



УДК 519.8

© 2018 г. **А.И. Абакумов**, д-р физ.-мат. наук  
(Институт автоматизации и процессов управления ДВО РАН, Владивосток),  
**А.А. Яковлев**  
(Дальневосточный федеральный университет, Владивосток)

### МОДЕЛЬ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ВИРУСНОЕ ЗАРАЖЕНИЕ

Разработана и исследована математическая модель иммунного ответа организма человека на вирусное заражение. Модель демонстрирует три основных варианта развития болезни: излечение, хронический режим и летальный исход. Подробно исследованы варианты полного излечения.

**Ключевые слова:** математическая модель, равновесие, динамика, вирус, иммунная система.

DOI: 10.22250/isu.2018.57.3-9

### Введение

Модельные подходы полезны при анализе динамики характеристик организма и прогнозировании течения заболеваний. Модельные варианты для инфекционных болезней, начиная со знаменитой модели Н. Бейли [1] и ряда других общих эпидемиологических моделей [2], продолжают появляться и приносить пользу как при изучении статистических медицинских данных [3, 4], так и исследованиях новых вариантов диагностики и лечения заболеваний [5]. Наша модель по следам разработок Г.И. Марчука [6], направлена на изучение течения болезни при вирусном заражении. Реакция иммунной системы состоит в выработке антител, нацеленных на борьбу с вирусами. Возможны разные исходы болезни, но наиболее подробно мы исследуем ситуации полного выздоровления. В легких случаях это возможно без лечебного вмешательства, но чаще всего требуется лечебное воздействие на организм.

### Основная модель

Г.И. Марчуком разработана, как он назвал, простейшая математическая модель заболевания, успешно опробованная им и его учениками на примерах ряда

болезней [6]. По аналогии с этой моделью мы разработали модель в виде следующей системы дифференциальных уравнений течения вирусного заболевания. В модели исследуется динамика концентрации  $v$  вирусов в организме, концентрации  $a$  антител и степени  $q$  поражения некоторого органа (цели вирусов) или организма в целом (доля или степень поражения):

$$\frac{dv}{dt} = (\beta\phi(q) - \gamma a)v, \quad \frac{da}{dt} = \rho\psi(q)va - \mu(a - a_0), \quad \frac{dq}{dt} = (\sigma v - \eta q)\phi(q), \quad (1)$$

$$q \in [0, 1],$$

где  $\beta$  – удельная скорость размножения вирусов в организме;  $\gamma$  – характеристика эффективности антител;  $\mu$  – удельная скорость нормализации уровня антител в организме;  $\sigma$  – удельная скорость поражения органа вирусами;  $\eta$  – удельная скорость самовосстановления пораженного органа;  $\rho$  – режим воспроизводства антител;  $\phi(q)$  – функция интенсивности всех болезнетворных и защитных процессов в организме;  $\psi(q)$  – регулятор иммунного ответа организма.

Введем функцию  $h(q; k_0, k_1) = q^{k_0} (1 - q)^{k_1}$ , полагая из содержательных соображений, что

$$\phi(q) = h(q; 0, k) \text{ и } \psi(q) = h(q; k_0, k_1) \quad (2)$$

при неотрицательных константах  $k, k_0, k_1$ .

Заметим, что в модели Г.И. Марчука [6] аналог функции  $\psi$  выбран в виде, близком к функции  $\phi$ , а функция  $\phi$  в нашем применении отсутствует. Мы же вводим ее для обозначения того факта, что при «уничтожении» пораженного органа производство вирусов и болезнь прекращаются. В модели Г.И. Марчука это оговаривается, но формально не прописано. Вид функции  $\psi(q)$  выбран нами из качественного представления о процессах иммунного ответа. Параметры модели (1) в целом соответствуют параметрам модели Г.И. Марчука [6]. Из содержательных соображений все параметры предполагаются положительными, если для них индивидуально не оговорено иное. В модели и ее модификациях ниже принимаются во внимание только неотрицательные решения. В своей модели Г.И. Марчук с коллегами доказали существование решения для  $t \geq 0$  и его единственность при неотрицательных начальных условиях в точке  $t = 0$ . В нашей модели (1) мы будем предполагать наличие таких же свойств решений.

### Свойства решений. Положения равновесия, их устойчивость

Исследуем динамические свойства решений в системе уравнений (1) при заданных видах (2) функций  $\phi, \psi$ . Начнем с равновесных решений. Система уравнений для вычисления равновесий имеет вид:

$$(\beta\phi(q) - \gamma a)v = 0, \quad \rho\psi(q)va - \mu(a - a_0) = 0, \quad (\sigma v - \eta q)\phi(q) = 0.$$

Отсюда получаем три случая:

1. Равновесие  $(v, a, q) = (0, a_0, 0)$  при  $q = 0$ . Организм выздоравливает, болезнь заканчивается. Нас в первую очередь интересует достижение именно этого равновесия.

2. Равновесие  $(v, a, q) = (0, a_0, 1)$  при  $q = 1$ . Это означает летальный исход.

3. При  $q \in (0, 1)$  возможные равновесия вычисляются из условий

$$v = v_e(q) = \frac{\eta}{\sigma} q, \quad a = a_e(q) = \frac{\beta}{\gamma} \varphi(q), \quad (3)$$

где  $q$  вычисляется из нелинейного уравнения

$$\rho\psi(q)v_e(q)a_e(q) - \mu(a_e(q) - a_0) = 0. \quad (4)$$

Последнее уравнение может иметь до трех корней для  $q \in (0, 1)$ :

a) при  $\frac{\beta}{\gamma} \leq a_0$  решение уравнения (4) отсутствует;

b) при  $\frac{\beta}{\gamma} > a_0$  существует от одного до трех решений уравнения (4).

Случай 3 соответствует тому или иному длительному течению болезни, в том числе возможен хронический вариант.

Таким образом, система уравнений (1) имеет от двух до пяти равновесных решений.

Устойчивость равновесий для  $q \in (0, 1)$  исследуется по линейным приближениям. Линеаризация системы (5) приводит к матрице-якобиану

$$\begin{pmatrix} \beta\varphi(q) - \gamma a & -\gamma v & \beta\varