение системы, описывающее неинфицированный организм. Для приложений важно иметь оценку устойчивости этого положения равновесия по отношению к возмущениям (как к бесконечно малым, так и к конечным) по первой компоненте вектора состояния $V_f(t_0)$ в момент $t_0 = 0$.

Утверждение 1. *Достаточным условием асимптотической устойчивости*

$$Y^{st,1} = (0, 0, H_E^0, H_B^0, E^0, B^0, P^0, F^0, 0, 0)^T$$

является выполнение следующих неравенств, характеризующих соотношение между уровнем иммунной защиты и активностью вирусов:

$$\begin{aligned}
& (\gamma_{VF}F^0 + \gamma_{VM}M^0 + \gamma_{VC}C^0)(b_{CF}E^0 + b_m) > \\
& > \sigma C^0(\nu + nb_{CE}E^0)
\end{aligned} \tag{13}$$

и скорости гибели различных клеток и антител, $\alpha_i > 0$ (M_V , H_E , H_B , E , B , P , F , m).

Введем следующие обозначения:

$$\begin{aligned}
A &= \gamma_{VF}F^0 + \gamma_{VM}M^0, \quad a = \gamma_{VM}M^0, \\
A_0 &= \min(\gamma_{VF}F^0 + \gamma_{VM}M^0, \nu\sigma C^0/b_m), \\
B &= b_{CE}E^0 + b_m, \quad b = b_m, \quad D = \nu\sigma C^0, \\
r_E &= \sigma C^0 b_{EC}/\alpha_E, \quad r_F = \gamma_{FV}/\alpha_F.
\end{aligned}$$

Утверждение 2. Пусть выполнены условия утверждения 1 и $n = 0$. Тогда решение системы (3)–(12), возмущенное по первой компоненте, т. е. с начальным условием $y(0) = (V_f(0), 0, H_E^0, H_B^0, E^0, B^0, P^0, F^0, 0, 0)^T$, асимптотически стремится к $Y^{st,1}$, если амплитуда возмущения удовлетворяет неравенству

$$\begin{aligned}
0 < V_f(0) \leq IB &= \frac{r_F(aB - D) + A_0 r_E(bA/D - 1)}{2r_F r_E A_0(1 - ab/D)} \times \\
&\times (1 + \{1 + 4r_F r_E A_0(AB - D)(1 - ab/D)\} \times \\
&\times [r_F(aB - D) + A_0 r_E(bA/D - 1)]^{-2}\}^{1/2}) - \\
&- \min\left(\frac{b_m + b_{CE}E^0}{\sigma}, \frac{\nu C^0}{\gamma_{VM}M^0}\right).
\end{aligned} \tag{14}$$

Эта аналитическая оценка позволяет, по аналогии с базовой моделью, определить иммунологический барьер, который характеризует степень защиты организма от инфекции: развитие инфекционного заболевания происходит, если либо нарушено условие асимптотической устойчивости (13), либо доза заражения превышает пороговую IB . На ее основе можно оценить чувствительность защиты к различным факторам, представленным в модели параметрами. Аналогичные оценки при других упрощающих предположениях можно найти в [5]. Конечно, оценка степени защиты от *клинически* выраженного заболевания была бы более адекватной характеристикой, но получение ее для данной модели аналитически представляется сложной проблемой,

поскольку связано с анализом зависимости максимально достигаемой степени тяжести инфекции и ограничением ее сверху некоторым пороговым значением. Для этого, очевидно, нужно рассматривать полную систему уравнений.

Исследование устойчивости нетривиальных стационарных решений $Y^{st,i}$, $i \geq 2$, системы уравнений (3)–(12) (с ненулевыми значениями численности вирусов и зараженных клеток) было проведено в нескольких работах. В отличие от случая базовой модели, полученные условия не зависят от запаздываний. В основе анализа, предложенного в [6], лежат методы, разработанные для систем, обладающих свойством смешанной монотонности. Для модели (1) с M запаздываниями τ_j , $j = \overline{1, M}$, рассмотрим линеаризованную вблизи $Y^{st,i}$ систему дифференциальных уравнений для малых отклонений $\delta y(t)$. Ее правая часть есть сумма произведений $M+1$ матриц $\mathbf{A}(Y^{st,i})$, $\mathbf{A}_j(Y^{st,i})$ на вектор-функции $\delta y(t)$, $\delta y(t - \tau_j)$ соответственно, где

$$\mathbf{A}(Y^{st,i}) = \frac{\partial}{\partial \mathbf{y}} \mathbf{f}(\mathbf{y}(t), \mathbf{y}(t - \tau_1), \dots, \mathbf{y}(t - \tau_M)) \Big|_{\mathbf{y}(t)=Y^{st,i}}$$

и

$$\mathbf{A}_j(Y^{st,i}) = \frac{\partial}{\partial \mathbf{y}(t - \tau_j)} \mathbf{f}(\mathbf{y}(t), \mathbf{y}(t - \tau_1), \dots, \mathbf{y}(t - \tau_M)) \Big|_{\mathbf{y}(t)=Y^{st,i}},$$

$$j = \overline{1, M}.$$

Асимптотическая устойчивость $Y^{st,i}$ имеет место, если корни соответствующего характеристического уравнения лежат в левой полуплоскости. Выделив из \mathbf{A} матрицу диагональных элементов \mathbf{D} , $\mathbf{A} = \mathbf{D} + \mathbf{A}_0$, авторы рассматривают матрицу $\mathbf{G} = \mathbf{D} + \sum_{j=0}^M \mathbf{A}_j^+$, где элементы \mathbf{A}_j^+ являются модулями элементов соответствующих матриц. Устойчивость матрицы \mathbf{G} задает достаточные условия асимптотической устойчивости положения равновесия $Y^{st,i}$ и может быть определена на основе критерия Севастьянова — Котелянского.

Другой подход к анализу устойчивости положений равновесия данного типа основан на теории малых возмущений. Полагая $\tau_j = 0$, $j = \overline{1, M}$, в ряде случаев матрицу Якоби можно представить как линейно возмущенную по малому параметру ϵ , зависящему от коэффициентов уравнений, т. е. $\mathbf{J}(\epsilon) = \mathbf{J}_0 + \epsilon \mathbf{J}_1$, при этом $\lambda^{(0)} = 0$ оказывается простым собственным значением матрицы \mathbf{J}_0 , а остальная часть спектра лежит в левой полуплоскости. В этом случае для оценки спектра

якобиана можно воспользоваться теоремой о возмущении простого собственного значения, в соответствии с которой справедливо следующее аналитическое разложение: $\lambda(\epsilon) = \lambda^{(0)} + \epsilon\lambda^{(1)} + \epsilon^2\lambda^{(2)} + \dots$. При достаточно малых ϵ данный ряд сходится и можно ограничиться первым членом разложения. Согласно [7], первая поправка равна $\lambda^{(1)} = \langle \mathbf{r}_0, \mathbf{J}_1 \mathbf{I}_0 \rangle / \langle \mathbf{r}_0, \mathbf{I}_0 \rangle$, где $\mathbf{r}_0, \mathbf{I}_0$ — правый и левый собственные векторы невозмущенной матрицы \mathbf{J}_0 , соответствующие нулевому собственному значению. Таким образом, можно оценить знак и величину собственного значения и тем самым решить вопрос об устойчивости положения равновесия. Данный подход, предложенный в [8] для упрощенной версии системы (3)–(12), был использован в [9] для анализа полной модели.

В [10, 11] были разработаны численные алгоритмы исследования устойчивости и построения оценок областей притяжения для нелинейных систем с запаздыванием на основе методов векторных функций Ляпунова и показана их эффективность при исследовании базовой модели иммунного ответа и систем вида (3)–(12). Трудности качественного исследования динамических систем данного типа несомненны, поэтому изучение математических постановок прикладных проблем иммунологии связано с применением численных методов для уравнений с запаздыванием.

3.4. Сопряженные уравнения и анализ чувствительности

Важнейшей проблемой иммунологии является определение механизмов развития (иммунодефицитов) хронических и летальных исходов инфекционных заболеваний. В рамках математических моделей проблема отклонения от «нормы» в динамике переменных — показателей вирусных заболеваний, или — идентификация соответствующих изменений величин параметров дифференциальных уравнений. Интегральной характеристикой инфекционного заболевания может выступать суммарная вирусная нагрузка или тяжесть заболевания, что может быть описано величиной функционала, как правило квадратичного, от вектор-функции решения модели $\mathbf{y} \equiv \mathbf{y}(t, \mathbf{p})$ вида

$$J(\mathbf{y}) = \int_{t_0}^T \langle \mathbf{y}, \mathbf{y} \rangle dt.$$

Воспользуемся методами теории малых возмущений и сопряженных уравнений для численного исследования чувствительности функционалов от решений нелинейных моделей к вариациям параметров $\delta \mathbf{p} = \hat{\mathbf{p}} - \mathbf{p}$ (см. [12, 13]). Вдали от точек бифуркации системы (1) малые изменения параметров порождают возмущенную задачу, решение которой можно представить в виде ряда

$$\mathbf{y}(t, \mathbf{p}) = \mathbf{y}(t, \hat{\mathbf{p}}) + \sum_{i=1}^L \frac{\partial \mathbf{y}(t, \hat{\mathbf{p}})}{\partial \mathbf{p}^{(i)}} \delta \mathbf{p}^{(i)}.$$

Φ функции чувствительности по i -му параметру $\mathbf{s}_i(t) \equiv \partial \mathbf{y}(t, \hat{\mathbf{p}}) / \partial \mathbf{p}^{(i)}$ являются решением системы уравнений модели, линеаризованной относительно невозмущенной траектории $\hat{\mathbf{y}} \equiv \mathbf{y}(t, \hat{\mathbf{p}})$:

$$\mathcal{A}(\mathbf{y}(t, \hat{\mathbf{p}}), \hat{\mathbf{p}}) \mathbf{s}_i(t, \hat{\mathbf{p}}) = \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{p}^{(i)}}, \quad t \in [t_0, T],$$

$$\mathbf{s}_i(t, \hat{\mathbf{p}}) = \frac{\partial \varphi}{\partial \mathbf{p}^{(i)}}, \quad t \in [t_0 - \tau, t_0].$$

Матричный оператор $\mathcal{A} = d/dt - [\partial \mathbf{f} / \partial \mathbf{y}] - [\partial \mathbf{f} / \partial \mathbf{y}_\tau] D_\tau$ задает систему уравнений линейного приближения, где $[\cdot]$ обозначает матрицы частных производных правой части системы и D_τ является оператором сдвига по времени назад на τ . Данную задачу будем называть основной. Первая вариация функционала определяется по формуле

$$\delta J(\hat{\mathbf{y}}) = 2 \sum_{i=1}^L \int_{t_0}^T \langle \hat{\mathbf{y}}, \mathbf{s}_i(t, \hat{\mathbf{p}}) \rangle dt \delta \mathbf{p}^i. \quad (15)$$

Определение вариации функционала в рамках прямого подхода предполагает расчет функций чувствительности, т. е. в случае многопараметрических моделей — многократное решение начальной задачи для основной системы уравнений. Рассмотрим альтернативный подход с использованием решения сопряженной задачи.

Область определения оператора \mathcal{A} , $\mathcal{D}(\mathcal{A})$ — это множество вектор-функций $\mathbf{s}(t)$ таких, что они, во-первых, определены и непрерывны на $\Omega = [t_0 - \tau, T]$, во-вторых, почти всюду дифференцируемы на Ω , а первая производная $\mathbf{s}'(t)$ квадратично суммируема на Ω . Кроме того, полагаем $\mathbf{s}(t) = 0$, $t \in [t_0 - \tau, t_0]$. Рассмотрим гильбертово пространство H для N -мерных вектор-функций $H = L_2(\Omega) \times \dots \times L_2(\Omega)$ со скалярным произведением

$$(\mathbf{u}, \mathbf{v}) = \sum_{j=1}^N \int_{t_0}^T \mathbf{u}^{(j)}(t) \mathbf{v}^{(j)}(t) dt.$$

Рассмотрим линейный функционал следующего вида: $(\mathcal{A}\mathbf{s}, \mathbf{w}), \mathbf{s} \in \mathcal{D}(\mathcal{A}), \mathbf{w} \in H$. Определим на основе тождества Лагранжа $(\mathcal{A}\mathbf{s}, \mathbf{v}) = (\mathbf{s}, \mathcal{A}^*\mathbf{v})$ сопряженный к \mathcal{A} оператор \mathcal{A}^* с областью определения $\mathcal{D}(\mathcal{A}^*)$ такой, что для $\mathbf{w} \in H$ функционал $(\mathcal{A}\mathbf{s}, \mathbf{w})$ является ограниченным относительно $\mathbf{s} \in \mathcal{D}(\mathcal{A})$.

Рассмотрим множество функций \mathcal{D}_1 , удовлетворяющих нашим двум условиям и таких, что $\mathbf{w}(t) = 0, t \in [T, T + \tau]$; покажем, что $\mathcal{D}_1 \subset \mathcal{D}(\mathcal{A}^*)$. Используя вид оператора \mathcal{A} и начальные условия для функций $\mathbf{s} \in \mathcal{D}(\mathcal{A}), \mathbf{w} \in \mathcal{D}_1$, функционал

$$(\mathcal{A}\mathbf{s}, \mathbf{w}) \equiv \int_{t_0}^T \langle \mathcal{A}\mathbf{s}, \mathbf{w} \rangle dt$$

можно преобразовать к виду

$$\int_{t_0}^T \langle \mathbf{s}, \mathcal{A}^*\mathbf{w} \rangle dt,$$

где

$$\mathcal{A}^*(\hat{\mathbf{y}}, \hat{\mathbf{p}}) \equiv -\frac{d}{dt} - \left[\frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{y}} \right]^T - \left[\frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{y}_\tau} \right]^T_{t+\tau} D_{-\tau},$$

а $[\cdot]^T$ обозначает транспонированную матрицу. Для $\mathbf{w} \in \mathcal{D}_1$ справедлива оценка $|(\mathcal{A}\mathbf{s}, \mathbf{w})| \leq \text{const}(\mathbf{s}, \mathbf{s})^{1/2}$, следовательно, функционал является ограниченным. Это означает, что $\mathcal{D}_1 \subset \mathcal{D}(\mathcal{A}^*)$. Тем самым мы определили вид сопряженного оператора для системы уравнений линейного приближения.

Вернемся к оценке вариации функционала (15) и будем использовать для этого решение \mathbf{w} следующей задачи для сопряженной системы уравнений:

$$\mathcal{A}^*(\hat{\mathbf{y}}, \hat{\mathbf{p}})\mathbf{w} \equiv -\frac{d}{dt}\mathbf{w}(t) - \left[\frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{y}} \right]^T \mathbf{w}(t) - \left[\frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{y}_\tau} \right]^T_{t+\tau} \mathbf{w}(t+\tau) = \mathbf{y}(t, \hat{\mathbf{p}}), \quad (16)$$

$$t_0 \leq t \leq T, \quad \mathbf{w}(t) = 0, \quad t \in [T, T + \tau].$$

Путем простых преобразований можно показать, что первая вариация функционала $J(\mathbf{y})$ из (15) определяется формулой

$$\delta J = 2 \sum_{i=1}^L \int_{t_0}^T \left\langle \mathbf{w}, \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{p}^{(i)}} \delta \mathbf{p}^{(i)} \right\rangle dt.$$

Таким образом, вместо многократного решения уравнений линейного приближения для множества параметров модели при расчете компонентов градиента функционала данный подход предполагает одно-разовое решение прямой и сопряженной задач и вычисление интегралов

$$\frac{\partial J}{\partial \mathbf{p}_i} = 2 \int_{t_0}^T \left\langle \mathbf{w}, \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{p}^{(i)}} \right\rangle dt.$$

С вычислительной точки зрения при работе с большими системами этот алгоритм имеет преимущества по сравнению с прямым методом.

Воспользовавшись тождеством Лагранжа для определения сопряженной задачи в случае модели противовирусного иммунного ответа с учетом обозначений $\mathbf{w}(t) \equiv (V_f^*(t), M_V^*(t), H_E^*(t), H_B^*(t), E^*(t), B^*(t), P^*(t), F^*(t), C_V^*(t), m^*(t))^T$, получим следующие уравнения (подробнее см. [14]):

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} V_f^*(t) &= \{ \gamma_{VF} F(t) + \gamma_{VM} + \gamma_{VC} [C^0 - C_V(t) - m(t)] \} \times V_f^*(t) - \\ &- \sigma [C^0 - C_V(t) - m(t)] C_V^*(t) - \gamma_{MV} M_V^*(t) + \gamma_{FV} F(t) F^*(t), \end{aligned} \quad (17)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} M_V^*(t) &= \alpha_M M_V^*(t) - \rho_H^E b_H^E H_E(t) \xi(m(t + \tau_H^E)) H_E^*(t + \tau_H^E) - \\ &- \rho_H^B b_H^B H_B(t) \xi(m(t + \tau_H^B)) H_B^*(t + \tau_H^B) - \\ &- \rho_E b_p^E H_E(t) E(t) \xi(m(t + \tau_E)) E^*(t + \tau_E) - \\ &- \rho_B b_p^B H_B(t) B(t) \xi(m(t + \tau_B)) B^*(t + \tau_B) - \\ &- b_p^P H_B(t) B(t) \xi(m(t + \tau_P)) P^*(t + \tau_P) + \\ &+ [b_H^E H_E(t) + b_p^{H^E} H_E(t) E(t)] H_E^*(t) + \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& + [b_H^B H_B(t) + b_p^{H_B} H_B(t) B(t)] H_B^*(t) + \\
& + b_p^E H_E(t) E(t) E^*(t) + b_p^B H_B(t) B(t) B^*(t), \tag{18}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} H_E^*(t) = & -\rho_H^E b_H^E M_V(t) \xi(m(t + \tau_H^E)) H_E^*(t + \tau_H^E) + \\
& + [b_H^E M_V(t) + b_p^{H_E} M_V(t) E(t) + \alpha_H^E] H_E^*(t) - \\
& - \rho_E b_p^E M_V(t) E(t) \xi(m(t + \tau_E)) E^*(t + \tau_E) + b_p^E M_V(t) E(t) E^*(t), \tag{19}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} H_B^*(t) = & -\rho_H^B b_H^B M_V(t) \xi(m(t + \tau_H^B)) H_B^*(t + \tau_H^B) + \\
& + [b_H^B M_V(t) + b_p^{H_B} M_V(t) B(t) + \alpha_H^B] H_B^*(t) - \\
& - \rho_B b_p^B M_V(t) B(t) \xi(m(t + \tau_B)) B^*(t + \tau_B) + \\
& + b_p^B M_V(t) B(t) B^*(t) - \\
& - b_p^P M_V(t) B(t) \xi(m(t + \tau_P)) P^*(t + \tau_P), \tag{20}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} E^*(t) = & -\rho_E b_p^E M_V(t) H_E(t) \xi(m(t + \tau_E)) E^*(t + \tau_E) + \\
& + [b_p^E M_V(t) H_E(t) + b_{EC} C_V(t) + \alpha_E] E^*(t) + \\
& + b_p^{H_E} M_V(t) H_E(t) H_E^*(t) - \\
& - n b_{CE} C_V(t) V_f^*(t) + b_{CE} C_V(t) [C_V^*(t) - m^*(t)], \tag{21}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt} B^*(t) = & -\rho_B b_p^B M_V(t) H_B(t) \xi(m(t + \tau_B)) B^*(t + \tau_B) + \\
& + [b_p^B M_V(t) H_B(t) + \alpha_B] B^*(t) - \\
& - b_p^P M_V(t) H_B(t) \xi(m(t + \tau_P)) P^*(t + \tau_P) + \\
& + b_p^{H_B} M_V(t) H_B(t) H_B^*(t), \tag{22}
\end{aligned}$$

$$\frac{d}{dt} P^*(t) = \alpha_P P^*(t) - \rho_F F^*(t), \tag{23}$$

$$\frac{d}{dt} F^*(t) = \gamma_{VF} V_f(t) V_f^*(t) + [\gamma_{FV} V_f(t) + \alpha_F] F^*(t), \tag{24}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}C_V^*(t) = & [\sigma V_f(t) + b_{CE}E(t) + b_m]C_V^*(t) - \\
& - (b_{CE}E(t) + b_m)m^*(t) + b_{EC}E(t)E^*(t) - \\
& - [\nu + nb_{CE}E(t) + \gamma_{VC}V_f(t)]V_f^*(t),
\end{aligned} \tag{25}$$

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}m^*(t) = & \alpha_m m^*(t) - \gamma_{VC}V_f(t)V_f^*(t) + \sigma V_f(t)C_V^*(t) - \\
& - \frac{\partial \xi}{\partial m} [\rho_H^E b_H^E M_V(t - \tau_H^E) H_E(t - \tau_H^E)] H_E^*(t) + \\
& + \rho_H^B b_H^B M_V(t - \tau_H^B) H_B(t - \tau_H^B) H_B^*(t) + \\
& + \rho_E b_p^E M_V(t - \tau_E) H_E(t - \tau_E) E(t - \tau_E) E^*(t) + \\
& + \rho_B b_p^B M_V(t - \tau_B) H_B(t - \tau_B) B(t - \tau_B) B^*(t) + \\
& + b_p^P M_V(t - \tau_P) H_B(t - \tau_P) B(t - \tau_P) P^*(t).
\end{aligned} \tag{26}$$

Начальные условия для вектор-функции сопряженной системы на правом конце отрезка интегрирования $[t_0, T]$ вытекают из тождества Лагранжа:

$$\begin{aligned}
V_f^*(T) = 0, \quad M_V^*(T) = 0, \quad H_E^*(t) = 0, \\
T \leq t \leq T + \tau_H^E, \quad H_B^*(t) = 0, \quad T \leq t \leq T + \tau_H^B, \\
E^*(t) = 0, \quad T \leq t \leq T + \tau_E, \\
B^*(t) = 0, \quad T \leq t \leq T + \max(\tau_P, \tau_B), \\
P^*(t) = 0, \quad T \leq t \leq T + \tau_P, \\
F^*(T) = 0, \quad C_V^*(T) = 0, \quad m^*(T) = 0.
\end{aligned} \tag{27}$$

3.5. Численное решение основной и сопряженной систем с запаздыванием

Рассмотрим принципы построения эффективных методов численного интегрирования дифференциальных уравнений (1), (2) с одним (или несколькими постоянным(и) запаздыванием(ями) $\tau > 0$. Будем предполагать, что функция $\mathbf{f} \in C^l$, где $l \geq r$ (r — порядок аппроксимации разностного метода), и, кроме того, липшиц-непрерывна по второму и третьему аргументам равномерно на $[t_0, T]$. Требуется найти

решение $\mathbf{y}(t)$ на отрезке $[t_0, T]$, если заданы начальные условия (функция $\mathbf{y}(t) = \varphi(t, \mathbf{p})$) на левом ($t \in [t_0 - \tau, t_0]$) или правом (сопряженная задача, $t \in [T, T + \tau]$) концах отрезка, при этом начальные точки t_0 или T могут являться точками разрыва I рода функции $\varphi(t, \mathbf{p})$ либо ее первой производной. Численный алгоритм решения данной задачи строится с помощью метода шагов (см. [15]): на отрезке $[t_0, t_0 + \tau]$ задача сводится к решению задачи Коши для неавтономной системы ОДУ, поскольку переменные с запаздыванием заданы начальными функциями; полученное с помощью численных методов r -го порядка для ОДУ (Ψ_r) решение в узлах сетки можно использовать для построения интерполяционного полинома q -го порядка (π_q), непрерывно аппроксимирующего решение $\tilde{\mathbf{y}}(t) \approx \pi_q(t)$ на отрезке $[t_0, t_0 + \tau]$. На следующем отрезке $[t_0 + \tau, t_0 + 2\tau]$ запаздывающие переменные определяются данным интерполяционным полиномом. Таким образом, численное решение задачи (1) при $t \geq t_n$ сводится к последовательности шагов интегрирования неавтономной системы ОДУ $\mathbf{y}'(t) = \mathbf{f}(t, \mathbf{y}(t), \tilde{\mathbf{y}}(t - \tau), \mathbf{p})$, где $\tilde{\mathbf{y}}(t), t \leq t_n$, определяется путем интерполяции сеточных функций, т. е. к комбинации (Ψ_r, π_q) . Существуют два важных аспекта построения эффективных численных методов для ДУЗА: кусочно-гладкий характер решения (разрывы I рода i -й производной решения в моменты $\Theta_i = t_0 + i\tau$ или $\Theta_i = T - i\tau, i \in N^+$ в случае сопряженной задачи) и необходимость согласования порядков метода интегрирования ОДУ с методом интерполяции. Последнее определяет результирующий порядок аппроксимации ДУЗА и структуру асимптотического разложения глобальной ошибки метода по степеням шага интегрирования. Модели, используемые в иммунологии, описывают процессы с сильно различающимися характерными временами (молекулярные и клеточно-популяционные), так что соответствующие вычислительные задачи являются жесткими.

Проблему разрывов первых производных решения начальной задачи в случае постоянных запаздываний легко устранить, совмещая точки разрывов первых r производных с узлами сетки интегрирования. Это реализуется путем дополнительного контроля шага интегрирования и порядка метода с учетом того, что решение сглаживается на 1 порядок при прохождении очередной точки разрыва.

Пусть $t_0 < \dots < t_N = T$ — некоторая (неравномерная в случае методов с оценкой погрешности) сетка интегрирования для отрезка $[t_0, T]$ и $h_n = t_n - t_{n-1}, n = 1(1)N$, определяет переменный шаг интегрирования. Воспользуемся линейными многошаговыми методами

(формулы дифференцирования назад или схемы Адамса) для аппроксимации неавтономной системы ОДУ:

$$\sum_{i=0}^k \alpha_{ni} \mathbf{y}_{n+1-i} = \sum_{i=0}^k \beta_{ni} h_{n+1-i} \mathbf{f}(t_{n+1-i}, \mathbf{y}_{n+1-i}, \tilde{\mathbf{y}}(t_{n+1-i} - \tau), \mathbf{p}), \quad (28)$$

реализуя их по схеме предиктор-корректор. Для аппроксимации запаздывающих переменных применим интерполяционный полином, построенный по вычисленным ранее $\{\mathbf{y}_i, \mathbf{f}_i, t_i\}$:

$$\begin{aligned} \tilde{\mathbf{y}}(t) &= \pi_q(\mathbf{Y}_{\sigma_1, \sigma_{\nu_1}}, \mathbf{Y}'_{\bar{\sigma}_1, \bar{\sigma}_{\nu_2}}, t), \quad t \equiv t_{n+1-i} - \tau, \\ t &\in [t_{\min(\sigma_1, \bar{\sigma}_1)}, t_{\max(\sigma_{\nu_1}, \bar{\sigma}_{\nu_2})}], \\ \mathbf{Y}_{\sigma_1, \sigma_{\nu_1}} &= [\mathbf{y}_{\sigma_1}, \dots, \mathbf{y}_{\sigma_{\nu_1}}]^T, \\ \mathbf{Y}'_{\bar{\sigma}_1, \bar{\sigma}_{\nu_2}} &= [\mathbf{y}'_{\bar{\sigma}_1}, \dots, \mathbf{y}'_{\bar{\sigma}_{\nu_2}}]^T, \quad \nu_1 + \nu_2 = q + 1. \end{aligned} \quad (29)$$

Одним из достоинств линейных многошаговых методов является то, что в качестве интерполяционного полинома можно использовать тот же полином, что лежит в основе конечно-разностной схемы корректора. Это обеспечивает аппроксимацию запаздывающих переменных методом, идентичным используемому, для осуществления одного шага интегрирования h_n . Кроме того, переходом к эквивалентному представлению вектора решения разностной задачи в $r + 1$ соседних узлах $\{t_i\}_{n-r}^n$ сетки в виде вектора Нордсика \mathbf{Y}_n , состоящего из начальных членов ряда Тейлора для $\mathbf{y}(t)$ в момент t_n , проблема аппроксимации запаздывающих переменных предельно упрощается. Анализ сходимости и условий существования асимптотического разложения глобальной ошибки метода (Ψ_r, π_q) (см. (28), (29)), выполненный в [17], показывает, что при естественных предположениях на свойства функции приращения и матрицы перехода для метода Ψ_r и липшиц-непрерывности $\pi_q(\mathbf{Y}, t)$ по \mathbf{Y} справедливы следующие утверждения.

Утверждение 3. *Асимптотическая скорость сходимости метода (Ψ_r, π_q) равна $\min(r, q + 1)$.*

Утверждение 4. *Если порядок аппроксимации интерполяционного полинома π_q есть $q \geq r$, то глобальная ошибка метода (Ψ_r, π_q) допускает асимптотическое разложение в виде $\mathbf{y}(t_n) = \mathbf{y}_n + h^p \mathbf{e}(t_n) + \mathbf{w}_n$, где $\mathbf{w}_n = O(h^{p+1})$, $n = 0(1)N$, при этом функция $\mathbf{e}(t)$ является решением линейной неавтономной системы ДУЗА, определяемой исходной системой (1), ведущим членом*

асимптотического разложения локальной ошибки и матрицей перехода S метода Ψ_r .

Данные утверждения позволяют обоснованно адаптировать численные методы решения ОДУ для уравнений с запаздыванием с сохранением схем выбора величины шагов интегрирования с учетом требуемой погрешности. Изложение различных аспектов численного решения ДУЗА можно найти в обзорах [18, 19]. При решении жестких задач критическими являются свойства абсолютной устойчивости метода (Ψ_r, π_q) . Хотя строгое определение жесткой задачи для уравнений с запаздыванием отсутствует (формальный перенос определения ОДУ некорректен ввиду того, что спектр простейшего линейного уравнения с запаздыванием не ограничен, см. [16], $\operatorname{Re} \lambda_m \rightarrow -\infty$ с ростом m), главным признаком жесткости является маленький размер шага интегрирования при использовании методов, обладающих ограниченными областями абсолютной устойчивости при небольших требованиях к точности. Численные исследования, проведенные для тестовых уравнений с запаздыванием, показывают, что адаптация A - или $A(\alpha)$ – устойчивых методов решения ОДУ для ДУЗА позволяет сохранить свойства неограниченности области абсолютной устойчивости, а значит, и эффективность при решении соответствующих жестких задач. Построены несколько алгоритмов решения (1)–(2) на основе (нежесткие задачи) вложенных методов Рунге — Кутты — Фельберга 4-го и 5-го порядка, Адамса и (жесткие задачи) формул дифференцирования назад [2]. При решении задачи Коши для основной и сопряженной систем в задачах оценки чувствительности использовалась модификация алгоритма Гира.

При решении сопряженной задачи множество точек разрывов производных решения представляют собой объединение первичных, т. е. связанных с начальными условиями на $[T, T + \tau]$, и обусловленных скачками производных решения основной задачи:

$$\{t_0 + j\tau\}_{j=0}^{r+1} \cup \{T - j\tau\}_{j=0}^{r+1}.$$

Тем самым решение сопряженной задачи при удалении от правого конца отрезка интегрирования T сглаживается, а при приближении к левому концу t_0 снова теряет гладкость. Кроме того, свойства жесткости сопряженной задачи обратны по отношению к таковым прямой задачи. Последнее предполагает использование жесткоустойчивых методов, основанных на формулах дифференцирования назад (Ψ_r, π_q) . Воспользуемся их записью в виде двуслойной разностной схемы в

пространстве размерности $N \times (r+1)$ для описания схемы численного алгоритма.

Шаг 1. Решить задачу Коши для основной системы уравнений модели (1), (2) на $[t_0, T]$ с заданной точностью EPS_1 :

$$\begin{aligned} \bar{\mathbf{y}}_{n+1} = & (S \otimes I)(C_{n+1} \otimes I)\bar{\mathbf{y}}_n + h_{n+1}(\bar{l} \otimes I)\Psi \times \\ & \times (t_n, (C_{n+1} \otimes I), \bar{\mathbf{y}}_n, \pi_q(\mathbf{Y}_{\sigma_1, \sigma_\nu}, t_{n+1} - \tau), h_{n+1}). \end{aligned} \quad (30)$$

Полученную аппроксимацию решения в узлах сетки на всем отрезке интегрирования сохранить в форме вектора Нордсика.

Шаг 2. Решить задачу Коши для сопряженной системы уравнений (16) на $[t_0, T]$ в обратном времени, т. е. используя метод (Ψ_r, π_q) с отрицательным шагом $-|h_n| < 0$ при заданном уровне точности EPS_2 :

$$\begin{aligned} \bar{\mathbf{w}}_{n+1} = & (S \otimes I)(C_{n+1} \otimes I)\bar{\mathbf{w}}_n - |h_{n+1}|(\bar{l} \otimes I)\Psi \times \\ & \times (t_n, (C_{n+1} \otimes I), \bar{\mathbf{w}}_n, \pi_q(\mathbf{W}_{\sigma_1, \sigma_\nu}, t_{n+1} - \tau), -|h_{n+1}|). \end{aligned} \quad (31)$$

При решении прямой и сопряженной задач множества узлов сеток интегрирования не совпадают друг с другом. Поскольку правая часть сопряженной системы зависит от вектора-функции решения прямой задачи, используем интерполяционный полином, заданный вектором Нордсика, для аппроксимации решений прямой задачи в произвольные моменты времени $[t_0, T]$. Сохранить полученную аппроксимацию решения $\bar{\mathbf{w}}(t)$ сопряженной задачи.

Шаг 3. Решить задачу Коши для системы из $1 \leq i \leq L$ обыкновенных дифференциальных уравнений (по числу параметров) вида

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial J}{\partial \mathbf{p}^{(i)}} \right) = 2 \left\langle \mathbf{w}(t), \frac{\partial \mathbf{f}}{\partial \mathbf{p}^{(i)}}(t) \right\rangle, \quad t \in [t_0, T], \quad \frac{\partial J}{\partial \mathbf{p}^{(i)}} \Big|_{t_0} = 0. \quad (32)$$

При этом необходимо учитывать существование разрывов производных функций $\mathbf{w}(t)$ и $\mathbf{y}(t)$, определяющих правую часть системы (32) и аппроксимируемых по решениям прямой и сопряженной задач. Для численного интегрирования (32) с погрешностью EPS_3 использовались методы Рунге — Кутты — Фельберга 4-го и 5-го порядка.

3.6. Приложение к анализу индивидуальной динамики инфекции

В 1994 г. были опубликованы данные по различным вариантам динамики инфекции, вызванной вирусами гепатита *B*, на добровольцах

в США в период 1951–1954 гг. [21]. У пациентов еженедельно после заражения в течение месяцев измерялись количества инфекционных вирусов, вирусных антигенов и ферментов печени в крови. Целью исследований было установление механизмов, приводящих к развитию хронического заболевания. Предполагалось, что разнообразные факторы иммунной защиты (возраст, состояние клеток печени, задержки в развитии иммунного ответа), обуславливающие иммунологическую толерантность и свойства вируса (скорость репликации, иммуногенность), лежат в основе хронизации, однако увязать количественные характеристики отклонений с параметрами вирусов и иммунного реагирования не представлялось возможным из-за сложности анализируемой системы.

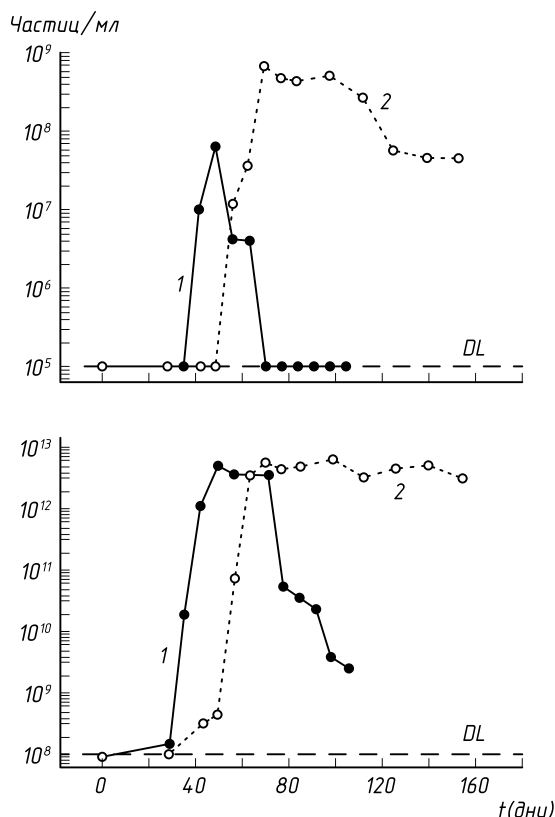


Рис. 1. Динамика вирусов гепатита *B* (HBV) и антигенных вирусных частиц (HBsAg) в крови

Рассмотрим по одной выборке из групп тех пациентов, которые имели острую форму гепатита, завершившуюся выздоровлением (кри-

вая 1), и тех, которые заболели хронически (кривая 2). Данные по динамике вирусов гепатита B (HBV) и антигенных вирусных частиц ($HBsAg$) в крови, взятые из работы [21], представлены на рисунке 1 (верхний и нижний графики соответственно), DL — порог обнаружения частиц. Покажем, как можно отобразить различия в динамике вирусов на параметры системы вирус–организм, используя математическую модель, методы идентификации параметров и сопряженные методы анализа чувствительности.

В качестве исходного набора коэффициентов модели воспользуемся результатами моделирования острого течения вирусного гепатита B (см. [1, 2, 20]). По данным кривой 1 на рисунке 1 уточним параметры скорости репликации вирусов ν , стимуляции макрофагов γ_{MV} и начальной дозы заражения $V_f(0)$. Для этого используем функционал невязки, рассматривающий относительные отклонения модели от данных $\{t_j, y_j\}_{j=1}^M$:

$$\Phi(\mathbf{p}) = \sum_{j=1}^M \sum_{i=1}^N \left[\left(\frac{y^{(i)}(t_j, \mathbf{p})}{y_j^{(i)}} - 1 \right)^2 + \left(\frac{y_j^{(i)}}{y^{(i)}(t_j, \mathbf{p})} - 1 \right)^2 \right].$$

В отличие от классического метода наименьших квадратов, функционалы данного типа (см. [2]) позволяют эффективно приближать модели и данные процессов, характеризующихся большой амплитудой (несколько порядков) изменения во времени. Динамика вирусной компоненты вектор-функции решения модели $V_f(t)$, соответствующего острому течению гепатита с полным выведением вирусов, представлена на рисунке 2, кривая 1.

Существуют такие соотношения между параметрами иммунной системы и вируса, которые приводят к развитию хронической инфекции. Это соответствует мнению иммунологов, что действие факторов, определяющих хронизацию инфекции, проявляется в первые недели после заражения. Для анализа роли различных параметров в динамике вирусной переменной исследуем чувствительность модели. В качестве интегрального показателя выраженности инфекционного процесса естественно рассмотреть суммарную вирусную нагрузку в течение 98 суток после заражения, т. е.

$$J(y) \equiv J(V_f) = \int_0^{98} V_f(t) dt.$$

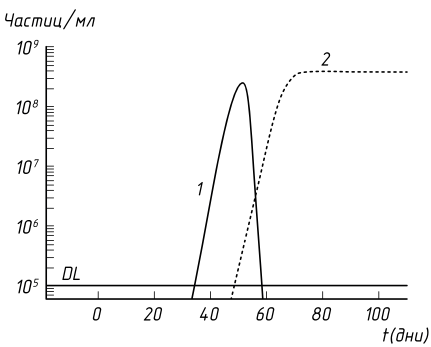


Рис. 2. Динамика вирусной компоненты вектор-функции решения модели $V_f(t)$, соответствующего острому течению гепатита с полным выведением вирусов (1) и хронической инфекции (2)

Таблица 1. Оценки чувствительности функционала вирусной нагрузки к вариациям коэффициентов модели для нормального варианта течения вирусного гепатита B

Коэффици- центы	Значение $\partial J / \partial \mathbf{p}^{(i)} \mathbf{p}^{(i)} (\times 10^{-9})$	Коэффици- центы	Значение $\partial J / \partial \mathbf{p}^{(i)} \mathbf{p}^{(i)} (\times 10^{-9})$
ν	2.3 (3.9)	ρ_H^B	-1.7 (-0.0002)
σ	1.2 (3.8)	γ_{VM}	-1.2 (-1.6)
α_M	0.4 (-0.0006)	γ_{MV}	-0.6 (-0.0006)
α_H^B	0.2 (0.00003)	ρ_B	-0.4 (-0.000008)
γ_{FV}	0.06 (0.001)	γ_{VF}	-0.3 (-0.1)
α_p	0.05 (0.00006)	ρ_F	-0.3 (-0.06)
α_F	0.05 (0.06)	H_B^0	-0.3 (-0.0002)
α_m	0.01 (0.001)	b_p^P	-0.2 (-0.0002)
α_B	0.01 (0.00000008)	b_m	-0.2 (-0.31)
ρ_H^E	0.008 (-0.0001)	b_H^B	-0.2 (-0.00005)

Окончание таблицы 1.

Коэффици- циенты	Значение $\partial J / \partial \mathbf{p}^{(i)} \mathbf{p}^{(i)} (\times 10^{-9})$	Коэффици- циенты	Значение $\partial J / \partial \mathbf{p}^{(i)} \mathbf{p}^{(i)} (\times 10^{-9})$
b_{EC}	0.006 (0.0005)	B^0	-0.2 (-0.0001)
α_H^E	0.0006 (0.00003)	b_p^B	-0.1 (-0.000006)
b_p^{HB}	0.000006 ($< 10^{-9}$)	P^0	-0.04 (-0.05)
b_p^E	-0.005 (-0.04)	ρ_E	-0.01 (-0.04)
b_{CE}	-0.003 (-0.004)	H_E^0	-0.005 (-0.0004)
b_H^E	-0.001 (-0.00004)	E^0	-0.003 (-0.004)
γ_{VC}	-0.00001 (-0.00005)	α_E	-0.0006 (-0.00008)
b_p^{HE}	-0.00000001 ($< 10^{10}$)		

Используя приведенные данные, легко получить, что в случае нормального течения $J_1(V_f) \sim 5.8 \times 10^8$, а при хроническом варианте $J_2(V_f) \sim 1.7 \times 10^{10}$ (частиц *HBV*/мл). Кинетика роста вирусной популяции у выздоровевшего пациента и у хронически заболевшего близки друг другу, а «параллельный» сдвиг вправо можно объяснить масштабом начального заражения ($V_f(0)$ в рамках модели). Различия проявляются в области пика численности вирусов ($t^* \sim 48$ дней) при нормальном течении инфекции. В связи с этим информативными являются оценки чувствительности функционала вирусной нагрузки как для всего интервала наблюдения ($J_{[0,T]}$), так и для первых 48 суток после заражения ($J_{[0,t^*]}$). Результаты расчета соответствующих градиентов для нормального варианта течения вирусного гепатита *B* представлены в таблице. Параметры модели ранжированы по их относительному вкладу.

Представляет интерес динамика компонентов вектор-функции решения сопряженной задачи (рис. 3). Временные интервалы их максимальных значений характеризуют зоны чувствительности вариации функционала задачи к параметрам членов соответствующих уравнений основной задачи. Вместе с оценкой градиента функционала, вы-

бранного с учетом имеющейся информации о процессе, эти характеристики обеспечивают новые возможности для прогнозирования характера изменений параметров (иммунодефицитов), лежащих в основе наблюдаемых отклонений от нормы в динамике моделируемого процесса.

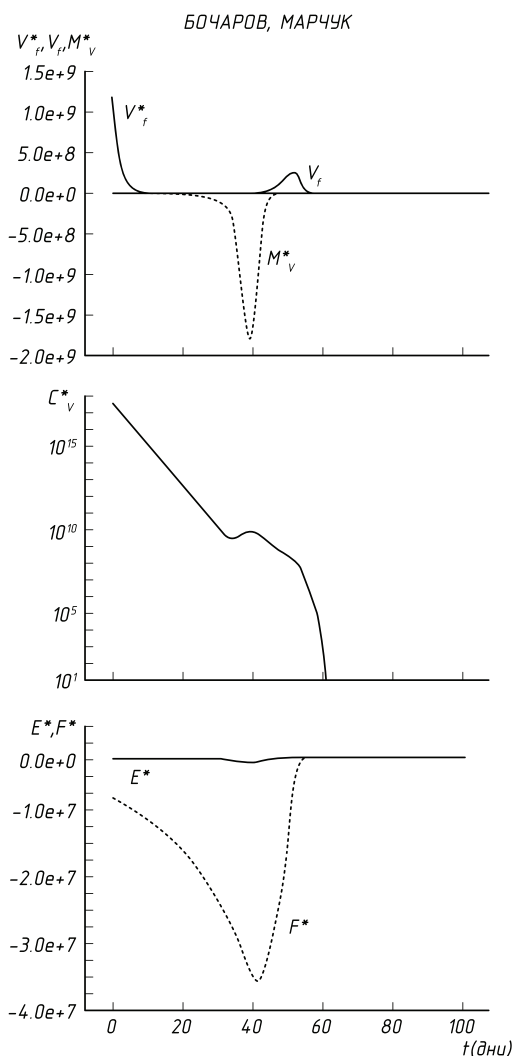


Рис. 3. Динамика компонентов вектор-функции решения сопряженной задачи

Согласно данным таблицы, такие параметры, как темп продукции вируса на клетку ν и скорость заражения клеток печени σ , действи-

тельно оказывают наибольшее влияние на вариацию функционала для $[0, 98]$. Вместе с тем отклонения в наблюдаемой динамике не могут быть вызваны этими параметрами, поскольку чувствительность функционала начальной вирусной нагрузки $[0, 48]$ также значительна. По критериям отбора параметров: малая чувствительность функционала $J_{[0,t^*]}$, большая чувствительность $J_{[0,T]}$ и биологическая допустимость больших вариаций параметров (в пределах двух порядков) — возможными кандидатами являются лишь γ_{MV} , H_B^0 , B^0 , b_H^B , b_p^B , b_p^P . Монотонная динамика вирусных антигенов и вирусов у хронического больного в течение первых трех месяцев инфекции свидетельствует о том, что не развивается специфический иммунный ответ. Отсутствие данных о гуморальном и клеточном иммунном ответе не позволило нам исследовать возможные изменения в соответствующих параметрах из отобранного множества.

Переход от острой к хронической инфекции можно описать изменением лишь одного коэффициента γ_{MV} , характеризующего эффективность процесса антигенпрезентирования (число молекул главного комплекса гистосовместимости МНС и эффективность ассоциации вирусных антигенов с молекулами МНС) на основе соотношения $J(V_f) \sim 1/\gamma_{MV}$. При этом изменения величины функционала вирусной нагрузки таковы, что $J_2/J_1(V_f) \sim \gamma_{MV,1}/\gamma_{MV,2}$. Данные по динамике вирусов в течение первых трех месяцев после заражения у хронического больного позволяют количественно оценить и сопоставить некоторые параметры для нормального и хронического течения болезни: а) эффективность антигенпрезентирования γ_{MV} снижена на 2 порядка у хронического больного; б) скорость нейтрализации вирусов макрофагами уменьшена, т. е. $\gamma_{MV} \sim 0.4 \rightarrow 0.3$ 1/сутки; в) скорость синтеза вирусов $\nu_1 \sim 0.5$ и $\nu_2 \sim 0.4$ вирус/клетка/сутки; г) σ при хронической инфекции меньше на 30%; д) число клеток, доступных заражению, у хронически заболевшего больного больше примерно на 30%. Вирусная компонента соответствующих решений модели приведена на рисунке 2. Следует заметить, что открытым остается вопрос об уточнении параметров, характеризующих процессы разрушения клеток печени вирусами и цитотоксическими лимфоцитами. Для этого также необходимы соответствующие данные. Результаты анализа позволяют предположить следующие гипотезы о причинах хронизации инфекции у пациента 2, уточняющие и дополняющие точку зрения иммунологов [21].

Гипотеза 1. Эффективность презентирования макрофагами антигенов вируса гепатита В у хронического пациента принципиально ниже, что может быть причиной наблюдаемого отсутствия специфического иммунного ответа.

Гипотеза 2. Скорости репликации и заражения здоровых клеток у хронически заболевшего больного сравнимы (а не выше, как предполагается в [21]) с данными характеристиками у выздоровевшего пациента, при этом число клеток печени, доступных заражению, возможно, больше.

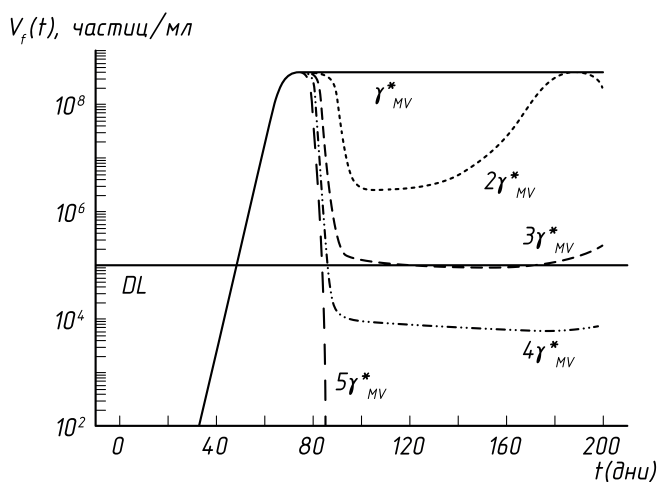


Рис. 4. Зависимость динамики вирусов от относительной величины параметра γ_{MV}

Практически важными являются вопросы прогнозирования хронического течения инфекции в самом начале после заражения и выбора адекватной терапии с целью предотвращения хронизации. По данным моделирования представляется, что сравнительная оценка эффективности презентирования антигенов вируса гепатита антигенпрезентирующими клетками пациентов на ранних стадиях инфекции, когда вирусные частицы присутствуют в крови, но острая форма инфекции еще не наступила, является одним из существенных факторов в прогнозе исхода инфекции. В случае, когда вероятность хронизации велика, встает вопрос о лечении. Мы рассмотрели с помощью модели вопрос о том, насколько нужно изменить уровень презентирования вирусных антигенов, чтобы избежать развития хронической инфекции. Для этого исследовалась зависимость динамики вирусов от относительной величины параметра γ_{MV} . Результаты, представ-

ленные на рисунке 4, предсказывают, что пятикратное увеличение данного параметра у пациента, заболевшего хронически, необходимо, чтобы перевести инфекцию в острую форму с полным выведением вирусов. Меньшие изменения параметра γ_{MV} приводят к частичному выведению вирусов, даже ниже порога обнаружения, но затем инфекция проявляется вновь. Конечно, дополнительного исследования заслуживает вопрос о технологии и оптимальности соответствующего воздействия: ведь требуется учитывать и сопутствующее увеличение тяжести течения инфекции, когда большая часть печени заражена. Качественный анализ эффективности выведения вирусов и тяжести болезни от вариации параметров модели показывает существование неблагоприятных вариантов [1, 20]. Определение порога воздействия на иммунную систему, которое исключило бы развитие хронического гепатита B или летального исхода, требует дальнейших междисциплинарных исследований с применением математических моделей как базиса для анализа сложной системы, каковой является вирусная инфекция.

3.7. Проблемы и перспективы

Математические модели динамики клеточных популяций при инфекционных заболеваниях, описанных выше, сформулированы на основе дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. В ряде случаев при описании клеточного деления синхронизированных популяций дифференциальные уравнения нейтрального типа позволяют более точно отразить динамику роста [22]. Дальнейшее развитие этих моделей связано с учетом пространственной организации процессов в иммунной системе (перенос и диффузия компонентов защиты), а также изменения свойств клеток во времени, т. е. переход к описанию эволюции функций распределения для различных компонентов инфекционного процесса $\mathbf{n}(t, \mathbf{x}, \mathbf{a})$, где \mathbf{n} — численности клеток, а \mathbf{x}, \mathbf{a} обозначают их локализацию в блоках организма и функциональный статус (возраст, экспрессия рецепторов) соответственно. Дифференциальные уравнения с запаздыванием в задачах динамики популяций представляют собой частный случай более общих динамических систем на основе уравнений с частными производными гиперболического типа, описывающих динамику структурированных биологических популяций (модель Шарпе — Лотки и др.). Более детально эти вопросы изучаются в [23]. Построение количественных моделей ин-

фекционных заболеваний в организме позволит обоснованно перейти к исследованию задач оптимального лечения неблагоприятных форм заболеваний на основе системных моделей интегрирующих динамику распространения патогенов, развития иммунных реакций и распределения вводимых компонентов иммунной защиты (клеток, антител) и лекарственных препаратов. Первые шаги в этом направлении для моделей иммунного ответа с запаздыванием были сделаны в работах [2, 24, 25].

Авторы выражают благодарность А. Е. Алояну и В. П. Шутяеву за помощь при подготовке данной статьи.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (код проекта 00-01-00611) и фонда Александра фон Гумбольдта (Германия).

Список литературы

- [1] *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. — М. : Наука, 1991.
- [2] *Marchuk G. I.* Mathematical models of immune response in infectious diseases. — Dordrecht : Kluwer Press, 1997.
- [3] *Bocharov G. A.* Modelling the dynamics of LCMV infection in mice: conventional and exhaustive CTL responses // J. Theor. Biol. — 1998. — V. 192. — Pp. 283–308.
- [4] *Ehl S., Klenerman P., Zinkernagel R. M., Bocharov G.* The impact of variation in the number of CD8 T-cell precursors on the outcome of virus infection // Cell. Immunol. — 1998. — V. 189. — Pp. 67–73.
- [5] *Данилкович А. В.* Исследование характеристик иммунной защиты с помощью математической модели противовирусного иммунного ответа : дипл. работа (научн. рук. Г.А. Бочаров). — М. : Изд-во МФТИ, ИВМ РАН, 1994.
- [6] *Дьери И., Перцев Н. В.* Об устойчивости положений равновесия функционально-дифференциальных уравнений запаздывающего типа, обладающих свойством смешанной монотонности // ДАН. — 1987. — Т. 297, № 1. — С. 23–25.

-
- [7] Ланкастер П. Теория матриц. — М. : Наука, 1978.
- [8] Бочаров Г. А. Исследование асимптотической устойчивости положения равновесия математической модели противовирусного Т-клеточного иммунного ответа на основе теории возмущений // Сопряженные уравнения и теория возмущений в задачах матем. физ. — М. : Изд-во ОВМ АН СССР, 1985. — С. 116–126.
- [9] Булдаев А. С. Оптимальное управление иммунным процессом на основе математических моделей : дис. ... физ.-мат. наук. — Новосибирск : Изд-во ВЦ СО АН СССР, 1987.
- [10] Karatueva N. A., Matrosov V. M. Vector Lyapunov functions method for difference-differential systems and its applications to immunology // System Modelling and Optimizat. Lect. Notes. Contr. Inf. Sci. — 1986. — V. 84. — Pp. 384–393.
- [11] Матросов В. М., Каратуева Н. А. Метод векторных функций Ляпунова для систем с запаздыванием, его приложение к иммунологии // Матем. модели в иммунологии и медицине. — М. : Мир, 1986. — С. 283–291.
- [12] Марчук Г. И. Сопряженные уравнения и анализ сложных систем. — М. : Наука, 1992.
- [13] Марчук Г. И. Методы вычислительной математики. — 3-е изд. — М. : Наука, 1989.
- [14] Бочаров Г. А. Математическое моделирование вирусных и бактериальных инфекций : дис. ... д-ра физ.-мат. наук. — М. : Изд-во ИВМ РАН, 1995.
- [15] Эльсгольц Л. Э., Норкин С. Б. Введение в теорию дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. — М. : Наука, 1971.
- [16] Колмановский В. Б., Носов В. Р. Устойчивость и периодические режимы систем с последействием. — М. : Наука, 1981.
- [17] Bocharov G. A., Marchuk G. I., Romanukha A. A. Numerical solution by LMMs of stiff delay differential systems modelling an immune response // Numer. Math. — 1996. — V. 73. — Pp. 131–148.

- [18] *Baker C. T. H., Paul C. A. H., Willé D. R.* Issues in the numerical solution of evolutionary delay differential equations // *Advanced Comput. Math.* — 1995. — V. 3. — Pp. 171–196.
- [19] *Zennaro M.* Delay differential equations: theory and numerics // *Theory and Numerics of Ordinary and Partial Differential Equations.* — Oxford : OUP, 1995. — Pp. 27–39.
- [20] *Marchuk G. I., Romanyukha A. A., Bocharov G. A.* Mathematical model of antiviral immune response II. Parameter identification for acute viral hepatitis B // *J. Theor. Biol.* — 1991. — V. 151. — Pp. 41–70.
- [21] *Fong T., Di Bisceglie A. M., Biswas R. et al.* High levels of viral replication during acute hepatitis B infection predict progression to chronicity // *J. Med. Virol.* — 1994. — V. 43. — Pp. 155–158.
- [22] *Baker C. T. H., Bocharov G. A., Paul C. A. H., Rihan F. A.* Modelling and analysis of time-lags in some basic patterns of cell proliferation // *J. Math. Biol.* — 1998. — V. 37. — Pp. 341–371.
- [23] *Bocharov G. A., Haderler K. P.* Structured population models, conservation laws and delay equations // *J. Different. Equations.* — 2000.
- [24] *Булдаев А. С.* Численный метод оптимизации управления в системах с запаздываниями при моделировании иммунного ответа // *Журнал вычисл. матем. и матем. физ.* — 1990. — Т. 30, № 9. — С. 1307–1322.
- [25] *Rundell A., DeCarlo R., Balakrishnan V., HogenEsch H.* Systematic method for determining intravenous drug treatment strategies aiding the humoral immune response // *IEEE Trans. Biomed. Engng.* — 1998. — V. 45. — Pp. 429–439.

4. Старение системы иммунитета и динамика смертности.

Анализ роли антигенной нагрузки

Т. Е. Санникова, академик Г. И. Марчук,
А. А. Романюха, А. И. Яшин

Статья посвящена исследованию влияния антигенной нагрузки на старение системы иммунитета. В работе проанализированы и промоделированы данные по смертности от пневмонии. Результаты моделирования показали, что демографические сдвиги, наблюдаемые в разных странах, могут быть объяснены различием в величине антигенной нагрузки и связанной с ней вероятности инфицирования. Для описания динамики старения иммунной защиты использована математическая модель возрастных изменений свойств периферических *T*-лимфоцитов. Решения этой модели дают оценку тяжести пневмонии для разных возрастов. Переход к описанию данных по смертности осуществляется при помощи функции, задающей зависимость вероятности летального исхода от тяжести заболевания.

В последние годы опубликовано большое количество работ, в которых на клиническом и популяционном материале показано, что предрасположенность к ряду острых и хронических заболеваний нарастает в результате возрастного снижения функции иммунной системы [15, 16, 29, 34]. Установлено, что скорость снижения зависит от ряда факторов, среди которых можно выделить количество и тяжесть острых и хронических инфекций, наличие аутоиммунных заболеваний и, возможно, уровень биогенного и техногенного загрязнения [12, 19, 31]. Следовательно, процессы, влияющие на старение системы иммунитета, должны оказывать влияние на динамику смертности населения. Представляется полезным проанализировать возможный вклад процессов старения иммунитета в демографические сдвиги, наблюдаемые в настоящее время в развитых странах.

На протяжении длительного времени инфекции были основной причиной смертности, и именно давление инфекционных микроорганизмов являлось важнейшим фактором отбора, определяющим эволюцию иммунной системы *H. sapience*. Одним из результатов давления инфекций явилось формирование такой возрастной структуры смер-

ности в популяции, при которой средняя продолжительность жизни индивида составляла 20–30 лет (без учета детской смертности) [20].

Необходимость выживания взрослых особей на протяжении 10–15 лет определила параметры важнейшего механизма иммунной защиты — иммунной памяти. Инфекции в младенческом и детском возрасте приводили к очень высокой смертности, но выжившие индивиды приобретали ценный опыт — иммунную память, носителями которой являются размножившиеся в ходе иммунного ответа лимфоциты. Концентрация клеток памяти в сотни раз превосходит исходную концентрацию наивных лимфоцитов данной специфичности, что обеспечивает при повторных инфекциях быструю и эффективную защитную реакцию [4]. Проблема состоит в том, что как наивные клетки, способные реагировать на широкий спектр патогенов, так и клетки памяти, размещаются в ограниченном пространстве периферической иммунной системы (лимфатических узлах и селезенке). Поэтому в результате появления новых клеток памяти возникает конкуренция между лимфоцитами, приводящая к ослаблению существующей иммунной памяти.

Пролиферация лимфоцитов сопровождается снижением их способности к делению, т. е. снижением пролиферативного потенциала [13]. Механизмом, определяющим снижение пролиферативного потенциала, является уменьшение длины теломеров, концевых фрагментов ДНК, необходимых для репликации генома делящейся клетки [3]. Этот процесс, наряду со снижением функций тимуса и инволюцией периферической лимфоидной ткани, определяет старение иммунной системы.

Так как в архаичных сообществах набор патогенов был достаточно стабилен, то сохранение клеток памяти было более выгодной стратегией, чем поддержание способности реагировать на новые патогены. Поэтому источник наивных *T*-лимфоцитов — тимус стал подвергаться инволюции сразу после достижения половой зрелости, что обеспечивает поддержание более продолжительной иммунной памяти.

Результатом успехов в профилактике и лечении инфекционных заболеваний явилось существенное снижение смертности, которое привело к значительному увеличению продолжительности жизни и, следовательно, к изменению характера и длительности антигенной нагрузки. В результате иммунная система оказалась неадекватной новым условиям функционирования, что проявляется в высокой частоте как аллергических заболеваний, так и иммунодефицитных наруше-

ний [16, 32]. Одним из наиболее распространенных вариантов иммунодефицитов является снижение эффективности иммунного ответа в пожилом возрасте. Для коррекции этого состояния применяются различные методы иммуностимулирования [18], что, на наш взгляд, является не всегда обоснованным подходом и, при определенных условиях, может приводить к сокращению ожидаемой продолжительности жизни индивида.

Целью данной работы является исследование зависимости заболеваемости и смертности, вызванной инфекционными заболеваниями, от возрастных изменений системы иммунитета. В качестве фактора, влияющего на скорость старения иммунитета, рассматривается величина антигенной нагрузки. Под антигенной нагрузкой мы понимаем суммарный поток молекул биологической природы, которые поступают в лимфоидную ткань и вызывают процессы иммунного реагирования: активации, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов.

В статье [7] предложена математическая модель, описывающая возрастные изменения популяции периферических T -лимфоцитов. Эта модель позволяет анализировать возрастную динамику T -лимфоцитов в зависимости от величины антигенной нагрузки. Зависимость тяжести и исхода инфекции от меняющегося с возрастом состояния иммунной системы исследуется с помощью базовой модели инфекционного заболевания, описанной в Приложении 1.

4.1. Факторы, влияющие на старение системы иммунитета

Исследования, проведенные как на лабораторных животных, так и на человеке, показали, что даже в состоянии физиологической нормы в лимфоидной ткани наблюдается определенный уровень пролиферации лимфоцитов. Доля активированных и делящихся лимфоцитов существенно зависит от локализации лимфоидной ткани. Более активны и чаще делятся лимфоциты в лимфатических узлах, дренирующих легкие и кишечник, в которые поступает значительное количество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и других антигенных материалов [8].

В ходе инфекционного заболевания резко увеличивается доля активированных клеток (до 20–25% от общего числа клеток лимфатического узла) и интенсивность деления лимфоцитов. Нарастание пролиферации лимфоцитов при инфекционных заболеваниях происходит в

узлах, дренирующих пораженную ткань, и отмечается в острую фазу инфекции, а после выздоровления уровень пролиферации лимфоцитов возвращается к нормальным значениям. При хронических инфекциях и аутоиммунных заболеваниях повышенная активация и пролиферация лимфоцитов происходят в течение длительных периодов времени и, как показывают клинические наблюдения, такие состояния характеризуются значительным ослаблением иммунитета, сходным с состоянием иммунитета в пожилом и старческом возрасте [19].

Следовательно, при высокой частоте инфекций и особенно при хронических заболеваниях происходит ускоренное старение системы иммунитета, и организм в более раннем возрасте становится опасно уязвим для инфекционных заболеваний. Важными факторами, влияющими на старение иммунитета, являются возрастная инволюция тимуса и сокращение объема периферической лимфоидной ткани [5, 8]. Вместе с тем неясно, насколько значим процесс ослабления иммунных реакций по сравнению с другими процессами снижения регенерационных и адаптационных ресурсов организма.

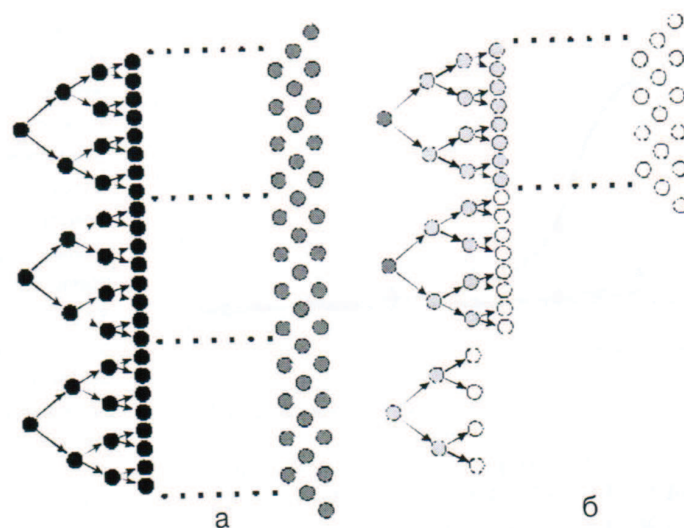


Рис. 1. Образование клона специфических лимфоцитов при антигенной стимуляции: а — в норме, б — для клеток со сниженным пролиферативным потенциалом

Схема, приведенная на рисунке 1, иллюстрирует механизм влияния низкого репликативного потенциала *T*-лимфоцитов на эффек-

тивность иммунного ответа. На левой части рисунка 1 показано, как размножаются *T*-лимфоциты с высоким репликативным потенциалом, например, в молодом возрасте. Клетки имеют достаточно длинные теломеры, что позволяет им и их потомкам пройти примерно 20 последовательных делений и увеличить за 5–6 дней концентрацию клеток, специфических к данному патогену примерно в миллион раз. Такой значительный прирост позволяет остановить инфекцию до того, как будет поражено сколько-нибудь значительное количество клеток организма, и приводит к субклинической форме болезни, характерной для сильного иммунитета.

На правой части рисунка 1 показано, как размножаются лимфоциты у пожилых людей. Часть клеток после антигенной стимуляции совершают 1–2 деления, полностью исчерпывают свой потенциал и переходят в эффекторные клетки или неактивное состояние. Другие могут совершить 5–6 последовательных делений, и только немногие могут совершить 20 делений. В результате на пятый день инфекции накапливается в 10–15 раз меньше клеток, чем в молодом возрасте, и инфекция продолжает развиваться, достигая опасной тяжести. Так в самых общих чертах выглядит механизм ослабления защитной иммунной реакции в пожилом возрасте. Перейдем к подробному описанию эпидемиологических данных и результатов моделирования.

4.2. Моделирование смертности от пневмонии в старших возрастах

Значительное увеличение смертности от пневмонии в пожилом возрасте и у лиц с ослабленным иммунитетом хорошо известно и описано в ряде статей и обзоров [21, 22, 26, 27]. Это явление может быть связано с несколькими причинами: увеличением заболеваемости, увеличением тяжести заболевания, уменьшением с возрастом устойчивости организма к нарушениям гомеостаза, уменьшением скорости регенерации поврежденных тканей, другими явлениями и их сочетанием. В случае пневмонии естественно предположить, что ведущими причинами являются увеличение заболеваемости и средней тяжести заболевания, а основным механизмом — ослабление реакции системы иммунитета.

Данные по смертности от пневмонии для Италии (1994 г.) и Великобритании (1999 г.) были получены из базы данных ВОЗ (www3.who.int/whosis) по коду пневмонии B321 (классификация

ICD-9), для Японии (1999 г.) по кодам J13, J14, J150–J159 (классификация ICD-10) пневмоний, вызванных различными возбудителями.

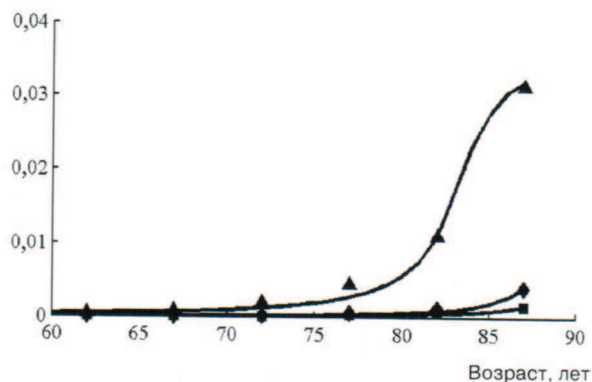


Рис. 2. Символами представлена смертность от пневмонии.

◆ — Италия, 1994 г., код B321(ICD-9);

■ — Япония, 1999 г., коды J13, J14, J150-J159 (ICD-10);

▲ — Великобритания, 1999 г., код B321(ICD-9)

Линиями представлены результаты моделирования для тех же стран.

При моделировании наилучшее соответствие было получено

для следующих значений вероятности инфицирования p_{inf}

и антигенной нагрузки L : для Италии — $L = 1,3 \cdot 10^{-6}$,

$p_{inf} = 6,5 \cdot 10^{-3}$; для Японии — $L = 10^{-6}$, $p_{inf} = 5 \cdot 10^{-3}$;

для Великобритании — $L = 2 \cdot 10^{-2}$, $p_{inf} = 3,3 \cdot 10^{-2}$

Представленные на рисунке 2 данные показывают, что возрастная динамика смертности от пневмонии в этих странах значительно различается. Смертность в Великобритании в возрастном интервале 80–84 лет в 18 раз больше, чем в Японии, и в 9 раз выше, чем в Италии. Отметим, что такая амплитуда различий сохраняется для данных по США, Болгарии и других стран.

Предположим, что такие биологические характеристики процесса старения, как скорость инволюции тимуса, скорость уменьшения объема лимфоидной ткани и параметры клеточного старения лимфоцитов, различаются у населения этих стран в меньшей степени, чем антигенная нагрузка. Рассмотрим, можно ли различия возрастной динамики смертности в этих государствах объяснить различиями в величине антигенной нагрузки. Для решения этой задачи используем математическую модель возрастных изменений периферических

T -лимфоцитов [7] и математическую модель инфекционного заболевания [1].

Модель возрастных изменений популяции периферических T -лимфоцитов описывает динамику старения иммунной защиты в зависимости от антигенной нагрузки. Решения этой модели характеризуют концентрации лимфоцитов и их репликативный потенциал в разных возрастах. Эти характеристики иммунитета используются в математической модели инфекционного заболевания для того, чтобы оценить их влияние на течение и исход заболевания. Решение модели инфекционного заболевания дает оценку средней тяжести заболевания для данной величины антигенной нагрузки и возраста. Вероятность летального исхода для получения оценки тяжести определяется при помощи функции, описывающей распределение резистентности к повреждению в популяции (см. Приложение 2). Результаты моделирования смертности от пневмонии представлены на рисунке 2. На смертность влияют величины трех параметров. Во-первых, величина антигенной нагрузки L , которая в модели возрастных изменений периферических лимфоцитов определяет смещение кривой смертности вдоль оси возраста. Во-вторых, параметр χ , который характеризует степень истощения репликативного потенциала клеток памяти, специфических к возбудителю пневмонии, и входит в выражение (8). Значение этого параметра определяет поведение смертности в возрастах 50–70 лет. Третий параметр, позволяющий уточнить приближение к демографическим данным, — это вероятность инфицирования p_{inf} .

Видно, что выбор величины двух параметров — величины антигенной нагрузки и частоты инфицирования позволяет хорошо описать закономерности изменения смертности от пневмонии. Более подробные используемые модели и методы описаны в Приложениях 1 и 2.

4.3. Обсуждение результатов моделирования

Роль антигенной нагрузки в ускорении старения иммунной системы подтверждается большим количеством экспериментальных и клинических исследований. Так, заболевание ревматоидным артритом увеличивает скорость старения иммунитета в 3–4 раза [19], аналогичное явление наблюдается при инфекции вирусом иммунодефицита.

Эти наблюдения позволяют предположить, что и обычные инфекционные заболевания в зависимости от частоты и продолжительности должны влиять на темп старения системы иммунитета. Согласно по-

лученным оценкам, средние антигенные нагрузки в Японии, Италии и Великобритании относятся как 10 : 13 : 20, т. е. средняя антигенная нагрузка в Великобритании в 2 раза выше, чем в Японии. Оценки вероятности инфицирования составляют 0,5% для Японии, 0,65% для Италии и 3,3% для Великобритании.

При построении оценок вероятности инфицирования в качестве исходной гипотезы мы предполагали, что эта вероятность пропорциональна антигенной нагрузке. Эта гипотеза выглядит правдоподобной, так как патогенные микроорганизмы являются частью антигенной нагрузки. В случае Японии и Италии эта гипотеза подтверждается, отношение величин антигенной нагрузки и вероятностей инфицирования равны и составляют 1,3. Однако при сравнении оценок для Японии и Великобритании эта гипотеза не выполняется, так как вероятность инфицирования различается в 6,6 раза, а антигенная нагрузка больше только в 2 раза. Можно предположить, что инфекции взаимодействуют, и одна болезнь открывает путь для следующей, и, следовательно, частота инфицирования, особенно в пожилом возрасте, пропорциональна квадрату или кубу величины антигенной нагрузки. Это предположение нуждается в проверке на более обширном материале.

Как показали результаты исследования модели возрастных изменений периферических *T*-лимфоцитов, изменение антигенной нагрузки существенно влияет на репликативный потенциал клеток памяти и в гораздо меньшей степени на численность и пролиферативную способность наивных клеток. С этим наблюдением согласуются данные по смертности от гриппа, представленные на рисунке 3. Видно, что возрастная зависимость смертности от этой инфекции имеет сходный вид и в отличие от пневмонии не демонстрирует зависимости от антигенной нагрузки. Так как подъемы заболеваемости гриппом, как правило, связаны с появлением новых антигенных вариантов этого вируса, то и защита от таких вирусов обеспечивается прежде всего за счет реакции наивных клеток. Следовательно, различия в возрастной динамике смертности от пневмонии и гриппа могут служить косвенным подтверждением ведущей роли старения иммунной системы, а не других возможных механизмов возрастной смертности от пневмонии.

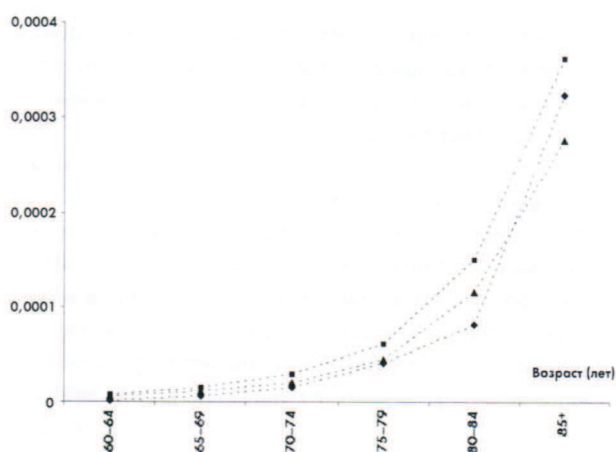


Рис. 3. Смертность от гриппа (данные ВОЗ) для трех стран:

- ◆ — Италия, 1994 г., код B322(ICD-9);
- — Япония, 1999 г., коды J100, J101, J108, J110, J111, J118 (ICD-10);
- ▲ — Великобритания, 1999 г., код B322 (ICD-9)

Роль антигенной нагрузки как фактора, увеличивающего риск болезней, не ограничивается инфекционными заболеваниями. Показано, что увеличение частоты инфекционных заболеваний значительно увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [14, 33, 36, 37, 38]. Предполагаемый механизм воздействия инфекционной нагрузки на сердечно-сосудистые заболевания основывается на повышении активности воспалительных процессов в организме, что наблюдается при ослаблении противоинфекционной защиты. Наличие связи между антигенной нагрузкой и скоростью гибели от сердечно-сосудистых заболеваний подтверждается и результатами, опубликованными в работе [9]. В этом исследовании выявлена зависимость между длиной теломер клеток крови и смертностью от различных причин. Укорочение теломер наиболее сильно влияет на смертность от инфекционных заболеваний и в меньшей степени на смертность от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

При обсуждении процессов старения понятие антигенной нагрузки обычно используется для характеристики индивидуальных вариантов взаимопонимания организма с микроорганизмами на протяжении длительных интервалов времени, сопоставимых с продолжительностью жизни индивида. Например, это понятие обсуждается в работе [16] и рассматривается как синоним понятия «пожизненного антигенного

стресса», приводящего к постепенному уменьшению «иммунологического пространства» индивида. В терминах нашего подхода возможным аналогом иммунологического пространства является введенная в работе [7] величина суммарного репликативного потенциала пулов T -клеток памяти и наивных T -клеток. Она равна произведению числа T -лимфоцитов в организме на количество делений, которые могут проделать эти клетки.

Математическая модель старения популяции периферических T -лимфоцитов имеет ряд черт, которые ограничивают возможности ее использования для исследования многих важных вопросов.

Это, прежде всего, упрощенное описание антигенной нагрузки. Она задается как внешнее воздействие, не зависящее от состояния иммунитета. Вместе с тем исследования по клинической эпидемиологии указывают на важность для прогноза состояния пациентов наличия сопутствующих заболеваний и осложнений течения основной болезни [18, 25]. Для описания процессов взаимодействия между инфекциями, учета роли хронических и латентных инфекций необходимо построить математическую модель иммунной истории жизни индивида. Эта модель должна учитывать основные факторы резистентности организма, влияние на них прошлых и текущих заболеваний, методов лечения и образа жизни.

Важным фактором поддержания гомеостаза тканей и защиты организма от патогенов является локальная воспалительная реакция. Установлено, что ее выраженность существенно меняется с возрастом. Поэтому модель иммунной истории жизни должна включать механизмы воспалительной реакции, как защитные, так и патологические, усиливающиеся при затяжной и хронической инфекциях [23, 28]. Такой подход позволит построить более реалистичную картину старения системы иммунитета, исследовать возможные пути воздействий на состояние иммунного гомеостаза и сделать более обоснованным выбор метода индивидуальной иммунокоррекции.

Исследования выявили значительную внутривнутрипопуляционную изменчивость параметров системы иммунитета и уровней резистентности индивидов к инфекционным агентам. Следовательно, модель иммунной истории жизни должна учитывать возможность наличия разных стратегий иммунной защиты и их влияния на другие физиологические системы и процессы в организме [35].

Прямая экспериментальная оценка антигенной нагрузки должна основываться на клинических данных по заболеваемости индивида на

протяжении жизни и на результатах лабораторных исследований, оценивающих уровень иммунопролиферативных и воспалительных процессов. Оценки антигенной нагрузки на популяционном уровне могут включать данные по заболеваемости, госпитализации и дополняться эпидемиологическими оценками распространенности и трансмиссивности основных инфекционных заболеваний, например, ОРВИ, туберкулеза [33]. Влияние антигенной нагрузки на снижение функциональных возможностей иммунной системы можно характеризовать в рамках более общего понятия — аллостатического груза, под которым понимается цена, которую платит организм за приспособление и защиту от стрессов, проявляющуюся, прежде всего, в износе и повреждениях адаптационных, защитных систем [24, 30]. При этом старение иммунитета связывается с таким универсальным процессом, как стресс, и его влиянием на процессы поддержания гомеостаза тканей и энергетического баланса. Так как иммунная система гомеостатически тесно связана с нейроэндокринной системой, то очевидно, что ускоренное старение иммунитета обязательно должно сопровождаться сдвигами в гормональной системе. Таким образом, старение иммунной системы, хотя и является специфическим процессом со своими закономерностями и показателями, непосредственно влияет на состояние и функции других гомеостатических систем организма.

Выводы

Результаты анализа эпидемиологических данных и моделирование возрастной динамики смертности от инфекционных заболеваний показали, что изменение концентрации и репликативного потенциала *T*-лимфоцитов, наивных и клеток памяти, характеризуют динамику ослабления иммунитета в старших возрастах.

Сравнение динамик смертности от гриппа и пневмонии показывает, что различие в антигенной нагрузке иммунной системы может существенно влиять на уровень защищенности организма от часто встречающихся патогенов.

Результаты моделирования влияния величины антигенной нагрузки на смертность указывают на важность снижения инфекционной заболеваемости как способа снижения общей смертности в популяции.

Приложение 1.

Базовая модель инфекционного заболевания

Динамика пневмонии описывается базовой моделью инфекционного заболевания. Эта модель основывается на фундаментальных законах иммунной защиты, сформулированных в клонально-селекционной теории Ф. Бернета, и базовых принципах патофизиологии. Модель описывает взаимосвязь процессов размножения и нейтрализации патогена, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, повреждения и регенерации органа-мишени. Фактически эта модель определяет вид зависимости тяжести и исхода инфекции от характеристик иммунитета и свойств патогена. В работе [1] показано, как в зависимости от скорости развертывания иммунного ответа (величины параметра α) и исходной концентрации лимфоцитов (величины параметра C^*) изменяется вид решений модели и соответственно течение и исход моделируемой инфекции: от абортивной и субклинической форм к острой клинической форме заболевания с выздоровлением, хронической инфекции и к летальному исходу. Тяжесть моделируемого заболевания оценивается по степени повреждения органа-мишени (переменная модели m), подробнее в [1].

Зависимые переменные модели: $V(t)$ — концентрация патогена в органе-мишени; $C(t)$ — концентрация антиген-специфических лимфоцитов в лимфоидной ткани; $F(t)$ — концентрация антител в крови; $m(t)$ — доля разрушенных патогеном клеток органа-мишени. Обозначим t_0 момент инфицирования. Динамика противoinфекционной защиты во время инфекций описывается системой уравнений (1)–(4)

$$\frac{dV}{dt} = \beta V - \gamma FV, \quad (1)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha \xi(m) FV - \mu_C (C - C^*), \quad (2)$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F, \quad (3)$$

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m. \quad (4)$$

с начальными условиями

$$\begin{aligned} V(t_0) &= V_0; & C(t_0) &= C_m + C^*; \\ F(t_0) &= \frac{\rho(C_m + C^*)}{\mu_f}; & m(t_0) &= 0. \end{aligned} \quad (5)$$

Параметры модели были определены из литературных данных и уточнены в ходе вычислительных экспериментов по настройке модели на данные обобщенной картины заболевания при пневмонии [6].

Приложение 2.

Моделирование зависимости силы иммунного ответа от числа клеток и их репликативного потенциала

Для того чтобы промоделировать пневмонию в возрасте x , вводим зависимость начальной концентрации специфических лимфоцитов $C(t_0) = C^* + C_m$ в модели (1)-(4) от текущих значений концентраций наивных T -лимфоцитов и T -клеток памяти из модели старения иммунитета [7]. Предполагаем, что концентрация наивных лимфоцитов, специфических к данному патогену и участвующих в иммунном ответе в возрасте x , $C^*(x)$, пропорциональна общему числу наивных лимфоцитов $N(x)$:

$$C^*(x) = k_1 N(x), \quad (6)$$

где $k_1 = 1,5 \cdot 10^{-6}$.

Концентрация специфических клеток памяти $C_m(x)$ участвующих в иммунном ответе на знакомый патоген, пропорциональна общей концентрации клеток памяти $M(x)$:

$$C_m(x) = k_2 M(x), \quad (7)$$

где $k_2 = 4,3 \cdot 10^{-4}$.

Известно, что скорость образования клона специфических лимфоцитов с возрастом убывает [11]. Параметр $\alpha(x)$ определяет скорость иммунных реакций. В рамках этой модели мы будем предполагать, что скорость пролиферации специфических лимфоцитов в возрасте x зависит от длины теломеров лимфоцитов, участвующих в иммунном ответе, следующим образом:

$$\alpha(x) = \alpha^0 \frac{k_1(P_N(x) - H)N(x) + \chi k_2(P_M(x) - H)M(x)}{k_1(P_N^0 - H)N^0 + \chi k_2(P_M^0 - H)M^0}, \quad (8)$$

где $H = 4000-4400$ пар нуклеотидов — порог Хейфлика; при укорочении теломеров до этого уровня клетка перестает делиться. Значения констант α^0 , P_N^0 , P_M^0 , N^0 , M^0 соответствуют возрасту 20 лет. Коэффициент χ характеризует снижение пролиферативного потенциала клеток памяти данной специфичности, зависит от моделируемого заболевания. В расчетах использовалось значение χ , равное 0,02.

Приложение 3.

Моделирование демографических данных по смертности от пневмонии

Решение модели инфекционного заболевания со значениями входных параметров $C^*(x)$, $C_m(x)$ и $\alpha(x)$, определенных выражениями (6), (7) и (8), дает оценку тяжести пневмонии для возраста x . Моделируем заболевание для разных значений $C^*(x)$, $C_m(x)$ и $a(x)$ и строим зависимость тяжести пневмонии от возраста $m(x)$. Расчеты показывают значительный рост тяжести заболевания в старших возрастах, что влечет значительное возрастание вероятности летального исхода. Предположим, что распределение в популяции уровня резистентности (определяемого как тяжесть заболевания, приводящая к летальному исходу) может быть аппроксимировано нормальным распределением. Параметры этого распределения могут быть оценены на основе клинических данных (см., например, [2]). Мы использовали среднее значение $\alpha = 0,35$ и дисперсию $\sigma^2 = 0,0085$. Тогда вероятность летального исхода p_l при тяжести m записывается как соответствующая функция распределения

$$p_l(m) = \Phi(m) = \int_{-\infty}^m \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{(t-a)^2} dt. \quad (9)$$

Чтобы сопоставить результаты моделирования с демографическими данными по смертности, необходимо определить вероятность заражения p_{inf} . Предположим, что вероятность инфицирования одинакова для всех возрастов. Тогда зависимость смертности от пневмонии p_d от возраста x имеет следующий вид

$$p_d(x) = p_{inf} \cdot p_l = p_{inf} \cdot p_l(m(x)). \quad (10)$$

Процедура настройки модели на демографические данные рисунка 2 была организована следующим образом. Сначала модель настраивалась на данные по Италии. Вероятность инфицирования p_{inf} подбиралась такой, чтобы вероятность летального исхода p_l в возрастной группе 85+ была равна 0,6. Затем, по данным для 11 возрастных групп 35–39, ..., 80–84, 85+ оценивались значения параметров L и χ . Данные по другим странам приближались к фиксированным значениям параметра $\chi = 0,02$. Сначала по крайней правой точке, соответствующей смертности в возрастной группе 85+, оценивалось значение

параметра p_{inf} , а затем методом наименьших квадратов определялась величина антигенной нагрузки L .

Вид зависимости вероятности смерти от тяжести заболевания представлен на рисунке 4. Предполагается, что вид зависимости вероятности смерти от тяжести заболевания мало меняется с возрастом. Это предположение косвенно подтверждается данными, приведенными в статье [10]. Согласно этим данным, скорость гибели пациентов с установленными заболеваниями сердца, инсультом, диабетом и раком мало меняется в возрастном интервале от 70 до 90 лет и старше.

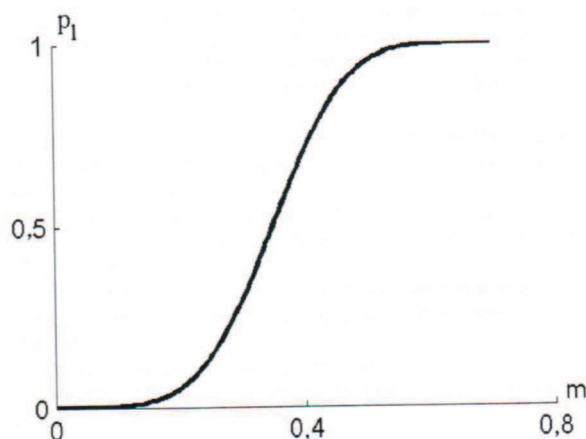


Рис. 4. Зависимость вероятности летального исхода p_l при пневмонии от степени повреждения органа-мишени m

Работа была выполнена при поддержке гранта РФФИ 01-01-00907.

Список литературы

- [1] *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. — М. : Наука, 1991. — 300 с.
- [2] *Марчук Г. И., Бербенцова Э. П.* Острые пневмонии: иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. — М. : Наука, 1989. — 304 с.
- [3] *Оловников А. М.* Принцип маргинотомии в матричном синтезе полинуклеотидов // ДАН СССР. — 1971. — Т. 201, № 6. — С. 1496–1499.
- [4] *Петров Р. В.* Иммунология. — М. : Медицина, 1987. — 416 с.
- [5] *Полякова В. О., Кветной И. М., Хавинсон В. Х. и др.* Тимус и старение // Успехи геронтологии. — 2001. — Вып. 8. — С. 50–57.
- [6] *Романюха А. А., Руднев С. Г.* Математическое моделирование иммунновоспалительных процессов в легких. Поиск оптимальности // Вычислительная математика и математическое моделирование: тр. Междунар. конференции / под ред. А. П. Дымникова. — М. : Изд-во ИВМ РАН, 2000. — С. 212–233.
- [7] *Романюха А. А., Яшин А. И.* Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических *T*-лимфоцитов // Успехи геронтологии. — 2001. — Вып. 8. — С. 58–69.
- [8] *Сапин М. Р., Этинген Л. Е.* Иммунная система человека. — М. : Медицина, 1996. — 304 с.
- [9] *Cawthon R. M., Smith K. R., O'Brien E. et al.* Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older // *Lancet*. — 2003. — V. 361. — Pp. 393–395.
- [10] *Crimmins E. M.* Mortality and health in human life spans // *Exp. Gerontol*. — 2001. — V. 36. — Pp. 885–897.
- [11] *Effros R. B.* Replicative senescence in the immune system: impact of the Hayflick limit on *T*-cell function in the elderly // *Am. J. Hum. Gen.* — 1998. — V. 62. — Pp. 1003–1007.

-
- [12] *Effros R. B.* Genetic alteration in the ageing immune system: impact on infection and cancer // *Mech. Ageing Dev.* — 2003. — V. 124. — Pp. 71–77.
- [13] *Effros R. B., Pawelec G.* Replicative senescence of *T*-lymphocytes: does the Hayflick limit lead to immune exhaustion? // *Immunol. Today.* — 1997. — V. 18. — Pp. 450–454.
- [14] *Fagerberg B., Gnarpe J., Gnarpe H. et al.* Chlamydia pneumoniae but Not Cytomegalovirus Antibodies Are Associated With Future Risk of Stroke and Cardiovascular Disease. A Prospective Study in Middle-Aged to Elderly Men With Treated Hypertension // *Stroke.* — 1999. — V. 30. — Pp. 299–305.
- [15] *Ferguson F. G., Wikby A., Maxson P. et al.* Immune parameters in longitudinal study of a very old population of Swedish people: A comparison between survivors and nonsurvivors // *J. Gerontol.* — 1995. — V. 50A. — Pp. B378–B382.
- [16] *Franceschi C., Valensin S., Fagnoni F. et al.* Biomarkers of immunosenescence within an evolutionary perspective: the challenge of heterogeneity and the role of antigenic load // *Exp. Gerontol.* — 1999. — V. 34. — Pp. 911–921.
- [17] *Gijzen R., Hoeymans N., Schellevis F. G.* Causes and consequences of comorbidity: A review // *J. Clin. Epidemiol.* — 2001. — V. 54. — Pp. 661–674.
- [18] *Hirokawa K., Utsuyama M.* Animal models and possible human application of immunological restoration in the elderly // *Mech. Ageing Dev.* — 2002. — V. 123. — Pp. 1055–1063.
- [19] *Koetz K., Bryl E., Spickschen K. et al.* *T*-cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis // *PNAS.* — 2000. — V. 97. — Pp. 9203–9208.
- [20] *Kunitz S. J.* Speculation on the European mortality decline // *The Economic History Review.* — 1983. — V. 36. — Pp. 349–364.
- [21] *LaCroix A. Z., Lipson S., Miles T. P., White L.* Prospective study of pneumonia hospitalizations and mortality of US older people: the role of chronic conditions, health behaviors, nutritional status // *Public. Health Rep.* — 1989. — V. 104. — Pp. 350–360.

- [22] *Lipsky B. A., Boyko E. J., Inui T. S., Koepsell T. D.* Risk factors for acquiring pneumococcal infections // *Arch. Intern. Med.* — 1986. — V. 146. — Pp. 2179–2185.
- [23] *Lord J. M., Butcher S., Killampali V. et al.* Neutrophil ageing and immunesenescence // *Mechanisms of Ageing and Development.* — 2001. — V. 122. — Pp. 1521–1535.
- [24] *McEwen B. S.* Protective and damaging effects of stress mediators // *New Engl. J. Med.* — 1998. — V. 338. — Pp. 171–178.
- [25] *Menotti A., Mulder I., Nissinen A. et al.* Prevalence of morbidity and multimorbidity in elderly male populations and their impact on 10-year all-cause mortality: The FINE study (Finland, Italy, Netherlands, Elderly) // *J. Clin. Epidemiol.* — 2001. — V. 54. — Pp. 680–686.
- [26] *Meyer K. C.* The role of immunity in susceptibility to respiratory infection in the aging lung // *Respirat. Physiol.* — 2001. — V. 128. — Pp. 23–31.
- [27] *Pinner R. W., Teutsch S. M., Simonsen L. et al.* Trends in infectious mortality in the United States // *JAMA.* — 1996. — V. 275. — Pp. 189–193.
- [28] *Rink L., Cakman I., Kirchner H.* Altered cytokine production in the elderly // *Mech. Ageing Dev.* — 1998. — V. 102. — Pp. 199–209.
- [29] *Roberts-Thompson J. C., Whittingham S., Youngchaiyud U., MacKay I. R.* Aging, immune response, and mortality // *Lancet.* — 1974. — V. 2. — Pp. 368–370.
- [30] *Seeman T. E., McEwen B. C., Rowe J. W., Singer B. H.* Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2001. — V. 98. — Pp. 4770–4775.
- [31] *Selgrade M. K.* Air pollution and respiratory disease: extrapolating from animal models to human health effects // *Immunopharmacology.* — 2000. — V. 48. — Pp. 319–324.

-
- [32] *Stacy S., Krolick K. A., Infante A. J., Kraig E.* Immunological memory and late onset autoimmunity // *Mech. Ageing Dev.* — 2002. — V. 123. — Pp. 975–985.
- [33] *Vynnycky E., Fine P. E. M.* Interpreting the decline in tuberculosis: the role of secular trends in effective contact // *Int. J. Epidemiol.* — 1999. — V. 28. — Pp. 327–334.
- [34] *Wayne S. J., Rhyne R. L., Garry P. J., Goodwin J. S.* Cell-mediated immunity as predictors of morbidity and mortality in subjects over 60 // *J. Gerontol. Med. Sci.* — 1990. — V. 45. — Pp. 45–48.
- [35] *Westendorp R. G. J., van Dunne F. M., Kirkwood T. B. L. et al.* Optimizing human fertility and survival // *Nature Medicine.* — 2001. — V. 7. — P. 873.
- [36] *Zhu J., Nieto F. J., Horne B. D. et al.* Prospective Study of Pathogen Burden and Risk of Myocardial Infarction or Death // *Circulation.* — 2001. — V. 103. — P. 45–51.
- [37] *Zhu J., Quyyumi A. A., Norman J. E. et al.* Prospective Cytomegalovirus in the Pathogenesis of Atherosclerosis. The Role of Inflammation as Reflected by Elevated C-Reactive Protein Levels // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 1999. — V. 34. — Pp. 1738–1743.
- [38] *Zhu J., Quyyumi A. A., Norman J. E. et al.* Effects of Total Pathogen Burden on Coronary Artery Disease Risk and C-Reactive Protein Levels // *J. Amer. Coll. Cardiol.* — 2000. — V. 35. — Pp. 140–146.

5. От иммунологии к демографии: моделирование иммунной истории жизни

А.А. Романюха, С. Г. Руднев, Т. Е. Санникова,
Г. И. Марчук, А. И. Яшин

5.1. Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических T -лимфоцитов. Анализ данных и математическое моделирование

Эта работа посвящена анализу данных и построению математической модели возрастных изменений в популяции периферических T -лимфоцитов человека. Возрастные изменения включают снижение продукции «наивных» T -лимфоцитов в тимусе, уменьшение объема интактной периферической лимфоидной ткани, снижение абсолютной и относительной концентрации «наивных» клеток и рост концентрации T -клеток памяти, уменьшение средней длины теломер в T -клетках. Эти процессы приводят к ослаблению иммунной защиты и росту смертности от инфекционных заболеваний. Построена математическая модель, описывающая динамику этих процессов. В основу модели положена гипотеза о механизме поддержания гомеостатической концентрации T -лимфоцитов в лимфоидной ткани, согласно которой наивные клетки и клетки памяти занимают общую нишу, а регулируемой величиной является время жизни T -лимфоцитов памяти. Результаты моделирования показывают, что с возрастом увеличивается среднее время жизни T -клеток памяти, что уменьшение антигенной нагрузки организма повышает его резистентность в среднем возрасте, но мало влияет на резистентность в старшем возрасте, что замедление инволюции тимуса, с одной стороны, обеспечивает высокую резистентность к новым инфекциям в пожилом возрасте, но, с другой стороны, приводит к значительному уменьшению силы и продолжительности иммунной памяти. Фактором, ограничивающим эффективность различных методов сохранения иммунокомпетентности в старших возрастах, является снижение репликативного потенциала клеток предшественников T -лимфоцитов.

5.1.1. Введение

Снижение эффективности функционирования иммунной системы в старших возрастных группах является хорошо известным фактом и не вызывает сомнения. Это утверждение основывается на данных о значительном росте, с увеличением возраста, частоты и тяжести инфекционных заболеваний, обусловленной ими смертности [1, 28]. С ослаблением и нарушением иммунитета связано значительное нарастание частоты онкологических и аутоиммунных заболеваний [139]. С целью выяснить то, какие изменения происходят в иммунной системе при старении, были исследованы различные иммунологические характеристики. Результаты этих исследований представлены в ряде обзоров, посвященных проблемам старения иммунитета [53, 97, 123, 138]. Оказалось, что возрастные изменения в иммунной системе протекают гораздо сложнее, чем это представлялось раньше. В частности, наряду с уменьшением количества и снижением ряда функциональных характеристик *T*-лимфоцитов отмечается, что система *B*-лимфоцитов с возрастом изменяется мало, а компоненты систем неспецифической защиты в пожилом возрасте даже более активны, чем у молодых. То есть происходит не просто угасание системы противoinфекционной защиты, а ее адаптивная перестройка. В последние годы получены данные, указывающие на возможную роль в старении иммунной системы явлений репликативного истощения лимфоцитов [48] и обеднения антигенного репертуара пула периферических лимфоцитов [104]. Вместе с тем при обследовании людей, проживших не менее ста лет и сохранивших относительное здоровье, установлено, что ряд иммунологических характеристик у них соответствует возрастной норме 50–60 лет [58]. Это показывает, что опасное ослабление иммунитета в пожилом возрасте не является неизбежным. Естественно встают вопросы о том, какие факторы влияют на темп старения иммунитета, возможно ли его замедлить. Данное явление имеет сложную динамическую природу, включает процессы, протекающие на уровне молекул, клеток, тканей и всего организма, и одним из методов исследования таких явлений, анализа и сопоставления относящихся к ним данных является математическое моделирование. В работе строится модель, описывающая возрастные изменения в пуле периферических *T*-лимфоцитов, происходящие после достижения 18 лет. Предварительно рассмотрим современные представления о механизмах иммунной защиты и процессах старения иммунитета.

5.1.2. Механизмы иммунной защиты

Иммунная система представляет собой совокупность клеток нескольких типов; основными по массе и по числу являются лимфоциты. В организме взрослого человека 18–20 лет содержится $3-8 \cdot 10^{12}$ клеток, общая масса которых по разным оценкам колеблется от 800 до 1500 граммов, из которых 95–98% находится в лимфатических узлах и селезенке, остальные в крови (1%), в лимфе (1%), тимусе и костном мозге. Лимфоциты, локализованные в лимфатических узлах, селезенке, лимфе и крови, образуют пул периферических лимфоцитов, которые и осуществляют иммунную защиту организма. Механизм защиты основывается на том, что каждый лимфоцит способен распознать один определенный антиген, или, другими словами, уникальную молекулярную структуру, характерную для определенного патогена. В результате взаимодействия антигена со специфическим для него лимфоцитом последний начинает делиться, а образовавшиеся клетки обеспечивают подавление и элиминацию патогена.

Процесс распознавания антигенов и размножения лимфоцитов происходит в лимфоидной ткани лимфатических узлов, состоящей на 98% из лимфоцитов. Антигены попадают в лимфатические узлы с током лимфы из дренируемых тканей и органов, а образовавшиеся лимфоциты и продуцируемые ими вещества (например, антитела) доставляются в кровь оттекающей лимфой. Лимфоциты по своим функциям разделяются на три вида: *B*-лимфоциты, в результате размножения которых образуются клетки продуцирующие антитела; *T*-лимфоциты-эффекторы, способные распознавать и уничтожать инфицированные вирусами клетки организма; *T*-лимфоциты-помощники, необходимые для размножения как *B*-лимфоцитов, так и *T*-лимфоцитов-эффекторов. Согласованная по времени и амплитуде реакция всех трех субпопуляций лимфоцитов необходима для подавления патогена. Важной особенностью противoinфекционного иммунного ответа является то, что процесс размножения лимфоцитов начинается при определенной концентрации патогенного фактора, и первая фаза, включающая 8-12 делений лимфоцитов, не сопровождается выработкой эффекторных клеток и молекул. В течение этого времени патогенный фактор продолжает размножаться и повреждать организм. Если повреждения становятся существенными, то иммунный ответ начинает угнетаться, и возникает угроза для жизни больного. Время, затрачиваемое на создание необходимого количества лимфоцитов данной специфичности,

зависит от начальной концентрации клеток и скорости их размножения. Таким образом, тяжесть и исход инфекции зависят от того, сколько лимфоцитов данной специфичности имеется в лимфатических узлах, дренирующих инфицированную ткань, и от их способности размножаться. Обе эти величины значительно уменьшаются с возрастом.

Инфекции — достаточно редкое явление, и большинство лимфоцитов, находящихся в лимфатических узлах, не получают сигнала на размножение. В этом случае, спустя примерно десять дней, лимфоцит может покинуть узел с отекающей лимфой, попасть в кровь, а затем, оказавшись в кровеносном сосуде, питающем какой-либо лимфатический узел, выйти из сосуда и «подождать» своего антигена в новом месте. Такое поведение лимфоцитов называется рециркуляцией, и благодаря ему (в значительной мере) поддерживается целостность иммунной системы. Считается, что после некоторого числа таких циклов лимфоцит гибнет. Установлено, что скорость гибели лимфоцита зависит от его происхождения.

Часть рециркулирующих лимфоцитов появляется в результате деления стволовой клетки и дифференцировки образовавшихся клеток. При этом лимфоциты проходят дополнительный сложный этап дифференцировки, связанный с синтезом и проверкой качества распознающего антиген рецептора. Для *T*-клеток этот этап происходит в тимусе, а для *B*-клеток — в костном мозге, из которых клетки попадают в кровь и пополняют пул рециркулирующих лимфоцитов. Такие, еще не участвующие в иммунном ответе лимфоциты получили название «наивных» лимфоцитов.

Оставшуюся часть пула рециркулирующих лимфоцитов составляют клетки памяти. Они образуются после завершения иммунного ответа на чужеродный антиген. В ходе иммунного ответа лимфоцит прodelывает 15–20 и более делений, и число клеток данной специфичности увеличивается в 10^5 – 10^6 раз. После элиминации патогенного фактора подавляющее большинство этих клеток гибнет в течение 10 дней [84]. Концентрация оставшихся клеток (памяти) данной специфичности примерно в 100 раз выше, чем концентрация исходных «наивных» клеток, что обеспечивает большую скорость и амплитуду вторичного иммунного ответа. Считается, что клетки памяти, как и наивные лимфоциты, обладают большим временем жизни, однако данные о том, чему равны средние времена жизни этих клеток, противоречивы. Оценки варьируют от десятков дней до лет и зависят

от состояния иммунной системы, организма и условий исследования [95, 101, 129].

Время жизни лимфоцитов связано с поддержанием гомеостаза иммунной системы. Под гомеостазом иммунной системы понимается поддержание постоянства количества лимфоцитов в организме. Предполагается, что количество лимфоцитов в организме связано с емкостью периферической иммунной системы, и если лимфоцитов образуется больше, чем может разместиться в лимфатических узлах, то они подвергаются ускоренной гибели, а если их меньше этого количества, то лимфоциты, и прежде всего клетки памяти, начинают делиться, пока не заполнится свободное пространство [31, 79, 128]. В ходе экспериментов, посвященных исследованию этих явлений, было сформулировано предположение о наличии нескольких ниш или независимых пространств для разных типов клеток. В частности, полагают, что существуют отдельные пространства для «наивных» клеток и клеток памяти, для *T*- и *B*-лимфоцитов [128]. Отметим, что при интерпретации результатов этих экспериментов, проведенных в основном на мышах, необходимо учитывать продолжительность опыта. Из того, что концентрации одних клеток не влияли на время жизни других в течение нескольких недель, не следует, что такая независимость сохранится на протяжении лет. Далее будут приведены данные, показывающие, как с увеличением возраста у человека происходит снижение и относительной, и абсолютной концентрации «наивных» *T*-лимфоцитов и нарастание концентрации *T*-клеток памяти (рис. 1в), что говорит о согласованной регуляции содержания этих клеток на продолжительных интервалах времени. Важной характеристикой пула периферических лимфоцитов является его антигенный репертуар. Под антигенным репертуаром понимается общее количество разных антигенов, которое могут распознать клетки периферического пула в данный момент времени, и то, какое количество лимфоцитов приходится на каждый вид антигена. Клетки памяти и «наивные» клетки принципиально отличаются по их роли в антигенном репертуаре: «наивные» клетки отвечают за разнообразие репертуара, а клетки памяти обеспечивают повышенное начальное количество лимфоцитов для относительно небольшого числа знакомых патогенов. В работе [27] приведены следующие оценки: разнообразие пула «наивных» клеток человека составляет $2,5 \cdot 10^7$ специфичностей, а пула клеток памяти $1-2 \cdot 10^5$ специфичностей. Периферический пул *T*-лимфоцитов составляет примерно 10^{12} клеток, и если количество «наивных» лимфоцитов

равно количеству лимфоцитов памяти, то на одну из $2 \cdot 10^5$ специфичностей в среднем приходится $2,5 \cdot 10^6$ клеток памяти, а на одну из $2,5 \cdot 10^7$ специфичностей в среднем приходится $2 \cdot 10^4$ «наивных» клеток. Из последней цифры следует, что в одном миллилитре лимфоидной ткани содержится около 20 «наивных» лимфоцитов на одну специфичность. При уменьшении концентрации «наивных» клеток в 10 раз, что соответствует возрасту 90–100 лет, на одну специфичность приходится в среднем две клетки в 1 мл лимфоидной ткани. Если учесть, что распределяются по лимфотическим узлам «наивные» лимфоциты случайно, с током крови, то в узлах, дренирующих инфицированную ткань, может вообще не оказаться клеток данной специфичности, что приведет к запаздыванию иммунного ответа и значительному утяжелению болезни.

5.1.3. Механизмы старения иммунной системы

При старении изменяются различные характеристики иммунной системы, но наиболее значительные возрастные сдвиги происходят в *T*-клеточном иммунитете. Характеристики популяции *B*-лимфоцитов меняются с возрастом в меньшей степени, однако так как реакция *B*-лимфоцитов на многие инфекционные агенты зависит от кооперации с *T*-лимфоцитами, то наблюдается значительное возрастное ослабление и гуморального противoinфекционного иммунитета.

Несомненным проявлением процесса старения иммунитета является возрастная инволюция тимуса. Процесс уменьшения количества лимфоидной ткани тимуса начинается после первого года жизни и характеризуется быстрым уменьшением количества ткани в 4–5 раз к 35–40 годам с последующим замедлением процесса. К 50 годам остается примерно 10% от начального количества лимфоидной ткани, и далее лимфоидная ткань или медленно уменьшается, или сохраняется на постоянном уровне вплоть до ста лет и старше [45, 95, 144]. Остающаяся ткань является источником «наивных» *T*-лимфоцитов и тимических гормонов [39]. Зависимость скорости продукции «наивных» *T*-лимфоцитов от возраста, представленная на рисунке 1а, получена путем пересчета данных по содержанию лимфоидной ткани в тимусе [23]. При расчетах предполагалось, что паренхима тимуса состоит из лимфоцитов, вес одного лимфоцита равен $2,5 \cdot 10^{-10}$ г, и в день из тимуса выходит 0,7–1% от общего количества тимоцитов [31].

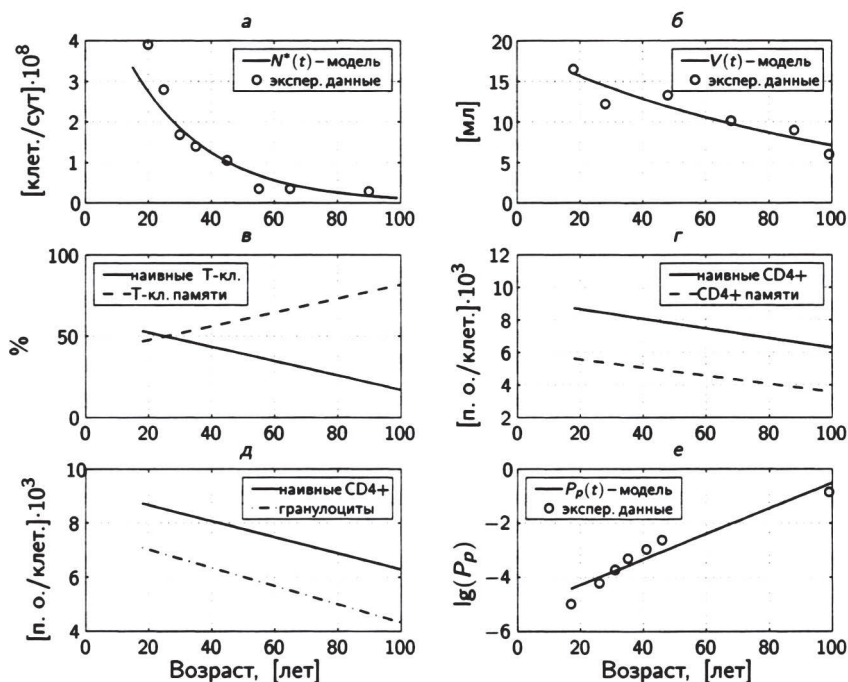


Рис. 1. Данные, характеризующие процесс старения T -системы иммунитета: *а* — скорость образования наивных T -лимфоцитов. Экспериментальные данные количества паренхимы в тимусе [23] используются для оценки скорости образования наивных T -клеток; *б* — динамика объема лимфоидной ткани в селезенке; *в* — изменение соотношения наивных T -лимфоцитов и T -клеток памяти в периферической крови с увеличением возраста; *г, д* — возрастная динамика длины теломер в DC4+ клетках («наивных» и памяти), и в гранулоцитах [110]. Зависимость от возраста логарифма вероятности смерти от пневмонии [33, 45]

Гораздо реже обсуждаются количественные изменения в периферических органах иммунной системы, происходящие при старении. Нередко на основании оценок концентрации лимфоцитов в крови делается вывод, что количество лимфоцитов с возрастом изменяется незначительно. Анализ гистологических данных по структуре лимфатических узлов показывает, что с увеличением возраста лимфоидная ткань замещается соединительной и жировой тканью. Процесс начинается после 18–20 лет и продолжается до максимального возраста. Интерпретация данных осложняется тем, что в разных группах лимфатических узлов этот процесс происходит с разной скоростью. Так, в

период от 18 до 80–90 лет количество лимфоидной ткани в кишечнике сокращается в три раза, в 1,5–2 раза в верхних дыхательных путях, а в лимфоидной ткани мочевой системы изменения незначительны [23].

Сокращение объема периферической лимфоидной ткани указывает на уменьшение в пожилом и старческом возрасте величины пула периферических лимфоцитов. В качестве данных, характеризующих сокращение с увеличением возраста объема лимфоидной ткани, мы использовали данные по селезенке, рисунок 16 [23]. Более полные данные могут изменить эту картину скорее в сторону более глубокого, примерно в 4 раза, сокращения общего объема лимфоидной ткани (Сапин, 2001, неопубликованные данные).

Описание гистологической картины возрастных изменений периферической иммунной системы, в которой участки интактной ткани чередуются с соединительной и жировой тканями, указывает на то, что гомеостатический механизм поддерживает концентрацию, а не общее количество лимфоцитов в организме. Концентрация лимфоцитов в лимфоидной ткани определяет скорость и эффективность иммунного ответа, который запускается в результате взаимодействия нескольких типов клеток, поэтому даже незначительное падение концентраций может привести к значительному ослаблению иммунного ответа. Механизмы, регулирующие объем интактной лимфоидной ткани, не изучены. Вероятно, на этот процесс влияют интенсивности воспалительных и регенераторных процессов, активность реакций соединительной ткани и иммунной системы.

Снижение функции тимуса и поступление в организм различных антигенов, вызывающих иммунные ответы, приводят к постепенному нарастанию количества клеток памяти и снижению концентрации «наивных» *T*-клеток. Количество клеток памяти относительно быстро увеличивается в раннем возрасте — с 5–10% у новорожденных до 30% в 2–3 года и 50% в 18–20 лет — затем рост концентрации клеток памяти замедляется и составляет около 0,5% в год. На рисунке 18 представлены типичные регрессионные прямые, описывающие зависимость от возраста относительных концентраций «наивных» *T*-клеток и клеток памяти в крови [52].

Как уже отмечалось, в ходе иммунного ответа, лимфоциты в течение 8–12 дней делятся 15–20 и более раз. Образовавшиеся по завершению иммунного ответа клетки памяти могут принять участие в последующих иммунных ответах, т. е. поделиться еще 15–20 раз. Известно, что процесс деления клеток сопровождается постепенным

сокращением длины специальных концевых участков хромосом, называемых теломерами. После того как теломеры данной клетки сокращаются до определенной критической длины (4000–5000 пар нуклеотидов на клетку или п. о./клет.), клетка теряет способность делиться [34, 48, 71]. Эта критическая длина получила название предела Хейфлика. Таким образом, длина теломер может служить мерой репликативного потенциала клетки, например, лимфоцита, мерой того, сколько делений еще может выполнить данный лимфоцит и его потомки. Следовательно, длина теломер в различных субпопуляциях лимфоцитов является важной характеристикой их иммунокомпетентности.

На рисунке 1г приведены графики зависимости длины теломер от возраста в двух субпопуляциях Т-лимфоцитов-помощников. Прямые описывают результаты измерений в «наивных» клетках и клетках памяти, выделенных из крови более 500 здоровых людей в возрасте от 0 до 90 лет [110]. На рисунке 1д приведена аналогичная зависимость от длины теломер в гранулоцитах в сравнении с наивными CD4⁺ клетками. На основании того, что длина теломер уменьшается и в гранулоцитах, и в «наивных» лимфоцитах, авторы делают вывод о том, что теломеры и репликативный потенциал снижаются в общем предшественнике этих клеток, в кроветворной стволовой клетке [83]. Доказательством снижения функции иммунной системы с увеличением возраста является рост заболеваемости и смертности от инфекционных заболеваний. Примером могут быть данные, приведенные на рисунке 1е. Вероятность летального исхода бактериальной пневмонии увеличивается в 10⁴ раз у пожилых людей в возрасте около 100 лет по сравнению с 18-летними больными [28, 33, 44].

Этот краткий обзор показывает, что геронтологами и иммунологами накоплен большой экспериментальный материал, изучены механизмы старения иммунитета человека. Важной задачей является поиск путей коррекции и профилактики возрастных изменений в иммунной системе. Обсуждаются различные подходы, включающие разработки схем вакцинации пожилых людей с целью защитить их от вирусных инфекций и бактериальных осложнений, различные методы стимуляции иммунитета при помощи биологически активных веществ, идеи по модификации антигенной среды индивида, роль хронических и латентных инфекций в ускорении процессов старения иммунитета [32, 58, 107]. Актуальной теоретической и практической задачей является оценка относительной роли среды и наследственности в старении иммунитета.

Целью работы является построение математической модели, описывающей возрастные изменения, происходящие в T -системе иммунитета человека после 18–20 лет. В модели рассматривается возрастная динамика концентрации и средней длины теломер для двух типов периферических T -клеток — «наивных» и клеток памяти. Пул «наивных» клеток пополняется за счет притока из тимуса, а пул клеток памяти — за счет антигенной стимуляции «наивных» клеток и размножения самих клеток памяти. Для простоты предполагается, что средняя антигенная нагрузка остается постоянной, так как мы предполагаем, что она определяется в основном потоками веществ из внешней среды (пища, дыхание), а не инфекционными заболеваниями. Старение системы иммунитета у людей с частыми и хроническими инфекциями, скорее всего, происходит с увеличенной скоростью, однако этот вопрос требует отдельного анализа [111]. На концентрацию T -клеток влияет процесс возрастного уменьшения объема периферической лимфоидной ткани. Длина теломер и репликативный потенциал «наивных» клеток и клеток памяти с возрастом снижается за счет сокращения теломер в кроветворной стволовой клетке.

5.1.4. Математическая модель старения T -системы иммунитета

Математическая модель представляет собой систему четырех дифференциальных уравнений.

Первое уравнение описывает изменение с возрастом концентрации «наивных» T -лимфоцитов (N) в интактной периферической лимфоидной ткани (ИПЛТ). Первый член в правой части уравнения описывает приток «наивных» T -лимфоцитов на единицу объема ИПЛТ. Второй член описывает уменьшение концентрации «наивных» T -лимфоцитов в результате антигенной стимуляции и равен произведению коэффициента α_1 на N и удельную антигенную нагрузку, равную L_V . Третий член описывает изменение величины N в результате гибели «наивных» клеток ($1/\mu_N$ равно среднему времени жизни наивного T -лимфоцита при условии отсутствия антигенной стимуляции) и возрастного уменьшения объема ИПЛТ. Как уже отмечалось, с возрастом происходит постепенное сокращение объема ИПЛТ.

Второе уравнение описывает изменение P_N — средней длины теломер наивного T -лимфоцита. Скорость этого процесса зависит от величины $(P^* - P_N)$, равной разности между P_N — средней длиной

теломер во всех «наивных» T -клетках, которые имеют разный возраст и, соответственно, разную длину теломер, и P^* — длиной теломер в T -клетках, только что покинувших тимус. Эта величина умножается на относительную (к величине N) скорость притока «наивных» T -клеток.

Третье уравнение описывает изменение с возрастом M — концентрации T -клеток памяти в ИПЛТ. Первый член описывает образование новых клеток памяти в результате антигенной стимуляции «наивных» клеток. Он равен второму члену первого уравнения с противоположным знаком, умноженному на ρ_1 . Коэффициент ρ_1 равен среднему числу клеток памяти, образующихся из одной наивной клетки. Второй член описывает процесс самоподдержания популяции T -клеток памяти. Скорость этого процесса равна произведению удельной антигенной нагрузки на концентрацию клеток памяти M с коэффициентами ρ_2 и α_2 . Третий член описывает регулирование общей концентрации (гомеостаз) T -лимфоцитов в ИПЛТ. Структура этого члена отражает механизм поддержания постоянной концентрации периферических T -лимфоцитов в физиологических условиях и на временах порядка продолжительности жизни индивида.

Предполагается, что нормальное функционирование иммунной системы у человека старше 20 лет характеризуется, с одной стороны, образованием избыточного количества T -лимфоцитов памяти, что приводит к конкуренции между ними и уменьшению среднего времени жизни этих клеток, а с другой — снижающимся притоком «наивных» T -клеток, что приводит к уменьшению их абсолютной и относительной концентрации и постепенному освобождению занятой ими ниши. В результате образующиеся в избытке T -клетки памяти конкурируют не только за свою нишу, но и за освободившуюся часть ниши «наивных» клеток. Такой механизм поддержания гомеостаза пула периферических T -лимфоцитов соответствует, по нашему мнению, биологическому смыслу моделируемого явления — экономичному поддержанию возможно более широкого антигенного репертуара и адаптирующегося к меняющимся условиям пула клеток памяти. Коэффициент μ_M равен скорости гибели тех клеток памяти, для которых нет места в ИПЛТ. Последний член этого уравнения учитывает изменение концентрации клеток памяти из-за уменьшения объема ИПЛТ.

Четвертое уравнение описывает величины P_M — средней длины теломер T -клеток памяти. Скорость этого процесса зависит от величины $(P_N - \lambda_N - P_M)$, равной разности между средней длиной теломер

в «наивных» T -клетках и длиной теломер в T -клетках памяти, минус величина λ_N , равная средней величине сокращения длины теломер в ходе иммунного ответа. Эта величина умножается на относительную (к величине M) скорость образования новых клеток памяти. Вторым членом описывается сокращение длины теломер в T -клетках памяти в процессе их самоподдержания. Он соответствует второму члену в уравнении для M , умноженному на λ_M и деленному на M .

Таким образом, возрастная перестройка T -системы иммунитета характеризуется следующими основными процессами:

- снижение притока «наивных» T -лимфоцитов из тимуса;
- уменьшение концентрации «наивных» T -лимфоцитов за счет перехода в клетки памяти под действием антигенной стимуляции;
- увеличение концентрации T -клеток памяти;
- сокращение объема интактной периферической лимфоидной ткани (ИПТЛ), компенсирующее сокращение общего числа T -лимфоцитов;
- снижение пролиферативной способности T -лимфоцитов, пролиферативная способность T -лимфоцитов зависит от длины теломерных фрагментов хромосом.

Переменные модели

- $N(t)$ — концентрация «наивных» T -лимфоцитов в ИПТЛ в момент времени t , [клет./мл];
- $P_N(t)$ — средняя длина теломер в популяции «наивных» T -лимфоцитов в момент времени t , [п. о./клет.];
- $M(t)$ — концентрация T -клеток памяти в ИПТЛ в момент времени t , [клет./мл];
- $P_M(t)$ — средняя длина теломер в популяции T -клеток памяти в момент времени t , [п. о./клет.];
- $N^*(t)$ — скорость притока «наивных» T -лимфоцитов в ИПТЛ в момент времени t , [клет./сут.];
- $V(t)$ — объем ИПТЛ в момент времени t , [мл];

- $P^*(t)$ — длина теломер во вновь образующихся «наивных» T -клетках в момент времени t , [п. о./клет.].

Математическая модель динамики возрастных изменений популяции периферических T -лимфоцитов представляет собой задачу Коши для системы нелинейных обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned}
 \frac{dN}{dt} &= \frac{N^*}{V} - \alpha_1 \frac{L}{V} N - \mu_N N - \frac{dV}{dt} \frac{N}{V}, \\
 \frac{dP_N}{dt} &= (P^* - P_N) \frac{N^*}{NV}, \\
 \frac{dM}{dt} &= \rho_1 \alpha_1 \frac{L}{V} N + \rho_2 \alpha_2 \frac{L}{V} M + \mu_M (C^* - N - M) - \frac{dV}{dt} \frac{M}{V}, \\
 \frac{dP_M}{dt} &= \rho_1 \alpha_1 (P_N - P_M - \lambda_N) \frac{L}{V} \frac{N}{M} - (\rho_2 + 1) \alpha_2 \lambda_M \frac{L}{V},
 \end{aligned} \tag{1}$$

где функции N^* , P^* и V зависят от времени и задаются выражениями

$$N^*(t) = N_0^* e^{-k_T t}, \tag{2}$$

$$P^*(t) = (P_0^* - P_{min}) e^{-k_P t} + P_{min}, \tag{3}$$

$$V(t) = (V_0 - V_{min}) e^{-k_V t} + V_{min}. \tag{4}$$

Начальные условия для системы (1) имеют вид

$$N(t_0) = N_0; \quad M(t_0) = M_0; \quad P_N(t_0) = P_{N0}; \quad P_M(t_0) = P_{M0}. \tag{5}$$

5.1.5. Результаты моделирования старения T -системы иммунитета

Значение параметров модели или оценивались по опубликованным данным, или подбирались таким образом, чтобы количественные характеристики моделируемого явления были близки к реальным величинам. В частности, значения параметра α_1 — константы чувствительности «наивных» клеток и величина L/V — удельная антигенная

нагрузка оценивались так, чтобы их произведение, определяющее долю делящихся «наивных» клеток в нормальных условиях, было равно 10^{-4} – 10^{-5} . Величина $1/\alpha_1$ равна концентрации антигенов, обеспечивающих стимуляцию большинства «наивных» клеток. Эту величину можно оценить из следующих соображений: всего наивные клетки распознают $2,5 \times 10^7$ специфичностей [27]; для специфической активации достаточно концентрации антигена, равной 10^{-10} – 10^{-9} г/мл; предполагая, что каждый антиген стимулирует около 50 клонов, получаем, что если смешать все возможные антигены, то для стимуляции большинства «наивных» клеток необходима концентрация антигенов, равная $(2,5 \times 10^7 \times 5 \times 10^{-9})/50 = 2,5 \times 10^{-3}$ г/мл, ей соответствует $\alpha_1 = 4 \times 10^4$ мл/г, эта величина была изменена до $1,5 \times 10^4$ при подгонке решения модели к данным. Коэффициенты k_T , k_V , k_P оценивались по данным, приведенным на рисунках 1а, 1б, 1в (P_G) соответственно. Коэффициент λ_M оценивался по разности длины теломер в «наивных» клетках и клетках памяти (см. рис. 1г). Значение коэффициента ρ_1 выбиралось в интервале от 10 до 100. Коэффициенты μ_N , μ_M оценивались по литературным данным, которые, правда, допускают очень широкий выбор. Значение параметра C^* примерно соответствует нормальной концентрации T -лимфоцитов в корковой зоне лимфатических узлов. Начальные значения переменных N , P_N , M , P_M , N^* , V известны из литературы для переменной P^* начальное значение подбиралось таким, чтобы в начале решения не было переходного режима.

На рисунке 2 приведено решение модели, соответствующее значениям параметров и начальным значениям из таблицы 1. Сравнение двух кривых, изображенных на рисунке 2а, дает возможность оценить влияние возрастного уменьшения объема ИПТЛ на скорость притока «наивных» лимфоцитов в единичном объеме ткани. Нижняя пунктирная кривая соответствует постоянному объему $V = 1500$ мл; верхняя сплошная кривая — объему, уменьшающемуся с возрастом. Динамика уменьшения V показана на рисунке 2б, она соответствует кривой на рисунке 1б. На рисунке 2г показана динамика двух переменных модели P_N — средней длины теломер в «наивных» клетках (сплошная линия) и P_M — средней длины теломер в клетках памяти (пунктирная линия). Сравнение этих графиков с прямыми, построенными по реальным данным на рисунке 1г, показывает очень хорошее совпадение решения модели с данными. Затененные области вдоль решений характеризуют диапазон значений переменных P_N и P_M . Эти распределения, скорее всего, ассиметричны и включают некоторое ко-

личество клеток с длиной теломер значительно больше, чем средняя. Горизонтальная затененная полоса на уровне 4000–4400 пар нуклеотидов соответствует оценке порога Хейфлика ($LH = 4000$ п.о.), при сокращении теломер до этого уровня клетка перестает делиться.

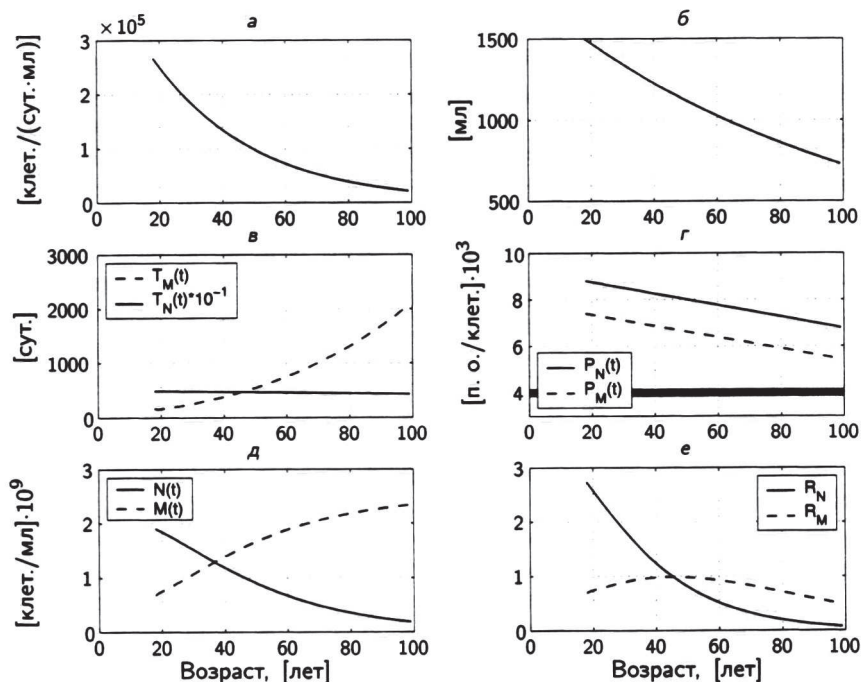


Рис. 2. Решение модели старения T -системы иммунитета:

- a — удельная скорость притока наивных T -лимфоцитов;
- $б$ — динамика объема интактной периферической лимфоидной ткани;
- $в$ — зависимость от возраста среднего времени жизни T -клеток;
- $г$ — динамика длины теломер в T -клетках;
- $д$ — динамика репертуара периферических T -клеток;
- $е$ — снижение резистентности к инфекционным заболеваниям из-за уменьшения пула и репликативного потенциала T -клеток:

R_N — резистентность к новым инфекциям,

R_M — ко вторичным инфекциям

Таблица 1. Параметры модели возрастных изменений T -клеток

Параметр	Физический смысл	Размерность	Величина
α_1	Константа чувствительности «наивных» T -клеток к антигенной нагрузке	мл/г	$1,5 \times 10^4$
α_2	Константа чувствительности T -клеток памяти к антигенной нагрузке	мл/г	$1,5 \times 10^4$
μ_N	Константа скорости гибели «наивных» T -клеток	1/сут при отсутствии антигенной нагрузки	$1,8 \times 10^{-4}$
μ_M	Константа скорости T -клеток памяти за счет конкуренции за место в ИПЛТ	1/сут	0.05
ρ_1	Число T -клеток памяти, образующееся из одной наивной клетки	б/р	100
ρ_2	Число T -клеток памяти, образующееся из одной клетки памяти	б/р	1.1
λ_N	Длина теломерного фрагмента, расходуемая при образовании клеток памяти из «наивных» клеток	п.о./клетки	1400
λ_M	Длина теломерного фрагмента, расходуемая при делении клеток памяти	п.о./клетки	500
C^*	Нормальная концентрация T -клеток в ИПЛТ	клет./мл	2.5×10^9
k_T	Константа скорости снижения продукции «наивных» клеток с возрастом	1/сут	1.1×10^{-4}
k_V	Константа скорости уменьшения ИПЛТ с возрастом	1/сут	2.7×10^{-5}

Окончание таблицы 1

Пара-метр	Физический смысл	Размер-ность	Величина
k_P	Константа скорости уменьшения длины теломер	п.о./сут.	1×10^{-5}
L	Антигенная нагрузка	г/сут.	2.5×10^{-6}
P_{min}	Минимальная длина теломер в предшественниках «наивных» T -клеток	п.о.	100
V_{min}	Минимальный объем ИПТЛ	мл	100

Примечание: при расчетах в качестве начальных значений переменных модели, соответствующих возрасту $t_0 = 18$ лет или 6570 суток использовались величины: $t_0 = 6570$ сут; $N(t_0) = 1,9 \times 10^9$ клет./мл; $M(t_0) = 6,8 \times 10^8$ клет./мл; $P_N(t_0) = 8,8 \times 10^3$ п.о./клет.; $P_M(t_0) = 7,4 \times 10^3$ п. о./клет.; $N^*(t_0) = 4 \times 10^8$ клет./сут.; $V(t_0) = 1500$ мл; $P^*(t_0) = 8,3 \times 10^3$ п. о./клет. Начальные значения переменных $N(t_0)$ и $M(t_0)$ незначительно варьировались для рисунках 3 и 4.

На рисунке 2*д* показана динамика двух других тесно связанных переменных модели — концентрации в лимфоидной ткани «наивных» T -клеток (сплошная линия) и T -клеток памяти (пунктирная линия). При сравнении этих решений с регрессионными прямыми на рисунке 1*в* нужно иметь в виду, что на этом рисунке данные представлены в процентах T -клеток соответствующего типа крови. Следовательно, необходимо предположить, что относительные концентрации клеток этих двух типов в крови отражают динамику их абсолютных концентраций в лимфоидной ткани. С учетом этого замечания решение модели близко к рисунку 1*в*: концентрации равны между собой в 23–25 лет, на протяжении всего интервала сопоставления происходит монотонное замещение «наивных» клеток клетками памяти, а некоторое несовпадение в конце интервала — решение модели дает несколько меньшее относительное количество «наивных» клеток, чем показывают измерения, может быть связано, например, с дожитием до старших возрастов индивидов с повышенным уровнем «наивных» клеток.

На рисунке 2*е* представлена динамика двух величин $R_N(t)$ и $R_M(t)$, характеризующих резистентность организма, обусловленную реакци-

ей «наивных» клеток и клеток памяти соответственно. Эти величины рассчитываются для каждого момента времени и равны репликативным потенциалам популяций соответствующих клеток. Под репликативным потенциалом популяции понимается общее число делений, которое могут совершить все клетки данной популяции. Очевидно, что репликативный потенциал является не единственной характеристикой резистентности организма, но изменения этой величины наглядно характеризует функциональные возможности иммунной системы. Таким образом, построенная модель описывает два важных явления, определяющих в значительной мере процесс старения T -системы иммунитета: постепенное замещение «наивных» клеток клетками памяти (рис. 2*д*) и уменьшение длины теломер в этих двух популяциях T -клеток (рис. 2*г*). Этот результат основывается на предположениях, использованных при построении модели, которые необходимо рассмотреть более подробно.

5.1.6. Обсуждение

В основе предложенной модели лежит следующая схема поддержания пула периферических T -лимфоцитов, включающего наивные клетки и клетки памяти:

- пул «наивных» клеток пополняется из тимуса и убывает в результате антигенной стимуляции и естественной гибели клеток;
- пул клеток памяти пополняется за счет деления и дифференцировки «наивных» клеток, процесса деления самих клеток памяти и убывает в результате гибели этих клеток, вызванной конкуренцией за пространство в лимфоидной ткани и естественным старением;
- процессы деления T -лимфоцитов сопровождаются уменьшением длины теломер в этих клетках.

Пул периферических T -лимфоцитов, помимо «наивных» клеток и клеток памяти, включает и другие субпопуляции T -клеток, например эффекторные клетки, однако эти клетки не присутствуют постоянно в лимфоидной ткани, не участвуют в рециркуляции и, следовательно, мало влияют на заполненность ИПЛТ и процесс регуляции гомеостаза.

Из предположений о том, что пул «наивных» клеток пополняется только из тимуса² и что отношения концентраций «наивных» клеток и клеток памяти в периферической крови и лимфоидной ткани равны, следует, что наивные клетки должны иметь большое среднее время жизни — от 4000 до 5000 дней, или от 11 до 13 лет (см. рис. 2в, пунктирную кривую). Этот вывод определяется соотношением концентрации и скоростью притока «наивных» клеток в лимфоидной ткани — 1.3×10^9 клет./мл и $4 \times 10^8/1500 = 2.7 \times 10^5$. То есть в сутки к 5000 «наивных» клеток в лимфоидной ткани добавляется одна новая «наивная» клетка. Если учесть, что «наивные» клетки убывают не только в результате естественной гибели, но и в результате антигенной стимуляции, то скорость их гибели не должна превышать скорость притока и, следовательно, среднее время жизни должно быть равно примерно 5000 дней.

Использованная схема поддержания постоянства концентрации Т-лимфоцитов в периферической лимфоидной ткани ограничивает рост концентрации клеток памяти в границах общей допустимой концентрации клеток минус текущая концентрация «наивных» клеток. В состоянии, близком к равновесию³, вместо одной стимулированной антигеном наивной клетки в лимфоидной ткани может разместиться одна долгоживущая клетка памяти, все остальные потомки наивной клетки начинают конкурировать с другими клетками памяти за выживание.

Мы предположили, что из одной «наивной» клетки образуется 100 клеток памяти и среднее время жизни «лишних» клеток памяти составляет 20 дней. Увеличение числа клеток памяти, образующихся из одной «наивной» клетки, приводит к сокращению среднего времени жизни клеток памяти.

Увеличение среднего времени жизни клеток памяти приводит к тому, что средняя длина теломер в клетках памяти начинает сокращаться медленнее, чем в «наивных» клетках. Это происходит, ко-

²Экспериментальные данные указывают на то, что наивные клетки могут размножаться на периферии. По нашему мнению на данном этапе этот процесс описывать в модели нецелесообразно. Дело в том, что в настоящее время неясно, как периферическое размножение «наивных» клеток влияет на длину теломер размножающихся клеток, на их распределение по антигенным специфичностям и на их способность конкурировать за пространство в периферической лимфоидной ткани.

³То есть когда не происходит или ускоренной гибели лимфоцитов (тяжелое инфекционное заболевание, облучение, гормональная терапия и др.), или усиленного притока «наивных» клеток.

гда среднее время жизни клеток памяти становится равным примерно 200–400 дням, и часть клеток памяти являются потомками «наивных» клеток с большей длиной теломер, чем текущие. Данные измерений длины теломер у людей показывают, что в клетках памяти теломеры укорачиваются с той же скоростью [110] или быстрее, чем в «наивных» клетках. Ускоренное сокращение длины теломер в клетках памяти объясняется повторными иммунными реакциями и делениями этих клеток [34, 57]. Этот процесс описан в уравнении для P_M членом $\rho_2 \alpha_2 \lambda_M L/V$. Значения параметров приведены в таблице 1. Величина $\lambda_M = 500$ п. о./клет. соответствует 10–16 делениям вторичного иммунного ответа. Увеличивая вклад процесса самоподдержания в поддержание пула клеток памяти (величину параметра ρ_2), можно ускорить сокращение теломер так, что скорость этого процесса будет равна или выше, чем в пуле «наивных» клеток. Однако размножение клеток памяти усиливает их конкуренцию и сокращает среднее время жизни.

Результаты моделирования показывают, что предполагаемый механизм поддержания гомеостаза популяций периферических T -лимфоцитов описывает имеющиеся экспериментальные данные. Интересно отметить, что одним из следствий угасания функции тимуса и ослабления притока «наивных» клеток является увеличение времени жизни клеток памяти (с 1 года в 20 лет до 3 лет после 80 лет (рис. 2в)). Вместе с тем эти долгоживущие клетки памяти имеют минимальный репликативный потенциал — пунктирная линия на рисунке 2г приближается к уровню предела Хейфлика. Поэтому в иммунном ответе могут участвовать только давно образовавшиеся клетки памяти при условии, что вклад процессов самоподдержания пула клеток памяти не очень значителен. Эти результаты согласуются с данными о низкой эффективности вакцинаций в пожилом возрасте. В результате резистентность, связанная с пулом клеток памяти, к 80 годам снижается до очень низкого уровня, несмотря на наличие большого количества клеток памяти. Резистентность, обусловленная наивными клетками, также значительно снижается, прежде всего за счет сокращения количества этих клеток.

Рассмотрим, как в рамках модели изменяется режим старения при уменьшении антигенной нагрузки, например, вследствие изменения среды и питания. На рисунке 3 приведено решение модели, соответствующее уменьшенной в два раза антигенной нагрузке. Полученное решение характеризуется задержкой возрастной перестройки иммун-

ной системы в среднем возрасте и незначительными изменениями в возрасте старше 80 лет. Так, снижение антигенной нагрузки приводит к увеличению среднего времени жизни T -клеток памяти, что немного повышает обусловленную этими клетками резистентность после 80 лет. В среднем возрасте отмечается существенное повышение резистентности, обусловленной «наивными» клетками, что объясняется более высоким содержанием клеток этого типа. Таким образом, уменьшение антигенной нагрузки (при условии, что этот процесс не влияет на скорость сокращения объема ИПЛТ) незначительно изменило уровень резистентности в старших возрастах. На состояние T -клеточной иммунной системы существенное влияние оказывает количество лимфоидной ткани в тимусе. Установлено, что у людей, доживших до 100 лет и сохранивших здоровье, в тимусе присутствует определенное количество лимфоидной ткани [58]. На рисунке 4 приведено решение модели, при котором скорость инволюции тимуса снижена в два раза.

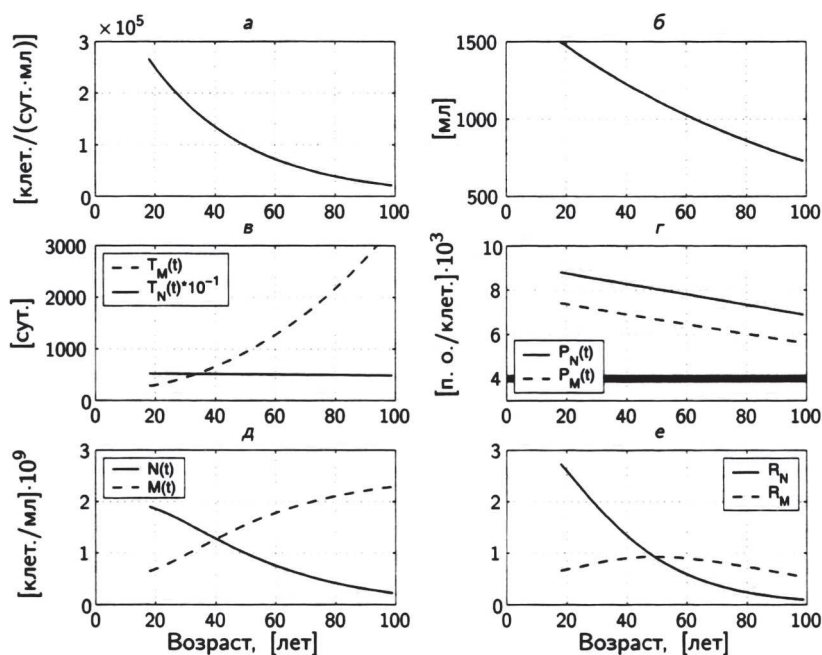


Рис. 3. Моделирование процесса старения T -клеточного иммунитета при уменьшенной вдвое антигенной нагрузке

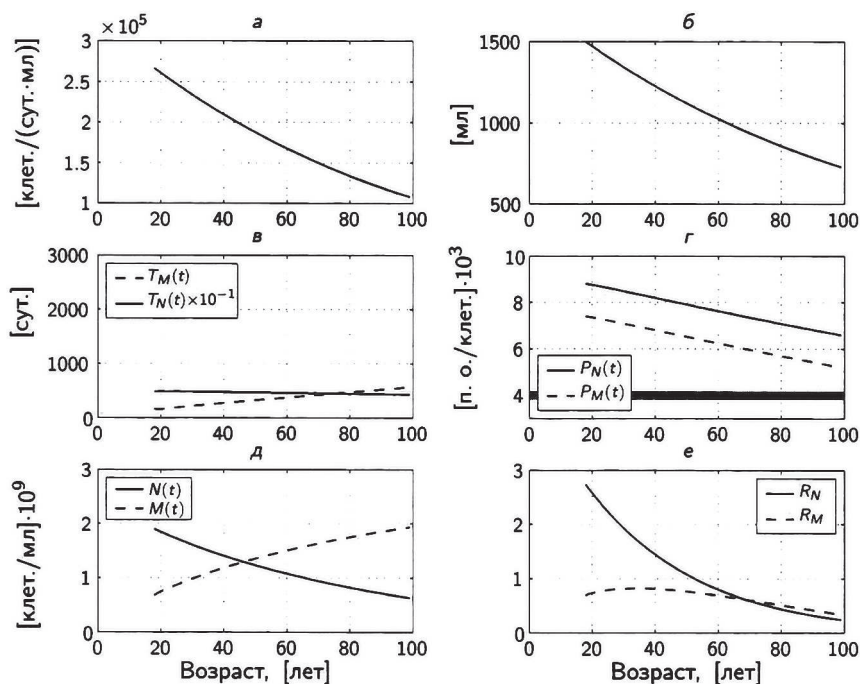


Рис. 4. Процесс старения T -клеточного иммунитета при замедленной вдвое инволюции тимуса. Обозначения те же, что и на рисунке 2

Наиболее ярким отличием данного решения от исходного на рисунке 2 является значительное снижение времени жизни T -клеток памяти (рис. 4в). Средняя продолжительность жизни клеток памяти меняется от 300 до 400 дней по сравнению с 4 годами на рисунке 2в. Это явление приводит к значительному и раннему снижению резистентности, обусловленной клетками памяти (рис. 4е, пунктир). Более высокий приток «наивных» клеток усиливает защитную способность «наивных» клеток в позднем возрасте. Однако существенное снижение репликативного потенциала образующихся «наивных» клеток, вызванное сокращением длины теломер в клетках предшественниках, делает этот прирост не столь значительным.

Полученные результаты показывают, что старение T -системы иммунитета является сложным явлением, включающим несколько взаимосвязанных процессов, и воздействие только на один из них не приводит к существенному усилению функции иммунной системы в пожилом возрасте. В модели не рассмотрен ряд факторов и механизмов, которые могут влиять на динамику процессов старения системы

иммунитета. Так, предположение о том, что объем ИПЛТ (переменная V) уменьшается по экспоненциальному закону с постоянной скоростью, является упрощением, так как на скорость этого процесса должны влиять воспалительные процессы в периферической ткани, их длительность и сила.

Время жизни и репертуар клеток иммунной системы могут различаться в субпопуляциях лимфоцитов, рециркулирующих через мезентерические узлы и лимфоидную ткань, связанную со слизистыми оболочками, через кожу и подкожные лимфатические узлы, через соматические лимфатические узлы. В частности, установлено, что клетки памяти циркулируют почти исключительно в том блоке периферической лимфоидной ткани, в котором они образовались. Этим они отличаются от «наивных» клеток, у которых нет таких предпочтений. Учет этого явления, как и роли хронических инфекций различной локализации, является важной задачей.

Представляет интерес рассмотреть в рамках модели влияние на динамику процесса старения иммунной системы таких воздействий, как персистенция чужеродных антигенов в лимфоидной ткани, инфекция вируса иммунодефицита, пересадка костного мозга.

Отдельная задача связана с исследованием подходов к замедлению процессов старения иммунитета и восстановления его ослабленных функций [32]. Математическая модель старения системы иммунитета человека будет полезна при выборе эффективной стратегии поддержания и восстановления иммунной противoinфекционной защиты, ее связи с противораковой иммунной защитой и аутоиммунными нарушениями.

5.1.7. Старение иммунной системы и воспаление

В работе [54] рассматривается взаимосвязь между активностью воспалительных процессов, инфекционными заболеваниями в детском возрасте и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний в старших возрастах. Результаты клинических исследований показывают, что уменьшение активности воспалительных процессов является фактором, определяющим наблюдаемое увеличение средней продолжительности жизни и снижение смертности в старших возрастах. Авторы предполагают, что активность воспаления зависит от частоты инфекционных заболеваний и особенно от наличия хронических инфекций и инфекций в детском возрасте. Поэтому, по мнению авторов,

наблюдаемые в течение двадцатого века увеличение продолжительности жизни и уменьшение в последние десятилетия смертности от сердечно-сосудистых заболеваний являются, по крайней мере частично, следствием снижения частоты инфекционных заболеваний в детском возрасте.

Рассмотрим возможные физиологические механизмы, создающие корреляционную связь между инфекционными заболеваниями раннего возраста и увеличением активности воспалительных процессов в старших возрастах.

Иммунная система состоит из двух взаимодополняющих ветвей: системы адаптивного, специфического иммунитета, представленной *T*- и *B*-лимфоцитами разных специфичностей, и системы неспецифической защиты, включающей макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллеры и еще несколько типов клеток и молекул. Обычно защитная реакция против инфекции начинается с реакции системы неспецифической защиты, которая или элиминирует патоген, или сдерживает его размножение, пока не разовьется специфический иммунный ответ. Эта универсальная воспалительная реакция запускается двумя основными типами сигналов: компонентами микроорганизмов, включая продукты их жизнедеятельности, и веществами, образующимися при разрушении (некрозе) собственных клеток организма. В норме эта реакция должна завершаться после элиминации микробов и остатков разрушенных клеток [140].

Снижение активности одной из этих ветвей иммунитета увеличивает нагрузку и приводит к активации другой ветви. Например, в пожилом возрасте при ослаблении системы адаптивного иммунитета наблюдается повышение активности воспалительных процессов [98].

Следовательно, одним из вероятных механизмов, связывающих инфекции детского возраста и хронические инфекции с повышением активности воспалительных процессов в старших возрастах, являются ускоренное старение системы адаптивного иммунитета [102] и компенсаторная активация неспецифических защитных механизмов. Эта активация вызвана как увеличением частоты, тяжести и продолжительности инфекций, так и нарушением процессов, обуславливающих разрешение (прекращение) воспаления [90, 113].

Даже в отсутствие патогенов клетки организма постоянно разрушаются и обновляются. Однако в норме большинство клеток разрушаются в ходе специального процесса — апоптоза, и образующиеся при этом продукты не вызывают воспалительной реакции. Альтерна-

тивный механизм разрушения клеток называется некрозом. Помимо инфекции, некроз клеток может быть вызван механическим и химическим повреждением клеток. При некрозе образуются сильные индукторы воспаления.

Особенностью воспалительной реакции является то, что определенная часть клеток инфицированной ткани разрушается по механизму некроза, что создает условия для поддержания и патологического развития воспалительного процесса [118].

Таким образом, можно предположить, что возрастная динамика воспалительных процессов определяется скоростями образования и элиминации продуктов некроза клеток и скоростями нарастания и разрешения воспалительных реакций. Введем следующие обозначения:

- D — концентрация продуктов некроза клеток организма;
- F — концентрация факторов воспалительной реакции (например, концентрация в крови С-реактивного белка, TNF (фактора некроза опухолей), IL-1, нейтрофилов в ткани), или линейная комбинация этих показателей. Это могут быть характеристики лихорадки — температура тела, изменение артериального давления, скорость оседания эритроцитов, изменение состава лейкоцитов и другие показатели. Выбор набора характеристик зависит от конкретной постановки задачи.

Снижение эффективности иммунной защиты приводит к нарастанию тяжести и продолжительности инфекционных заболеваний. Способность иммунной системы реагировать на инфекции можно характеризовать репликативным потенциалом периферических лимфоцитов в момент времени t — произведением концентрации лимфоцитов на длину теломер $R(t) = P_M M + P_N N$. Снижение эффективности защиты можно оценить величиной разности между текущим и максимальным репликативным потенциалами лимфоцитов R_0 , $R_0 = P_M M + P_N N$ в возрасте 20–30 лет. Тогда можно записать следующие уравнения:

$$\frac{dD}{dt} = \alpha_n L(R_0 - R(t)) - \mu_d D, \quad (6)$$

$$\frac{dF}{dt} = \alpha_d D - \mu_r F. \quad (7)$$

Уравнение (6) описывает изменение средней концентрации продуктов некроза клеток организма. Первый член описывает разрушение клеток в результате инфекционных заболеваний. Скорость разрушения пропорциональна произведению антигенной нагрузки L и величины $R_0 - R(t)$, характеризующей снижение репликативного потенциала. Параметр α_n — константа скорости образования продуктов некроза. Можно ожидать, что величина этого параметра увеличивается с возрастом, так как в организме увеличивается доля клеток с нарушенным энергетическим метаболизмом. Второй член описывает элиминацию продуктов некроза. Этот процесс определяется активностью макрофагов и быстротой завершения воспалительных процессов. Так как скорость разрешения воспаления с возрастом снижается, то величина параметра μ_d — константы скорости элиминации продуктов некроза должна снижаться с возрастом.

Уравнение (7) описывает изменение средней концентрации факторов воспалительной реакции. Первый член описывает нарастание воспалительной реакции в продукты некроза клеток. Параметр α_d является константой скорости стимуляции воспаления. Второй член описывает разрешение воспаления. Скорость этого процесса снижается с увеличением возраста. Параметр μ_r — константа скорости разрешения воспаления.

Активация воспалительных процессов увеличивает скорость снижения репликативного потенциала иммунной системы. В частности, для данной величины L антигенной нагрузки увеличиваются скорость расхода теломер и число разных клонов лимфоцитов, участвующих в иммунной реакции. Это явление можно описать при помощи следующих выражений:

$$\alpha_1 = \alpha_1^0 + k_{f1}(F - F^*),$$

$$\alpha_2 = \alpha_2^0 + k_{f2}(F - F^*),$$

где параметры α_1, α_2 — соответствующие параметры уравнений модели старения иммунитета (1). Константы α_1^0 и α_2^0 равны нормальным значениям констант скоростей пролиферации «наивных» лимфоцитов и клеток памяти. Коэффициенты k_{f1} и k_{f2} связывают изменения скоростей иммунного ответа с уровнем воспалительных реакций. Величина F^* равна нормальному, физиологическому уровню воспаления.

Отметим, что параметр α_1 может быть меньше, чем α_1^0 , если $F < F^*$.

Дополнительное воздействие воспаления может быть связано с сокращением времени жизни клеток памяти $\mu_m = \mu_m^0 + k_{f3}(F - F^*)$. Однако этот эффект может быть обусловлен реакцией гомеостатического механизма на усиленный приток клеток в результате иммунного ответа.

Объединив уравнения (6), (7) и уравнения модели старения T -системы иммунитета, используя выражения для параметров α_1 и α_2 , мы получим модель возрастных изменений иммуновоспалительных реакций организма. Исследование этой модели позволит уточнить представления о возможных путях управления старением организма.

5.2. Развитие T -системы иммунитета и задача оптимального распределения ресурсов

5.2.1. Введение

Одна из загадочных особенностей динамики изменений иммунной системы человека в процессе онтогенетического развития состоит в раннем начале атрофии (старения!) *тимуса*.

Согласно современным данным, тимус начинает стареть на первом году жизни [125]. Вместе с тем имеются клинические данные, свидетельствующие об образовании новых T -лимфоцитов в тимусе в старших возрастных группах [65] и о положительном влиянии этой активности на эффективность иммунной защиты [62]. Таким образом, возникает вопрос, какие преимущества получает организм благодаря раннему и достаточно быстрому снижению функции тимуса? Частично этот вопрос для среднего и старшего возраста рассмотрен в работе [21]. Здесь мы рассмотрим весь возрастной интервал, сосредоточив основное внимание на первых 20 годах роста и взросления организма.

Тимус представляет собой первичный лимфоидный орган, основная функция которого заключается в продукции T -лимфоцитов — клеток иммунной системы, выполняющих эффекторные и регуляторные функции [23, 125]. Образование T -лимфоцитов происходит в определенном участке тимуса — кортикальной ткани. Процесс атрофии тимуса проявляется в устойчивом, начиная с возраста 1 год, снижении объема кортикальной ткани (рис. 5). Таким образом, скорость продукции T -лимфоцитов с увеличением возраста снижается, однако

в целом продуктивная способность тимуса, как правило, сохраняется до глубокой старости.

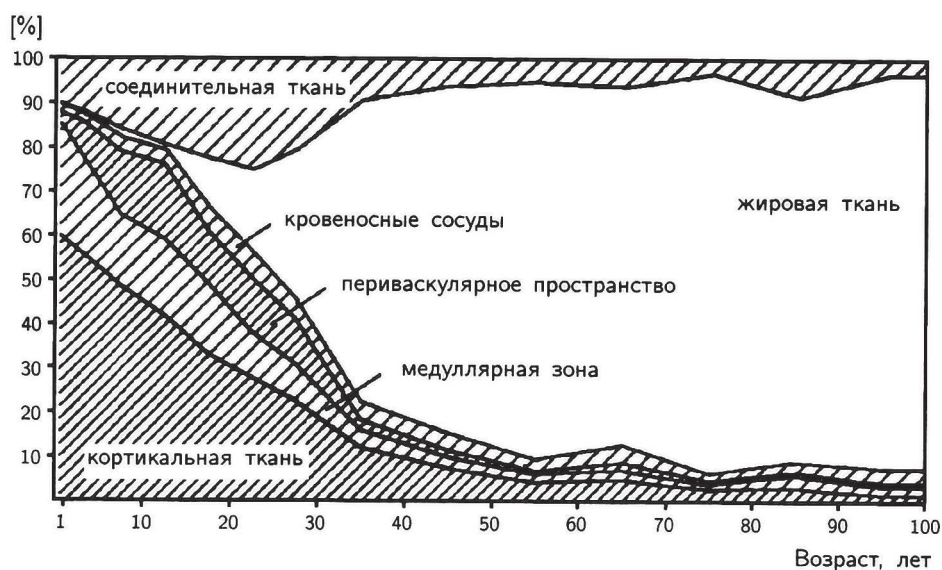


Рис. 5. Возрастная инволюция тимуса, данные для общей популяции [125]. Объем тимуса, принятый за 100%, у людей старше 1 года мало зависит от возраста. Размножение клеток-предшественников *T*-лимфоцитов в тимусе происходит главным образом в кортикальной ткани, объем которой устойчиво снижается

Тимусу принадлежит важная роль в пополнении популяции *T*-лимфоцитов [23]. Результаты продольных клинических наблюдений показали, что при определенных условиях происходящие в тимусе изменения могут быть обратимы [65, 92]. Взяты вместе, эти данные свидетельствуют о наличии механизмов физиологической адаптации *T*-системы иммунитета. С позиций клонально-селекционной теории Бернета [35] естественно предположить, что выбор конкретной стратегии адаптации определяется характеристиками антигенной среды, воздействие которой на иммунную систему организма принято называть *антигенной нагрузкой*.

Как показали результаты клинических и лабораторных исследований [43], а также математического моделирования [21], свойства антигенной нагрузки непосредственно влияют на динамику возрастных

изменений иммунной системы и процесс старения. При этом наиболее выраженные сдвиги в T -системе иммунитета происходят в первые годы жизни [110, 143]. Поэтому при моделировании старения иммунной системы важно учитывать особенности ее формирования в раннем возрасте.

В настоящем разделе математическая модель возрастных изменений в популяции периферических T -лимфоцитов применена для описания иммунной истории жизни организма во всем постнатальном периоде, включая детский и подростковый возраст. Для этого вводится уравнение динамики изменения массы тела m и предполагается, что величина антигенной нагрузки пропорциональна интенсивности основного обмена, зависимость которого от массы тела описывается известным аллометрическим соотношением — *законом трех четвертей* [78, 137]. Построена *обобщенная картина* возрастных изменений T -системы иммунитета, которая представляет собой согласованное количественное описание типичного варианта динамики моделируемого процесса в терминах зависимых переменных математической модели [13]. Решения модели приближены к данным обобщенной картины путем варьирования параметров модели с использованием алгоритма дифференциальной эволюции [126]. На основе анализа полученных решений сделан вывод о возможности *гомеостатического размножения* «наивных» T -лимфоцитов, что согласуется с результатами других исследований, полученными с использованием уравнений динамики численности TREC (T -cell receptor excision circles) — специальных кольцевых фрагментов клеточных рецепторов, образующихся в результате рекомбинации генов [47, 67, 68, 142]. Обсуждается взаимосвязь между явлением резкого увеличения объема интактной периферической лимфоидной ткани в раннем возрасте и процессом обучения иммунной системы.

Предложен способ оценки энергетической цены противoinфекционной защиты, которая представляет собой сумму расходов энергии на синтез и поддержание функции лимфоцитов, а также потерь энергии в ходе инфекционных заболеваний. Соотношение между указанными компонентами энергетической цены рассматривается в рамках теории эволюционной истории жизни как пример трейд-оффа. Исследована зависимость структуры оптимального распределения ресурсов в иммунной системе от параметров внешней среды.

5.2.2. Математическая модель

При описании динамики T -системы иммунитета на возрастном интервале, включающем период роста и развития организма, необходимо учитывать следующие процессы:

- увеличение массы тела, интенсивности основного обмена и, следовательно, общей антигенной нагрузки [122];
- быстрое снижение скорости сокращения длины теломер стволовых клеток в начале жизни с последующим замедлением процесса [110];
- увеличение объема интактной периферической лимфоидной ткани в период роста и развития организма [23].

Как известно, онтогенетические изменения массы тела m для большинства видов многоклеточных организмов можно с хорошей точностью описать при помощи следующего уравнения [137]:

$$\frac{dm}{dt} = \left(\frac{B_0 m_c}{E_c} \right) m^{3/4} - \left(\frac{B_c}{E_c} \right) m, \quad (8)$$

где m_c — средняя масса клетки; E_c — количество энергии, необходимое для синтеза одной клетки; B_c — средняя величина мощности клеточного метаболизма; B_0 — нормировочный множитель, характеризующий взаимосвязь между B — мощностью основного обмена и m — массой тела. Величина B_0 аппроксимируется следующим выражением [137]:

$$B = B_0 m^{3/4}. \quad (9)$$

Для млекопитающих эмпирическая зависимость вида (9), называемая *законом трех четвертей*, была установлена экспериментально в начале 1930-х гг. [78].

По сравнению с другими видами позвоночных, процесс роста организма человека занимает длительное время — более 1/4 средней продолжительности жизни. Типичный график зависимости массы тела человека от возраста приведен на рисунке 6. Светлые квадраты соответствуют данным по условному человеку⁴ [131], а сплошной линией показано приближенное решение уравнения (8) к данным с

⁴Термин «условный человек» (*reference man*) был предложен американским врачом и физиологом А. Бенке (A. R. Behnke) в начале 1950-х гг. Данные по услов-

$B_0 m_c / E_c = 0.025 \text{ кг}^{1/4} / \text{сут}$ и горизонтальной асимптотой $\bar{m} = 73 \text{ кг}$ (масса тела условного мужчины).

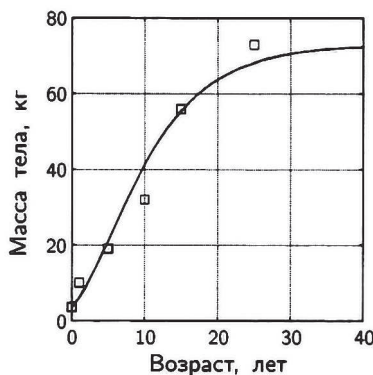


Рис. 6. Динамика изменения массы тела в онтогенезе

Предположим, что скорость формирования интактной периферической лимфоидной ткани (ИПЛТ) в процессе роста и развития организма пропорциональна удельной антигенной нагрузке $L(t)/V(t)$ и скорости изменения массы тела m . Уравнение для объема ИПЛТ запишем в виде

$$\frac{dV}{dt} = \alpha_3 \frac{L}{V} \frac{dm}{dt} - k_V V. \quad (10)$$

Второе слагаемое в этом уравнении описывает медленное сокращение объема ИПЛТ в старших возрастных группах [23] за счет уменьшения с возрастом метаболически активной массы [4, 56].

В первые 1–2 года жизни наблюдается резкое сокращение длины теломер стволовых клеток и, следовательно, длины теломер выходящих из тимуса «наивных» T -лимфоцитов [110]. Для описания этого явления предположим, что скорость сокращения длины теломер таких клеток прямо пропорциональна относительному изменению массы тела. Соответствующий кинетический параметр в уравнении для P^* запишем в виде функции, зависящей от возраста: $k_P(t) =$

ному человеку регулярно дополняются и обновляются [36, 122, 131], и служат для обобщенной количественной характеристики физиологических систем организма. Впервые идея такого рода была высказана одним из основателей демографической статистики и биометрии бельгийским ученым А. Кетлэ (1796–1874), предложившим использовать для указанных целей понятие «средний человек» (*l'homme moyen*) [105].

$= \bar{k}_P(dm/dt)/m + k_P$, где величина k_P взята из базовой модели возрастных изменений в популяции периферических T -лимфоцитов и соответствует взрослому организму.

Как и в [21], при описании возрастной динамики T -лимфоцитов предполагается наличие механизмов, обеспечивающих поддержание концентрации T -лимфоцитов на уровне, равном C^* . В зависимости от величины антигенной нагрузки L слагаемое $\mu_M(C^* - N - M)$ в правой части уравнения для клеток памяти базовой модели описывает ускоренную гибель или гомеостатическое размножение клеток памяти. Известно, что в первые годы жизни в ИПЛТ преобладают наивные T -лимфоциты, а скорость их продукции максимальна в возрасте 1 год [125]. Можно предположить, что в этом возрасте у части индивидов возможны периоды избыточной продукции «наивных» клеток. Для описания процесса их ускоренной гибели при «переполнении» ИПЛТ добавим в правую часть уравнения для «наивных» T -лимфоцитов слагаемое вида $\bar{\mu}_N(C^* - N)h_{C^*-N}$, где $\bar{\mu}_N$ — константа скорости клеточной гибели, а h_x — функция Хэвисайда, равная 1 при $x \geq 0$ и 0 — иначе. Можно предположить, что $\bar{\mu}_N \gg \mu_N$, где μ_N — величина, обратная среднему времени жизни «наивных» T -лимфоцитов [31].

С учетом этого математическая модель возрастных изменений в популяции периферических T -лимфоцитов принимает вид следующей системы обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\frac{dN^*}{dt} = -k_T N^*,$$

$$\frac{dN}{dt} = \frac{N^*}{V} - \alpha_1 \frac{L}{V} N - \mu_N N - \bar{\mu}_N (C^* - N) h_{C^*-N} - \frac{dV}{dt} \frac{N}{V},$$

$$\frac{dM}{dt} = \rho_1 \alpha_1 \frac{L}{V} N + \rho_2 \alpha_2 \frac{L}{V} M + \mu_M (C^* - N - M) - \frac{dV}{dt} \frac{M}{V},$$

$$\frac{dP^*}{dt} = -\left(\frac{\bar{k}_P}{m} \frac{dm}{dt} + k_P\right) P^*,$$

$$\frac{dP_N}{dt} = (P^* - P_N) \frac{N^*}{NV},$$

$$\begin{aligned}
\frac{dP_M}{dt} &= \rho_1 \alpha_1 (P_N - P_M - \lambda_N) \frac{L}{V} \frac{N}{M} - (\rho_2 + 1) \alpha_2 \lambda_M \frac{L}{V}, \\
\frac{dV}{dt} &= \alpha_3 \frac{L}{V} \frac{dm}{dt} - k_V V, \\
\frac{dm}{dt} &= \alpha_4 m^{3/4} - k_m m.
\end{aligned} \tag{11}$$

Переменные зависят от времени (возраста) t : $N^*(t)$ — скорость притока «наивных» T -лимфоцитов из тимуса в ИПЛТ; $N(t)$ — концентрация «наивных» T -лимфоцитов в ИПЛТ; $M(t)$ — концентрация T -клеток памяти в ИПЛТ; $P^*(t)$ — длина теломер «наивных» T -лимфоцитов, выходящих из тимуса в возрасте t ; $P_N(t)$ — средняя длина теломер в популяции «наивных» T -лимфоцитов; $P_M(t)$ — средняя длина теломер в популяции T -лимфоцитов памяти; $V(t)$ — объем ИПЛТ; $m(t)$ — масса тела. Начальные условия соответствуют моменту рождения:

$$\begin{aligned}
N^*(0) &= N_0^*; & N(0) &= C^*; & M(0) &= M_0^*; & P^*(0) &= P_0^*; \\
P_N(0) &= P_N^0; & P_M(0) &= P_M^0; & V(0) &= V_0; & m(0) &= m_0.
\end{aligned} \tag{12}$$

Можно считать [66], что в момент рождения большинство T -лимфоцитов в ИПЛТ «наивные», т. е. были образованы в тимусе и не взаимодействовали с антигеном ($N_0^* \gg M_0^*$). Наличие сомножителя $(\rho_2 + 1)$ вместо ρ_2 в правой части уравнения для P_M соответствует уточненному по сравнению с исходной моделью описанию баланса суммарной длины теломер T -лимфоцитов памяти [20]. Физический смысл и начальные оценки параметров модели указаны в таблице 2.

Рассмотрим параметр общей антигенной нагрузки L . При описании динамики возрастных изменений T -системы иммунитета у *взрослых людей* использовалось разумное допущение о постоянстве L . Прямые количественные данные такого рода отсутствуют, однако ясно, что величина антигенной нагрузки зависит от интенсивности обмена веществ и энергии в организме. Можно предположить, что $L = k_L B$, где B — величина основного обмена, а k_L — параметр, зависящий от экологических (уровень загрязнений окружающей среды, качество потребляемой воды и пищи), эпидемиологических (инфекционная заболеваемость), культурно-социальных (уровень гигиены и санитарии),

климатических и других факторов. Из формулы (9) следует, что

$$L = \alpha_5 m^{3/4}, \quad (13)$$

где $\alpha_5 = k_L B_0$. Таким образом, мы получили эмпирическую зависимость общей антигенной нагрузки от массы тела.

Таблица 2. Начальные условия и параметры модели возрастных изменений популяции периферических T -лимфоцитов в постнатальном периоде

Параметр	Физический смысл	Размерность	Значение
α_1	Константа скорости активации и деления «наивных» T -лимфоцитов	мл/г	$1,5 \times 10^4$
α_2	Константа скорости активации и деления T -лимфоцитов памяти	мл/г	$1,5 \times 10^4$
α_3	Константа скорости увеличения объема ИПЛТ	мл ² × сут/г	3×10^7
α_4	Константа скорости увеличения массы тела	г ^{1/4} /сут	$2,5 \times 10^{-2}$
α_5	Константа, характеризующая взаимосвязь между антигенной нагрузкой и базовым метаболизмом	г ^{1/4} /сут	$2,8 \times 10^{-10}$
μ_N	Константа скорости естественной гибели «наивных» T -лимфоцитов	1/сут	$1,3 \times 10^{-4}$
$\bar{\mu}_N$	Константа скорости конкурентной гибели «наивных» T -лимфоцитов	1/сут	0.3
μ_M	Константа скорости конкурентной гибели (или гомеостатического размножения) T -клеток памяти	1/сут	0.07
ρ_1	Среднее количество клеток памяти, образующихся в результате иммунного ответа из одного «наивного» T -лимфоцита	б/р	100
ρ_2	Среднее количество T -клеток памяти, образующихся в результате иммунного ответа из одной T -клетки памяти	б/р	1.1
λ_N	Средняя длина теломерного фрагмента «наивного» T -лимфоцита, расходуемого в результате иммунного ответа	п.о.	1400
λ_M	Средняя длина теломерного фрагмента T -клетки памяти, расходуемого в результате иммунного ответа	п.о.	500
C^*	Нижняя граница нормальной концентрации T -лимфоцитов в ИПЛТ	кл/мл	$2,5 \times 10^9$

Окончание таблицы 2

Пара-метр	Физический смысл	Размер-ность	Значение
k_T	Константа скорости снижения продукции «наивных» T -лимфоцитов в тимусе	1/сут	$1,1 \times 10^{-4}$
k_V	Константа скорости сокращения объема ИПЛТ	1/сут	$2,7 \times 10^{-5}$
k_P	Константа скорости уменьшения с возрастом длины теломер в «наивных» T -лимфоцитах, выходящих из тимуса	п.о./сут	1×10^{-5}
\bar{k}_P	Константа скорости ускоренного сокращения длины теломер клеток-предшественников «наивных» T -лимфоцитов в раннем возрасте	п. о./сут	0.07
k_m	Константа скорости снижения массы тела	1/сут	$1,5 \times 10^{-3}$
N_0^*	Скорость выхода из тимуса «наивных» T -лимфоцитов в момент рождения организма	кл/сут	8×10^8
N^0	Концентрация «наивных» T -лимфоцитов в ИПЛТ в момент рождения	кл/мл	$2,5 \times 10^9$
M^0	Концентрация T -клеток памяти в ИПЛТ в момент рождения	кл/мл	$2,5 \times 10^7$
P_0^*	Средняя длина теломер в выходящих из тимуса T -лимфоцитах в момент рождения	п. о.	10370
P_N^0	Средняя длина теломер в «наивных» T -лимфоцитах в момент рождения	п. о.	10370
P_M^0	Средняя длина теломер в T -клетках памяти в момент рождения	п. о.	8970
V_0	Объем ИПЛТ в момент рождения	мл	150
m_0	Масса тела человека в момент рождения	г	3500

Примечание. б/р — безразмерная величина, п. о. — пар оснований (нуклеотидов).

5.2.3. Обобщенная картина динамики T -системы иммунитета в постнатальном периоде

К сожалению, уровень сложности построенной математической модели, под которым мы понимаем количество одновременно учитываемых процессов и факторов, а также соображения времени, не позволяют надеяться на проведение в ближайшем будущем биологического эксперимента, данные которого позволят оценить параметры и качество предложенной модели непосредственно. Однако имеется большое количество экспериментальных, клинических и физиологических данных, характеризующих отдельные механизмы изучаемого процес-

са. Один из способов преодоления указанной трудности заключается в построении *обобщенной картины* процесса, т. е. согласованного количественного описания типичного варианта его динамики в терминах зависимых переменных модели [13] с последующим использованием обобщенной картины для настройки параметров.

При построении обобщенной картины динамики развития T -системы иммунитета в постнатальном периоде, представленной на рисунке 8 в виде о, для описания зависимости от времени концентрации «наивных» T -лимфоцитов (N) и T -лимфоцитов памяти (M) в ИПЛТ, а также средней длины теломер этих клеток (P_N , P_M) использованы данные [110] с учетом динамики возрастных изменений отношения их концентраций [74]. При этом считалось, что отношение численностей популяций «наивных» клеток и клеток памяти в крови и ИПЛТ одинаково. Кроме того, были сделаны следующие предположения:

- скорость продукции «наивных» T -лимфоцитов в тимусе (P^*) пропорциональна объему кортикальной зоны тимуса [125];
- с момента рождения до возраста 1 год происходит двухкратное увеличение объема тимуса [23], в дальнейшем объем тимуса меняется мало [125];
- в момент рождения длина теломер, выходящих из тимуса T -лимфоцитов, равна длине теломер периферических «наивных» T -лимфоцитов; в последующие моменты времени эта величина оценивалась косвенно — по относительной скорости снижения длины теломер в гранулоцитах крови [110];
- зависимость от возраста массы тела m соответствует данным по условному мужчине, а объем ИПЛТ (V) считается пропорциональным массе лимфоцитов в организме условного мужчины (данные приведены в [131]).

Данные по массе тела и массе лимфоцитов условного человека используются для характеристики типичного варианта развития организма и изменений основного обмена в связи с необходимостью адекватного описания удельной антигенной нагрузки и скоростей размножения T -лимфоцитов в ИПЛТ на начальном отрезке жизни.

5.2.4. Оценка параметров

Из анализа биологического смысла моделируемых процессов и структуры уравнений модели следует естественная последовательность этапов оценивания параметров модели, представленная в виде схемы на рисунке 7. Видно, что параметры уравнений для массы тела m и скорости притока «наивных» T -лимфоцитов N^* можно настраивать по данным обобщенной картины независимо друг от друга и от параметров остальных уравнений модели. Начальные оценки параметров, приведенные в таблице 2, были получены простым подбором в соответствии с приведенной схемой на основе исходных значений параметров базовой модели. Компоненты решения системы уравнений (11) с начальными условиями (12) показаны в виде сплошных линий на рисунке 8. Решение в целом удовлетворительно воспроизводит данные, за исключением нескольких точек. Для количественной характеристики соответствия решений системы уравнений модели данным обобщенной картины рассмотрим функционал невязки вида

$$F = \sum_{i,j} \left(\lg \left(\frac{x_i(t_j)}{X_i^j} \right) \right)^2, \quad (14)$$

где $x_i(t_j)$ — значение i -й компоненты решения системы уравнений модели в момент времени t_j , а X_i^j — данные обобщенной картины для i -й переменной в момент t_j . Сумма берется по тем парам индексов i и j , для которых определено значение X_i^j . Выражение, стоящее в правой части (14), представляет собой функционал метода наименьших квадратов для логарифмически трансформированных решений и данных.

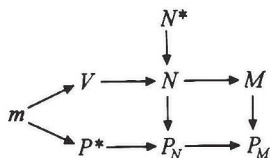


Рисунок 7. Последовательность этапов оценивания параметров модели

Начальной оценке параметров в таблице 2 соответствует значение функционала F , равное 0.85; оно было вычислено для всей совокупности данных обобщенной картины (см. рис. 8 и подпись к нему).

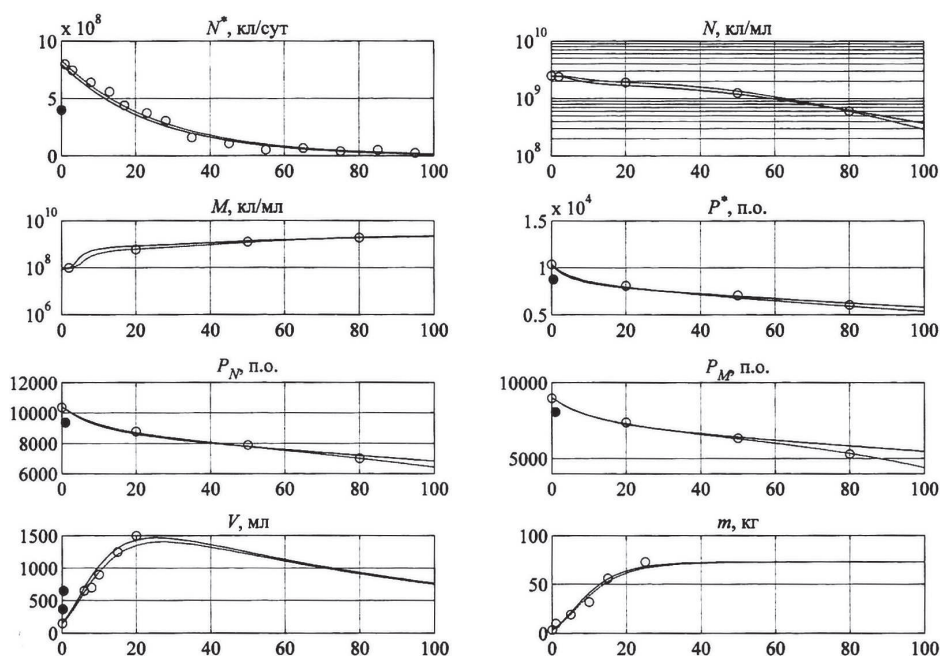


Рис. 8. Сплошными линиями показано решение системы уравнений (11) с н. у. (12) и значениями параметров из таблицы 3. Пунктирные линии соответствуют решению задачи минимизации функционала невязки F , полученному на основе алгоритма дифференциальной эволюции (табл. 4). По осям абсцисс отложен возраст в годах. Данные обобщенной картины, использованные для настройки параметров модели, показаны в виде (\circ); остальные данные в виде (\bullet), в процедуре уточнения параметров не использовались

Из анализа структуры системы уравнений модели и ее решений следует, что добиться существенного улучшения качества приближения решений модели к данным можно только при изменении структуры уравнений для N^* , P^* и V . Кроме того, возможность улучшения может быть связана с уточнением описания динамики продукции «наивных» T -лимфоцитов в тимусе (N^*) и ускоренного сокращения длины теломер клеток памяти P_M в старших возрастных группах. Эта идея проиллюстрирована путем решения задачи минимизации функционала (14) на множестве значений параметров модели с использованием алгоритма дифференциальной эволюции [126] (см. 5.2.10).

Решение задачи минимизации функционала невязки (14) с помощью алгоритма дифференциальной эволюции на подмножестве па-

раметров модели и данных обобщенной картины, представленных в виде светлых кружков на рисунке 8, показано в таблице 3, где также приводятся параметры настройки алгоритма. Соответствующее решение системы уравнений модели показано в виде пунктирных линий на рисунке 8. Некоторого улучшения качества приближения модели к данным удалось добиться за счет настройки параметров уравнений для N^* , m , V и P^* (первые 6 параметров в таблице 3). Варьирование параметров уравнений для N , M и P_M (остальные 5 параметров в таблице 3) привело к незначительному уменьшению функционала невязки (на 7%, см. табл. 3) и выявило его низкую чувствительность к изменению некоторых параметров в окрестности локального минимума (рис. 9).

Таблица 3. Решение задачи минимизации функционала невязки F по данным обобщенной картины, представленным в виде светлых кружков на рисунке 8, с помощью алгоритма дифференциальной эволюции.

Параметр	XVmin	XVmax	Начальное приближение	Уточненное значение		
				1	2	3
N_0^*	4×10^8	10^9	8×10^8	8.34×10^8		
k_T	8×10^{-5}	2×10^{-4}	1.1×10^{-4}	1.06×10^{-4}		
α_4	0.01	0.04	0.025		0.023	
k_P	5×10^{-6}	2×10^{-5}	10^{-5}		1.3×10^{-5}	
\bar{k}_P	0.01	0.1	0.07		0.06	
α_3	10^7	5×10^7	3×10^7		2.8×10^7	
α_1	5×10^3	5×10^4	1.5×10^4			10^5
μ_N	10^{-4}	10^{-2}	1.3×10^{-4}			5×10^{-5}
ρ_1	10	1000	100			2000
ρ_2	1	100	1.1			324
μ_M	0.001	0.1	0.07			8.7
F			0.32	0.28	0.26	0.25

Использовались следующие параметры настройки алгоритма: $CR = 0,8$; $H = 0,8$; $D = 2, 4, 5$; $NP = 10 \times D$; $itermax = 150$; $strategy = DE/rand/1/bin$ (см. 5.2.10). Множество значений параметров, на котором предполагается существование решения задачи, задается в виде $[XVmin, XVmax]$. В последней строке приведены значения функционала F для трех этапов настройки параметров модели

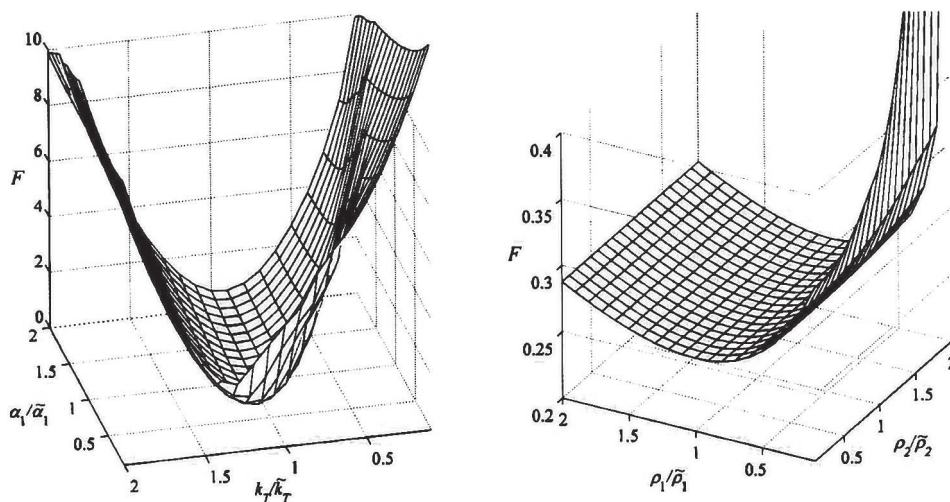


Рис. 9. Зависимость функционала F от параметров k_T , α_1 , ρ_1 и ρ_2 .

Параметр с волной соответствует решению задачи минимизации.

Видно, что 20-кратное изменение α_1 и ρ_2 мало влияет на величину F

Полученное решение удовлетворительно воспроизводит данные на всем отрезке моделирования за исключением первого года жизни. Для описания всего периода развития системы иммунитета рассмотрим уточненную модель.

5.2.5. Уточненная модель

Защита организма от инфекций в первые несколько месяцев жизни обеспечивается во многом за счет материнских антител [17].⁵ Наряду с увеличением объема тимуса в этот период быстро растут общая численность популяции лимфоцитов и интактная периферическая лимфоидная ткань (ИПЛТ). Согласно данным [131], количество лимфоцитов в организме человека на отрезке жизни от 6 месяцев до 6 лет остается примерно постоянным и впоследствии увеличивается, достигая максимума к 20 годам (рис. 8). Для уточненного описания данных обобщенной картины по динамике объема ИПЛТ в раннем возрасте запишем уравнение для $V(t)$ в виде

⁵Недавно было показано, что зрелый T -клеточный иммунный ответ против вирусных и паразитарных инфекций может происходить уже на фазе внутриутробного развития человека [[77, 93], цит. по [68]].

$$\frac{d}{dt}V(t) = \begin{cases} 8 \times 10^{-3}V, & \text{если } 0 \leq (t/365.25) < 0.5, \\ 0, & \text{если } 0.5 \leq (t/365.25) < 6, \\ \alpha_3 \frac{L}{V} \frac{dm}{dt} - k_V V, & \text{если } (t/365.25) \geq 6, \end{cases} \quad (15)$$

где t — возраст, выраженный в днях.

Из аналогичных соображений видоизменено уравнение для скорости продукции «наивных» T -лимфоцитов в тимусе (N^*):

$$\frac{d}{dt}N^*(t) = \begin{cases} 2 \times 10^{-3}N^*, & \text{если } 0 \leq (t/365.25) < 1, \\ -k_T N^*, & \text{если } (t/365.25) \geq 1. \end{cases} \quad (16)$$

Из рисунка 8 видно, что низкое качество приближения компонент решения P_N и P_M к данным обобщенной картины в течение первого года жизни может являться следствием неточного описания динамики сокращения длины теломер у выходящих из тимуса «наивных» T -лимфоцитов. В отсутствие прямых количественных данных о динамике численности и интенсивности размножения стволовых клеток мы предположили, что скорость изменения P^* пропорциональна относительной скорости изменения массы тела (\dot{m}/m). Однако это предположение в рамках нашей модели не подтвердилось. Поэтому представим функцию P^* на начальном отрезке времени в виде экспоненты, показатель которой выбирается из условия соответствия данным обобщенной картины⁶:

$$\frac{d}{dt}P^*(t) = \begin{cases} -9.5 \times 10^{-4}P^*, & \text{если } 0 \leq (t/365.25) < 0.5, \\ -k_P P^*, & \text{если } (t/365.25) \geq 0.5. \end{cases} \quad (17)$$

⁶ Другая возможность описания явления быстрого сокращения теломер у периферических T -лимфоцитов в раннем возрасте связана с введением степенной зависимости вида $\dot{P}^* \sim (\dot{m}/m)^p$, где $p > 1$. К сожалению, простая физиологическая интерпретация этой связи невозможна, для ее обоснования необходимо отдельное исследование.

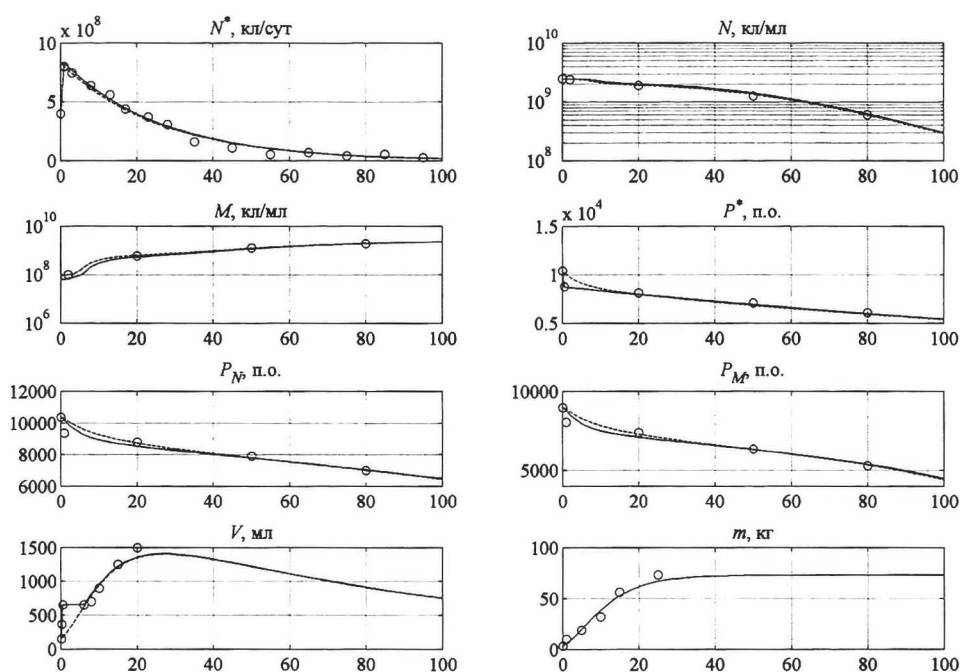


Рис. 10. Сплошными линиями показано решение уточненной системы уравнений модели. Пунктирные линии соответствуют полученному ранее решению задачи минимизации функционала невязки F (рис. 8). По осям абсцисс отложен возраст в годах. Данные обобщенной картины показаны в виде \circ . Для уточненного решения и всего набора данных обобщенной картины $F = 0.32$

Решение уточненной системы уравнений модели показано на рисунке 10. В связи с тем, что уравнение для P_N (длины теломер в «наивных» T -лимфоцитах) не содержит свободных параметров, отметим, что для описания поведения P_N в раннем возрасте точного воспроизведения данных обобщенной картины по динамике P^* в раннем возрасте оказалось недостаточно (рис. 10). Одно из объяснений наблюдаемых различий заключается в возможности *гомеостатического размножения «наивных» T -лимфоцитов* [135]. Этот процесс приводит к увеличению темпа сокращения длины теломер «наивных» T -лимфоцитов по сравнению со скоростью, определяемой снижением длины теломер стволовых клеток и клеток-предшественников и, следовательно, должен учитываться в уравнении для P_N . Из графика компоненты решения P_N на рисунке 10 следует, что интенсивность гомеостатического размножения «наивных» T -лимфоцитов мо-

жет быть сравнима со скоростью их продукции в тимусе. Аналогичный результат с использованием математических моделей был получен в [47, 68, 67, 142], где установлена недостаточность описания данных по возрастной динамике кольцевых фрагментов ДНК (TREC) у «наивных» T -лимфоцитов за счет снижения скорости продукции этих клеток в тимусе.

5.2.6. «Начальный резерв» иммунной системы и инфекционная антигенная нагрузка

На рисунке 11 сопоставлена динамика удельной антигенной нагрузки L/V для уточненной и исходной моделей (соответствующие решения показаны на рис. 10). Видно, что уточненное решение характеризуется существенно меньшими значениями удельной антигенной нагрузки в раннем возрасте. Этот результат можно интерпретировать как формирование «резерва» иммунной системы на первом году жизни за счет резкого начального увеличения объема ИПЛТ.

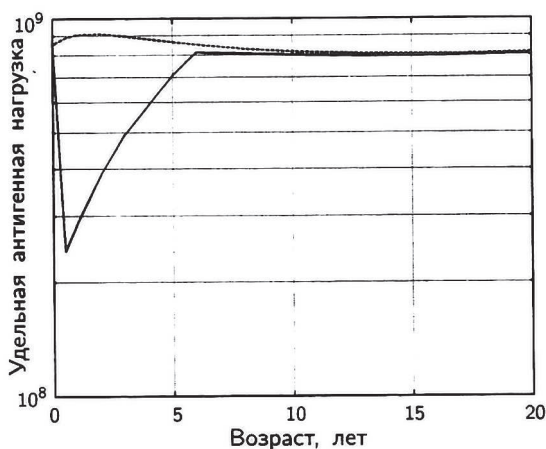


Рис. 11. Динамика удельной антигенной нагрузки L/V для уточненной (сплошная линия) и исходной (пунктирная линия) моделей

Одной из компонент антигенной нагрузки является инфекционная нагрузка, связанная с воздействием на организм *размножающихся* антигенов. Получить сравнительную оценку вклада инфекционной нагрузки в общую антигенную нагрузку в настоящее время трудно, однако ясно, что этот вклад может быть значительным. Например,

доля T -лимфоцитов крови, специфических к антигенам микобактерий, может достигать 10% от общего количества T -лимфоцитов в крови (И. С. Литвинов, неопубликованные данные). Результаты изучения влияния ВИЧ-инфекции на скорость возрастных изменений T -системы иммунитета свидетельствуют об увеличении процента делирующихся клеток (и, следовательно, общей антигенной нагрузки) в 2–8 раз по сравнению с нормой [67, 111].

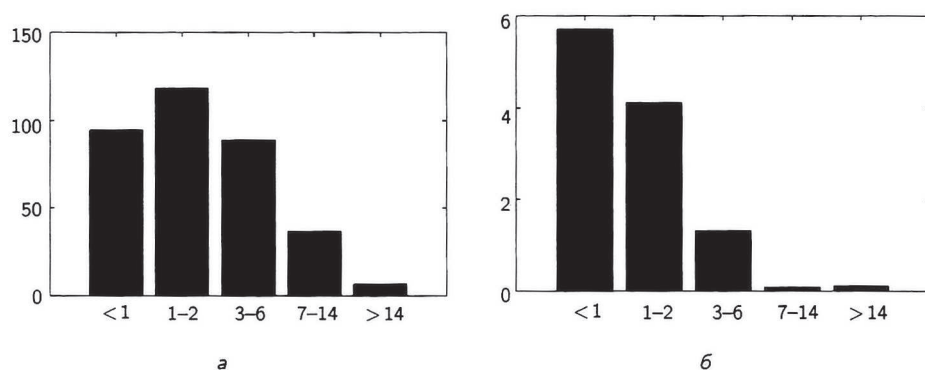


Рис. 12. Заболеваемость (а) острыми инфекциями верхних дыхательных путей и (б) острыми кишечными инфекциями в России в 2004 году для разных возрастных групп (пересчет по данным [26]).

По осям абсцисс — возраст (лет), по осям ординат — количество случаев на 100 человек в год

Амплитуда размножения инфекционных патогенов в организме составляет 10^5 – 10^6 для острых бактериальных инфекций, например при пневмонии [19], и 10^{10} – 10^{11} в случае острых вирусных инфекций, таких как грипп A и гепатит B . На рисунке 12 приведены среднепопуляционные данные по частоте заболеваемости острыми инфекциями верхних дыхательных путей (ВДП) и острыми кишечными инфекциями в России в 2004 году для разных возрастных групп [26]. Эти виды острых инфекций в России наиболее распространены.⁷ Из представленных на рисунке 12 диаграмм следует, что частота острых инфекционных заболеваний наибольшая в первые 5–6 лет жизни, при

⁷ Сюда же следует отнести ветряную оспу, частота заболеваемости которой (в среднем 1 случай на 200 человек в год) несколько выше регистрируемой для острых кишечных инфекций. Пик заболеваемости ветряной оспой приходится на 3–6 лет и в 2004 г. составил 6,3 случая на 100 детей данной возрастной группы [26].

этом абсолютный максимум приходится на 1–2 года (за счет острых инфекций ВДП). В этом возрасте интенсивно формируется иммунная память против часто встречающихся патогенов. Отметим, что популяция людей характеризуется значительной неоднородностью в отношении частоты инфекционных заболеваний. Например, *часто болеют* до 20% детей, количество случаев инфекционных заболеваний у них может достигать 10–15 за один год [2, 9].

Оценка суммарной антигенной нагрузки L (формула (13)) была построена в предположении о ее линейной зависимости от величины основного обмена. Поэтому высокая частота инфекционных заболеваний в первые годы жизни по сравнению со средними показателями для всей популяции может означать существенное превышение фактическим значением L в этом возрасте величины, определяемой основным обменом. Можно предположить, что «начальный резерв» иммунной системы расходуется на взаимодействие с инфекционными антигенами. Таким образом, в действительности на начальном отрезке жизни удельная антигенная нагрузка может оказаться значительно *выше*, чем вычисленная с использованием уточненной модели (сплошная линия на рис. 11). Из сопоставления графиков на рисунке 11 следует, что начальный резерв иммунной системы допускает 2–4-кратное увеличение общей антигенной нагрузки сверх значений, определяемых основным обменом.

5.2.7. Энергетическая цена антигенной нагрузки

Рассмотрим суммарную энергетическую цену E антигенной нагрузки за время жизни индивида. Эта величина представима в виде суммы прямых затрат энергии на функционирование T -системы иммунитета (E_f) и потерь энергии, связанных с изменениями основного обмена под действием антигенной нагрузки (E_l):

$$E = E_f + E_l. \quad (18)$$

Запишем E_f в следующем виде:

$$E_f = E_f^m + E_f^t + E_f^d, \quad (19)$$

где E_f^m — расходы на поддержание популяции периферических T -лимфоцитов; E_f^t — расходы энергии на образование «наивных» T -лимфоцитов в тимусе; E_f^d — энергетические затраты, связанные с размно-

жением «наивных» T -лимфоцитов и клеток памяти в ИПЛТ. Из физического смысла уравнений модели (рис. 11) следует, что

$$\begin{aligned} E_f^m &= \beta_1 \int_0^T (M + N) V dt; & E_f^t &= \beta_2 \int_0^T k_1 N^* dt; \\ E_f^d &= \beta_2 \int_0^T [k_2 \rho_1 \alpha_1 L N + k_3 \rho_2 \alpha_2 L M + \\ &+ \mu_M (C^* - N - M) h_{C^*-N-M} V] dt, \end{aligned} \quad (20)$$

где T — продолжительность жизни индивида; β_1 — расход энергии на поддержание функции одного T -лимфоцита; β_2 — количество энергии, необходимое для синтеза одной клетки; k_1 — среднее отношение скоростей гибели клеток-предшественников в тимусе и выхода «наивных» T -лимфоцитов из тимуса; k_2 и k_3 — отношение максимального размера клона T -лимфоцитов, образующихся в результате иммунного ответа, к численности формирующейся популяции долгоживущих клеток памяти для клеток N и M соответственно; h_{C^*-N-M} — функция Хэвисайда (слагаемое $\mu_M (C^* - N - M)$ в правой части уравнения для клеток памяти при $C^* - N - M > 0$ описывает гомеостатическое размножение, а при $C^* - N - M < 0$ — гибель клеток памяти, которая не требует дополнительных затрат энергии и поэтому на величину E не влияет).

Представим E_l в виде

$$E_l = E_l^n + E_l^e, \quad (21)$$

где E_l^n и E_l^e — потери энергии, связанные с воздействием на организм новых и уже встречавшихся антигенов соответственно.

Ясно, что в структуре величины E_l ключевую роль играют потери энергии, связанные с острыми инфекциями, так как именно они являются основной причиной заболеваемости и временной потери трудоспособности во всех возрастных группах [141]. Для простоты предположим, что все случаи возникновения острых инфекций человека в раннем возрасте связаны с воздействием на организм новых антигенов⁸. Рассмотрим непрерывную функцию частоты острых инфекционных заболеваний $f(t)$, такую что

⁸Инфекционные осложнения, связанные с условно-патогенной микрофлорой (например, пневмония), чаще всего возникают на фоне сезонной заболеваемости, вызванной «новыми» серотипами вирусов, т. е. при отсутствии или низком уровне специфических клеток памяти [12].

$$\int_0^T f(t)dt = n/A, \quad (22)$$

где A — максимальная заболеваемость в детском возрасте, а n — количество острых инфекционных заболеваний в течение жизни (конкретный вид функции f и величины A и n можно определить по данным инфекционной заболеваемости, например, представленным на рисунке 12). Из анализа чувствительности решений базовой математической модели инфекционного заболевания [10] следует, что тяжесть инфекции обратно пропорциональна начальному количеству специфических лимфоцитов. Поэтому запишем E_l^n в виде

$$E_l^n = \int_0^T E_0 A \frac{C^* \bar{V}}{NV} \left(\frac{m}{\bar{m}} \right)^{3/4} f(t) dt. \quad (23)$$

Сомножитель $E_0(C^* \bar{V}/NV)(m/\bar{m})^{3/4}$ под знаком интеграла задает эмпирическую зависимость тяжести острого инфекционного заболевания, вызванного «новыми» антигенами, от общего количества «наивных» T -лимфоцитов NV и массы тела m . C^* — это нормальная концентрация T -лимфоцитов в ИПЛТ; $\bar{V} = \bar{V}(t)$ — «нормальное» значение объема ИПЛТ в возрасте t , соответствующее решению системы уравнений модели с уточненными значениями параметров (табл. 3). Известно, что метаболическая цена острой инфекции пропорциональна основному обмену ([89], см. 2.11), которая в свою очередь пропорциональна массе тела в степени $3/4$ (формула (13)). Для учета этой зависимости под знаком интеграла в формуле (23) стоит сомножитель $(m/\bar{m})^{3/4}$ — поправочный коэффициент, равный отношению метаболической цены острого инфекционного заболевания у человека с массой тела m и у взрослого человека с массой тела \bar{m} . E_0 — это приведенная к величине основного обмена энергетическая цена острого инфекционного заболевания при $NV = C^* \bar{V}$.

Предположим, что снижение частоты острых инфекционных заболеваний в раннем возрасте, определяемое функцией $f(t)$, характеризует скорость обучения иммунной системы, т. е. снижение интенсивности воздействия на организм новых антигенов. Тогда величину потерь энергии при взаимодействии с уже знакомыми антигенами (E_l^e) можно представить по аналогии с формулой (23) в виде

$$E_l^e = \int_0^T E_1 A \frac{C^* \bar{V} \bar{n} L}{MV n \bar{L}} \left(\frac{m}{\bar{m}} \right)^{3/4} (1 - f(t)) g(P_M) dt. \quad (24)$$

Предполагаем, что величина E_l^e прямо пропорциональна антигенной нагрузке L и обратно пропорциональна общему количеству клеток памяти MV . E_1 — это приведенная метаболическая цена взаимодействия с уже знакомыми антигенами (включая инфекционные антигены) при $C^* \bar{V} \bar{n} L = MV n \bar{L}$ за период времени T/\bar{n} , где $\bar{L} = \bar{L}(t)$ — «нормальное» значение антигенной нагрузки в возрасте t , а \bar{n} — общее количество острых инфекционных заболеваний в течение жизни при антигенной нагрузке $\bar{L}(t)$.

При уменьшении длины теломер клеток памяти (P_M) снижается их репликативный потенциал, и в результате увеличивается амплитуда размножения инфекционных патогенов, что приводит к увеличению потерь энергии в ходе инфекций. Это явление учитывается в формуле (24) для E_l^e при помощи функции $g(P_M) = (P_M^0 - P_H)/(P_M - P_H)$, где P_M^0 — длина теломер T -лимфоцитов памяти в момент рождения, а P_H — критическое значение длины теломер, при котором клетки перестают делиться (предел Хейфлика).

Из сопоставления формул (23) и (24) следует, что основные потери энергии в результате инфекционных и других заболеваний, контролируемых иммунной системой, в раннем возрасте связаны с антигенной нагрузкой новыми, а в старшем — уже знакомыми антигенами.

Ввиду изменений массы тела и основного обмена, происходящих в процессе роста и развития организма, удобно вместо суммарной энергетической цены антигенной нагрузки E рассмотреть приведенное к основному обмену условного человека значение энергетической цены нагрузки, деленное на продолжительность жизни T . Получаемая величина имеет физический смысл *средней приведенной мощности* взаимодействия организма с антигенной нагрузкой, обозначим ее W . Тогда по аналогии с формулой (18)

$$W = W_f + W_l. \quad (25)$$

Соответствующие компоненты величин W_f и W_l определяются по формулам (20), (23) и (24), где в подынтегральные выражения добавлен сомножитель вида

$$\frac{1}{T} \left(\frac{\bar{m}}{m} \right)^{3/4}. \quad (26)$$

В этом выражении \bar{m} — масса тела взрослого человека (условного мужчины), а $m = m(t)$ — масса тела в возрасте t . Таким образом,

$$W_f^m = \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{\bar{m}}{m} \right)^{3/4} \beta_1 (M + N) V dt; \quad (27)$$

$$W_f^t = \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{\bar{m}}{m} \right)^{3/4} \beta_2 k_1 N^* dt; \quad (28)$$

$$W_f^d = \frac{1}{T} \int_0^T \left(\frac{\bar{m}}{m} \right)^{3/4} \beta_2 [k_2 \rho_1 \alpha_1 L N + k_3 \rho_2 \alpha_2 L M + \mu_M (C^* - N - M) h_{C^*-N-M} V] dt; \quad (29)$$

$$W_l^n = \frac{1}{T} \int_0^T E_0 A \frac{C^* \bar{V}}{N V} f(t) dt; \quad (30)$$

$$W_l^e = \frac{1}{T} \int_0^T E_1 A \frac{C^* \bar{V} \bar{n} L}{M V n \bar{L}} (1 - f(t)) g(P_M) dt. \quad (31)$$

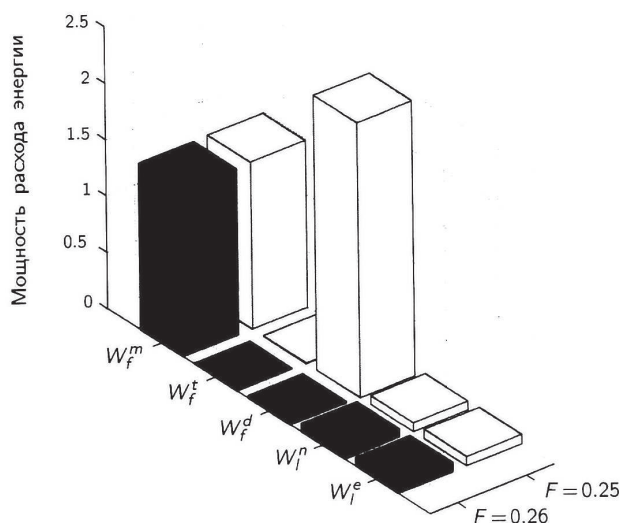


Рис. 13. Структура средней приведенной мощности W на взаимодействие с антигенами для двух показанных в таблице 4 наборов уточненных значений параметров с $F = 0,26$ и $F = 0,25$, соответствующих *резистентному* и *реактивному* типам иммунной защиты (см. объяснение в тексте)

Таблица 4. Оценка параметров энергетической цены антигенной нагрузки

Параметр	Физический смысл	Размерность	Значение
β_1	Мощность, затрачиваемая на поддержание функции одного T -лимфоцита	Дж/(сут×кл)	4.1×10^{-8}
β_2	Количество энергии, необходимое для синтеза одного T -лимфоцита	Дж/кл	2.7×10^{-8}
k_1	Среднее соотношение скоростей гибели клеток-предшественников и выхода «наивных» T -лимфоцитов из тимуса	б/р	25
k_2	Отношение максимального размера клона T -лимфоцитов, образующихся в ходе иммунного ответа, к численности формирующейся популяции клеток памяти для «наивных» T -лимфоцитов	б/р	20
k_3	То же для клеток памяти	б/р	20
T	Продолжительность жизни	сут	3.65×10^4
\bar{n}	Среднее количество острых инфекционных заболеваний в течение жизни	б/р	170
\bar{m}	Масса тела взрослого человека (условный мужчина)	г	7.3×10^4
A	Максимальная заболеваемость	год ⁻¹	10
E_0	Приведенная энергетическая цена острого инфекционного заболевания в момент рождения	Дж	1.25×10^6
E_1	Приведенная энергетическая цена взаимодействия организма с уже знакомыми антигенами за период времени T/\bar{n}	Дж	10^5
P_H	Предел Хейфлика	п. о.	4×10^3

На рисунке 13 показаны диаграммы, характеризующие количественное соотношение между различными компонентами W для двух наборов уточненных значений параметров модели возрастных изменений в популяции периферических T -лимфоцитов, соответствующих $F = 0,26$ и $F = 0,25$ (см. табл. 3). Оценки параметров энергетической цены антигенной нагрузки показаны в таблице 4 и обсуждаются в 5.2.11. Из графиков решений системы уравнений модели на рисунке 8 следует, что указанные два набора значений параметров воспроизводят данные обобщенной картины с близкой точностью. Од-

нако из рисунка 13 следует, что эти наборы характеризуются разной структурой расходов энергии на иммунную защиту: набор значений параметров с $F = 0,26$ соответствует *резистентному типу* иммунной защиты с преобладанием затрат энергии на поддержание функции клеток, а набор с $F = 0,25$ — *реактивному типу* с преобладанием затрат на размножение клеток.

Для набора параметров, соответствующего резистентному типу иммунной защиты, расходы энергии на размножение периферических T -лимфоцитов (W_f^d) и на продукцию «наивных» T -лимфоцитов в тимусе (W_f^t) малы и сопоставимы по величине (0,02 и 0,004 Вт соответственно). В соответствии с выбором параметра E_1 (см. 5.2.11), потери энергии при взаимодействии с новыми (W_l^n) и уже знакомыми антигенами (W_l^e) для каждого из рассматриваемых наборов значений параметров составляют 0,07 Вт и 0,08 Вт соответственно. Значения $W_l = W_l^n + W_l^e$ (0,14 Вт и 0,16 Вт) хорошо согласуются с построенной в приложении 2 теоретической оценкой средних потерь энергии при инфекционных заболеваниях (0,12 Вт). Отметим, что рассмотренные наборы значений параметров характеризуются сравнительно низкими средними потерями энергии при инфекционных заболеваниях по сравнению с прямыми затратами на размножение и поддержание функции T -лимфоцитов (10% и 4% соответственно), что также согласуется с теоретической оценкой, равной 5% (см. 5.2.11).

Из рисунка 13 следует, что при заданных условиях внешней среды энергетически выгодным является набор значений параметров модели, соответствующий резистентному типу иммунной защиты. Набор значений параметров, соответствующий реактивному типу иммунной защиты, «нефизичен», так как отношение расходов энергии на размножение и на поддержание функции клеток ($W_f^d/W_f^m = 2,44 \text{ Вт}/1,48 \text{ Вт} = 1,65$) оказывается непропорционально большим, превосходя теоретическую оценку в $1,65/0,05 = 33$ раза.

5.2.8. Антигенная нагрузка и оптимальное распределение ресурсов в T -системе иммунитета

Ввиду высоких среднепопуляционных значений инфекционной заболеваемости и смертности иммунная система находится под сильным давлением отбора. Поэтому соотношение между энергетической ценой иммунной защиты и потерями энергии при инфекционных заболеваниях можно рассматривать как типичный пример трейд-оффов,

традиционно изучаемых в рамках теории эволюционной истории жизни. Это позволяет рассмотреть задачу поиска эффективных стратегий T -системы иммунитета для различных условий внешней среды. В нашем случае внешняя среда характеризуется вектор-функцией $\beta = (L, f, n, A)$, где $L = \alpha_5 m^{3/4}$ — суммарная антигенная нагрузка, f — характеристика частоты острых инфекционных заболеваний, а n и A — общее количество острых инфекционных заболеваний и максимальная заболеваемость в детском возрасте, которые мы считаем постоянными (см. формулу (22)).

В качестве *меры эффективности* T -системы иммунитета рассмотрим приведенную мощность W взаимодействия с антигенами. Под *стратегией* T -системы иммунитета понимается конкретный набор значений параметров математической модели, характеризующих свойства иммунной системы. Пусть α' и α'' — два таких набора. Будем считать, что для заданных условий внешней среды стратегия α' *эффективнее* стратегии α'' , если $W(\alpha') < W(\alpha'')$. Наилучшими, или *оптимальными*, будем считать такие стратегии $\tilde{\alpha}$, которые доставляют минимум функционалу W :

$$W(\tilde{\alpha}, \beta) = \min_{\alpha} W(\alpha, \beta). \quad (32)$$

Для простоты рассмотрим частный случай задачи (32), варьируя только 2 параметра модели: α_1 и α_3 , характеризующие интенсивность размножения «наивных» T -лимфоцитов и темп увеличения объема интактной периферической лимфоидной ткани (ИПЛТ) в процессе роста и развития организма, соответственно. Как и ранее, считаем, что $\alpha_1 = \alpha_2$.

На рисунке 14 показана оптимальная структура средней приведенной мощности W для разных значений суммарной антигенной нагрузки L (рис. 14а) и приведенной энергетической цены острого инфекционного заболевания E_0 (рис. 14б) (при этом считалось, что E_0 обратно пропорциональна константе скорости размножения T -лимфоцитов). Видно, что рост суммарной антигенной нагрузки приводит к увеличению всех компонент расхода энергии W за исключением W_f^t , прежде всего расхода на поддержание функции клеток (W_f^m). Это происходит за счет увеличения объема ИПЛТ, причем максимальное значение объема ИПЛТ соответствует данным для условного человека (1500 мл) при 5-кратном увеличении антигенной нагрузки по сравнению с базовым значением, приведенным в таблице 2. В то же время с ростом суммарной антигенной нагрузки снижается константа

скорости размножения периферических T -лимфоцитов, т. е. уменьшается *чувствительность* иммунной системы к антигенной нагрузке (данные не показаны).

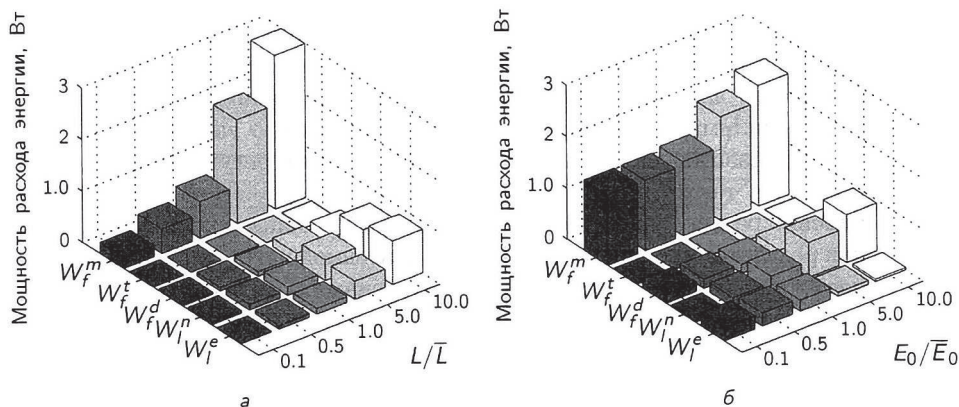


Рис. 14. Оптимальная структура средней приведенной мощности взаимодействия организма с антигенной средой для разных значений:

a — суммарной антигенной нагрузки L , $б$ — приведенной энергетической цены инфекционного заболевания E_0

С увеличением E_0 растет отношение W_l^n/W_l^e и, кроме того, увеличивается доля суммарных потерь энергии при инфекционных заболеваниях, т. е. отношение W_l/W (рис. 14), при этом расход энергии на размножение клеток в рассматриваемом диапазоне значений E_0 практически не изменился. Во всех случаях оптимальным является резистентный тип защиты с преимущественными затратами энергии на поддержание функции клеток.

В целом энергетическая цена взаимодействия с инфекционными патогенами растет примерно линейно с увеличением антигенной нагрузки L . Следовательно, вид, обитающий в условиях более высокой инфекционной нагрузки, должен затрачивать больше энергии на защиту и проигрывает в темпе размножения. На этой связи, в частности, основано явление внедрения видов на новую территорию [76, 85]. При попадании вида на территорию, свободную от приспособленных к нему патогенов, вид может понизить расходы энергии на защиту от инфекций и увеличить — на размножение.

5.2.9. Обсуждение

В отличие от других систем организма, процесс старения иммунной системы начинается в раннем детстве и может носить необратимый характер. Для изучения механизмов этого явления мы рассмотрели модификацию математической модели возрастных изменений популяции периферических T -лимфоцитов. Модель описывает динамику T -системы иммунитета во всем постнатальном периоде.

Развитие организма сопровождается закономерными изменениями скорости обменных процессов. Поэтому в основе видоизмененной модели используется предположение о зависимости антигенной нагрузки от интенсивности основного обмена. Численное исследование модели, параметры которой были настроены для описания типичного варианта динамики возрастных изменений T -системы иммунитета, показало возможную важную роль гомеостатического размножения «наивных» T -лимфоцитов в регуляции численности этих клеток, а также позволило объяснить наблюдаемое на первом году жизни явление резкого увеличения объема ИПЛТ и общего количества лимфоцитов как результат увеличения удельной антигенной нагрузки, связанной с высокой частотой инфекций незнакомыми патогенами.

Построены и сопоставлены оценки различных компонент энергетической цены взаимодействия организма с антигенной средой. Соотношения между ними рассматриваются с позиций эволюционной биологии на основе предположения об оптимальности режимов функционирования иммунной защиты, которая может достигаться как на популяционном, так и на индивидуальном уровне благодаря действию двух механизмов: эволюционного отбора и физиологической адаптации. Возможности применения данного подхода для исследования механизмов инфекционных заболеваний можно проиллюстрировать на следующем примере.

Известно, что развитие ВИЧ-инфекции обычно сопровождается *нарастанием частоты и тяжести оппортунистических инфекций*, которое объясняется снижением численности популяции периферических T -лимфоцитов. Результаты предыдущего параграфа позволяют предположить, что определенный вклад в наблюдаемый эффект может вносить *снижение чувствительности иммунной системы* к инфекционной нагрузке, происходящее в результате адаптивной перестройки иммунной системы *при увеличении общей антигенной нагрузки*.

Полученные результаты анализа оптимальной структуры иммунной защиты имеют предварительный характер, так как рассматривался лишь частный случай задачи оптимизации функционала энергии. Кроме того, осталось невыясненным соотношение между потерями энергии на взаимодействие с новыми и уже знакомыми антигенами (E_0/E_1), которое было выбрано произвольным образом (см. 5.2.11). Для дальнейшего изучения может представлять интерес анализ взаимосвязей между эффективностью иммунной защиты и процессом развития организма.

5.2.10. Алгоритм дифференциальной эволюции

Алгоритм дифференциальной эволюции [126] представляет собой гибридный способ глобальной оптимизации непрерывных функций, сочетающий идеи методов адаптивного случайного поиска и генетических алгоритмов. Основное его отличие от генетических алгоритмов заключается в способе формирования мутантного вектора применением операции вычитания векторов при переходе к новому поколению векторов-кандидатов на решение.

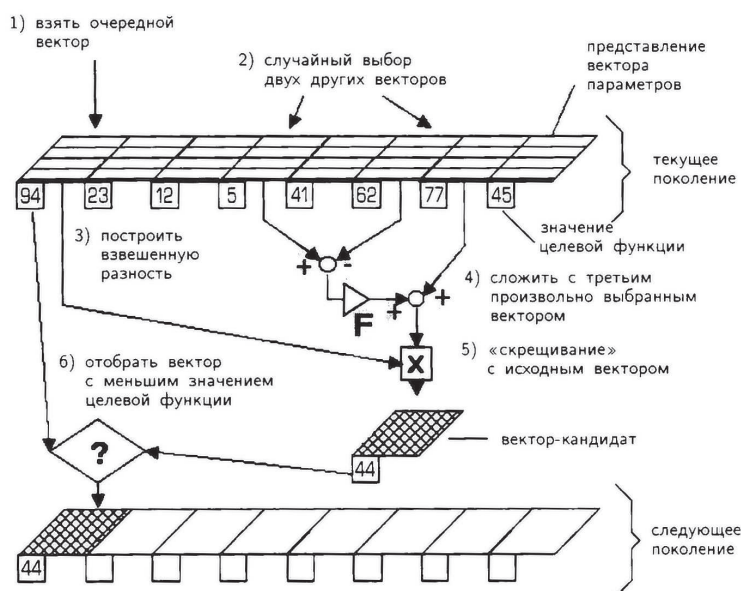


Рис. 15. Схема формирования нового поколения в алгоритме дифференциальной эволюции [126], взято из <http://www.icsi.berkeley.edu/~storn/code.html>

Пусть имеется скалярная функция F , непрерывно зависящая от параметров (общее количество параметров равно D). На первом шаге алгоритма дифференциальной эволюции случайным образом генерируется множество, состоящее из NP векторов значений параметров, которое образует «первое поколение». Формирование нового поколения векторов происходит следующим образом (рис. 15).

Для каждого вектора параметров из текущего поколения вычисляется разность двух других случайно выбранных векторов из рассматриваемого поколения, которая умножается на постоянную величину «шага алгоритма» H ($0 \leq H \leq 2$) и суммируется с третьим случайно выбранным вектором из того же поколения («мутация»), а полученный в результате вектор «скрещивается» (см. ниже) с исходным вектором значений параметров, и таким образом получается вектор-кандидат. Если значение целевой функции F на этом векторе больше соответствующего значения на исходном векторе, то в новое поколение переходит исходный вектор, иначе его место там занимает вектор-кандидат («селекция»). После перебора всех векторов текущего поколения формирование нового поколения завершается, и вся процедура повторяется заново для следующего поколения векторов, и так далее. Величина NP постоянна для всех поколений. Максимальное количество поколений задается величиной $itermax$.

Операция «скрещивания» векторов заключается в следующем. Пусть x_i — i -й вектор некоторого поколения, а v_i — соответствующий ему «мутантный» вектор. Тогда компоненты вектора-кандидата u_i вычисляются по формуле

$$u_{ji} = \begin{cases} v_{ji}, & \text{если } (randb(j) \leq CR) \text{ или } j = rnbr(i), \\ x_{ji}, & \text{если } (randb(j) > CR) \text{ и } j \neq rnbr(i), \end{cases} \quad (33)$$

где $j = \overline{1, D}$; $randb(j)$ — реализация равномерно распределенной случайной величины на отрезке $[0, 1]$ для j -х компонент рассматриваемых векторов; CR — константа скрещивания ($0 \leq CR \leq 1$); а $rnbr(i)$ — произвольно выбранный индекс, гарантирующий переход одной из компонент мутантного вектора в вектор-кандидат.

Начальная популяция (т.е. первое поколение) векторов в используемой нами реализации алгоритма дифференциальной эволюции (программа `devес3.m`, написанная Р. Сторном, К. Прайсом и А. Ноймайером при участии Дж. ван Зандта на языке MATLAB) генерируется автоматически на границе задаваемого пользователем множества $[XVmin, XVmax]$, на котором предполагается существование решения

задачи минимизации. Любая другая информация о виде минимизируемой функции F (например, начальное приближение параметров) не учитывается. Получаемый в результате минимизации F вектор параметров может находиться за границей начальной области определения $[XV_{\min}, XV_{\max}]$. Эту особенность работы алгоритма иллюстрирует последний столбец в таблице 3 основного текста, соответствующий третьему этапу оценки параметров.

5.2.11. Оценка параметров энергетической цены антигенной нагрузки

Известно, что свыше 90% энергетической цены острых инфекционных заболеваний составляют общие потери энергии в результате нарушения гомеостаза, пропорциональные относительно увеличению температуры тела, а на увеличение метаболизма иммунной системы расходуется менее 10% энергии [19]. Для примера рассмотрим среднетяжелую форму наиболее распространенного заболевания — острой инфекции верхних дыхательных путей (ВДП). Продолжительность такой инфекции составляет, как правило, 5–7 дней вне зависимости от этиологии, а длительность периода лихорадки обычно не превышает 2–4 сут с температурой тела 38–38.5° [16]. Известно, что увеличение температуры тела на каждый градус выше порога субфебрильной температуры (37°) приводит к увеличению основного обмена на 10% [89]. Мощность основного обмена у взрослого человека примерно равна 80 Вт [122]. С учетом этого получаем, что максимальный расход энергии при среднетяжелой инфекции ВДП составляет 10–15% от основного обмена, или 8–12 Вт, а суммарные потери в результате единичной острой инфекции (\bar{E}_0) оцениваются величиной порядка 30–40% среднесуточного основного обмена⁹, или

$$\bar{E}_0 = (0.3 - 0.4) \times 80 \text{ Вт} \times 24 \times 60 \times 60 \text{ с} \approx 2.5 \times 10^6 \text{ Дж.} \quad (34)$$

Вспоминая определение E_0 — приведенной к основному обмену энергетической цены острого инфекционного заболевания при $NV = C^* \bar{V}$ — и предполагая, что для взрослого человека выполнено условие $NV = C^* \bar{V}/2$, а также что энергетическая цена острой инфекции, вызванной новыми инфекционными антигенами, обратно зависит от концентрации «наивных» T -лимфоцитов, получаем, что

⁹В полевых условиях потери энергии при инфекционных заболеваниях должны учитывать пониженную способность к адаптации и поиску пищи.

$$E_0 = \bar{E}_0/2 \approx 1.25 \times 10^6 \text{ Дж.} \quad (35)$$

Для оценки параметра E_1 мы предположили, что суммарные потери энергии в организме в результате инфекций, вызванных новыми и уже знакомыми антигенами, для уточненного решения системы уравнений модели возрастных изменений T -системы иммунитета (пунктирные линии на рис. 8) равны между собой:

$$W_l^n = W_l^e, \quad (36)$$

и поэтому в качестве \bar{n} взяли значение, равное половине от общего количества инфекционных заболеваний в течение жизни (см. формулу (22)).

Оценим среднюю мощность потребления энергии иммунной системой взрослого человека (W_i). Для характеристики метаболически активных тканей организма в начале второй половины XX в. американский врач и физиолог Ф. Д. Мур ввел понятие *клеточной массы тела* (КМТ), определяемой как совокупность клеток организма, являющихся основными потребителями кислорода, выделяющих основную часть углекислого газа и производящих метаболическую работу. Известно, что КМТ условного человека составляет около 30 кг [70], а масса лимфоцитов — 1,5 кг [122]. Вспоминая, что скорость основного обмена у взрослого человека примерно равна 80 Вт, имеем следующую оценку:

$$W_i = (1.5/30) \times 80 \text{ Вт} = 4 \text{ Вт.} \quad (37)$$

Полученная оценка W_i является весьма приближенной, так как известно, что удельная (на единицу массы) мощность потребления энергии различными компонентами КМТ сильно варьирует. Например, мозг, печень, сердце и почки, суммарная масса которых у взрослых людей составляет 6% массы тела, потребляют около 60% энергии основного обмена [108]. Поэтому для оценки W_i лучше воспользоваться данными *in vitro* по интенсивности клеточного дыхания.

Известно, что энергетические затраты *лейкоцитов крови*¹⁰ составляют $(3-8) \times 10^{-3}$ Вт/г [7]. Более чем на 50% эти клетки представ-

¹⁰Лейкоциты — это общее название для клеток иммунной системы. Оно объединяет 3 типа клеток — гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы и базофилы), моноциты и лимфоциты [75].

лены нейтрофилами [64, 75] — сравнительно крупными (масса нейтрофила примерно в 3 раза больше массы лимфоцита) короткоживущими клетками (время жизни 1–2 сут) с относительно высоким удельным метаболизмом. Для лимфоцитов соответствующая оценка получается меньше и составляет для здорового взрослого человека около $4,4 \text{ нмоль } O_2/(\text{мин} \times \text{мг белка})$ [112]. Так как известно, что среднее содержание белка в эукариотических клетках составляет около 10% клеточной массы [6, 124], а плотность кислорода примерно равна $1,43 \text{ кг/м}^3$ [3], то приведенная оценка интенсивности дыхания лимфоцитов в пересчете на объем кислорода и сырую клеточную массу соответствует $4,7 \text{ мкл } O_2/(\text{мин} \times \text{г})$, или $1,6 \times 10^{-3} \text{ Вт/г}$. Отсюда с учетом того, что суммарная масса лимфоцитов в организме составляет для взрослого человека 1500 г [122], следует более реалистичная оценка:

$$W_i = 1,6 \times 10^{-3} (\text{Вт/г}) \times 1500 \text{ г} = 2,4 \text{ Вт.} \quad (38)$$

Таким образом, расходы энергии в иммунной системе взрослого человека, в том числе оцениваемые формулой (20), составляют около 3% основного обмена. Попутно мы установили, что популяция лимфоцитов характеризуется относительно низким удельным расходом энергии на единицу клеточной массы тела.

В работе [25] отмечается несоответствие данных регистрации инфекционной заболеваемости в России общемировым показателям. Это объясняется рядом факторов, главный из которых — это низкая обращаемость взрослого населения в медицинские учреждения и тенденция к внесению в официальную российскую статистику лишь тяжелых форм инфекции [25]. По данным регистрации инфекционной заболеваемости за рубежом, среди детей до 5 лет заболеваемость острыми респираторными инфекциями в среднем в 4 раза выше, чем в остальной популяции (это соответствует данным по России [26]; средняя заболеваемость детей до 5 лет составляет в среднем 6–8 случаев в год для городских жителей и 4–6 случаев в год для сельских жителей независимо от страны проживания и уровня жизни [100]. При этом в общей структуре острой инфекционной заболеваемости в развитых странах преобладают вирусные, а в развивающихся странах — бактериальные инфекции. На основании этих данных предположим, что частота заболеваемости острыми респираторными инфекциями у детей младше 5 лет линейно снижается с увеличением возраста (рис. 16) и составляет в среднем около 6 случаев в год, а у людей старше 5 лет постоянна и равна $1,5 \text{ год}^{-1}$. Это грубое приближение зависимости от

возраста частоты инфекционных заболеваний мы используем для описания снижения интенсивности воздействия на организм антигенной нагрузки новыми антигенами и для вычисления потерь энергии при острых инфекционных заболеваниях по формулам (23) и (24).

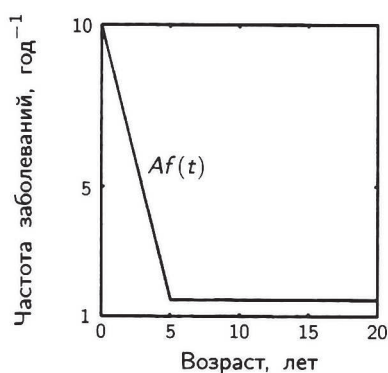


Рис. 16. Эмпирическая функция $Af(t)$ зависимости от возраста частоты инфекционных заболеваний, $A = 10$

Приведенный на рисунке 16 график эмпирической зависимости от возраста частоты острых инфекционных заболеваний $Af(t)$ соответствует максимальной заболеваемости

$$A = 10 \text{ год}^{-1} \quad (39)$$

и среднему количеству острых респираторных заболеваний в течение жизни

$$2\bar{n} \simeq 170. \quad (40)$$

Величина \bar{n} определялась как половина площади под кривой $Af(t)$ при условии, что продолжительность жизни равна $T = 100$ лет. Если считать, что средняя продолжительность повышения температуры тела (т. е. лихорадки) при остром инфекционном заболевании составляет 2–4 суток (как при гриппе), то отсюда следует, что суммарная длительность лихорадки в течение жизни оценивается величиной 1–1,5 года. Воспользовавшись построенной оценкой потерь энергии в острый период болезни (8–12 Вт) получаем, что средние потери энергии при инфекционных заболеваниях в течение жизни составляют $(8 - 12) \times (1 - 1,5)/100 \simeq 0,12$ Вт, или около 5% от величины суммарной мощности потребления энергии иммунной системой. Вспоминая,

что заболеваемость детей младшего возраста в среднем в 4 раза выше, чем в общей популяции, получаем, что у часто и длительно болеющих детей потери энергии при инфекционных заболеваниях сравнимы с мощностью расхода энергии в иммунной системе!

Так как масса одного лимфоцита составляет около 3×10^{-10} г [24, 75], то из приведенных выше данных по интенсивности дыхания лимфоцитов (1.6×10^{-3} Вт/г) следует *верхняя оценка* расхода энергии на поддержание функции одной клетки:

$$\bar{\beta}_1 = 4.1 \times 10^{-8} \text{ Дж}/(\text{сут} \times \text{кл}). \quad (41)$$

Величина энергии, потребляемой клетками иммунной системы, является суммой расходов на их *поддержание* (W_i^m) и *размножение* (W_i^d):

$$W_i = W_i^m + W_i^d. \quad (42)$$

Поэтому для оценки удельных расходов энергии на поддержание функции одной клетки (β_1) достаточно оценить соотношение указанных затрат энергии, воспользовавшись затем оценкой $\bar{\beta}_1$.

Количество энергии, необходимое для синтеза одного лимфоцита, оценим приближенно по данным для бактерий *S. aureus* на основе предположения о схожести относительного содержания основных биохимических компонент сухого веса прокариотических и эукариотических клеток [5, 6]. Энергетические затраты на синтез 100 мг сухого веса бактерий составляют около 9×10^3 мкмоль АТФ [6], что соответствует 30 Дж, так как гидролиз 1 моль АТФ дает в среднем 8 ккал [86]. Сухой вес лимфоцитов составляет около 30% общего веса. Отсюда, зная массу лимфоцита, можно вычислить затраты энергии β_2 , необходимые для образования одной клетки:

$$\beta_2 = 30 \text{ Дж}/[(100/0.3) \text{ мг}] = 2.7 \times 10^{-8} \text{ Дж/кл}. \quad (43)$$

Если предположить, что процент делящихся лимфоцитов в ИПЛТ составляет в норме 1% [67], а продолжительность клеточного цикла принять равной 8 ч, то с использованием оценки β_2 легко получить, что суммарная мощность размножения лимфоцитов составляет 0,035 Вт, т. е. около 1.5% суммарной мощности, которую расходует иммунная система (W_i). Таким образом мы установили, что основную часть W_i составляет расход энергии на поддержание функции, а не на размножение лимфоцитов:

$$W_i^m \gg W_i^d. \quad (44)$$

Поэтому в первом приближении можно считать, что

$$\beta_1 = \bar{\beta}_1. \quad (45)$$

Известно, что в процессе отрицательного отбора в тимусе погибает 95–97% клеток-предшественников T -лимфоцитов. Следовательно, выход одного наивного T -лимфоцита из тимуса в ИПЛТ сопровождается гибелью 20–30 клеток-предшественников. Это учтено в формуле для E_f^t при помощи параметра k_1 . Для определенности мы взяли значение

$$k_1 = 25. \quad (46)$$

Параметры k_2 и k_3 в формулах (20) и (29) характеризуют отношение максимального количества специфических T -лимфоцитов, образовавшихся в ходе иммунного ответа, к итоговой численности популяции долгоживущих клеток памяти для «наивных» T -лимфоцитов и клеток памяти соответственно. В случае острой инфекции большинство вновь образованных лимфоцитов погибает в течение нескольких дней в результате апоптоза, а оставшаяся их часть (около 5%) формирует популяцию долгоживущих клеток памяти [42]. Отсюда получаем оценку

$$k_2 = k_3 = 20. \quad (47)$$

5.3. Модель оценки возрастного риска гибели от инфекционных заболеваний

5.3.1. Анализ возрастного риска гибели по причинам

Возрастная динамика смертности от всех причин имеет общие закономерности для различных человеческих популяций. К таким закономерностям относятся относительно высокая младенческая и детская смертность, низкая смертность в течение репродуктивного периода, экспоненциальный рост в интервале от 35 до 85 лет и замедление роста в самых старших возрастах [133].

Однако анализ возрастной структуры смертности по причинам смерти в странах с развитой системой здравоохранения показывает, что риск смерти от ряда причин не следует этому паттерну [73]. Более того, для некоторых причин гибели (например, для ряда онкологических заболеваний [37] и заболеваний системы пищеварения) риск гибели снижается после 65 лет. Риск гибели от паразитарных инфекций

достигает своего пика в возрастном интервале от 30 до 40 лет, после этого монотонно снижается. К причинам, риск гибели от которых монотонно растет с возрастом, относятся респираторные инфекции и сердечно-сосудистые заболевания.

Старение характеризуется не только снижением эффективности различных функций организма, но и перестройкой некоторых его систем. Увеличение риска гибели от определенного заболевания может быть связано с тем, что в период перестройки, та или иная система становится более уязвима [130].

Иммунная система, обеспечивающая защиту организма как от внешних патогенов, так и от измененных клеток собственных тканей, подвергается значительным изменениям в течение жизни. В зависимости от образа жизни, среды обитания и качества пищи активируются или подавляются разные функции и органы иммунной системы. С увеличением возраста перестройке подвергается система адаптивного иммунитета, при этом возрастные изменения практически не затрагивают системы врожденного иммунитета, а активность воспалительных процессов с возрастом возрастает.

Риск гибели от респираторных инфекций монотонно растет с возрастом, и наиболее вероятно, что такой возрастной тренд связан с постепенным ослаблением специфического иммунитета.

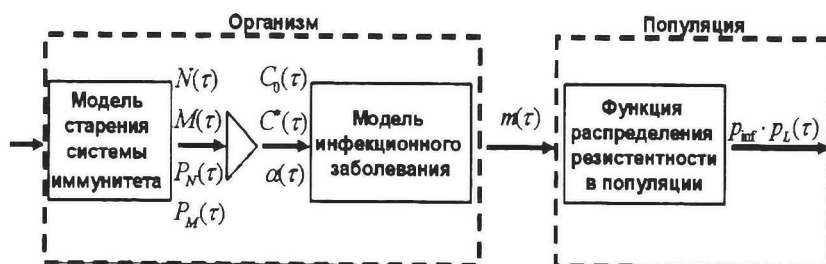


Рис. 17. Блок-схема математической модели оценки возрастного риска гибели от инфекционных заболеваний

В этом разделе описывается модель возрастного риска гибели от инфекционных заболеваний. Эта модель состоит из трех взаимосвязанных моделей (рис. 17):

1. Модель возрастных изменений популяции периферических T -лимфоцитов (см. раздел 1) описывает изменение средних по популяции характеристик системы T -иммунитета.
2. Математическая модель инфекционного заболевания, параметры которой определяются решением модели возрастных изменений популяции периферических T -лимфоцитов, позволяет оценить тяжесть заболевания для разных возрастов.
3. Функция распределения резистентности к повреждению в популяции.

5.3.2. Базовая модель инфекционного заболевания

Базовая модель инфекционного заболевания [11] описывает фундаментальные механизмы иммунной защиты, сформулированные в клонально-селекционной теории Ф. Бернета, согласно которой в организме предсуществуют антитела ко всевозможным антигенам. Модель описывает процессы размножения и нейтрализации патогена, пролиферации и дифференцировки лимфоцитов, повреждения и регенерации органа-мишени.

Зависимые переменные модели:

$V(t)$ — концентрация патогена в пораженной части органа-мишени, [част./мл];

$C(t)$ — концентрация антиген-специфических лимфоцитов в лимфоидной ткани, [клет./мл];

$F(t)$ — концентрация антител в крови, [част./мл];

$m(t)$ — доля разрушенных патогеном клеток в пораженной части органа-мишени.

Обозначим t_0 момент инфицирования. Динамика противoinфекционной защиты во время инфекций описывается системой уравнений

$$\begin{aligned}\frac{dV}{dt} &= \beta V - \gamma FV, \\ \frac{dC}{dt} &= \alpha(1 - m)FV - \mu_c(C - C^*), \\ \frac{dF}{dt} &= \rho C - \eta \gamma FV - \mu_f F, \quad \frac{dm}{dt} = \sigma(1 - m)V - \mu_m m\end{aligned}\tag{48}$$

с начальными условиями

$$V(t_0) = V_0; \quad C(t_0) = C_m + C^*; \quad F(t_0) = \frac{\rho(C_m + C^*)}{\mu_f}; \quad m(t_0) = 0. \quad (49)$$

Значения параметров модели (табл. 6) были выбраны так, что ее решение качественно воспроизводит динамику процессов противоинфекционной защиты организма при пневмонии [8, 18].

Тяжесть моделируемого заболевания оценивается по степени повреждения органа-мишени: $m_{max} < 0.15$ соответствует легкой тяжести, $0.15 \leq m_{max} \leq 0.25$ — средней тяжести и $m_{max} > 0.25$ — тяжелой форме заболевания. Таким образом, базовая модель инфекционного заболевания описывает зависимость тяжести инфекции от характеристик иммунитета и свойств патогена. В книге [10] показано, как в зависимости от константы скорости деления лимфоцитов (величины параметра α) и исходной концентрации специфических лимфоцитов (величины параметра $C(t_0)$) изменяется вид решений модели и, соответственно, течение и исход моделируемой инфекции: от абортивной и субклинической форм к острой клинической форме заболевания с выздоровлением, хронической инфекции и к летальному исходу.

Начальное значение для концентрации специфических лимфоцитов записано как сумма концентраций «наивных» лимфоцитов C^* и клеток памяти C_m . Такой вид выражения позволяет моделировать течение как первичной, так и вторичной инфекций.

5.3.3. Моделирование зависимости скорости иммунного ответа от концентраций «наивных» лимфоцитов и клеток памяти и их репликативного потенциала

Решение модели инфекционного заболевания позволяет получить оценку тяжести заболевания для заданных значений параметров и начальных значений переменных. Следовательно, если знать изменение параметров модели заболевания с увеличением возраста, можно описать изменение тяжести заболевания как функции возраста.

Концентрация специфических лимфоцитов в момент инфицирования t_0 в возрасте τ является суммой концентраций специфических «наивных» лимфоцитов и специфических клеток памяти:

$$C(\tau) = C^*(\tau) + C_m(\tau), \quad (50)$$

где $C^*(\tau)$ — концентрация «наивных» лимфоцитов, специфических к данному антигену, а $C_m(\tau)$ — концентрация специфических к этому антигену клеток памяти. Предположим, что $C^*(\tau)$ пропорциональна общей концентрации «наивных» T -лимфоцитов в возрасте τ , $C^*(\tau) = k_1 N(\tau)$, а $C_m(\tau)$ пропорциональна общей концентрации клеток памяти в возрасте τ , $C_m(\tau) = k_2 M(\tau)$. Таким образом,

$$C(\tau) = C^*(\tau) + C_m(\tau) = k_1 N(\tau) + k_2 M(\tau). \quad (51)$$

Известно, что скорость образования клона специфических лимфоцитов с возрастом убывает [40, 48]. Схема, приведенная на рисунке 18, иллюстрирует механизм влияния пролиферативного потенциала T -лимфоцитов на эффективность иммунного ответа. На левой части рисунка 18 показано, как размножаются лимфоциты с высоким пролиферативным потенциалом, например, в молодом возрасте. Клетки имеют достаточно длинные теломеры, что позволяет им и их потомкам пройти примерно 15–20 последовательных делений и увеличить за 5–6 дней концентрацию клеток, специфических к данному патогену на несколько порядков. Такой значительный прирост позволяет остановить инфекцию до того, как будет поражено сколько-нибудь значительное количество клеток организма, и приводит к субклинической форме болезни, характерной для сильного иммунитета.

На правой части рисунка 18 показано, как размножаются лимфоциты у пожилых людей. Часть клеток после антигенной стимуляции совершает 1–2 деления, полностью исчерпывает свой потенциал и переходит в неактивное состояние. Другие могут совершить 5–6 последовательных делений, и только немногие могут совершить 15 делений. В результате на 5–7 -й день иммунного ответа накапливается в 10–15 раз меньше клеток, чем в молодом возрасте, и инфекция продолжает развиваться, достигая опасной тяжести.

Пусть $\alpha(\tau)$ — параметр скорости пролиферации специфических лимфоцитов в ответ на антигенный сигнал в возрасте τ . Предположим, что $\alpha(\tau)$ пропорциональна отношению пролиферативного потенциала специфических лимфоцитов в возрасте τ ($\Pi\Pi(\tau)$) к пролиферативному потенциалу специфических лимфоцитов в возрасте 18–20 лет ($\Pi\Pi^0$)

$$\alpha(\tau) = \alpha^0 \frac{\Pi\Pi(\tau)}{\Pi\Pi^0}, \quad (52)$$

где α^0 — константа скорости пролиферации специфических лимфоцитов в возрасте 18–20 лет. Поскольку субпопуляция лимфоцитов,

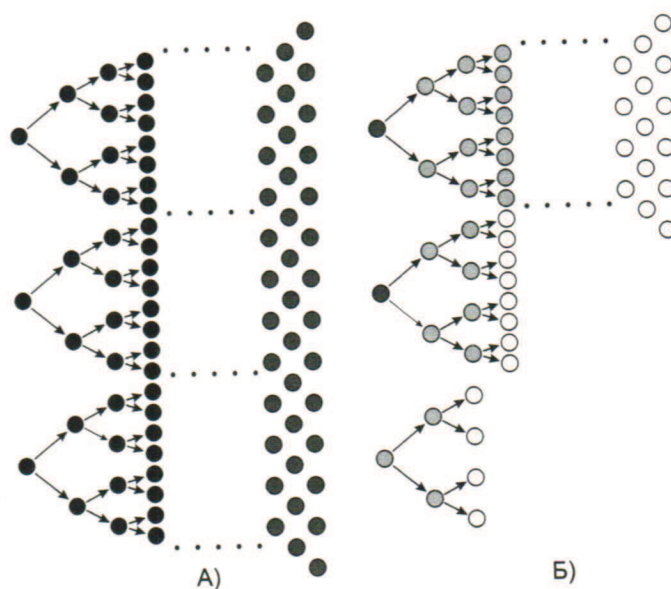


Рис. 18. Схема образования клона специфических лимфоцитов при антигенной стимуляции: А — в норме, Б — для клеток со сниженным пролиферативным потенциалом

специфических к данному антигену, состоит из «наивных» лимфоцитов и клеток памяти, то формулу (52) можно записать как

$$\alpha(\tau) = \alpha_0 \frac{\text{ПП}_N(\tau) + \text{ПП}_M(\tau)}{\text{ПП}_N^0 + \text{ПП}_M^0}, \quad (53)$$

где через ПП_N и ПП_M обозначен пролиферативный потенциал «наивных» лимфоцитов и клеток памяти.

Способность клетки делиться определяется длиной теломерных фрагментов ее хромосом. При укорочении теломер до некоторого критического уровня H клетка перестает делиться, этот уровень назван пределом Хейфлика и равен приблизительно 4000–5000 п. о.¹¹. Таким образом, пролиферативный потенциал специфических «наивных» лимфоцитов пропорционален концентрации «наивных» T -лимфоцитов и разности средней длины их теломер и предела Хейфлика $\text{ПП}_N(\tau) = k_1 N(\tau)(P_N(\tau) - H)$.

Чтобы оценить пролиферативный потенциал специфических клеток памяти, необходимо учесть, что популяция клеток памяти содержит

¹¹п. о. — количество пар оснований ДНК

клетки, специфичные к различным антигенам (около 10^4 специфичностей). С некоторыми антигенами организм встречается ежедневно, и они являются частью постоянной антигенной среды, с другими — раз в жизни. При повторной антигенной стимуляции расходуются теломеры только одной специфичности: чем чаще происходит стимуляция, тем короче теломеры клеток памяти данной специфичности [72, 106]. Пусть χ — характеристика встречаемости данного антигена, тогда пролиферативный потенциал специфических клеток памяти можно записать как $\text{ПП}_M(\tau) = \chi k_2 M(\tau)(P_M(\tau) - H)$ и тогда формула (53) имеет вид

$$\alpha(\tau) = \alpha^0 \frac{k_1 N(\tau)(P_N(\tau) - H) + \chi k_2 M(\tau)(P_M(\tau) - H)}{k_1 N^0(P_N^0 - H) + \chi k_2 M^0(P_M^0 - H)}, \quad (54)$$

где константы α^0 , P_N^0 , P_M^0 , N^0 , M^0 соответствуют возрасту 18–20 лет.

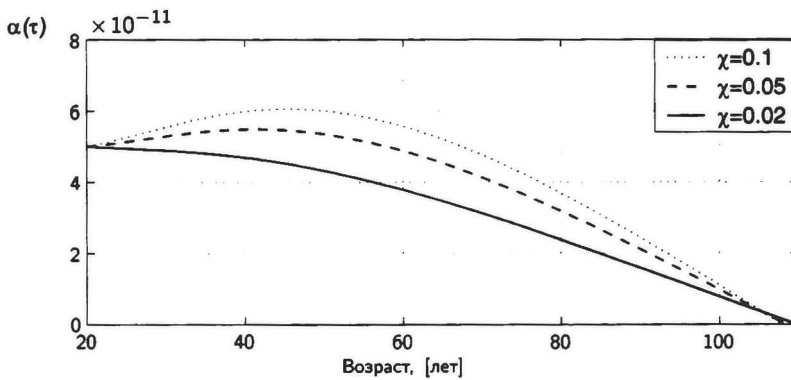


Рис. 19. Зависимость параметра скорости пролиферации специфических лимфоцитов от возраста для трех различных значений параметра χ (характеристики встречаемости антигена)

Величина параметра χ обратно пропорциональна интенсивности антигенной стимуляции. Значение $\chi = 1$ соответствует антигенной стимуляции после формирования иммунной памяти. В этом случае заражения либо не происходит, либо инфекция принимает субклиническую форму. На рисунке 19 приведены три варианта возрастной динамики скорости пролиферации специфических лимфоцитов для различных значений χ . Для редко встречающихся антигенов эффективная скорость иммунного ответа в среднем возрасте может быть выше, чем в 18–20 лет, для остальных в течение какого-то времени

она остается приблизительно на одном уровне и начинает ускоренно снижаться после 50 лет. Анализ данных по возрастной динамике смертности от пневмонии и ряда других респираторных инфекций по разным странам [22, 73] показывает, что смертность от этих заболеваний растет с увеличением возраста для всех возрастов старше 20–25. Следовательно, можно предположить, что эффективность иммунного ответа не увеличивается в средних возрастах, поэтому при оценке риска гибели от пневмонии и других респираторных инфекций будем использовать значения χ в интервале от 0,01 до 0,02 (сплошная линия на рис. 19).

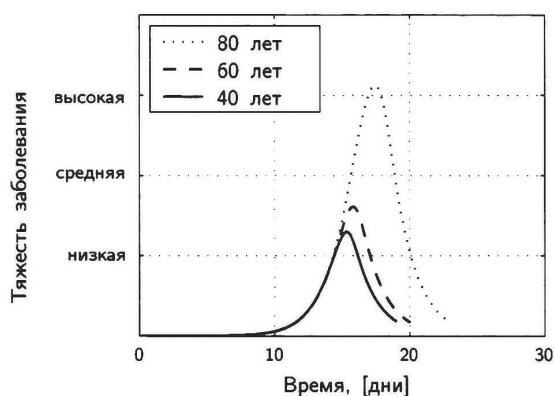


Рис. 20. Динамика повреждения органа-мишени при инфекционном заболевании в зависимости от возраста. Тяжесть заболевания определяется как максимальная степень повреждения органа-мишени

Параметризация (51), (54) позволяет проследить изменение динамики иммунного ответа с увеличением возраста (рис. 20). Увеличение концентрации T -клеток памяти на фоне незначительного снижения пролиферативного потенциала T -лимфоцитов обеспечивает более высокую концентрацию специфических лимфоцитов на момент начала болезни и, следовательно, быстрый и эффективный иммунный ответ в возрасте 40 лет. К 60 годам в лимфоидной ткани накоплен значительный пул T -клеток памяти, и несмотря на то, что скорость пролиферации специфических лимфоцитов во время иммунного ответа снижена, эффективность иммунного ответа достаточно высока. После 60 лет концентрация T -клеток памяти растет очень медленно, при этом пролиферативный потенциал продолжает убывать. В 80 лет доля поврежденных клеток органа-мишени во время болезни достигает

0,33, что соответствует очень высокой тяжести заболевания и высокому риску летального исхода.

В статьях [21, 109] обсуждалось влияние изменения значений параметров антигенной нагрузки и скорости старения тимуса на решение модели возрастных изменений популяции периферических *T*-лимфоцитов. Параметр антигенной нагрузки отражает агрессивность окружающей среды и образ жизни. Решение системы уравнений модели возрастных изменений в популяции периферических *T*-лимфоцитов (11) при уменьшенной в 2 раза антигенной нагрузке характеризуется замедлением возрастной перестройки иммунной системы, большим времени жизни *T*-клеток памяти и более высокой концентрацией «наивных» *T*-лимфоцитов в среднем возрасте.

На состояние *T*-системы иммунитета существенное влияние оказывает количество лимфоидной ткани в тимусе. Из данных [23] следует, что скорость инволюции тимуса может сильно различаться внутри популяции. Численные эксперименты с моделью (11) показали, что уменьшение скорости инволюции тимуса в 2 раза снижает время жизни *T*-клеток памяти в среднем возрасте в 3–4 раза по сравнению с исходным. Более высокий приток «наивных» клеток усиливает защитную способность «наивных» *T*-лимфоцитов в позднем возрасте. Однако существенное снижение пролиферативного потенциала образующихся «наивных» клеток, вызванное сокращением длины теломер в клетках предшественниках, ослабляет их защитную способность.

Вместе с тем следует отметить, что приток «наивных» клеток является важным условием защиты от новых инфекций, поэтому поступление «наивных» клеток со скоростью, составляющей 5–7% от максимальной, увеличивает ожидаемую продолжительность жизни [28].

5.3.4. Распределение уровня резистентности.

Функция риска гибели в зависимости от тяжести заболевания

Для описания возрастной динамики смертности от респираторных инфекций необходимо описать зависимость вероятности летального исхода от степени повреждения легких.

Определим понятие уровня резистентности к инфекционному заболеванию. В данной работе под уровнем резистентности организма будем понимать тяжесть заболевания, приводящую к летальному исходу. Предположим, что распределение в популяции уровня резистентности может быть аппроксимировано нормальным распределе-

нием. Параметры этого распределения оценим на основе клинических данных [12]. Параметр $a = 0,35$ в выражении (55) соответствует такой степени повреждения органа-мишени, при которой выздоровление наступает в 50% случаев. Дисперсия подбиралась таким образом, чтобы описать данные, представленные кружочками на рисунке 21 ($\sigma^2 = 0,12 = 0,34a$).

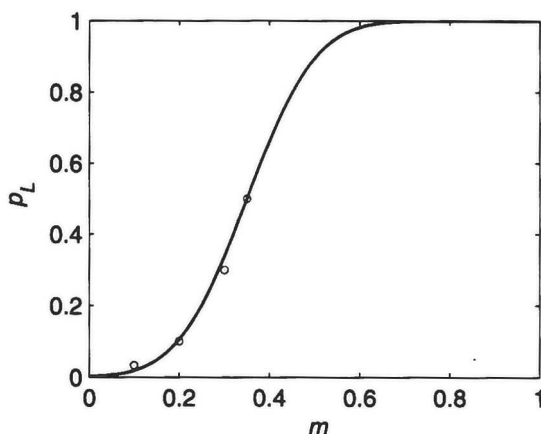


Рис. 21. Зависимость риска гибели p_L от тяжести заболевания m . Кружками представлены клинические данные [12]

Тогда вероятность летального исхода p_L при тяжести m записывается как соответствующая функция распределения

$$p_L(m) = \Phi(m) = \int_0^m \frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-(t-a)^2} dt. \quad (55)$$

Модель инфекционного заболевания, параметры которой зависят от решения модели старения T -системы иммунитета, позволяет получить зависимость тяжести инфекционного заболевания от возраста $m(\tau)$. Функция риска гибели в зависимости от тяжести заболевания (55) позволяет учесть внутрипопуляционные различия в уровне резистентности. Таким образом, подставляя в выражение (55) зависимость тяжести инфекционного заболевания от возраста $m(\tau)$ и умножая полученное выражение на вероятность заражения данным инфекционным заболеванием в данной популяции в течение года p_{inf} , мы получим оценку риска гибели от рассматриваемого инфекционного заболевания в зависимости от возраста.

5.3.5. Анализ и моделирование возрастной динамики смертности от респираторных инфекций

Возрастная динамика смертности от респираторных инфекций имеет похожий вид для стран с развитой системой здравоохранения. Как правило, минимальное значение смертности от этой причины приходится на интервал 20–30 лет. Для наиболее благополучных стран число зарегистрированных летальных респираторных инфекций для некоторых возрастов может быть равно нулю. В интервале от 35 до 55 смертность от этой причины медленно растет, значительный рост смертности начинается после 60 лет.

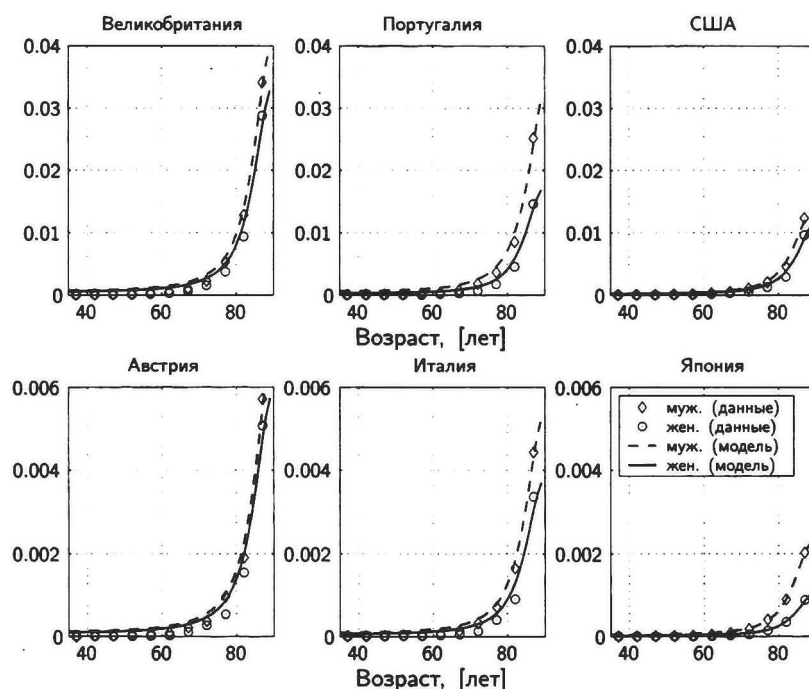


Рис. 22. Сопоставление данных и результатов моделирования возрастной динамики смертности от пневмонии. Символами представлены данные ВОЗ по смертности от пневмонии (код В-321 МКБ-9 и коды J13, J14, J150-J159 МКБ-10), линиями — результаты моделирования

Данные по возрастной динамике смертности от пневмонии в Италии за 1995 г., в США, Австрии, Португалии, Великобритании и Японии за 1999 г. представлены символами на рисунке 22. Несмотря

на похожий вид кривой смертности, абсолютные значения смертности для старших возрастов отличаются в несколько раз. Например, смертность от пневмонии среди женщин в Великобритании в возрастном интервале 80–84 лет в 27 раз выше, чем в Японии, в 10 раз выше, чем Италии и в 6 раз выше, чем в Австрии.

Как показывает сравнение характеристик социально-экономического статуса этих стран, существенное различие в смертности от пневмонии не может быть объяснено разницей в расходах на здравоохранение или уровне жизни. На рисунке 23б приведены расходы на систему здравоохранения в рассматриваемых государствах. Расходы на здравоохранение в США в 2,3 раза выше, чем в Японии, однако в возрастной группе 80–84 года смертность от пневмонии выше в 8,5 раза среди женщин и в 5 раз среди мужчин. На рисунке 23а приведены величины ожидаемой продолжительности жизни при рождении для мужчин и женщин. Ожидаемая продолжительность жизни соответствует уровню смертности от пневмонии, за исключением Великобритании, где при большой ожидаемой продолжительности жизни (75,8 лет у мужчин и 80,5 лет у женщин) наблюдается высокий уровень смертности от пневмонии. Самая низкая продолжительность жизни у мужчин в Португалии, а у женщин — в США.

Можно предположить, что главными факторами, определяющими смертность от пневмонии в старших возрастах в странах со сложившейся системой здравоохранения, являются окружающая среда и образ жизни. В рамках модели оценки риска гибели от инфекционных заболеваний (рис. 17) эти факторы могут быть объединены понятием «антигенная нагрузка». Несомненно, что популяции этих стран отличаются генетически, но мы предполагаем, что такие биологические характеристики процесса старения, как скорость инволюции тимуса, скорость уменьшения объема лимфоидной ткани и параметры клеточного старения лимфоцитов, различаются у населения этих стран в меньшей степени, чем антигенная нагрузка.

Введем следующие обозначения:

α — вектор идентифицируемых параметров математической модели оценки риска гибели от инфекционных заболеваний;

$y(t_i, \alpha)$ — оценка риска гибели от рассматриваемого заболевания в возрасте t_i , полученная при помощи модели при заданном значении α ;

$y_{obs}(t_i)$ — наблюдаемая смертность от рассматриваемого заболевания в возрасте t_i .

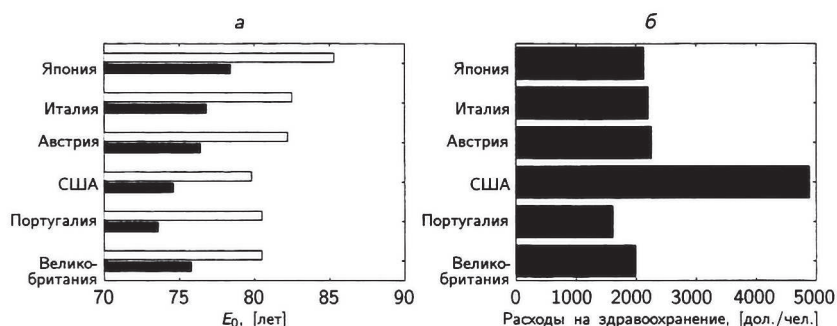


Рис. 23. а — ожидаемая продолжительность жизни при рождении (белые прямоугольники — женщины, черные прямоугольники — мужчины); б — расходы на здравоохранение (2000, ВОЗ)

Задача идентификации заключается в уточнении значений параметров модели путем минимизации функционала невязки, характеризующего отклонение решения модели от наблюдаемых значений смертности:

$$F(\alpha) = \sum_i (y(t_i, \alpha) - y_{obs}(t_i))^2, \quad (56)$$

сумма взята по тем i , для которых имеются наблюдения. Для данных ВОЗ по смертности от пневмонии это середины следующих возрастных групп 35–39, 40–44, ..., 80–84, более 85 лет.

Традиционно в демографии наибольший интерес представляет возрастной интервал старше 65 лет, когда смертность быстро нарастает и достигает больших значений. Поэтому был выбран функционал вида (56), который обеспечивает хорошее приближение больших значений смертности. Предполагается, что значения параметров вероятности заражения p_{inf} и антигенной нагрузки L не зависят друг от друга, вектор идентифицируемых параметров α содержит два элемента: p_{inf} и L .

В качестве начального приближения для параметра антигенной нагрузки выбиралось значение, полученное в [21]. Начальное приближение параметра вероятности инфицирования бралось равным смертности от пневмонии в возрастной группе 80–84 лет. Для решения задачи идентификации параметров использовались стандартные алгоритмы: методы Ньютона — Гаусса и Левенберга — Марквардта, реализованные в пакете программ MATLAB Optimization Toolbox.

Результаты моделирования представлены линиями на рисунке 22

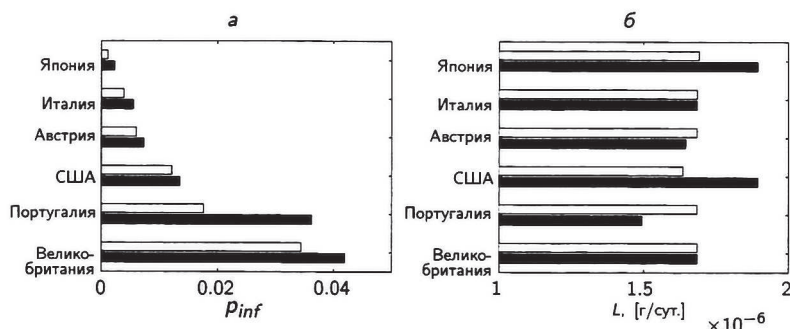


Рис. 24. Значения параметров полученные в результате приближения данных по смертности от пневмонии (белые прямоугольники — женщины, черные прямоугольники — мужчины):

a — вероятность развития пневмонии в течение года;

б — постоянная антигенная нагрузка

(сплошные линии — женщины, пунктирные — мужчины). Значения параметров, полученные в результате приближения данных по смертности от пневмонии, представлены в виде столбчатых диаграмм на рисунке 24. Разница в динамике смертности от пневмонии среди женщин описывается в основном за счет изменений величины параметра вероятности развития пневмонии p_{inf} . Наименьшее значение вероятности получено для Японии (0,001), наибольшее — для Великобритании (0,034). Вероятности развития пневмонии у женщин в Японии, Италии, Австрии, США, Португалии и Великобритании соотносятся как 1 : 3,5 : 5,5 : 11 : 16 : 34, а у мужчин как 1 : 2 : 3 : 6 : 16 : 18. Более высокий уровень смертности у мужчин по сравнению с женщинами в Италии и Великобритании описывается за счет более высокой вероятности развития пневмонии при одинаковой величине антигенной нагрузки.

Полученные оценки свидетельствуют, что общая антигенная нагрузка, характеризующая экологическую обстановку и качество воды и продуктов питания, в рассмотренных государствах одинакова, а главным отличием является частота развития пневмонии, которая может различаться более чем в 30 раз.

Наиболее низкая оценка частоты развития пневмонии получена для женского населения Японии, а наиболее высокая — для мужского населения Великобритании. Следует отметить, что высокая заболеваемость респираторными инфекциями в Великобритании является хо-

рошо известным фактом и традиционно объясняется сочетанием климатических и экологических факторов. Оценка этого параметра для Японии отражает низкий уровень заболеваемости пневмонией в этой стране. Возможно, это связано с особенностями климата и образа жизни.

Интересно, что оценка параметра антигенной нагрузки для мужского населения Японии на 12% выше, чем для женского, а в США — на 16%. Возможно, что высокий уровень антигенной нагрузки характеризует влияние образа жизни, в том числе отрицательное влияние психологических стрессов [50, 115], на скорость старения иммунной системы.

5.3.6. Моделирование возрастной динамики смертности от инфекционных заболеваний в неоднородных популяциях

При анализе данных по смертности от пневмонии в развитых странах в 90-х гг. XX в. мы предположили, что популяции этих стран старше 35 лет подвергались постоянной антигенной нагрузке в течение всей жизни, другими словами, мы предположили, что влияние среды (климата, образа жизни, качества воды и пищи) на скорость старения системы иммунитета может быть усреднено за период, равный 50–60 годам. Мы пренебрегли также неоднородностью популяции по наследуемым характеристикам старения, хотя данные показывают, что в популяции имеется большой разброс по скорости инволюции тимуса и сокращению теломеров.

Также предполагалась, что увеличение смертности от инфекционных заболеваний происходит вследствие биологического старения системы иммунитета. Мы пренебрегали причинами, вызывающими увеличение риска инфекционных заболеваний, не связанными со старением, — неблагоприятной экологической обстановкой, недостаточным медицинским обслуживанием, алкоголизмом.

Таким образом, при оценке риска гибели в современных благополучных популяциях мы учли только один источник популяционной неоднородности — степень резистентности к повреждению органа-мишени, вызванному инфекционным заболеванием. При описании смертности в менее благополучных популяциях или на протяжении больших интервалов времени необходимо учитывать другие источники неоднородности. Например:

- неоднородность по антигенной нагрузке;

- неоднородность по наследуемым параметрам иммунной системы;
- неоднородность по внешним факторам, вызывающим общее ослабление организма, не связанное со старением.

5.3.7. Моделирование возрастной динамики смертности от пневмонии в России с 1965 по 1990 г.

Рассмотрим данные по смертности от пневмонии в России¹², подготовленные Центром демографии и экологии человека в Москве и Национальным институтом демографических исследований в Париже на основе данных Госкомстата [14]. Следует отметить, что для всех экономически развитых стран существует проблема сопоставимости данных по причинам смерти. Результаты регистрации причин смерти сильно зависят от качества диагностики, организации процесса регистрации и кодирования причин смерти, взглядов различных медицинских школ, привычек и приоритетов практикующих врачей [14]. Сопоставление данных по России и Западной Европе осложняется тем, что в России используется собственная номенклатура причин смерти, которая отличается от Международной классификации болезней, травм и причин смерти ВОЗ количеством рубрик и их содержанием.

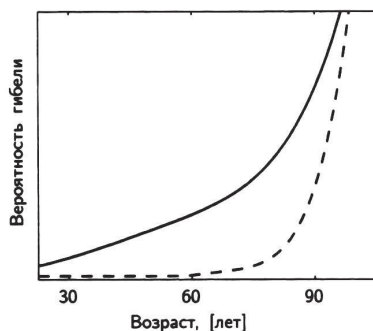


Рис. 25. Обобщенные кривые возрастной динамики смертности от пневмонии в России и в развитых странах в 90-х годах:
сплошная линия — смертность в России;
пунктирная — в экономически развитых странах

¹²Рубрика 107 российской номенклатуры причин смерти — другие острые пневмонии.

Поскольку сравнение абсолютных значений смертности от пневмонии в России и странах Западной Европы невозможно, сравним относительную динамику возрастной смертности от пневмонии (рис. 25). Видно, что отличительной чертой возрастной зависимости смертности от пневмонии в России является раннее нарастание смертности. В странах Западной Европы, в США и Японии явное нарастание смертности от пневмонии начинается после 60 лет, причем возрастная динамика смертности у мужчин и женщин практически одинаковая. В России рост смертности от пневмонии у мужчин начинается 25–30 лет, а у женщин — в 45–50 лет (рис. 26). Можно предположить, что такое увеличение смертности от пневмонии в среднем возрасте связано не столько со старением системы иммунитета, сколько с наличием дополнительных факторов, снижающих резистентность организма.

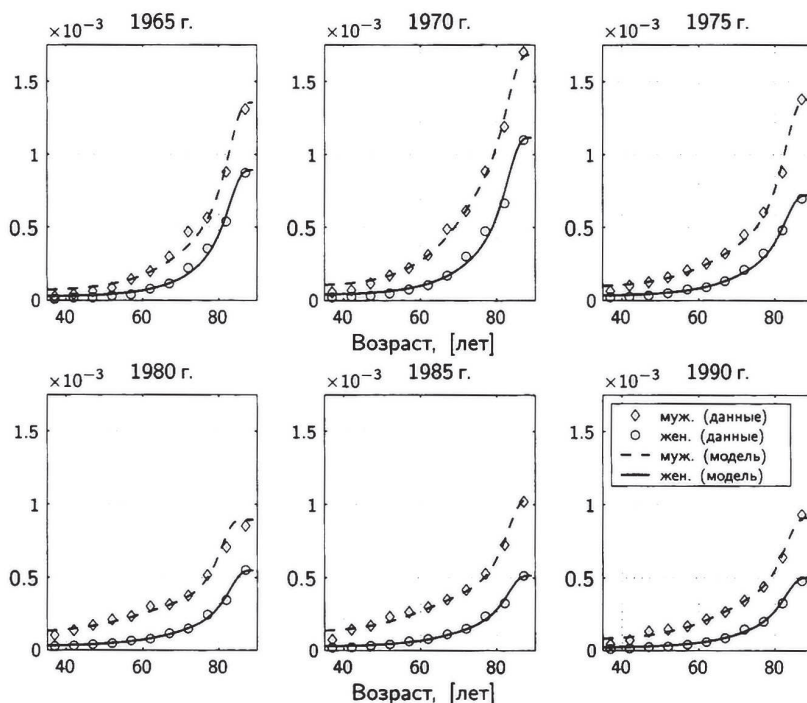


Рис. 26. Сопоставление данных и результатов моделирования возрастной динамики смертности от пневмонии в России за период с 1965 по 1990 гг. Символами представлены данные по смертности от пневмонии, линиями — результаты моделирования

Тяжесть пневмонии, а следовательно, и смертность зависят как от реакций специфического иммунитета, так и от качества реакций неспецифического иммунитета — воспаления. Эффекторами этой реакции являются макрофаги и нейтрофилы, которые уничтожают бактерии. При нормальном старении эта защитная система меняется слабо и, как правило, функционирует нормально [59]. При этом предположении мы настраивали модель инфекционных заболеваний, считая, что тяжесть пневмонии определяется реакцией специфического иммунитета.

Однако если неспецифическая система подавлена или повреждена, то даже при нормальной специфической реакции тяжесть пневмонии резко возрастает. Следовательно, возрастает и смертность.

Активность неспецифического иммунитета подавляется при хронических заболеваниях, особенно при тяжелых, при воздействии промышленных загрязнений и при алкоголизме. Неблагоприятная экологическая обстановка во многих городах и регионах России является одним из важнейших факторов, влияющих на здоровье населения. Высокое потребление алкоголя, по мнению многих исследователей, является причиной, определяющей низкую продолжительность жизни в России. Отметим, что потребление алкоголя в России возрастало в период с 1965 по 1980 г. с 9,8 до 14,0 литров в год, а в связи с антиалкогольной кампанией снизилось и для периода 1986–1991 гг., составив 11,5 литров в год [15]. Однако эксперты ВОЗ считают, что относительно безопасно для здоровья населения потребление — 8 литров алкоголя на человека в год и ниже. Более того, было отмечено снижение общего числа летальных исходов при пневмониях в период антиалкогольной кампании [87, 117]. Еще одним фактором, определяющим увеличенную смертность в средних возрастах, может служить недостаточно квалифицированное медицинское обслуживание. Согласно различным источникам, расходы на здравоохранение в 1990 г. составляли от 3 до 4% от валового национального продукта по сравнению с 8–9% в странах Западной Европы [116]. Недостаточно квалифицированное медицинское обслуживание может быть одной из причин высокого числа хронических заболеваний. Таким образом, при описании возрастного риска гибели от пневмонии в России необходимо учитывать влияние дополнительных факторов: экологии, алкоголизма и недостаточного медицинского обслуживания.

Очевидно, что различные слои населения подвержены влиянию этих факторов в разной степени. Предположим, что все взрослое на-

селение России может быть поделено на две субпопуляции — благополучную и неблагополучную. Иммуитет благополучной субпопуляции характеризуется теми же свойствами, что и у рассмотренных ранее популяций Западной Европы. Неблагополучная часть популяции характеризуется ослабленным неспецифическим иммунитетом.

Чтобы описать такую неоднородность популяции, можно использовать следующий подход. Для модели инфекционного заболевания (48) используются два набора параметров: прежний, соответствующий норме, и второй, соответствующий ослабленной неспецифической защите. Снижение эффективности неспецифического иммунитета можно описать, увеличив значение параметра темпа размножения патогена β в модели инфекционного заболевания (48). Тогда популяционную смертность от пневмонии в возрасте t_i можно представить как сумму смертности в двух субпопуляциях: нормальной популяции $y_0(t_i, \alpha_1)$ и популяции с ослабленной неспецифическим иммунитетом $y_\omega(t_i, \alpha_2)$, $y(t_i, \alpha) = y_0(t_i, \alpha_1) + \omega y_\omega(t_i, \alpha_2)$. В качестве идентифицируемых параметров математической модели оценки риска гибели от инфекционных заболеваний можно взять вероятность развития заболевания p_{inf} , антигенную нагрузку L , темп размножения патогена в организме с ослабленной неспецифической защитой β_ω и коэффициент ω , с которым смертность от пневмонии в ослабленной субпопуляции входит в общую смертность от пневмонии.

На рисунке 26 символами представлены данные по смертности от пневмонии в России в период с 1965 по 1990 г., линиями представлены результаты моделирования. Предложенная модификация модели оценки риска гибели от инфекционных заболеваний позволила хорошо описать данные по возрастной динамике смертности от пневмонии как среди женщин, так и среди мужчин. На рисунке 27 представлены значения параметров, соответствующие наилучшему приближению результатов моделирования к наблюдаемым значениям (сплошная линия — женское население России; пунктирная линия — мужское). Значение параметра антигенной нагрузки (рис. 27б) в среднем на 60% превосходит значение этого параметра, полученное для экономически развитых стран. Для женского населения России эта величина меняется в пределах 2% на протяжении периода 1965–1990 гг., а для мужского населения — в пределах 0,3%, за исключением 1980 г., когда величина антигенной нагрузки достигает $3,04 \times 10^{-6}$, что на 11% больше значения этого параметра для других лет и на 77% больше европейского показателя.

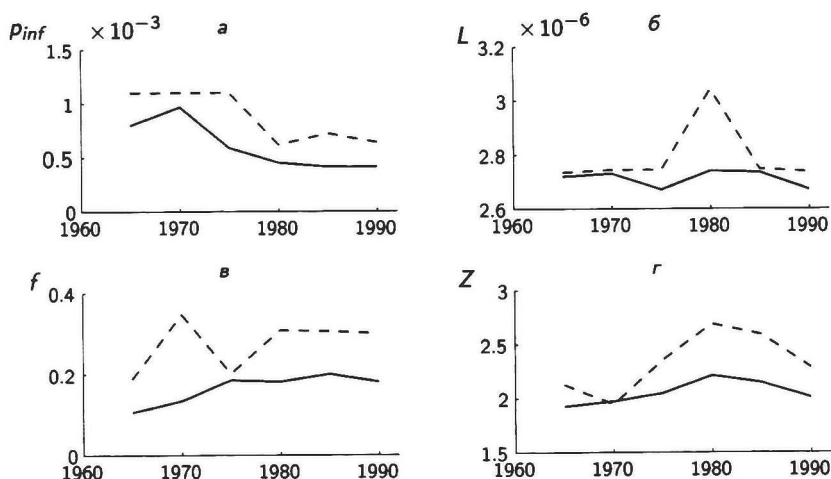


Рис. 27. Значения параметров, полученные в результате приближения данных по смертности от пневмонии в России за период с 1965 по 1990 гг. (сплошная линия — женщины; пунктирная линия — мужчины): а — вероятность развития пневмонии в течение года, p_{inf} ; б — постоянная антигенная нагрузка, L , [г/сут.]; в — оценка доли ослабленной части популяции $f = \frac{\omega}{1+\omega}$; г — коэффициент ослабления неспецифического иммунитета у неблагополучной части населения $Z = \beta_{\omega}/\beta_0$

На протяжении периода 1965–1990 гг. вероятность развития пневмонии у мужчин была в среднем в 1,5 раза больше, чем у женщин (рис. 27а). Для мужского населения эта величина снизилась за рассматриваемый период почти в 2 раза, для женского населения — в 1,7 раза.

На рисунке 27в представлена оценка доли ослабленной части населения $f = \frac{\omega}{1+\omega}$. Для женского населения России эта величина растет на интервале 1965–1985 гг. от 0,11 до 0,2 и снижается в 1990 г. до 0,18. Оценка доли мужского населения с ослабленной неспецифической иммунной защитой на всем интервале больше соответствующей оценки для женского населения, наибольшее значение этого параметра получено для 1970 г. — 35% от всего мужского населения страны. Интересно, что на динамику этой величины не оказывает никакого влияния антиалкогольная кампания 1980–1985 гг. Возможно, это связано с длительностью периода и неполнотой восстановления системы неспецифического иммунитета.

Коэффициент ослабления неспецифического иммунитета у неблагополучной части населения z растет в течение периода 1965–1980 гг. от 1,93 до 2,21, а затем уменьшается, достигая значения 2,01 в 1990 г. Полученные результаты хорошо согласуются с результатами ряда демографических исследований изменений смертности в России за указанный период [15, 87, 116, 117].

5.3.8. Анализ и моделирование векового тренда смертности от респираторных инфекций

Современная кривая смертности от респираторных заболеваний в западных странах характеризуется низкими вероятностями гибели (меньше 0,002 в год) для возрастных групп моложе 70–75 лет и быстрым ростом в старших возрастных группах. Анализ данных по смертности от респираторных инфекций в Италии в период 1906–1993 гг.¹³ показал, что на протяжении этого периода кривая смертности не только смещалась в сторону больших возрастов, но и менялся ее вид (рис. 28). Кривые смертности до 1970 г. отличаются более высокими значениями в среднем возрасте и более ранним, но медленным ростом.

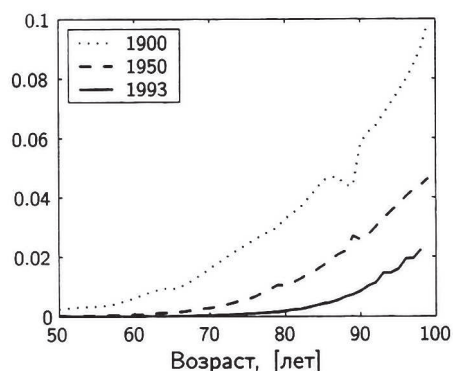


Рис. 28. Наблюдаемые кривые смертности от гриппа, пневмонии и бронхита для женщин в 1900, 1950 и 1993 гг.

¹³В работе используются временные ряды, построенные Г. Казелли и предоставленные Институтом демографических исследований общества Макса Планка. Данные содержат оценки вероятности смерти от гриппа, пневмонии и бронхита (коды 466, 480–483, 485–487, 490–491 согласно классификации МКБ-9-КМ).

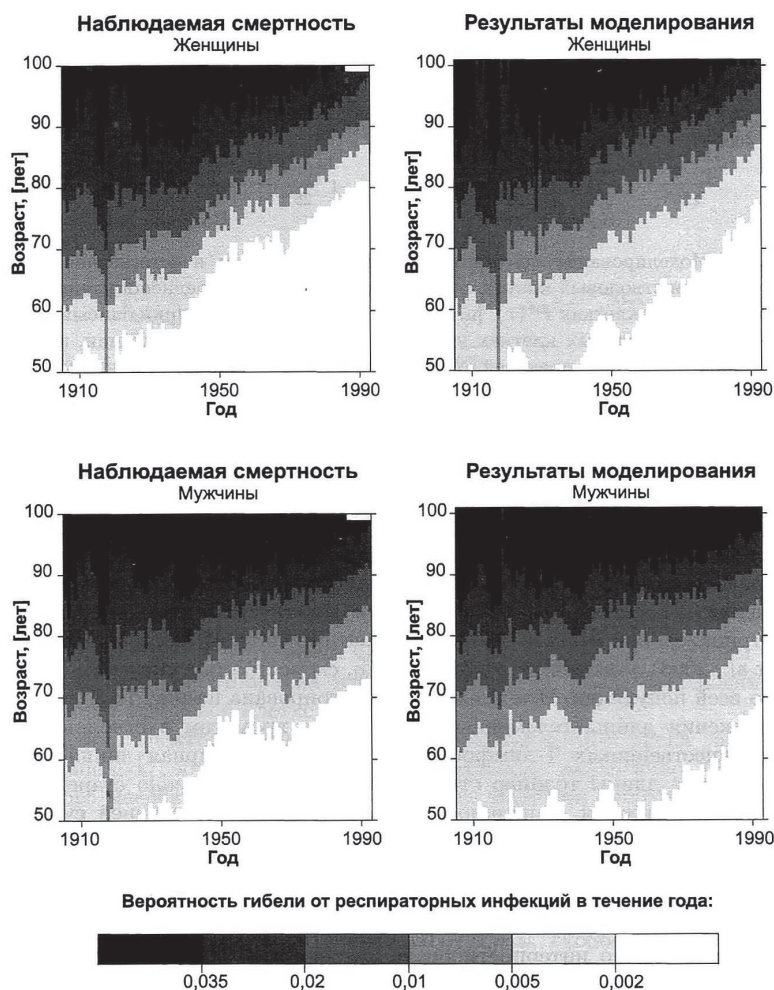


Рис. 29. Возрастная динамика смертности от респираторных инфекций за период 1906–1993 гг. для возрастов от 50 до 99: слева — наблюдаемая смертность; справа — результаты моделирования. Внизу приведена шкала: белый цвет соответствует низкой вероятности респираторных инфекций с летальным исходом (меньше 0,002 в год); черный цвет — высокой вероятности (больше 0,035 в год)

Данные по смертности мужчин и женщин от респираторных инфекций для периода 1906–1993 гг. представлены на рисунке 29 (слева) в виде закрашенных контурных карт [134]. По горизонтальной оси отложен календарный год, по вертикальной — возраст от 50 до 100 лет, внизу приведена шкала оттенков серого цвета: белый цвет соответ-

ствуется низкой вероятности респираторных инфекций с летальным исходом (меньше 0,002 в год); черный цвет — высокой вероятности (больше 0,035 в год). Представление смертности в виде контурных карт позволяет оценить изменение вероятности гибели в зависимости от календарного года и возраста.

Видно, что на протяжении XX в. смертность от респираторных инфекций значительно снизилась во всех возрастных группах и у мужчин, и у женщин. Эти изменения в разной степени затрагивают мужскую и женскую части населения.

В период с 1906 по 1938 г. в возрастах старше 65 лет смертность от респираторных инфекций у мужчин была ниже (в некоторых возрастных группах в 4 и более раз), чем смертность у женщин. Такое соотношение необычно, так как противоречит общепринятому мнению о большем числе летальных респираторных инфекций у мужчин по сравнению с женщинами [51]. В период с 1938 по 1955 г. смертность от респираторных инфекций у мужчин и у женщин была практически одинаковой, после 1955 г. наблюдается значительное снижение смертности от респираторных инфекций во всех возрастных группах у женской части населения, у мужской части населения некоторое снижение смертности начинается только после 1970 г. Поэтому начиная с 1970 г. почти во всех возрастных группах, за исключением самых старших, мужская смертность более чем в 3 раза превосходит женскую смертность. Возможно, женская популяция быстрее реагирует на улучшения качества жизни, продуктов питания и воды.

Следует отметить, что многие изменения тона на контурных картах смертности носят строго диагональный характер. Это связано с тем, что уязвимость организма к ряду заболеваний определяется не только настоящими условиями жизни, но и условиями жизни в раннем детстве. Изменения уровня смертности от респираторных инфекций в зависимости от года рождения будут рассмотрены ниже.

Сравнение результатов моделирования с данными по смертности показало, что варьируя только значения параметров антигенной нагрузки и частоты инфицирования, не удастся приблизить кривую возрастной динамики смертности начала и первой половины XX в. Кривая возрастной динамики смертности, полученная таким способом, была ниже наблюдаемой смертности в средних возрастах, росла быстрее в старших возрастах. Анализируя причины несоответствия результатов моделирования и данных, мы обратили внимание на то, что на протяжении XX в. значительно изменилась средняя продолжитель-

ность жизни. Так, ожидаемая продолжительность жизни женщин при рождении в 1900 г. была 45,5 лет, а в 1990 г. — 80,9. Следовательно, можно предположить, что в течение этого периода ослабело давление отбора, до старших возрастов стали доживать люди с более широким спектром свойств резистентности и метаболизма. Так как основной причиной смертности в начале XX в. века были инфекционные заболевания, а в конце — сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, то естественно предположить, что ослабело давление отбора по эффективности иммунной защиты в старших возрастах. Численные эксперименты на модели старения системы иммунитета показали, что наиболее сильно на резистентность в старших возрастах влияет скорость снижения длины теломер в стволовой клетке.

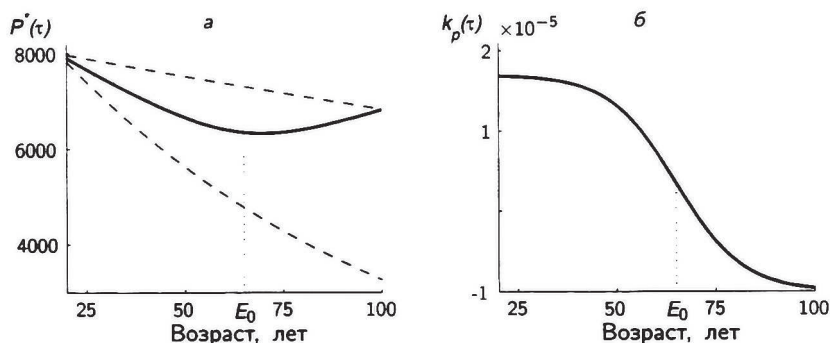


Рис. 30. Моделирование популяционной неоднородности и естественного отбора по скорости старения стволовых клеток: а — возрастная динамика среднепопуляционной длины теломер в стволовых клетках $P^*(\tau)$, [п. о.]. Верхняя пунктирная линия описывает снижение длины теломер в стволовых клетках у медленно стареющей субпопуляции; нижняя пунктирная линия — у быстро стареющей субпопуляции. Сплошная линия описывает изменение средней по популяции длины теломер в стволовых клетках. E_0 — средняя продолжительность жизни; б — зависимость константы скорости изменения среднепопуляционной длины теломер в стволовых клетках от возраста $k_p(\tau)$, [п. о./сут.]

Опишем это явление следующим образом: разделим популяцию на две — с медленно стареющими и быстро стареющими стволовыми клетками. Тогда среднепопуляционная скорость старения иммунной системы по мере приближения к средней продолжительности жизни E_0 снижается и может стать отрицательной (рис. 30б). Соглас-

но результатам исследования [38], у людей, доживших до E_0 , скорость старения ниже, чем средняя по всей популяции. Эта идея проиллюстрирована на рисунке 30а на примере снижения длины теломерных фрагментов хромосом в стволовых клетках, предшественниках T -лимфоцитов. Верхняя пунктирная линия изображает снижение длины теломер стволовых клетках в медленно стареющей субпопуляции, нижняя пунктирная линия — в быстро стареющей субпопуляции. Сплошная линия описывает изменение среднепопуляционной длины теломер стволовых клеток. Здесь E_0 — средняя продолжительность жизни.

В модели старения T -системы иммунитета (11) снижение длины теломер стволовой клетки описывается экспонентой с константой скорости k_p , которую можно интерпретировать как среднюю по популяции скорость старения стволовой клетки. Для описания изменения состава популяции в старших возрастах нами была предложена следующая формула, описывающая зависимость величины k_p от возраста:

$$k_p(\tau) = \frac{k_{p1} + k_{p2}}{2} - \frac{k_{p1} - k_{p2}}{2} \cdot \frac{e^{v(\tau-E_0)} - e^{-v(\tau-E_0)}}{e^{v(\tau-E_0)} + e^{-v(\tau-E_0)}}, \quad (57)$$

где k_{p1} — средняя по исходной популяции скорость сокращения длины теломер стволовой клетки; k_{p2} — средняя скорость сокращения длины теломер стволовой клетки для долгоживущей популяции; v характеризует скорость изменения состава популяции. Формула (57) позволяет удобным способом описать влияние отбора на изменение среднего темпа сокращения длины теломер в стволовой клетке.

Задача идентификации параметров модели оценки риска гибели от инфекционных заболеваний (рис. 17) решалась аналогично. Особенностью данного массива данных является то, что значения смертности определены для всех возрастов, а не для возрастных групп размером 5 лет, как это сделано в базе данных ВОЗ и для временных рядов по России. Поэтому при вычислении значения функционала (56) сумма бралась по всем возрастам от 50 до 99 лет. Вектор идентифицируемых параметров включал вероятность инфицирования p_{inf} , антигенную нагрузку L , скорости изменения длины теломерных фрагментов стволовых клеток во всей популяции и в долгоживущей популяции, k_{p1} и k_{p2} , соответственно. Сопоставление результатов моделирования и данных представлено на рисунке 29. Видно, что и для женщин, и для мужчин хорошо описываются большие значения смертности, больше 0,005; маленькие значения смертности, наблюдаемые в совре-

менной популяции в возрастах меньше 68 лет для мужчин и меньше 78 лет для женщин, описываются хуже, так как к ним мало чувствителен используемый функционал (56).

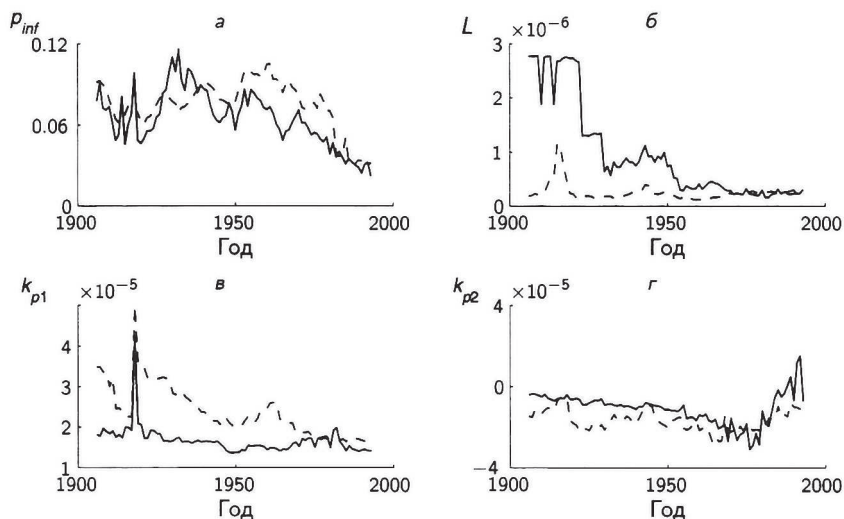


Рис. 31 Оценки параметров, полученные при приближении данных по смертности от респираторных инфекций в Италии в период 1906–1993 гг. (сплошная линия — женщины; пунктирная линия — мужчины): а — вероятность развития заболевания, p_{inf} ; б — постоянная антигенная нагрузка, L , [г/сут.]; в — средняя по популяции скорость сокращения длины теломер стволовых клеток, k_{p1} , [п.о./сут]; г — средняя скорость изменения длины теломер стволовых клеток для долгоживущей части популяции, k_{p2} , [п.о./сут]

На рисунке 31 представлены оценки параметров антигенной нагрузки, вероятности инфицирования и скоростей старения стволовой клетки для исходной и долгоживущей популяции. Динамика величин параметров различается у мужского и женского населения. Снижение смертности от респираторных инфекций у женщин в течение XX в. описывается за счет значительного снижения антигенной нагрузки, а начиная с середины 50-х гг. еще и за счет снижения вероятности инфицирования и развития заболеваний. Снижение смертности у мужского населения описывается за счет снижения вероятности развития заболевания. Оценки параметра антигенной нагрузки, полученные для мужского населения, меньше соответствующих оценок для

женского населения для периода 1906–1970 гг., а оценки среднепопуляционной скорости старения стволовых клеток выше, чем соответствующие оценки для женского населения, почти для всего рассматриваемого периода.

Увеличение средней скорости старения стволовых клеток наблюдалось в неблагоприятные периоды, когда значительно снижалась средняя продолжительность жизни, например, во время пандемии гриппа 1918–1919 гг. В случае сильного давления отбора происходит элиминация ускоренно стареющих, что приводит к уменьшению среднего по популяции возраста иммунной системы и увеличению пролиферативного потенциала иммунокомпетентных клеток. В работе [132] обсуждается возможность «отрицательного старения», которое определяется как снижение вероятности гибели при увеличении возраста. При приближении данных по смертности от респираторных инфекций в Италии за период 1906–1993 гг. получены отрицательные значения параметра k_{p2} , скорости изменения длины теломер стволовых клеток для долгоживущей части популяции. Этот результат показывает, что замедление роста смертности от определенной причины может интерпретироваться как «отрицательное старение» (в среднем по популяции) соответствующей защитной физиологической системы. Это не означает, что «отрицательное старение» происходит в индивиде, хотя исключить такое явление нельзя.

5.3.9. Анализ и моделирование смертности от респираторных инфекций в итальянских когортах, родившихся в период с 1873 по 1895 г.

Как упоминалось выше, существует значительная вариация уровня смертности в зависимости от года рождения поколений (демографических когорт). В литературе неоднократно показано [30, 82, 91], что условия жизни, при которых происходили вынашивание беременности, физическое развитие и социализация ребенка и подростка, оказывают значительное влияние на способность индивидуума сопротивляться болезням и смерти во взрослой жизни. К заболеваниям, для которых клинически и демографически доказана связь с условиями жизни в детстве, относятся туберкулез легких, респираторные инфекции, гепатит, цирроз и рак печени и сердечно-сосудистые заболевания [127]. Рассмотрим данные по смертности от респираторных инфекций в 23 когортах для возрастов старше 50 лет (слева на рис. 32).

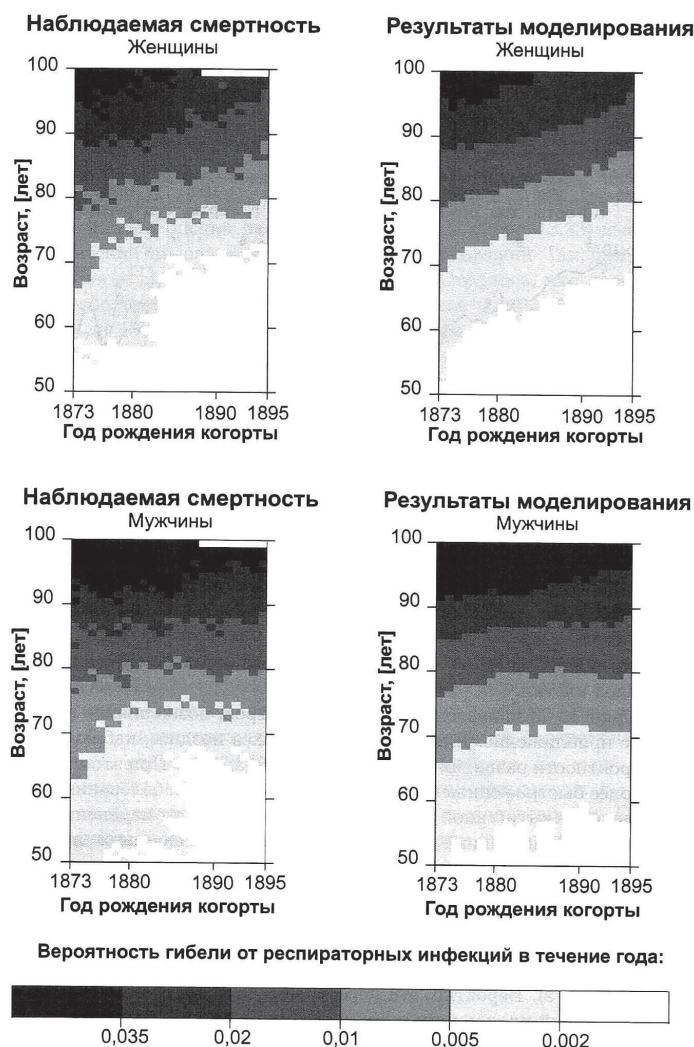


Рис. 32. Возрастная динамика смертности от респираторных инфекций для 23 итальянских когорт для возрастов от 50 до 99: слева — наблюдаемая смертность, справа — результаты моделирования. Внизу приведена шкала: белый цвет соответствует низкой вероятности респираторных инфекций с летальным исходом (меньше 0,002 в год), черный цвет — высокой вероятности (больше 0,035 в год)

При описании смертности от респираторных инфекций в когортах использовался тот же способ моделирования популяционной неоднородности, что и при моделировании векового тренда. Другими сло-

вами, предполагалось, что долгоживущая часть когорты может отличаться замедленным старением стволовой клетки.

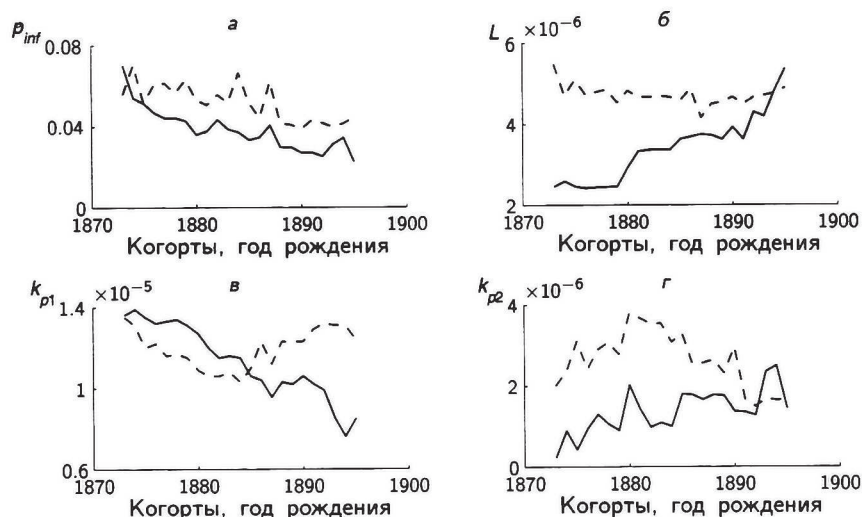


Рис. 33. Значения параметров, полученные в результате приближения данных по смертности от респираторных инфекций для 23 итальянских когорт: (сплошная линия — женщины; пунктирная линия — мужчины): а — вероятность развития заболевания, p_{inf} ; б — постоянная антигенная нагрузка, L , [г/сут.]; в — средняя по когорте скорость сокращения длины теломер стволовой клетки, k_{p1} , [п. о./сут]; г — средняя скорость изменения длины теломер стволовой клетки для долгоживущей части когорты, k_{p2} , [п. о./сут]

На рисунке 33 приведены оценки параметров, позволившие получить наилучшее приближение. Для когорт, родившихся позднее, наблюдалось снижение вероятности развития заболевания (рис. 33а). При этом у женских когорт более быстрое снижение вероятности развития заболевания происходило на фоне роста антигенной нагрузки. У мужских когорт изменения антигенной нагрузки незначительные, что отражает незначительное снижение смертности от респираторных инфекций в более поздних когортах, по сравнению с женскими когортами.

Анализ трендов показывает, что у женщин наблюдаются устойчивое снижение скорости старения иммунной системы в молодом и среднем возрасте и увеличение скорости старения иммунной системы в старшем возрасте (рис. 33в, 33г). Вероятно, эта перестройка связана

со значительным увеличением средней продолжительности жизни от 46 до 55 лет. Дополнительным фактором, замедляющим скорость старения стволовых клеток, возможно, является снижение частоты инфицирования. Тогда увеличение скорости старения в старшей группе является следствием пополнения ее значительным количеством индивидов с относительно высокой скоростью старения.

Интересно, что у мужчин эта закономерность мало выражена: незначительное и неустойчивое снижение частоты инфицирования и отсутствие закономерного тренда скорости старения стволовых клеток. Важно отметить, что в модели эти параметры не связаны. Выявленная связь может отражать неописанный в модели механизм влияния частоты инфицирования на скорость старения стволовых клеток. Эти процессы могут быть связаны через воспалительную и лихорадочную реакции.

Предложенная в данном параграфе модификация модели оценки риска гибели от инфекционных заболеваний позволила описать поперечные и продольные данные по смертности от респираторных инфекций. Однако, полученные при этом оценки параметров (рис. 31, рис. 33) имеют различный физический смысл в силу сделанных предположений. Так, при моделировании смертности в течение одного года предполагалось, что вероятность развития заболевания в течение этого года была одинакова для всех возрастов от 50 до 100 лет и определялась значением параметра p_{inf} . При описании смертности от респираторных инфекций в когорте, величина этого параметра была фиксирована для всей когорты. Предположение о постоянстве этого параметра кажется более обоснованным в первом случае, чем во втором. Для параметра антигенной нагрузки ситуация обратная. Параметр антигенной нагрузки описывает воздействие окружающей среды на организм в течение жизни, определяющее скорость старения иммунной системы. Оценка этого параметра для отдельно взятой когорты характеризует историю жизни этой когорты, в то же время оценка этого параметра для поперечных данных является интегральной характеристикой для периода 50 лет или для 50 когорт.

В данной модификации модели оценки возрастного риска гибели использовалось предположение о генетической неоднородности популяции — неоднородности по скорости старения стволовых клеток. Очевидно, что такая неоднородность присутствует как в одной когорте, так и во всей популяции. Формула (57) позволила описать влияние отбора на изменение средней по популяции длины теломер

в стволовых клетках. Разность параметров k_{p1} и k_{p2} характеризует степень неоднородности рассматриваемой группы. Скорость старения всей популяции до возраста E_0 выше, чем скорость старения отдельно взятой когорты. Значение параметра k_{p2} характеризует процесс замедления старения популяции после возраста E_0 . Характерно, что оценки этого параметра, полученные при описании поперечных данных, отрицательны, а для когортных данных — положительны. Этот результат свидетельствует, что неоднородность по скорости старения стволовых клеток внутри одной когорты меньше, чем во всей популяции, и увеличение средней по когорте длины теломер по мере элиминации быстростареющих индивидов не происходит.

5.3.10. Заключение

Предложенная модель описывает связь между физиологическими процессами старения иммунной системы и популяционным процессом — возрастной динамикой смертности.

Имеется ряд косвенных доказательств того, что снижение репликативного потенциала T -лимфоцитов в пожилом возрасте ведет к нарастанию смертности от респираторных инфекций [28, 49]. Клинические и экспериментальные данные показывают, что ослабление T -клеточного иммунного ответа приводит к нарастанию частоты и тяжести вирусных инфекций. Увеличение тяжести респираторных вирусных инфекций увеличивает тяжесть инициируемых ими бактериальных инфекций, что приводит к увеличению частоты фатальных исходов.

В построенной модели мы использовали следующее упрощенное описание этого явления:

- скорость иммунного ответа снижается при сокращении длины теломер в лимфоцитах (выражение (54));
- модель инфекционного заболевания (48) в явной форме описывает нарастания тяжести болезни в результате снижения скорости иммунного ответа;
- формула (55) связывает тяжесть заболевания и вероятность гибели.

Таким образом, две последовательные инфекции — вирусная и бактериальная — описываются как одно заболевание.

Согласно предложенной нами модели, тяжесть инфекции определяется длиной теломер и концентрациями лимфоцитов. В старших возрастах фактором, определяющим тяжесть, становится длина теломер. Следовательно, вероятность летального исхода инфекционного заболевания в старшем возрасте определяется длиной теломер и частотой инфицирования. Правдоподобность этой связи подтверждается большей вероятностью гибели от инфекционных и сердечно-сосудистых заболеваний пациентов с короткими теломерами [38]. Эта зависимость маскируется значительным внутрипопуляционным, генетически детерминированным разбросом длины теломер. В работе [121] было показано, что размер теломерных фрагментов у людей разного возраста на 78% определяется наследственными факторами и на 22% факторами внешней среды. С другой стороны, при анализе данных по близнецам было показано, что вариация продолжительности жизни определяется наследственностью не более чем на 35% [69, 88]. Эти наблюдения показывают, что предложенная модель описывает только часть процессов, связывающих наследственность и иммунную историю жизни индивида.

Следующим упрощением реальной картины является использование в модели постоянных на протяжении всей жизни антигенной нагрузки и частоты инфицирования. Очевидно, что эти величины меняются с возрастом и течением времени, например, в периоды войн и эпидемий увеличивается частота инфицирования. Однако использованный подход позволяет выделить долговременные тренды характеристик окружающей среды.

Разработанная модель связывает физиологические процессы адаптации организма к инфекционной и антигенной нагрузке с возрастной динамикой смертности от инфекционных заболеваний. Предложенный подход позволяет оценивать индивидуальный риск смерти от инфекций и исследовать вклад окружающей среды в динамику старения иммунитета.

Таблица 6. Параметры и начальные условия базовой модели инфекционного заболевания

Параметр	Физический смысл параметр	Размерность	Величина
β	Константа скорости размножения патогена	сут. ⁻¹	0.35
γ	Константа скорости нейтрализации патогена антителами	$\frac{\text{мл}}{\text{част. сут.}}$	$8.5 \cdot 10^{-14}$
α	Константа скорости размножения специфических лимфоцитов, продуцентов антител	$\frac{\text{мл}}{\text{част. сут.}}$	$5 \cdot 10^{-11}$
μ_C	Константа скорости естественного старения лимфоцитов	сут. ⁻¹	0.5
ρ	Константа скорости продукции антител лимфоцитами	сут. ⁻¹	$7 \cdot 10^3$
η	Константа расхода антител на нейтрализацию единицы патогена		20
μ_f	Константа скорости естественного разрушения антител	сут. ⁻¹	0.05
σ	Константа скорости разрушения клеток органа-мишени патогеном	$\frac{\text{мл}}{\text{част. сут.}}$	$0.9 \cdot 10^{-8}$
μ_m	Константа скорости регенерации органа-мишени	сут. ⁻¹	0.4
C^*	Гомеостатический уровень лимфоцитов, продуцентов специфических антител	$\frac{\text{клет.}}{\text{мл}}$	$2.8 \cdot 10^3$
V_0	Доза заражения	$\frac{\text{част.}}{\text{мл}}$	10^3
C_m	Концентрация специфических клеток памяти в момент заражения	$\frac{\text{клет.}}{\text{мл}}$	$2.8 \cdot 10^5$

Таблица 7. Параметры математической модели оценки возрастного риска гибели от инфекционных заболеваний

Параметр	Физический смысл параметр	Размерность	Величина
k_1	Доля «наивных» T -лимфоцитов, специфических к данному патогену		$1.5 \cdot 10^{-6}$
k_2	Доля T -клеток памяти, специфических к данному патогену		$4.3 \cdot 10^{-4}$
χ	Характеристика встречаемости антигена		0.02
H	Предел Хейфлика	п.о.	5000
α^0	Константа скорости размножения специфических лимфоцитов в возрасте 18–20 лет	$\frac{\text{мл}}{\text{част. сут.}}$	$5 \cdot 10^{-11}$
N^0	Концентрация «наивных» T -лимфоцитов в возрасте 18–20 лет	$\frac{\text{клет.}}{\text{мл}}$	$1.9 \cdot 10^9$
M^0	Концентрация T -клеток памяти в возрасте 18–20 лет	$\frac{\text{клет.}}{\text{мл}}$	$6.45 \cdot 10^8$
P_N^0	Средняя длина теломер в «наивных» T -лимфоцитах в возрасте 18–20 лет	$\frac{\text{п.о.}}{\text{клет.}}$	$8.8 \cdot 10^3$
P_M^0	Средняя длина теломер в T -клетках памяти в возрасте 18–20 лет	$\frac{\text{п.о.}}{\text{клет.}}$	$7.4 \cdot 10^3$
a	Средняя резистентность		0.35
σ^2	Дисперсия резистентности		0.12
p_{inf}	Вероятность инфицирования*		

* — вероятность инфицирования зависит от ряда факторов, в том числе от типа заболевания и среды обитания.

Список литературы

- [1] *Анисимов В. Н., Соловьев М. В.* Эволюция концепций в геронтологии. — СПб.: Эскулап, 1999.
- [2] *Альбицкий В. Ю., Баранов А. В., Камаев И. А., Огнева М. Л.* Часто болеющие дети. — Нижний Новгород: НГМА, 2003.
- [3] *Бабичев А. П., Бабушкина Н. А., Братковский А. М., Бродов М. Е. и др.* Физические величины: справочник / под ред. И. С. Григорьева, Е. З. Мейлихова. — М.: Энергоатомиздат, 1991.
- [4] *Бондаренко Н. И., Каплан М. А.* Изучение состава тела здорового человека посредством определения клеточной и внеклеточной массы по калию-40 методом радиометрии всего тела // *Вопр. антропол.* — 1978. — Вып. 59. — С. 48–57.
- [5] *Гулак П. В., Дудченко А. М., Зайцев В. В., Лукьянова Л. Д. и др.* Гепатоцит: функционально-метаболические свойства. — М.: Наука, 1985.
- [6] *Гунзалус И., Шустер Ц.* Обменные реакции, являющиеся источниками энергии у бактерий // *Метаболизм бактерий* / под ред. И. Гунзалуса, Р. Стейниера ; пер. с англ. — М.: ИЛ, 1963. — С. 9–62.
- [7] *Иванов К. П.* Основы энергетики организма: теоретические и практические аспекты. Т. 1. Общая энергетика, теплообмен и терморегуляция. — Л.: Наука, 1991.
- [8] *Каркач А. С., Санникова Т. Е., Романюха А. А.* Математическое моделирование адаптации иммунной системы. Энергетическая цена приспособленности // *Вычислительная математика и математическое моделирование: тр. Междунар. конференции* / под. ред. В. П. Дымникова. — М.: ИВМ РАН, 2000. — С. 160–188.
- [9] *Маркова Т. П., Чувиров Д. Г.* Длительно и часто болеющие дети [Электронный ресурс] // *Русский медицинский журнал.* — 2002. — Т. 10, № 3. — Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/media/pediatr/04_02/3.shtml.

-
- [10] *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. Вычислительные методы и эксперименты. — М. : Наука, 1991.
- [11] *Марчук Г. И.* Математические модели в иммунологии. — М. : Наука, 1980.
- [12] *Марчук Г. И., Бербенцова Э. П.* Острые пневмонии: иммунология, оценка тяжести, клиника, лечение. — М. : Наука, 1989. — 306 с.
- [13] *Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А.* Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В // Математические вопросы кибернетики / под ред. С. В. Яблонского. — М. : Наука, 1989. — Вып. 2. — С. 5–70.
- [14] *Милле Ф., Школьников В. М., Эртриш В., Валлен Ж.* Современные тенденции смертности по причинам смерти в России 1965–1994 [Электронный ресурс]. — М. ; Париж, 1996. — Режим доступа: <http://www.demoscope.ru/weekly/knigi/shkol/shkol.html>.
- [15] *Немцов А. В., Школьников В. М.* Потери в связи с алкогольной смертностью в России в 1980–1990-х годах // Новости науки и техн. Сер. Мед. Вып. Алкогольная болезнь / ВИНТИ. — 1999. — Т. 5. — С. 12–15.
- [16] *Путов Н. В., Федосеев Г. Б., Хоменко А. Г.* Справочник по пульмонологии. — Л. : Медицина, 1987.
- [17] *Ройт А.* Основы иммунологии. — М. : Мир, 1991.
- [18] *Романюха А.А., Руднев С.Г.* Математическое моделирование иммуновоспалительных процессов в легких. Поиск оптимальности // Вычислительная математика и математическое моделирование: тр. Междунар. конференции / под. ред. В. П. Дымникова. — М. : Изд-во ИВМ РАН, 2000. — С. 212–233.
- [19] *Романюха А. А., Руднев С. Г.* Вариационный принцип в исследовании противинфекционного иммунитета на примере пневмонии // Матем. моделирование. — 2001. — Т. 13, вып. 8. — С. 65–84.

-
- [20] Романюха А. А., Руднев С. Г., Зуев С. М. Анализ данных и моделирование инфекционных заболеваний // Современные проблемы вычислительной математики и математического моделирования: в 2-х т. Т. 2. Математическое моделирование. — М. : Наука, 2005. — С. 352–404.
- [21] Романюха А. А., Яшин А. И. Математическая модель возрастных изменений в популяции периферических *T*-лимфоцитов // Успехи геронтологии. — 2001. — Т. 8. — С. 58–69.
- [22] Санникова Т. Е., Марчук Г. И., Романюха А. А., Яшин А. И. Старение системы иммунитета и динамика смертности. Анализ роли антигенной нагрузки // Успехи геронтологии. — 2003. — Т. 12. — С. 91–98.
- [23] Сапин М. Р., Этинген Л. Е. Иммунная система человека. — М. : Медицина, 1996.
- [24] Флиндт Р. Биология в цифрах : пер. с нем. — М. : Мир, 1992.
- [25] Чучалин А. Г. Пульмонология в России и пути ее развития // Актуальные проблемы пульмонологии : сб. научных трудов / под ред. А. Г. Чучалина. — М. : 2000. — С. 15–53.
- [26] Ясинский А. А., Котова Е. А., Штинова Т. Т. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2003–2004 гг. : информ. сборник статистических и аналитических материалов [Электронный ресурс]. — М. : Федеральный центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора, 2005. — Режим доступа: http://www.fcgsen.ru/21/documents/310305_Sbornik_zabol_RF_2003-2004_.html.
- [27] Arstila T. P., Casrouge A., Baron V. et al. A direct estimate of the human alphabeta T-receptor diversity // Science. — 1999. — V. 286. — Pp. 958–961.
- [28] Aspinall R. Longevity and the immune response // Biogerontol. — 2000. — V. 1. — Pp. 273–278.
- [29] Aviv A., Levy D., Mangel M. Growth, telomere dynamics and successful and unsuccessful human aging // Mech. Ageing Dev. — 2003. — V. 124, No. 7. — Pp. 829–837.

- [30] *Barker D. J. P., Eriksson J. G., Forsen T., Osmond C.* Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis // *Int. J. Epidemiol.* — 2002. — V. 31, No. 6. — Pp. 1235–1239.
- [31] *Berzins S. P., Boyd R. L., Miller J. F. A. P.* The role of the thymus and recent thymic migrants in the maintenance of the adult peripheral lymphocyte pool // *J. Exp. Med.* — 1998. — V. 187, No. 11. — Pp. 1839–1848.
- [32] *Beverley P. C. L., Grubeck-Loebenstien B.* Is immune senescence reversible? // *Vaccine.* — 2000. — V. 18. — Pp. 1721–1724.
- [33] *Bordin P., Da Col G., Peruzzo P. et al.* Causes of death clinical diagnostic errors in extreme aged hospitalized people: a retrospective clinical-necropsy survey // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 1999. — V. 54. — Pp. M554–M559.
- [34] *Burns J. B., Lobo S. T., Bartholomew B. D.* *In vivo* reduction of telomere length in human antigen-reactive memory *T*-cells // *Eur. J. Immunol.* — 2000. — V. 30. — Pp. 1894–1901.
- [35] *Burnet F.* The clonal selection theory of acquired immunity. — Cambridge : University Press, 1959.
- [36] *Butte N. F., Hopkinson J. M., Wong W. W., Smith E. O., Ellis K. J.* Body composition during the first 2 years of life: an updated reference // *Pediatr. Res.* — 2000. — V. 47, No. 5. — Pp. 578–585.
- [37] *Caruso C., Lio D., Cavallone L., Franceschi C.* Aging, longevity, inflammation and cancer // *Ann. NY. Acad. Sci.* — 2004. — V. 1028, No. 1. — Pp. 1–13.
- [38] *Cawthon R. M., Smith K. R., O'Brien E., Sivatchenko A., Kerber R. A.* Association between telomere length in blood and mortality in people aged 60 years or older // *Lancet.* — 2003. — V. 361. — Pp. 393–395.
- [39] *Consolini R., Legitimo A., Calleri A.* Distribution of age-related thymulin titres in normal subjects through the course of life // *Clin. Exp. Immunol.* — 2000. — V. 121. — Pp. 444–447.

-
- [40] *Davenport M. P., Fazou C., McMichael A. J., Callan M. F. C.* Clonal selection, clonal senescence, and clonal succession: the evolution of the *T*-cell response to infection with a persistent virus // *J. Immunol.* — 2002. — V. 168, No. 7. — Pp. 3309–3317.
- [41] *De Boer R. J., Noest A. J.* *T*-cell renewal rates, telomerase, and telomere length shortening // *J. Immunol.* — 1998. — V. 160. — Pp. 5832–5837.
- [42] *De Boer R. J., Oprea M., Antia R., Murali-Krishna K., Ahmed R., Perelson A. S.* Recruitment times, proliferation, and apoptosis rates during the CD8+ *T*-cell response to lymphocytic choriomeningitis virus // *J. Virol.* — 2001. — V. 75, No. 22. — Pp. 10663–10669.
- [43] *De Martinis M., Franceschi C., Monti D., Ginaldi L.* Inflammageing and lifelong antigenic load as major determinants of ageing rate and longevity // *FEBS Lett.* — 2005. — V. 579, No. 10. — Pp. 2035–2039.
- [44] *Dolejs J., Kozak T.* Postnatal mortality from pneumonia // *Mech. Ageing Dev.* — 2000. — V. 114. — Pp. 15–20.
- [45] *Douek D. C., Koup R. A.* Evidence for thymic function in the elderly // *Vaccine.* — 2000. — V. 18. — Pp. 1638–1641.
- [46] *Douek D. C., McFarland R. D., Keiser P. H., Gage E. A., Massey J. M., Haynes B. F., Polis M. A., Haase A. T., Feinberg M. B., Sullivan J. L., Jamieson B. D., Zack J. A., Picker L. J., Koup R. A.* Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection // *Nature.* — 1998. — V. 396, No. 6712. — Pp. 690–695.
- [47] *Dutilh B. E., De Boer R. J.* Decline in excision circles requires homeostatic renewal or homeostatic death of naive *T*-cells // *J. Theor. Biol.* — 2003. — V. 224. — Pp. 351–358.
- [48] *Effros R. B.* Replicative senescence in the immune system: impact of the Hayflick limit on *T*-cell function in the elderly // *Am. J. Hum. Genet.* — 1998. — V. 62. — Pp. 1003–1007.
- [49] *Effros R. B.* *T*-cell replicative senescence pleiotropic effects on human aging // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2004. — V. 1019, No. 1. — Pp. 123–126.

- [50] *Epel E. S., Blackburn E. H., Lin J., Dhabhar F. S., Adler N. E., Morrow J. D., Cawthon R. M.* Accelerated telomere shortening in response to life stress // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — V. 101, No. 49. — Pp. 17312–17315.
- [51] *Ewig S., Schafer H., Torres A.* Severity assessment in community-acquired pneumonia // *Eur. Respir. J.* — 2000. — V. 16, No. 6. — Pp. 1193–1201.
- [52] *Fagnoni F. F., Vescovini R., Passeri G. et al.* Shortage of circulating naive CD8+ T-cells provides new insights on immunodeficiency in aging // *Blood.* — 2000. — V. 95. — Pp. 2860–2868.
- [53] *Fahey J. L., Schnelle J. F., Boscardin J. et al.* Distinct categories of immunologic changes in frail elderly // *Mech. Aging Dev.* — 2000. — V. 115. — Pp. 1–20.
- [54] *Finch C. E., Crimmins E. M.* Inflammatory Exposure and Historical Changes in Human Life-Spans // *Science.* — 2004. — V. 305. — Pp. 1736–1739.
- [55] *Fleury S., Rizzardi G. P., Chapuis A. et al.* Long-term kinetics of T-cell production in HIV-infected subjects treated with highly active antiretroviral therapy // *PNAS.* — 2000. — V. 97. — Pp. 5393–5398.
- [56] *Forbes G. B.* Adult lean body mass declines with age: some longitudinal observations // *Metabolism.* — 1970. — V. 19, No. 9. — Pp. 653–663.
- [57] *Franceschi C., Mondello C., Bonafe M., Valensin S., Sansoni P., Sorbi S.* Long telomeres and well preserved proliferative vigor in cells from centenarians: a contribution to longevity? // *Aging.* — 1999. — V. 11, No. 2. — Pp. 69–72.
- [58] *Franceschi C., Monti D., Sansoni P. et al.* The immunology of exceptional individuals: the lesson of centenarians // *Immunol. Today.* — 1995. — V. 16. — Pp. 12–16.
- [59] *Franceschi C., Bonafè M., Valensin S.* Human immunosenescence: the prevailing of innate immunity, the failing of clonotypic

- immunity, and the filling of immunological space // *Vaccine*. — 2000. — V. 18. — Pp. 1717–1720.
- [60] *Franceschi C., Valensin S., Bonafe M., Paolisso G., Yashin A. I., Monti D., De Benedictis G.* The network and remodeling theories of aging: historical background and new perspectives // *Exp. Gerontol.* — 2000. — V. 35, No. 6-7. — Pp. 879–896.
- [61] *Globerson A., Effros R. B.* Aging of lymphocytes and lymphocytes in the aged // *Immunol. Today*. — 2000. — V. 21. — Pp. 515–521.
- [62] *Goronzy J. J., Fullbright J. W., Crowson C. S., Poland G. A., O'Fallon W. M., Weyand C. M.* Value of immunological markers in predicting responsiveness to influenza vaccination in elderly individuals // *J. Virol.* — 2001. — V. 75, No. 24. — Pp. 12182–12187.
- [63] *Gray D.* Immunological memory // *Annu. Rev. Immunol.* — 1993. — V. 11. — Pp. 49–77.
- [64] *Green J. F.* Fundamental cardiovascular and pulmonary physiology. — Philadelphia, 1987.
- [65] *Hakim F. T., Memon S. A., Cepeda R., Jones E. C., Chow C. K., Kasten-Sportes C., Odom J., Vance B. A., Christensen B. L., Mackall C. L., Gress R. E.* Age-dependent incidence, time course, and consequences of thymic renewal in adults // *J. Clin. Invest.* — 2005. — V. 115, No. 4. — Pp. 930–939.
- [66] *Hayward A. R., Lee J., Beverley P. C. L.* Ontogeny of expression of UCHL-1 antigen on TcR-1⁺ (CD4/8) and TcR delta⁺ T-cells // *Eur. J. Immunol.* — 1989. — V. 19. — Pp. 771–773.
- [67] *Hazenbergh M. D., Cohen Stuart J. W. T., Otto S. A., Borleffs J. C. C., Boucher C. A. B., de Boer R. J., Miedema F., Hamann D.* T-cell division in human immunodeficiency virus (HIV)-1 infection is mainly due to immune activation: a longitudinal analysis in patients before and during highly active antiretroviral therapy (HAART) // *Blood*. — 2000. — V. 95, No. 1. — Pp. 249–255.

-
- [68] *Hazenbergh M. D., Otto S. A., van Rossum A. M. C., Schreerpbier H. J., de Groot R., Kuijpers T. W., Lange J. M. A., Hamann D., de Boer R. J., Borghans J. A. M., Miedema F.* Establishment of the CD4+ T-cell pool in healthy children and untreated children infected with HIV-1 // *Blood*. — 2004. — V. 104. — Pp. 3513–3519.
- [69] *Herskind A. M., McGue M., Holm N. V., Sorensen T. I., Harvald B., Vaupel J. W.* The heritability of human longevity: a population-based study of 2872 Danish twin pairs born 1870–1900 // *Hum. Genet.* — 1996. — V. 97, No. 3. — Pp. 319–323.
- [70] *Heymsfield S. B., Lohman T. G., Wang Z., Going S. B. (eds.)* Human body composition (2nd ed.). — Champaign, IL : Human Kinetics, 2005.
- [71] *Hodes R. J.* Telomere length, aging, and somatic cell turnover // *J. Exp. Med.* — 1999. — V. 190. — Pp. 153–156.
- [72] *Hodes R. J., Hathcock K. S., Weng N. P.* Telomeres in T- and B-cells // *Nat. Rev. Immunol.* — 2002. — V. 2, No. 9. — Pp. 699–706.
- [73] *Horiuchi S., Finch C. E., Meslé F., Vallin J.* Differential patterns of age-related mortality increase in middle age and old age // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* — 2003. — V. 58, No. 6. — Pp. B495–B507.
- [74] *Hulstaert F., Hannel I., Munhyeshuli V., Reichert T., De Bruyere M., Strauss K.* Age-related changes in human blood lymphocyte subpopulations. II. Varying kinetics of percentage and absolute count measurements // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1994. — V. 70, No. 2. — Pp. 152–158.
- [75] *Johnson K.E.* Histology and cell biology. — Baltimore : Williams and Wilkins, 1991.
- [76] *Keane R. M., Crawley M. J.* Exotic plant invasions and the enemy release hypothesis // *Trends Ecol. Evol.* — 2002. — V. 17, No. 4. — Pp. 164–170.

-
- [77] *King C. L., Malhotra I., Wamachi A. et al.* Acquired immune responses to *Plasmodium falciparum* merozoite surface protein-1 in the human fetus // *J. Immunol.* — 2002. — V. 168. — Pp. 356–364.
- [78] *Kleiber M.* Body size and metabolism // *Hilgardia.* — 1932. — V. 6. — Pp. 315–353.
- [79] *Koetz K., Bryl E., Spickschen K. et al.* T-cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis // *PNAS.* — 2000. — V. 97. — Pp. 9203–9208.
- [80] *Koo W. W. K., Walters J. C., Hockman E. M.* Body composition in human infants at birth and postnatally // *J. Nutr.* — 2000. — V. 130, No. 9. — Pp. 2188–2194.
- [81] *Kuhnke A., Burmester G.-R., Krauss S., Buttgereit F.* Bioenergetics of immune cells to assess rheumatic disease activity and efficacy of glucocorticoid treatment // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — V. 62, No. 2. — Pp. 133–139.
- [82] *Kuh D., Hardy R., Langenberg C., Richards M., Wadsworth M. E. J.* Mortality in adults aged 26–54 years related to socioeconomic conditions in childhood and adulthood: post war birth cohort study // *BMJ.* — 2002. — V. 325, No. 7372. — Pp. 1076–1080.
- [83] *Lansdorp P. M.* Telomere length and proliferation potential of hematopoietic stem cells // *J. Cell Sci.* — 1995. — V. 108. — Pp. 1–6.
- [84] *Lanzavecchia A., Sallusto F.* Dynamics of T-lymphocyte responses: intermediates, effectors, and memory cells // *Science.* — 2000. — V. 290. — Pp. 92–97.
- [85] *Lee K. A., Klasing K. C.* A role for immunology in invasion biology // *Trends Ecol. Evol.* — 2004. — V. 19, No. 10. — Pp. 523–529.
- [86] *Lehninger A.L.* Bioenergetics: the molecular basis of biological energy transformations. — Palo Alto : W. A. Benjamin, Inc., 1971.

-
- [87] *Leon D. A., Chenet L., Shkolnikov V. M., Zakharov S., Shapiro J., Rakhmanova G., Vassin S., McKee M.* Huge variation in Russian mortality rates 1984–94: artefact, alcohol, or what? // *Lancet*. — 1997. — V. 350, No. 9. — Pp. 383–388.
- [88] *Ljungquist B., Berg S., Lanke J., McClearn G. E., Pedersen N. L.* The effect of genetic factors for longevity: a comparison of identical and fraternal twins in the Swedish Twin Registry // *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* — 1998. — V. 53, No. 6. — Pp. M441–M446.
- [89] *Long C. L., Schaffel N., Geiger J. W., Schiller W. R., Blackmore W. S.* Metabolic response to injury and illness: estimation of energy and protein needs from indirect calorimetry and nitrogen balance // *J. Parenter. Enter. Nutr.* — 1979. — V. 3. — Pp. 452–456.
- [90] *Lord J. M., Butcher S., Killampali V., Lascelles D., Salmon M.* Neutrophil ageing and immunesenescence // *Mechanisms of Ageing and Development*. — 2001. — V. 122. — Pp. 1521–1535.
- [91] *Lucas A., Fewtrell M. S., Cole T. J.* Fetal origins of adult disease — the hypothesis revisited // *BMJ*. — 1999. — V. 319, No. 7204. — Pp. 245–249.
- [92] *Mackall C. L., Fleisher T. A., Brown M. R., Andrich M. P., Chen C. C., Feuerstein I. M., Horowitz M. E., Magrath I. T., Shad A. T., Steinberg S. M., Wexler L. H., Gress R. E.* Age, thymopoiesis, and CD4+ T-lymphocyte regeneration after intensive chemotherapy // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — V. 332, No. 3. — Pp. 143–149.
- [93] *Marchant A., Appay V., van der Sande M. et al.* Mature CD8(+) T-lymphocyte response to viral infection during fetal life // *J. Clin. Invest.* — 2003. — V. 111. — Pp. 1747–1755.
- [94] *MATLAB: The language of technical computing.* — Natick, MA : MathWorks Inc., 1998.
- [95] *McCune J. M., Hanley M. B., Cesar D. et al* Factors influencing T-cell turnover in HIV-1-seropositive patients // *J. Clin. Invest.* — 2000. — V. 105. — Pp. R1–R8.

-
- [96] *McDade T. W.* Life history theory and the immune system: steps toward a human ecological immunology // *Yrbk Phys. Anthropol.* — 2003. — V. 46. — Pp. 100–125.
- [97] *Miller R.* The ageing immune system: primer and prospectus // *Science.* — 1996. — V. 273. — Pp. 70–74.
- [98] *Mishto M., Santoro A., Bellavista E., Bonafe M., Monti D., Franceschi C.* Immunoproteasomes and immunosenescence // *Ageing Research Reviews.* — 2003. — V. 2. — Pp. 419–432.
- [99] *Mondello C., Petropoulou C., Monti D. et al.* Telomere length in fibroblasts and blood cells from healthy centenarians // *Exp. Cell Res.* — 1999. — V. 248. — Pp. 234–242.
- [100] *Panamerican Health Organization.* Acute respiratory infections in the Americas [e-resource] // *Epidemiol. Bull.* — 1995. — V. 16, No. 4. — Available at: http://www.paho.org/English/SHA/epibul_95-98/be954acu.htm.
- [101] *Parijs L., Abbas A. K.* Homeostasis and self-tolerance in the immune system: tuning lymphocytes off // *Science.* — 1998. — V. 280. — Pp. 243–248.
- [102] *Pawelec G., Akbar A., Caruso C., Effros R., Grubeck-Loebenstein B., Wikby A.* Is immunosenescence infection? // *Trends Immunol.* — 2004. — V. 25. — Pp. 406–410.
- [103] *Pawelec G., Wagner W., Adibzadeh M. et al.* T-cell immunosenescence *in vitro* and *in vivo* // *Exp. Gerontol.* — 1999. — V. 34. — Pp. 419–429.
- [104] *Posnett D. N., Sinha B., Kabak S. et al.* Populations of T-cells in normal elderly humans — the T-cell equivalent to benign monoclonal gammopathy // *J. Exp. Med.* — 1994. — V. 179. — Pp. 609–618.
- [105] *Quetelet L. A. J.* Sur l'homme et le développement de ses facultés, ou essai de physique sociale. — Paris : Bachelier, 1835.
- [106] *Reed J. R., Vukmanovic-Stejić M., Fletcher J. M., Soares M. V. D., Cook J. E., Orteu C. H., Jackson S. E.,*

- Birch K. E., Foster G. R., Salmon M., Beverley P. C. L., Rustin M. H. A., Akbar A. N.* Telomere erosion in memory *T*-cells induced by telomerase inhibition at the site of antigenic challenge *in vivo* // *J. Exp. Med.* — 2004. — V. 199, No. 10. — Pp. 1433–1443.
- [107] *Remarque E. J.* Influenza vaccination in elderly people // *Exp. Gerontol.* — 1999. — V. 34. — Pp. 445–452.
- [108] *Rolfe D. F. S., Brown G. C.* Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals // *Physiol. Reviews.* — 1997. — V. 77, No. 3. — Pp. 731–758.
- [109] *Romanyukha A.A., Yashin A.I.* Age related changes in population of peripheral *T*-cells: towards a model of immunosenescence // *Mech. Ageing Dev.* — 2003. — V. 124. — Pp. 433–443.
- [110] *Rufer N., Brümmendorf T. H., Kolvraa S., Bischoff C., Christensen K., Wadsworth L., Schulzer M., Lansdorp P. M.* Telomere fluorescence measurements in granulocytes and *T*-lymphocyte subsets point to a high turnover of hematopoietic stem cells and memory *T*-cells in early childhood // *J. Exp. Med.* — 1999. — V. 190, No. 2. — Pp. 157–167.
- [111] *Sannikova T. E., Rudnev S. G., Romanyukha A. A., Yashin A. I.* Immune system aging may be affected by HIV infection: the mathematical model of immunosenescence // *Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling.* — 2004. — V. 19, No. 4. — Pp. 315–329.
- [112] *Sariban-Sohraby S., Magrath I. T., Balaban R. S.* Comparison of energy metabolism in human normal and neoplastic (Burkitt's lymphoma) lymphoid cells // *Cancer Res.* — 1983. — V. 43, No. 10. — Pp. 4662–4664.
- [113] *Savill J.* Apoptosis in resolution of inflammation // *J. of Leukoc. Biol.* — 1997. — V. 61. — Pp. 375–380.
- [114] *Schmid D., Burmester G.-R., Tripmacher R., Kuhnke A., Buttgereit F.* Bioenergetics of human peripheral blood mononuclear cell metabolism in quiescent, activated, and glucocorticoid-treated states // *Biosci. Rep.* — 2000. — V. 20, No. 4. — Pp. 289–302.

-
- [115] *Segerstrom S. C., Miller G. E.* Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry // *Psychol. Bull.* — 2004. — V. 130, No. 4. — Pp. 601–630.
- [116] *Shkolnikov V., Cornia G. A., Leon D. A., Meslé F.* Causes of the Russian mortality crisis: evidence and interpretations // *World Development.* — 1998. — V. 26, No. 6. — Pp. 1995–2011.
- [117] *Shkolnikov V., McKee M., Leon D. A.* Changes in life expectancy in Russia in the mid-1990s // *Lancet.* — 2001. — V. 357. — Pp. 917–921.
- [118] *Shi E. D., Ljunggren H. G., Sarvetnick N.* Innate immunity and autoimmunity: from self-protection to self-destruction // *Trends in Immunol.* — 2001. — V. 22, No. 2. — Pp. 97–101.
- [119] *Sidorov I. A., Gee D., Dimitrov D. S.* A kinetic model of telomere shortening in infants and adults // *J. Theor. Biol.* — 2004. — V. 226. — Pp. 169–175.
- [120] *Simonsen L.* The global impact of influenza on morbidity and mortality // *Vaccine.* — 1999. — V. 17. — Pp. S3–S10.
- [121] *Slagboom P. E., Droog S., Boomsma D. I.* Genetic determination of telomere size in humans: a twin study of three age groups // *Am. J. Hum. Genet.* — 1994. — V. 55, No. 5. — Pp. 876–882.
- [122] *Snyder W. S., Cook M. J., Nasset E. S. et al.* Report of the Task Group on Reference Man: ICRP-23. — N. Y. : Pergamon Press, 1984.
- [123] *Solana R., Pawelec G.* Molecular and cellular basis of immunosenescence // *Mech. Ageing Dev.* — 1998. — V. 102. — Pp. 115–129.
- [124] *Spector W. S.* Handbook of biological data. — Philadelphia ; London : Saunders, 1956.
- [125] *Steinmann G. G., Klaus B., Müller-Hermelink H. K.* The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study // *Scand. J. Immunol.* — 1985. — V. 22, No. 5. — Pp. 563–575.

- [126] *Storn R., Price K.* Differential evolution — a simple and efficient heuristic for global optimization over continuous spaces // *J. Global Optimization.* — 1997. — V. 11. — Pp. 341–359.
- [127] *Syddall H. E., Sayer A. A., Simmonds S. J., Osmond C., Cox V. Dennison E. M., Barker D. J. P., Cooper C.* Birth weight, infant weight gain, and cause-specific mortality: the Hertfordshire cohort study // *Am. J. Epidemiol.* — 2005. — V. 161, No. 11. — Pp. 1074–1080.
- [128] *Tanchot C., Rosado M. M., Agenes F. et al.* Lymphocyte homeostasis // *Sem. Immunol.* — 1997. — V. 9. — Pp. 331–337.
- [129] *Tough D. F., Sprent J.* Turnover of naive- and memory-phenotype *T*-cells // *J. Exp. Med.* — 1994. — V. 179. — Pp. 1127–1135.
- [130] *Ukraitseva S. V., Yashin A. I.* How individual age-associated changes may influence human morbidity and mortality patterns // *Mech. Ageing Dev.* — 2001. — V. 122, No. 13. — Pp. 1447–1460.
- [131] *Valentin J.* Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: reference values. ICRP Publication 89 // *Annals of the ICRP.* — 2002. — V. 32, No. 3-4. — Pp. 1–277.
- [132] *Vaupel J. W., Baudisch A., Dolling M., Roach D. A., Gampe J.* The case for negative senescence // *Theor. Popul. Biol.* — 2004. — V. 65, No. 4. — Pp. 339–351.
- [133] *Vaupel J. W., Carey J. R., Christensen K., Johnson T. E., Yashin A. I., Holm N. V., Iachine I. A., Kannisto V., Khazaeli A. A., Liedo P., Longo V. D., Zeng Y., Manton K. G., Curtsinger J. W.* Biodemographic trajectories of longevity // *Science.* — 1998. — V. 280. — Pp. 855–860.
- [134] *Vaupel J. W., Wang Z., Andreev K. F., Yashin A. I.* Population data at a glance // *Odense Monographs on Population Aging*, 4. — Odense University Press, 1997.
- [135] *Unutmaz D., Pileri P., Abrignani S.* Antigen-independent activation of naive and memory resting *T*-cells by a cytokine combination // *J. Exp. Med.* — 1994. — V. 180. — Pp. 1159–1164.

-
- [136] *Watanabe N., De Rosa S. C., Cmelak A. et al.* Long-term depletion of naive *T*-cells in patients treated for Hodgkin's disease // *Blood*. — 1997. — V. 90. — Pp. 3662–3672.
- [137] *West J. B., Brown J. H.* The origin of allometric scaling laws in biology from genomes to ecosystems: towards a quantitative unifying theory of biological structure and organization // *J. Exp. Biol.* — 2005. — V. 208. — Pp. 1575–1592.
- [138] *Wick G., Grubeck-Loebenstien B.* The aging immune system: primary and secondary alterations of immune reactivity in the elderly // *Exp. Gerontol.* — 1997. — V. 32. — Pp. 401–413.
- [139] *Wick G., Jansen-Durr P., Berger P. et al.* Diseases of aging // *Vaccine*. — 2000. — V. 18. — Pp. 1567–1583.
- [140] *Willoughby D. A., Moore A. R., Colville-Nash P. R., Gilroy D.* Resolution of inflammation // *Inter. J. of Immunopharm.* — 2000. — V. 22. — Pp. 1131–1135.
- [141] *World Health Organization.* World Health Report, 2004: Changing History. — Geneva : WHO, 2004.
- [142] *Ye P., Kirschner D. E.* Reevaluation of *T*-cell receptor excision circles as a measure of human recent thymic emigrants // *J. Immunol.* — 2002. — V. 169. — Pp. 4968–4979.
- [143] *Zeichner S.L., Palumbo P., Feng Y., Xiao X., Gee D., Sleasman J., Goodenow M., Biggar R., Dimitrov D.* Rapid telomere shortening in children // *Blood*. — 1999. — V. 93, No. 9. — Pp. 2824–2830.
- [144] *Zhang L., Lewin S. R., Markowitz M. et al.* Measuring recent thymic emigrants in blood of normal and HIV-infected individuals before and after effective therapy // *J. Exp. Med.* — 1999. — V. 190. — Pp. 725–732.

6. Математическое моделирование и гомеостатическая функция иммунной системы

Академик Г. И. Марчук, А. А. Романюха

В работе предлагается подход к оценке эффективности системы иммунитета. Сумма затрат энергии на поддержание иммунной системы и на потери организма, вызванные инфекционными болезнями, определяет энергетическую цену иммунной защиты. Предполагается, что состояние иммунной системы, обеспечивающее минимум энергетической цены для данных условий обитания, является нормой, так как увеличивает приспособленность. Адаптация иммунитета к внешним условиям – минимизация энергетической цены. Результатом адаптации иммунной системы может быть поддержание хронических инфекций и формирование иммунодефицитов. Математические модели иммунной системы должны строиться и исследоваться как компоненты модели суперсистемы поддержания гомеостаза.

6.1. Введение

В работах [11, 12, 15] описаны результаты применения математических моделей для анализа клинических и экспериментальных данных о механизмах и различных появлениях иммунной защиты при инфекционных заболеваниях. Эти результаты показывают, что методы математического моделирования являются полезным инструментом, позволяющим сопоставлять и взаимно дополнять данные и знания, полученные как в экспериментах *in vivo* и *in vitro*, так и в результате клинических наблюдений. Переход от детальных, но изолированных и статичных описаний функций и структур клеток, тканей и органов к интегральному представлению динамики адаптационных, защитных и других реакций организма является наиболее актуальной задачей современной системной физиологии и биологии. Поэтому основным содержательным результатом этих работ является формирование (точнее, возможность формирования) целостной картины физиологических и патофизиологических процессов противoinфекционной защиты. Под целостной картиной понимается согласованное описание процессов на разных масштабах (молекулярном, клеточном,

тканевом, организменном, популяционном) и на разных интервалах времени. Возможность количественного описания процессов, определяющих начало, течение и исход инфекции является ценной особенностью методов математического моделирования. Однако для того, чтобы эта возможность была реализована, необходимо выполнение ряда условий и требований к моделям и результатам их исследований. Эти условия и требования обсуждались на многочисленных конференциях и семинарах. Так как в обсуждениях участвовали специалисты из разных областей науки, то вопросы и предложения формулировались в разных терминах, но целью была оценка области и условий применения моделей для решения задач медицины и иммунологии. Эти обсуждения выявили несколько проблем и вопросов, которые имеет смысл рассмотреть подробнее.

Вопросы к структуре моделей¹⁴.

- Очевидно, что любая модель является упрощением действительности, однако неясно, на каком уровне подробности описания следует остановиться при построении уравнений модели. Какие переменные и процессы должна описывать модель, чтобы ее можно было использовать для анализа механизмов инфекционных заболеваний и противоинфекционной защиты [2].
- Уравнения модели описывают иммунный ответ как неограниченную по используемым ресурсам, но ограниченную по скорости реакцию на инфекцию [3]. Что и как на самом деле ограничивает иммунный ответ и противоинфекционную защиту? Когда и в какой форме эти ограничения нужно учитывать?
- В какой мере и при каких условиях модели противоинфекционного иммунного ответа с очень упрощенным описанием органа мишени может рассматриваться как модели инфекционного заболевания? Инфекционное заболевание является реакцией организма, а не иммунной системы, следовательно, динамика заболевания (тяжесть, течение, исход) зависит от всех систем организма, а не только от иммунной системы и органа-мишени.
- В какой мере модели противоинфекционного иммунного ответа могут рассматриваться как модели противоинфекционной защи-

¹⁴Под структурой модели понимаются переменные модели и вид уравнений модели

ты, т. е. можно ли рассматривать иммунную защиту от всех патогенов как сумму защитных компонент специфичных для каждого патогена? Отметим, что в [11] предложена математическая модель взаимодействия двух иммунных ответов, основанная на предположении об ограничении общей мощности процессов пролиферации лимфоцитов. Этот вопрос связан с несколькими содержательными вопросами. Например, можно ли с помощью моделей противoinфекционного иммунного ответа описывать и исследовать иммунодефициты или описать иммуностимуляцию?

Проблемы с интерпретацией решений модели.

- При определенных значениях параметров решения модели характеризуются значениями переменных, соответствующих интенсивному иммунному ответу, достаточно высокой (постоянной или колеблющейся) концентрации патогена и определенному уровню повреждения органа-мишени. Это решение интерпретируется как хроническое течение инфекции. Однако такая интерпретация вызывает вопросы.

Полученное решение высокочувствительно к изменениям параметров иммунного ответа и патогена, хотя и устойчиво к возмущению начальных значений. Известно, что значения параметров иммунного ответа, зависят от многих факторов внутренней среды, многие патогены также способны быстро мутировать и менять свои свойства. Поэтому течение хронических инфекций должно было бы иметь значительную вариабельность. На самом деле течение хронических инфекций, как правило, стабильно, с возможными периодическими обострениями и медленным трендом тяжести. Таким образом, решения модели, интерпретируемые как хронические инфекции, не обладают важным свойством устойчивости к ограниченным вариациям параметров иммунитета и патогена. Как нужно модифицировать модель, чтобы снять эту проблему?

- Клиническая практика показывает, что специальная терапия, основанная на комбинации противовирусных и микробных препаратов способна привести к длительной ремиссии и практическиму избавлению от хронической инфекции [10]. Модели противoinфекционного иммунного ответа не позволяют воспроизвести

этот феномен, так как имеющиеся данные не дают оснований предполагать прямое действие данной терапии на параметры иммунного ответа. Как нужно модифицировать модели, чтобы описать этот важный феномен?

- В клинической практике используется ряд эмпирических критериев качества иммунной системы и иммунной защиты. В какой мере эти критерии могут быть использованы при интерпретации решений моделей противoinфекционного иммунного ответа? Можно ли использовать модель для исследования обоснованности этих критериев?

Проблемы с параметрами модели.

- Можно ли (и при каких условиях) независимо варьировать величины параметров моделей иммунного ответа? Например, из опытов *in vitro* известны допустимые пределы вариации параметра α — константы скорости стимуляции иммунного ответа. Можно ли использовать любые допустимые значения α , не меняя значений (или границ допустимых значений) других параметров модели?
- Можно ли (и при каких условиях) считать величины параметров (и границы допустимых значений) константами? Частично этот вопрос рассмотрен при моделировании возрастных изменений иммунной системы [17]. Однако клинические данные показывают возможность изменений параметров иммунной защиты помимо старения. Каков механизм этих изменений и как описать эти изменения в моделях?

Эти и другие вопросы стимулировали исследования, результаты которых будут рассмотрены далее, однако на наш взгляд наиболее продуктивный вопрос возник при анализе результатов моделирования бактериальной пневмонии [16]. Анализ чувствительности решений модели к вариации параметров показал сильную зависимость частоты и тяжести болезни от параметров системы неспецифической защиты. В частности, небольшое увеличение концентрации альвеолярных макрофагов существенно снижало частоту и тяжесть пневмонии. Это

увеличение находилось в пределах физиологических концентраций и было бы необременительным для организма. Что ограничивает рост концентрации альвеолярных макрофагов? Этот вопрос можно сформулировать в более общей форме: что ограничивает мощность иммунной защиты так, что допускается определенный уровень заболеваемости? Что определяет этот наблюдаемый уровень заболеваемости?

Для ответа на эти вопросы рассмотрим понятия цены и эффективности иммунной защиты и свяжем их с фундаментальным биологическим понятием «приспособленность». Идея состоит в предложении сменить точку зрения на функцию иммунной системы. Вместо того чтобы анализировать механизмы иммунитета с точки зрения защиты от разнообразных микроорганизмов предлагается проанализировать, что защищает иммунная система. Предположим, что функцией иммунной системы является защита гомеостаза — защита внутренней среды, постоянства её характеристик от воздействий внешней среды, в данном случае от микроорганизмов. Эта защита требует определенных затрат ресурсов, наиболее универсальным из которых является энергия. Неполная защита также сопровождается дополнительным расходом энергии на поддержание гомеостаза. Тогда величина суммарных расходов энергии на иммунную защиту и на потери от действия микроорганизмов является характеристикой эффективности иммунной системы. Предположение о гомеостатической функции иммунной системы и энергетическом критерии эффективности позволяет предложить биологически мотивированные ответы на многие из поставленных вопросов. Рассмотрим этот подход подробнее.

6.2. Цена иммунной защиты

Основной функцией иммунной системы является защита от инфекций, поэтому работу этой системы естественно оценивать по тому, как выполняется ее функция — чем реже инфекционные заболевания, чем меньше их тяжесть, тем лучше работает иммунная система. Инфекционные заболевания переносят практически все индивиды. Эти болезни ослабляют организм, ускоряют старение и могут привести к гибели, то есть существенно влияют на приспособленность.

Важные для приспособленности признаки находятся под давлением естественного отбора, который способствует накоплению изменений, повышающих приспособленность. Следовательно, естественный отбор должен привести к усилению и совершенствованию иммунной защи-

ты и исчезновению инфекционных болезней. Однако инфекции остаются и снижают продолжительность жизни и репродукцию людей и животных. Высокая скорость размножения и изменчивость микроорганизмов и, следовательно, более высокая скорость их эволюции не объясняют, почему не увеличивается количество лимфоцитов, концентрация антител. Это снизило бы частоту инфекционных заболеваний и их тяжесть. Что ограничивает мощность иммунной системы? Оценка качества работы иммунитета только по частоте и тяжести заболеваний сомнительна, так как не учитываются затраты. Но как измерить затраты на иммунную защиту?

Механизмы, влияющие на выраженность различных адаптационных систем и характеристик, являются предметом теории эволюции и эволюционной физиологии [22, 26]. Для описания эффектов, связанных с защитными реакциями на вредные факторы внешней среды, вводится понятие «цена резистентности». Эта цена измеряется в абстрактной шкале приспособленности. Упрощенно имеется в виду следующее: например, в результате эволюции часть особей приобрела способность вырабатывать вещество, защищающее их от определенных микробов. Поместим в среду, где этих микробов нет, как особей, способных защититься, так и лишенных этой способности. Утверждается, что резистентные особи демонстрируют меньшую приспособленность, чем «дикий» тип. Разница приспособленности называется ценой резистентности. В качестве одного из механизмов снижения приспособленности предлагается гипотеза распределения ограниченного количества ресурса между различными системами и процессами в организме [26]. Тогда появление или усиление какой-то из характеристик организма возможно только за счет других характеристик и функций организма. В англоязычной литературе это явление имеет название *trade-off* (трейд-офф), которое можно перевести как компромиссный выбор при противоположных интересах. Дальнейшие исследования показали, что трейд-офф может наблюдаться не только в ходе эволюционного процесса, но и в течение жизни особи. В зависимости от условий среды особь может инвестировать больше ресурсов в процессы поддержания и регенерации, что увеличивает продолжительность жизни, или в процессы размножения [13], в иммунную защиту [9, 26]. Явление трейд-оффа представляет большой интерес с точки зрения моделирования физиологических процессов, так как может интерпретироваться как закон сохранения. Важно правильно выбрать масштаб времени, на котором срабатывают адаптационные

процессы, и учесть все вовлеченные процессы.

Идея ограниченного ресурса может быть использована для ответа на вопрос, как измерить затраты на иммунную защиту. Затраты можно измерять количеством лимитирующего ресурса, используемого иммунной системой. Вопрос о физической природе такого ресурса рассматривался во многих работах, и не имеет окончательного ответа. В зависимости от условий эксперимента его роль выполняют запасы жира, углеводов, белка, минеральные вещества, биологически активные вещества [23]. Наиболее часто в качестве лимитирующего ресурса упоминаются энергия и богатые энергией субстраты. Результаты экспериментов на животных показывают, что даже при свободном доступе к пище особи не могут одновременно поддерживать на высоком уровне и процессы размножения, и процессы регенерации и защиты [4, 19]. Это связано с ограниченной мощностью систем энергетического обеспечения и поддержания гомеостаза. Анализ физиологических механизмов показывает, что наиболее вероятным механизмом трейд-оффа является конкуренция за энергетические субстраты во внутренней среде и доступность АТФ. На основании этих данных предположим, что ресурсом, определяющим мощность иммунной защиты, является скорость производства АТФ, которая может быть использована на эти цели. Соответственно, количество АТФ, использованное на создание и поддержание клеток и других компонент иммунной системы, может быть использовано в качестве характеристики цены иммунной защиты.

6.2.1. Критерий эффективности иммунной защиты

Проведенный анализ показывает, что эффективный режим работы иммунной системы, скорее всего, должен быть компромиссным, допускающим определенный уровень заболеваемости. Остается вопрос о том, какой уровень заболеваемости является допустимым. Ответ осложняется тем, что условия жизни могут сильно различаться. При высокой частоте инфицирования, например в большом городе, гораздо труднее обеспечить низкий уровень заболеваемости, чем при низкой частоте инфицирования.

Чтобы ответить на этот вопрос, рассмотрим иммунную защиту как динамический процесс, включающий две фазы: состояние здоровья и состояние болезни. В состоянии здоровья иммунная система успешно уничтожает проникающие в организм микробы и вирусы до того, как

они достигают значимых концентраций, и мощность, расходуемая на поддержание иммунной системы, является единственной статьёй расхода организма на защиту [20].

При определенных условиях (например, при низком уровне антител) иммунная система неспособна быстро уничтожить микроорганизмы. В результате развивается болезнь, включающая повреждение тканей, иммунный ответ, элиминацию микробов и регенерацию поврежденных тканей. Таким образом, в ходе болезни появляются дополнительные расходы на лихорадку, иммунный ответ и регенерацию повреждений. Эти расходы также можно оценить в единицах энергии, использованной в соответствующих биохимических процессах. Очевидно, что уровень расходов в периоды здоровья влияет на уровень расходов в периоды болезни. Увеличение расходов на защиту в период здоровья должно снижать расходы на болезни, и наоборот, снижение расходов на защиту увеличивает затраты на болезни.

Сопоставление цены поддержания здоровья и цены болезней позволяет оценить эффективность иммунной защиты как по соотношению цена – результат, так и по суммарным затратам. Пусть энергетические расходы на поддержания здоровья равны E_1 , а энергетическая цена болезней равна E_2 . Естественно предположить, что организм, минимизирующий сумму расходов $E_0 = E_1 + E_2$, получает преимущество, так как может использовать дополнительную энергию для других функций.

Исследуем связь между величинами E_1 и E_2 при помощи математической модели, построенной на основе базовой модели инфекционного заболевания [12], описывающую динамику четырех переменных:

$V(t)$ — концентрации патогена;

$C(t)$ — концентрации антигенспецифических лимфоцитов в лимфатической ткани, дренирующей орган-мишень;

$F(t)$ — концентрации антител в организме;

$m(t)$ — доли разрушенных патогеном клеток в пораженной части органа-мишени.

Модель предназначена для описания процессов противоинфекционной защиты на длительных по сравнению с продолжительностью острой инфекционной болезни интервалах времени. Поэтому по сравнению с исходной моделью [12] исключено явное описание запаздывания при моделировании размножения лимфоцитов.

Таким образом, состояние иммунной защиты и повреждение организма в период инфекции описываются системой из четырех обычно-

венных дифференциальных уравнений:

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

$$\frac{dC}{dt} = \alpha \xi(m) FV - \mu_C(C - C^*); \quad (2)$$

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

$$\frac{dm}{dt} = \sigma V - \mu_m m, \quad (4)$$

где $\xi(m) = 1 - m$ с начальными условиями в момент времени t_{0j}

$$V(t_{0j}) = V_0; \quad C(t_{0j}) = C^*; \quad F(t_{0j}) = \frac{\rho C^*}{\mu_f}; \quad m(t_{0j}) = 0.$$

В период здоровья патоген и поражение органа-мишени отсутствуют ($V = 0, m = 0$), а иммунная защита находится в стационарном состоянии, которое поддерживается за счет обновления клеток и синтеза антител:

$$\frac{dC}{dt} = -\mu_C(C - C^*); \quad (5)$$

$$\frac{dF}{dt} = \rho C - \mu_f F. \quad (6)$$

Рассмотрим, как в рамках предложенной модели можно оценить величины E_1 и E_2 . Очевидно, что цена здоровья E_1 определяется расходами на поддержание стационарного состояния. Можно показать, что энергетическая цена поддержания лимфоцитов C существенно выше цены синтеза антител F . Поэтому цену поддержания иммунитета в состоянии здоровья на интервале времени T_H можно оценить следующим выражением:

$$E_1 = N(k_1 \mu_C + k_2) C^* T_H, \quad (7)$$

где k_1 — параметр, характеризующий энергетическую цену создания лимфоцита (синтеза его компонент); k_2 — параметр, характеризующий энергетическую цену поддержания лимфоцита (функционирования и обновление компонент); параметр N равен количеству различных патогенных микробов, которые в принципе могут инфицировать хозяина. Величина N достаточно велика и составляет примерно $10^6 - 10^7$. Дело в том, что в состоянии здоровья иммунная система должна

защищать от всех возможных патогенов, а в состоянии болезни к этой защите добавляется иммунный ответ против проникшего патогена.

Цена болезни складывается из расходов на образование новых частиц патогена (член βV первого уравнения), образование дополнительных лимфоцитов в ходе иммунного ответа (член $\alpha \xi(m) FV$ второго уравнения), поддержание образовавшихся лимфоцитов и расходов на регенерацию поврежденного органа-мишени (член $\mu_m m$ четвертого уравнения). Анализ экспериментальных данных показал, что расходами на образование новых частиц патогена можно пренебречь и цена болезни определяется

$$E_2 = (k_1 \int_{t_i}^{t_f} \alpha \xi(m) FV dt + k_2 \int_{t_i}^{t_f} C dt + k_3 \int_{t_i}^{t_f} \mu_m m dt), \quad (8)$$

где k_3 — параметр, характеризующий энергетическую цену процессов регенерации повреждений органа-мишени (синтеза его компонент); параметры k_1 и k_2 — те же, что и в предыдущем выражении. Пределы интегрирования t_i и t_f соответствуют времени начала и конца болезни. Для того чтобы исследовать зависимость между ценой поддержания здоровья E_1 и ценой болезней E_2 рассчитаем величины E_1 и E_2 при разных значениях C^* и разной частоте инфицирования. Изменение величины параметра C^* является удобным и естественным способом моделировать уровни инвестиций организма в поддержание здоровья (см. выражение (7)). Результаты расчетов приведены на рисунке 1. Аналогичные расчеты приведены при разных уровнях патогенности (способности повреждать орган-мишень) возбудителя и разных скоростях размножения возбудителя. Результаты приведены на рисунке 2 и рисунке 3, соответственно.

Результаты расчетов, приведенные на рисунках 1–3 показывают, что при различных значениях параметров инфекции зависимость между величинами E_1 и E_2 имеет характерный вид с единственной точкой минимума суммарных расходов на защиту и болезни E_0 . Следовательно, величина E_0 может быть использована как характеристика эффективности работы иммунной системы: чем меньше величина E_0 при прочих равных условиях, тем эффективнее работает иммунная система. Существование наборов величин параметров иммунной защиты, обеспечивающих минимальный расход энергии для патогенов с разными характеристиками, является очень полезным свойством рассматриваемой характеристики эффективности работы иммунной системы. На основании этого свойства энергетического критерия эффек-

тивности иммунной защиты можно предложить интерпретацию ряду явлений.

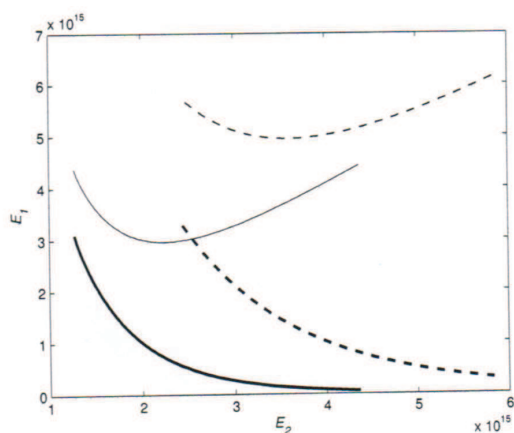


Рис. 1. Соотношение между величинами E_1 и E_2 при различных значениях C^* при низкой (сплошная линия) и высокой (пунктирная линия) частоте инфицирования. Тонкими линиями показаны изменения величины $E_0 = E_1 + E_2$ при разных частотах инфицирования

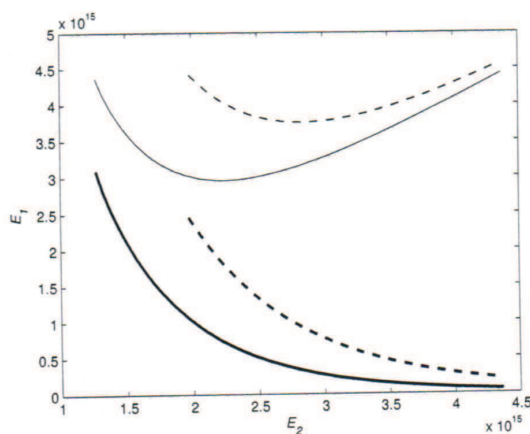


Рис. 2. Соотношение между величинами E_1 и E_2 при различных значениях C^* при низкой σ_1 (сплошная линия) и высокой σ_2 (пунктирная линия) патогенности возбудителя. Тонкими линиями показаны изменения величины $E_0 = E_1 + E_2$ при разных значениях патогенности

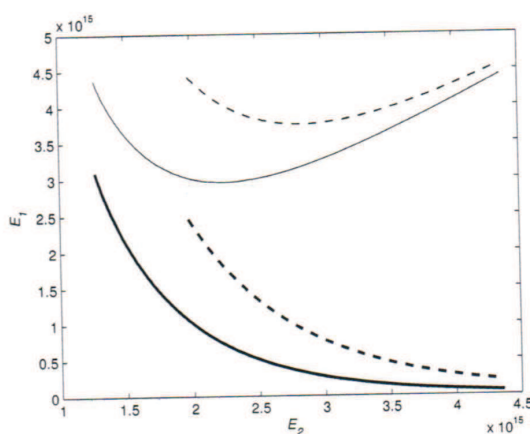


Рис. 3. Соотношение между величинами E_1 и E_2 при различных значениях C^* при низкой β_1 (сплошная линия) и высокой β_2 (пунктирная линия) скорости размножения патогена. Тонкими линиями показаны изменения величины $E_0 = E_1 + E_2$ при разных скоростях размножения патогена

6.2.2. Адаптация иммунной системы

Изменения среды например, увеличение концентрации инфекционных микроорганизмов и частоты заболеваний, приводят к изменению активности иммунной системы. Изменение активности физиологических систем в ответ на изменение внешних условий называется адаптацией. Традиционно считается, что результатом адаптации является улучшение качества работы систем.

В случае иммунной защиты с адаптацией возникают проблемы: жизнь или переезд в местность с более тяжелыми, с инфекционной точки зрения, условиями неизбежно сопровождается ростом заболеваемости. В результате делается вывод, что иммунная система «не справляется» и её нужно стимулировать. Посмотрим на это явление с точки зрения энергетического критерия эффективности иммунной защиты.

На рисунке 4 представлена схема процесса адаптации иммунной системы в координатах энергетической цены. Увеличение частоты заболеваний приводит к значительному росту расходов на болезни и некоторому приросту затрат на поддержание состояния здоровья. На рисунке эта первая фаза представлена переходом из точки M_1 в точку A . Последующее увеличение мощности иммунной защиты снижает

суммарные расходы организма, что соответствует фазе адаптации к новым условиям. Фаза адаптации представлена переходом из точки A в точку M_2 , которая представляет состояние оптимальной защиты, соответствующее новым условиям среды. Сравним состояния M_1 и M_2 . Увеличение инфекционной нагрузки приводит к росту как энергетической цены поддержания здоровья (E_1), так и цены болезней (E_2). Этот рисунок иллюстрирует мысль о том, что оптимальный (и в этом смысле нормальный) режим защиты зависит от условий жизни. Далее будет показано, что оптимальный режим защиты зависит также от возраста и от ожидаемой продолжительности жизни. Зависимость уровня иммунной защиты от среды обитания приводит еще к одному следствию. Предположим, что энергетическая цена острого инфекционного заболевания равна E_D^A . Сравним величину E_D^A с ценой хронической инфекции в течение года E_D^C . Оценки показывают, что в случае вирусно-бактериальных инфекций дыхательных путей $RE_D^A > E_D^C$ при R -числе острых инфекций в год больше 8–10 для организма становится выгоднее поддерживать хроническую инфекцию. Таким образом, по крайней мере часть хронических инфекций и связанных с ними вторичных иммунодефицитов может являться результатом нормальной адаптационной реакцией, оптимизирующей расходы энергии.

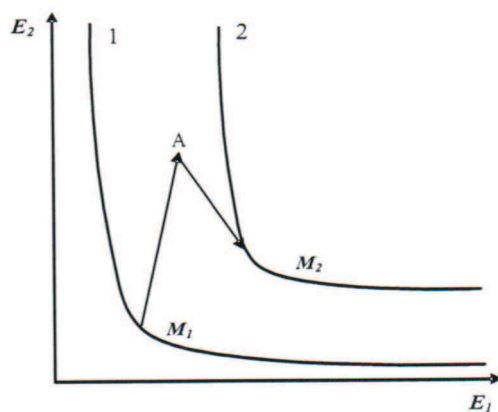


Рис. 4. Зависимость уровня потерь организма из-за инфекционных болезней от уровня затрат на иммунную защиту:

E_1 — затраты энергии на иммунную защиту в периоды здоровья;
 E_2 — затраты энергии в периоды болезни; E_1^* , E_1^{**} — оптимальный уровень затрат энергии на иммунную защиту в периоды здоровья;
 E_2^* , E_2^{**} — оптимальный уровень затрат энергии в периоды болезни

Кривые 1 и 2 описывают соотношение между минимальным уровнем затрат на иммунную защиту в периоды здоровья и соответствующим уровнем затрат энергии в периоды болезни.

Такой механизм формирования хронического течения инфекционных заболеваний объясняет устойчивость хронических инфекций к лечению. Как правило, в результате терапии наступает временное улучшение, а затем хроническое заболевание продолжается [12]. Причиной неудачи является то, что хроническая инфекция является не просто состоянием динамического равновесия между реакциями иммунитета и размножающимся патогеном, а это состояние соответствует минимуму затрат энергии, и регуляторные механизмы поддерживают это состояние. Поэтому для успеха лечения необходимо существенно, и на продолжительный период, снизить расходы E_2 . Тогда регуляторные системы организма переведут состояние иммунитета из состояния M_2 в состояние M_1 [10].

Эти рассуждения основываются на предположении, что в организме есть механизм оценки роли физиологических систем и процессов в энергетическом балансе, механизм, который также обеспечивает выбор оптимального режима функционирования, при котором минимизируются расходы на иммунную защиту. Известно, что за поддержание баланса между расходом и поступлением энергии в организм отвечает эндокринная система [8]. Иммунная система включает примерно 10^{12} клеток, лимфоцитов и макрофагов, перемещающихся между 800 лимфатическими узлами [5]. Регулятором энергетического метаболизма в такой распределенной структуре выступает эндокринная система. В частности, гормон лептин, продукция которого зависит от уровня жировых запасов, оказывает прямое влияние на состояние иммунной системы [6]. На энергетический метаболизм и на функцию иммунной системы влияют половые гормоны и гормоны стресса — глюкокортикоиды [25]. Но каким образом эндокринная система определяет то, как нужно менять состояние иммунной системы, чтобы оптимизировать её работу?

Опубликованные результаты экспериментальных исследований не содержат прямых указаний на механизм поиска оптимального режима работы иммунитета. Поэтому используем аналогию с вычислительными алгоритмами. Один из эффективных методов поиска экстремумов функции многих переменных основывается на использовании численных оценок градиентов. Для этого оценивается скорость изменения целевой функции при последовательном возмущении по всем пере-

менным. Если в качестве целевой функции взять уровень энергетических резервов, а в качестве возмущений по переменным периодические изменения уровней гормонов и скоростей, регулируемых ими процессов, так называемые биологические ритмы, то организм получает принципиальную возможность эффективно отслеживать экстремумы целевой функции. Алгоритм поиска может быть реализован как сеть взаимных влияний уровней гормонов и связанных с ними веществ [18].

6.2.3. Зависимость параметров иммунной системы

Среди вопросов, регулярно возникавших при обсуждении моделей инфекционных заболеваний, был вопрос о возможной зависимости величин параметров модели. Рассмотрим этот вопрос на примере параметров α и C^* уравнения (2) модели. Величина C^* с величиной N — количеством возможных видов патогенных микробов, инфицирующих организм, определяют цену поддержания здоровья E_1 (см. выражение (7)). Величина параметра α — константы скорости распознавания патогена в свою очередь зависит от величины N . Эта зависимость определяется тем, что величина α зависит от точности распознавания патогена. Чем точнее лимфоцит распознает патоген, тем быстрее развивается реакция. Но более точное распознавание одного патогена приводит к тому, что данный лимфоцит перестает реагировать на схожие патогены, которые могли распознаваться менее специфичным лимфоцитом. В результате, чтобы обеспечить защиту, необходимо увеличить число распознаваемых патогенов — величину N и, следовательно, цену поддержания здоровья E_1 . Если рассматривается задача оптимального выбора величины α без увеличения энергетической цены, то увеличение параметра α должно компенсироваться уменьшением величины C^* . Точный вид зависимости $N = f_{i=1..N}(\alpha_i)$ еще предстоит исследовать.

Величина параметра γ — константы скорости связывания антител и патогена (уравнения (1) и (3)) связана с параметрами N и C^* аналогичным образом.

6.3. Энергетическая цена иммунной защиты

Оценим расход энергии иммунной системой. Иммунная система взрослого человека представляет собой совокупность клеток

нескольких типов, распределенных по организму. Доминируют два вида клеток: лимфоциты и макрофаги — на эти клетки приходится более 97% общего потребления энергии. Лимфоциты делятся более чем на 50 субпопуляций, различающихся по своим функциям, но близких по расходу энергии, поэтому их можно рассматривать как одну популяцию. Под воздействием антигена лимфоциты могут активироваться, расход энергии при этом увеличивается в 2–3 раза, однако в каждый момент времени доля активированных клеток не превышает 2–4% [5]. Следовательно, расход энергии на поддержание состояния здоровья определяется затратами на дыхание (метаболизм) и обновление популяций неактивированных лимфоцитов и макрофагов. Интенсивность метаболизма в лимфоцитах и макрофагах известны, имеются оценки среднего времени жизни этих клеток, их количества и массы. Это позволяет оценить мощность иммунной системы в состоянии здоровья как 2–3 ватта [20].

Оценку энергетической цены болезни сделаем на примере острой респираторной инфекции средней тяжести — наиболее частого и характерного инфекционного заболевания современного человека. Процессы, протекающие в ходе инфекционных заболеваний, хорошо изучены, и на основе опубликованных данных можно показать, что энергетическая цена такой инфекции составляет 10^6 джоулей [20]. Эта цена включает расходы на следующие процессы:

- продукция лимфоцитов в ходе иммунного ответа (4%);
- регенерация тканей легких, поврежденных в ходе заболевания (0,4%);
- лихорадка, подъем температуры (95%);
- размножение патогенных микроорганизмов (10–4%).

В скобках представлена доля энергетической цены, связанная с данным процессом. Подробно получение оценок энергетической цены патологических процессов описано в работе [20]. Эти оценки получены на основании данных, приведенных в [12]. При всей приближенности этих оценок обращают на себя внимание следующие особенности структуры цены болезни:

- на специфическую защиту, то есть продукцию лимфоцитов, расходуется на четыре порядка больше энергии, чем удается использовать патогену на его размножение;
- на специфическую защитную реакцию расходуется на два порядка меньше энергии, чем на подъем температуры,

— т. е. процессы защиты потребляют на шесть порядков больше энергии, чем используется собственно патогеном.

Особенностью соревнования между патогенами и иммунным ответом является значительное преимущество микроорганизмов в скорости размножения. Бактерии делятся через 20–60 минут, вирусы имеют еще более высокую скорость размножения, а интервал между делениями лимфоцитов составляет 6–8 часов. Для того чтобы задержать быстрое размножение микроорганизмов до завершения иммунного ответа, организм использует набор быстро активируемых, неспецифических механизмов. Результат совместного действия этих механизмов называется воспалением. Энергетическая цена большинства этих реакций невелика и в сумме не превышает 1–2% от цены болезни, их интенсивность ограничивается за счет трейд-оффа по другим лимитирующим ресурсам, например регенеративному потенциалу тканей. Исключением является подъем температуры тела, на который расходуется основное количество энергии при острой инфекции. В чем смысл температурной реакции?

Ответ может быть связан со следующими данными. При повышении температуры ускоряются все биохимические процессы, что приводит к увеличению скорости размножения лимфоцитов, бактерий и вирусов. Но копирование ДНК, процессы синтеза белка у вирусов и бактерий реализованы менее надежно, чем у многоклеточных. Поэтому у микроорганизмов, в отличие от макроорганизмов, повышение температуры приводит к резкому росту количества ошибок при синтезе ДНК, РНК и белков. В результате при повышении температуры выше определенного порога α продолжает расти, а β начинает падать. Следовательно, лихорадка является одной из защитных реакций, обеспечивающих нейтрализацию высокой скорости размножения патогенов.

6.3.1. Энергетическая цена иммунной защиты и возраст

При обсуждении метода оценки эффективности иммунной защиты неявно предполагалось, что средняя заболеваемость является постоянной величиной. На самом деле частота инфекционных заболеваний меняется на протяжении жизни индивида. Можно выделить три периода с существенно отличающейся заболеваемостью:

- от момента прекращения грудного вскармливания до начала полового созревания;
- от начала полового созревания до начала старения (примерно 45–55 лет);
- от начала старения до глубокой старости.

С момента рождения защита младенца обеспечивается антителами, которые он получает с материнским молоком. Заболеваемость в этот период достаточно низкая. После прекращения грудного вскармливания частота инфекционных заболеваний резко увеличивается до 6–10 и более инфекций в год. С увеличением возраста заболеваемость снижается и к подростковому возрасту достигает уровня одной инфекции в 1–2 года. Период полового созревания и репродуктивный период также характеризуются поддержанием низкой частоты инфекционных заболеваний. После 50 лет начинается рост частоты и тяжести инфекционных заболеваний.

Эта динамика заболеваемости связана с процессами обучения и старения иммунной системы. В течение первых 10–12 лет жизни происходит обучение иммунной системы. Исходно клетки иммунной системы ребенка представлены так называемыми наивными лимфоцитами, которые способны распознать и элиминировать большое количество разных антигенов. Так как один лимфоцит может распознать только один антиген, а общее количество клеток иммунной системы ограничено, то в раннем возрасте на каждый антиген приходится относительно небольшое количество клеток. Из-за этого на иммунный ответ требуется много времени, что приводит к увеличению тяжести и продолжительности болезни. В ходе иммунного ответа количество лимфоцитов, распознающих данный антиген, увеличивается в 10^4 – 10^5 раз. После выздоровления около 99% образовавшихся лимфоцитов гибнет, а оставшиеся превращаются в клетки памяти. В итоге количество клеток, реагирующих на данный антиген, увеличивается примерно на два порядка. Поэтому при повторных инфекциях иммунный ответ требует меньше времени, и патоген не успевает размножиться и причинить вред. Таким образом, в течение первых лет жизни накапливаются клетки памяти против микроорганизмов, характерных для среды обитания индивида. Как результат, резко снижаются и заболеваемость, и связанные с болезнями расходы энергии.

Повышение эффективности иммунной защиты при помощи клеток памяти, как и любой адаптивный механизм, имеет цену. Рассмотрим компоненты этой цены.

Прежде всего, она включает цену инфекционных болезней, в ходе которых накоплены клетки памяти. Эту компоненту можно оценить в единицах энергии. Информация об антигенной структуре среды отображена в распределении частот клеток памяти, поэтому это распределение нужно сохранять как можно дольше. Объем иммунной системы ограничен, следовательно, для увеличения времени жизни клеток памяти необходимо уменьшить или прекратить приток лимфоцитов, специфичных к другим патогенам. Для этого в тимусе резко снижается продукция наивных лимфоцитов с широким репертуаром антигенных специфичностей.

В результате у новорожденных клетки памяти составляют примерно 5–10% от всех лимфоцитов, к 18–20 годам примерно 50%, а к 70–80 годам — в среднем 75–80% от всех лимфоцитов [7]. Однако, сохраняя клетки памяти, организм теряет способность защищаться от новых инфекций, прежде всего вирусных, распознать которые могут только наивные лимфоциты. Этой особенностью возрастной динамики иммунной системы объясняется тяжелое течение гриппа у пожилых людей. К тому же клетки памяти с течением времени теряют способность делиться и участвовать в иммунном ответе. Это связано с сокращением длины теломер, концевых участков хромосом, необходимых для копирования ДНК. Таким образом, вторым компонентом цены иммунной памяти является снижение эффективности иммунной защиты в старшем возрасте. Биологический смысл этого обмена защиты в будущем на защиту сейчас очевиден, так как надежная иммунная защита в репродуктивный период более важна для приспособленности, чем в старшем возрасте. Из этого следует достаточно неожиданный вывод о том, что поддержание иммунной памяти и эффективной защиты в среднем возрасте сокращает продолжительность жизни.

Для того чтобы обеспечить иммунную защиту в старших возрастах, необходимо поддерживать интенсивный приток наивных *T*-лимфоцитов в среднем возрасте. Вычислительные эксперименты с моделью старения иммунной системы [20] показали, что усиление притока наивных лимфоцитов в этом возрасте вызывает сокращение времени жизни клеток памяти. Это приводит к снижению уровня иммунной защиты от часто встречающихся патогенов, что обуславливает увеличение частоты инфекционных заболеваний. Если вернуться к рисунку 4, то различия между режимами иммунной защиты, представленными точками M_1 и M_2 , могут быть связаны не только с

разной инфекционной нагрузкой, но и с разной ожидаемой продолжительностью жизни.

Увеличение расхода энергии на продукцию наивных клеток и на инфекционные болезни в среднем возрасте приводит к перераспределению ресурса с других процессов и, в частности, снижению расходов на репродукцию, а следовательно, и к снижению рождаемости. Этот физиологический трейд-офф, скорее всего, участвует в известном демографическом феномене — отрицательной корреляции между продолжительностью жизни и рождаемостью [4].

Существование в популяции индивидов, «настроенных» на разные режимы иммунной защиты, подтверждается данными по количеству активной паренхимы в тимусе [21]. Из этих данных следует, что с увеличением возраста среднее по выборке количество паренхимы быстро убывает, а коэффициент вариации растет от примерно 50% в 20–25 лет до 200% в 70–80 лет. Эти результаты можно интерпретировать так, что в популяции имеются индивиды с медленно стареющими тимусом и иммунной системой и доля таких индивидов растет с увеличением возраста.

Таким образом, даже при одинаковых внешних условиях могут реализоваться стратегии иммунной защиты с различным уровнем энергетических затрат. И нельзя сказать, что стратегия M_1 более эффективна, чем стратегия M_2 , так как эти две стратегии ориентированы на разное будущее. Вероятно, при рассмотрении различных индивидуальных стратегий иммунной защиты имеет смысл говорить о распределении стратегий и его соответствии распределению условий среды. Например, можно рассчитать сумму эффективностей данной стратегии при различных внешних условиях, умноженных на вероятность данных условий среды. Вычисление такой взвешенной эффективности для представительного набора режимов иммунной защиты может быть полезным методом оценки состояния здоровья популяции, ее соответствия условиям жизни. Преимуществом оценки энергетических расходов на иммунную защиту является универсальность такого способа измерения нагрузки организма, что позволяет связать эпидемиологические и демографические процессы.

6.4. Иммунная защита и гомеостаз

Наиболее характерной чертой иммунной системы является способность к распознаванию чужеродных макромолекул, синтезируемых

микроорганизмами. Под этим понимается способность лимфоцитов продуцировать макромолекулы (антитела и клеточные рецепторы), которые прочно связываются с молекулами (антигенами) микроорганизмов. В результате связывания клеточных рецепторов с антигенами запускается процесс иммунного ответа, который включает размножение и дифференцировку лимфоцитов, продукцию антител и удаление микроорганизмов, проникших во внутреннюю среду организма. Такая реакция соответствует тому, что основной функцией иммунной системы является защита от паразитических микроорганизмов. Дальнейшие исследования иммунитета выявили подробности этой базовой схемы. Было установлено, что иммунный ответ развивается не только против молекул патогенных микробов и вирусов, но и против измененных молекул на собственных клетках, то есть существует противоопухолевый иммунитет. Рассмотрим противоопухолевый иммунитет с точки зрения оценки эффективности. Что значит более эффективно защищать от живых тел и веществ, несущих на себе признаки генетически чужеродной информации? Данные показывают, что иммунная система реагирует на любой чужеродный антиген только начиная с некоторой концентрации антигена. Например, иммунный ответ на антигены вируса гепатита *B* начинается при концентрации вируса на несколько порядков выше той, при которой кровь больного становится инфекционной для другого человека при использовании загрязненного шприца [11]. Сходным образом иммунная система реагирует и на другие патогены. В качестве объяснения говорится о необходимости достаточно сильной стимуляции лимфоцитов [5], но не обсуждается, что определяет эту область чувствительности.

Рассмотрим этот вопрос с точки зрения расхода энергии. Пусть иммунная система состоит из клеток, которые распознают разные антигены. Уровень чувствительности лимфоцита к антигену увеличивается с ростом константы скорости реакции связывания антигена — параметра α в уравнении (2). Как отмечалось, увеличение чувствительности предполагает увеличение N [1]. Если общее число клеток неизменно, то увеличение N приводит к уменьшению C^* — начального количества клеток одной специфичности. Уменьшение C^* приводит к увеличению числа делений лимфоцитов в ходе иммунного ответа и, следовательно, к увеличению тяжести болезни. Таким образом, увеличение чувствительности к «чужеродному» приводит к тому, что иммунная система раньше реагирует на появление антигена, но увеличивается время, необходимое для иммунного ответа. В результате

первой тенденции тяжесть болезни и её энергетическая цена снижаются, в результате второй — увеличиваются. Можно предположить, что наблюдаемая величина N соответствует минимуму расхода энергии на противоинфекционную защиту, а «чужеродность» антигенов зависит от расходов, связанных с их проникновением в организм и изменением значений параметров внутренней среды, вызванных повреждением органа-мишени.

Вывод о том, что «чужеродность» антигена, или, точнее, молекулярного паттерна, зависит от расходов энергии, связанных с появлением данного антигена в организме, позволяет уточнить интерпретацию понятий «self» «non-self», мотивированную результатами математического моделирования противоинфекционной защиты. В качестве «non-self» иммунная система распознает антигены, появление которых сопровождается расходом энергии и отрицательным энергетическим балансом. Антигены, нейтральные или улучшающие энергетический баланс организма, рассматриваются как «self».

Таким образом, анализ принципов работы иммунной системы показал, что целью функционирования этой системы можно считать поддержание гомеостаза внутренней среды [24], а критерием эффективности — затраты энергии. Система иммунной защиты работает эффективно, если в данных условиях среды и при данной программе развития организма на взаимодействие с микроорганизмами, а также на контроль за трансформированными клетками расходуется минимум энергии.

Список литературы

- [1] *Arstila T. P., Casrouge A., Baron V. et al.* A direct estimate of the human alpha beta *T*-cell receptor diversity // *Science*. — 1999. — V. 286. — Pp. 958–961.
- [2] *Bell G.* Mathematical models of clonal selection and antibody production // *J. Theor. Biol.* — 1970. — V. 29. — Pp. 191–232.
- [3] *Bruni C., Giovenco M., Koch G., Strom R.* A dynamical model of humoral immune response // *Math. Biosci.* — 1975. — V. 27. — Pp. 191–212.

-
- [4] *Carey J. R., Liedo P., Muller H.-G., Wang J.-L., Vaupel J. W.* Dual Modes of Aging in Mediterranean Fruit Fly Females // *Science*. 1998. — V. 281. — Pp. 996–998.
- [5] *Delves A. P. J., Martin P. S., Burton D., Roitt I. M.* Roitt's essential immunology. — Wiley-Blackwell. — 2006.
- [6] *Faggioni R., Feingold K. R., Grunfeld C.* Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition // *FASEB J.* — 2001. — V. 15. — Pp. 2565–2571.
- [7] *Fagnoni F. F., Vescovini R., Passeri G. et al.* Shortage of circulating naive CD8+ T-cells provides new insights on immunodeficiency in aging // *Blood*. — 2000. — V. 95. — Pp. 2860–2868.
- [8] *Jequier E., Tappy L.* Regulation of Body Weight in Humans // *Physiological reviews*. — 1999. — V. 79, No. 2. — Pp. 451–480.
- [9] *Long K. Z., Nanthakumar N.* Energetic and nutritional regulation of the adaptive immune response and trade-offs in ecological immunology // *Am. J. Hum. Biol.* — 2004. — V. 16. — Pp. 499–507.
- [10] *Marchuk G. I., Berbentsova E. P.* Acute Pneumonias. Immunology, Severity Evaluation, Clinics, Treatment. — M. : Nauka, 1989.
- [11] *Marchuk G. I., Petrov R. V., Romanyukha A. A., Bocharov G. A.* Mathematical model of antiviral immune response I. Data analysis, generalized picture construction and parameters evaluation for viral hepatitis B // *J. Theor. Biology*. — 1991. — V. 151. — Pp. 1–40.
- [12] *Marchuk G.* Mathematical modelling of immune response in infectious diseases. — Dordrecht : Kluwer Academic Publishers, 1997.
- [13] *Norris K., Evans M. R.* Ecological immunology: life-history trade-offs and immune defense in birds // *Behav. Ecol.* — 2000. — V. 11, No. 1. — Pp. 19–26.
- [14] *Rolfe D. F. S., Brown G. C.* Cellular energy utilization and molecular origin of standard metabolic rate in mammals // *Physiol. Reviews*. — 1997. — V. 77, No. 3. — Pp. 731–758.

-
- [15] *Romanyukha A. A.* Data analysis and modelling of infectious diseases // *Russian J of Numerical Analysis Mathematical Modelling.* — 2000. — V. 15, No. 3-4. — Pp. 297–331.
- [16] *Romanyukha A. A., Rudnev S. G.* On application of a variational principle for the problems of modeling infection immunity by the example of the mathematical model of pneumonia // *Mathematical modelling.* — 2001. — V. 13, No. 13. — Pp. 65–84.
- [17] *Romanyukha A. A., Yashin A. I.* Age Related Changes in Population of Peripheral *T*-cells: Towards a model of Immunosenescence // *Mechanisms of Ageing and Development.* — 2003. — V. 124. — Pp. 433–443.
- [18] *Romanyukha A. A.* Model of the human endocrine system regulatory network. Mechanisms and equations // *Russ. J of Numerical Analysis Mathematical Modelling.* — 2007. — V. 22, No. 3. — Pp. 233–262.
- [19] *Romanyukha A. A., Carey J. R., Karkach A. S., Yashin A. I.* The impact of diet switching on resource allocation to reproduction and longevity in Mediterranean fruitflies // *Proc. R. Soc. Lond. B.* — 2004. — V. 271, No. 1545. — Pp. 1319–1324.
- [20] *Romanyukha A. A., Rudnev S. G., Sidorov I. A.* Energy cost of infection burden: An approach to understanding the dynamics of host-pathogen interactions // *J. Theor Biology.* — 2006. — V. 241, No. 1. — Pp. 1–13.
- [21] *Rudnev S. G., Romanyukha, A. A., Yashin A. I.* Modeling of immune life history and body growth: The role of antigen burden. MPIDR WORKING PAPER WP 2006-042.
- [22] *Sheldon B. C., Verhulst S.* Ecological immunology: costly parasite defenses and trade-offs in evolutionary ecology // *Trends in Ecology Evolution.* — 1996. — V. 11, No. 8. — Pp. 317–321.
- [23] *Stearns S. C.* *The Evolution of Life Histories.* — Oxford : Oxford Univ. Press, 1992.
- [24] *Tada T.* The immune system as a supersystem // *Annu. Rev. Immunol.* — 1997. — V. 15. — Pp. 1–13.

- [25] *Webster J. I., Tonelli L., Sternberg E. M.* Neuroendocrine regulation of immunity // *Annu. Rev. Immunol.* — 2002. — V. 20. — Pp. 125–163.
- [26] *Zera A. J. Harshman L. G.* The physiology of life history trade-offs in animals // *Annu. Rev. Ecol. Syst.* — 2001. — V. 32. — Pp. 95–126.

7. Моделирование защитного слоя интерферона в лимфоидных органах с учетом их структурно-функциональной организации

© 2011 г. Г. А. Бочаров, А. А. Данилов, Ю. В. Василевский,
академик Г. И. Марчук, академик В. А. Черешнев,
Б. Людеви¹⁵

Развитие противовирусных иммунных реакций происходит в системе лимфотических узлов (ЛУ), дренирующих пораженный орган, и в других вторичных лимфоидных органах [1]. Трехмерная структурно-функциональная организация ЛУ отвечает задаче поддержания оптимальных условий для развития иммунных реакций. В частности, в ЛУ происходит взаимодействие вирусов с антигенпрезентирующими клетками (АПК) с последующей презентацией вирусных антигенов *T*-лимфоцитам соответствующей специфичности для их распознавания последними. Эту функцию выполняют макрофаги и обычные дендритные клетки, а их защита от цитопатических вирусов до развития антиген-специфического иммунного ответа обеспечивается интерфероном- α (ИФН- α), секретируемым плазматцитоидными дендритными клетками (пДК).

Системный анализ кинетики экспериментальной коронавирусной инфекции у мышей [2] позволил оценить важнейшие кинетические параметры реакции активации и синтеза ИФН- α в ответ на инфекцию коронавирусами у мышей макрофагами и пДК. Кроме того, предсказано, что локальная концентрация ИФН- α , обеспечивающая противовирусную защиту макрофагов и пДК, составляет соответственно 1 и 45 пг/мл. Вместе с тем пространственные особенности распределения интерферона в лимфоидных органах с учетом их структурной организации пока недоступны эмпирическому анализу. Единственным средством изучения этого фундаментального аспекта противовирусной защиты является математическое моделирование, учитывающее трехмерную архитектуру органов и процессы диффузии гуморальных

¹⁵Институт вычислительной математики Российской академии наук, Москва. Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук, Екатеринбург. Институт иммунобиологии, Санкт-Галлен, Швейцария

факторов в составляющих их подобластях. Для исследования стационарного распределения ИФН- α и ЛУ воспользуемся стационарным уравнением реакции-диффузии для концентрации ИФН- α , $c(\mathbf{x})$ (детали даны в [3, 4]):

$$-D_i \left(\frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2} \right) c(\mathbf{x}) + ac(\mathbf{x}) = \sum_{k=1}^M F_k(\mathbf{x}),$$

где $x \in \Omega_i$, D_i — коэффициент диффузии ИФН- α в соответствующей области Ω_i , $i = 1, 2, 3$, каждая из которых определена ниже, a — скорость деградации интерферона, а слагаемое справа описывает синтез ИФН- α популяцией пДК, численность которых составляет M . Согласно [2] скорость синтеза интерферона одной активированной дендритной клеткой составляет $4,4 \cdot 10^{-4}$ пг/ч, а скорость ИФН- α составляет 0,012 1/ч. В качестве оценки коэффициента диффузии для ИФН- α примем базовую величину $1,6 \cdot 10^{-3}$ мм²/ч, характеризующую диффузию молекул миоглобина, имеющих близкую к ИФН- α молекулярную массу [5].

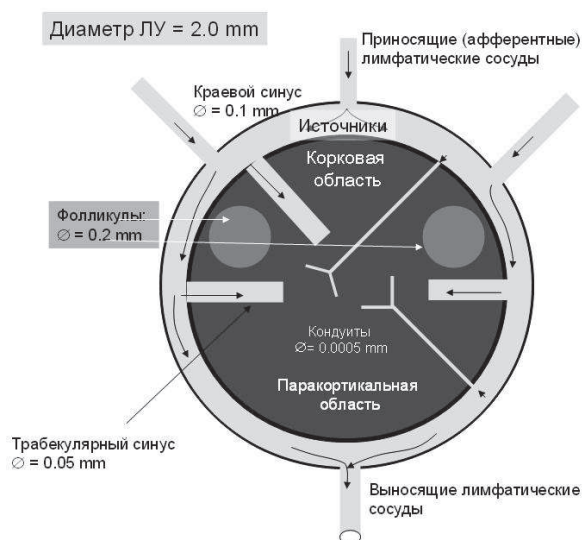


Рис. 1. Биологическая схема структурно-функциональной организации лимфатического узла. Основные области, представленные на схеме, соответствуют краевому синусу и кондуитам (область Ω_1), В-клеточным фолликулам (область Ω_2), Т-клеточной корковой и паракортикальной зонам (область Ω_3)

Хотя морфология ЛУ весьма сложна [1], учитывая функцию, его строение можно представить в виде обобщенной структуры, представленной на рисунке 1, в основе которой лежит концепция базовых блоков [6]. Пространственно макрофаги и дендритные клетки локализуются в областях краевого синуса (область Ω_1) под афферентными лимфатическими сосудами, по которым эти клетки и вирусы поступают в ЛУ. Далее АПК перемещаются в корковую зону, где и выполняют свою функцию индукции антиген-специфических иммунных реакций. Области ЛУ, в которых расположены T -лимфоциты (корковая паракортикальная зоны или область Ω_3), характеризуются слабой молекулярной диффузией, что связывается с низкой гидравлической проводимостью [7]. С учетом этого мы предполагаем, что коэффициент диффузии в Ω_3 меньше на 2 порядка, чем приведенная выше оценка для Ω_1 . Промежуточной, по выраженности процессов диффузии, является область лимфоидных фолликулов (Ω_2), в которой расположены B -лимфоциты. Соответственно, мы предполагаем, что в них коэффициент диффузии снижен в 10 раз по сравнению с базовым. Поскольку ИФН- α обладает низкой молекулярной массой, то коэффициент диффузии в системе кондуитов такой же, что и в синусоидальной области. На рисунках 2а и 2б представлены результаты моделирования стационарного распределения ИФН- α в ЛУ, создаваемого 10^2 - и 10^4 -активированными пДК, которые располагаются случайным образом, в основном в верхней части области Ω_1 . Численное решение модели предсказывает, что вариация концентрации ИФН- α в пределах ЛУ составляет два порядка, т. е. имеет место диффузионно-обусловленная компартментализация цитокина. На рисунке 2в показаны внутренние области ЛУ, в которых концентрация ИФН- α близка к пороговой в 1 пг/мл при численности активированных пДК $\sim 10^4$.

В работе впервые с помощью математической модели, учитывающей процессы реакции-диффузии и трехмерную структурно-функциональную организацию лимфатического узла, изучены особенности пространственного распределения ИФН- α . Результаты моделирования показывают, что оно является неоднородным: существуют хорошо защищенные области (синусы, кондуиты) и зоны, в которых относительная концентрация интерферона снижается от одного (фолликулы) до двух порядков (корковая область). Разработан современный программный комплекс для моделирования стационарного распределения интерферона в лимфоузле. Комплекс включает следующие компонен-

ты: систему автоматизации проектных работ (САПР) Open CASCADE (<http://www.opencascade.org>); пакет библиотек для создания тетраэдральных сеток Ani3D [8]; программу для создания модели в САПР Open CASCADE и для построения расчетной сетки; пакет библиотек для работы с многогранными сетками MSTK; программу для численного решения стационарного уравнения диффузии-реакции [9]; программу визуализации данных GMV [4].

Результаты исследований позволяют сформулировать гипотезу о механизме формирования вирусной персистенции, связанном с неоднородностью пространственного распределения ИФН- α . Эти особенности, обусловленные морфологией вторичных лимфоидных органов, могут приводить к формированию слабозащищенных областей. Локализация в таких областях вирусинфицированных клеток, например, T -лимфоцитов $CD4^+$ в случае ВИЧ-инфекции или макрофагов создает условия для продолжения активного инфекционного процесса. Способность активированных пДК подавлять репликацию ВИЧ в T -лимфоцитах $CD4^+$ посредством механизма, связанного с синтезом ИФН- α , показана экспериментально [10].

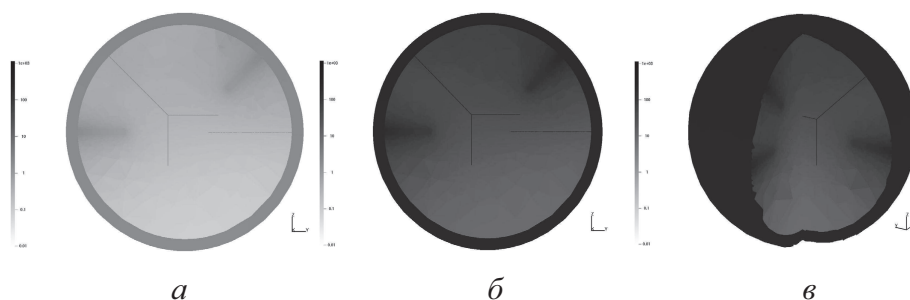


Рис. 2. Модельные расчеты стационарного распределения ИФН- α в лимфатическом узле при различных численностях плазматикоидных дендритных клеток (пДК). Шкала палитры характеризует концентрацию ИФН- α , пг/мл (10^3 пг/мл): *а* — 10^2 клеток пДК, синтезирующих ИФН- α ; *б* — 10^4 клеток, синтезирующих ИФН- α ; *в* — области, в которых концентрация интерферона близка к порогу защитного эффекта для макрофагов (1 пг/мл) в случае 10^4 клеток

Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ (11-01-00117а, 10-01-91055), Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Фундаментальные науки — медицине» (проект № 511

«Системный подход к анализу механизмов патогенеза инфекции вирусами иммунодефицита человека») и Программы РФФИ и Национального центра научных исследований Франции (проект «Математическое моделирование болезней крови»).

Список литературы

- [1] Цинкернагель Р. Основы иммунологии. — М. : Мир. — 2008. — 135 с.
- [2] Bocharov G., Züst R., Cervantes-Barragan L. et al. // Plos Pathogens. — 2010. — V. 6, No. 7. — e1001017. — Pp. 1–15.
- [3] Марчук Г. И. Методы вычислительной математики. — 3-е изд., перераб. и доп. — М. : Наука, 1989. — 608 с.
- [4] Данилов А. А. Технология построения неструктурированных сетей и монотонная дискретизация уравнения диффузии : дис. ... канд. физ.-мат. наук. — М. : Изд-во ИВМ РАН, 2010. — 148с.
- [5] Keener J., Sheyd J. Mathematical Physiology. — N. Y. : Springer, 1998. — 766 p.
- [6] Junt T., Scandella E., Ludewig B. // Nat. Rev. Immunol. — 2008. — V. 8. — Pp. 764–775.
- [7] Lammermann T., Sixt M. // Immunol. Revs. — 2008. — V. 221. — Pp. 26–43.
- [8] Данилов А. А. // ЖВМиМФ. — 2010. — Т. 50, № 1. — С. 146–163.
- [9] Danilov A. A., Vassilevski Yu. V. // Rus. J. Numer. Anal. Math. Modelling. — 2009. — V. 24, No. 3. — Pp. 207–227.
- [10] Meyers J. H., Justement J. S., Hallahan C. W., et. al. // Plos ONE. — 2008. — V. 2, No. 5. — e458. — Pp. 1–10.

Издатель – Российская академия наук

Публикуется в авторской редакции

Издается по решению Научно-издательского совета
Российской академии наук (НИСО РАН)
и распространяется бесплатно

Оригинал–макет подготовлен в ООО «Амирит»

Подписано в печать 23.04.2018 г.

Формат 70×100 1/16. Гарнитура Times New Roman. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 37,78. Тираж 100 экз. Заказ № 47/29117.

Отпечатано в типографии ООО «Амирит»,
410004, г. Саратов, ул. Чернышевского, 88.

Тел.: 8-800-700-86-33 | (845-2) 24-86-33

E-mail: zakaz@amirit.ru

Сайт: amirit.ru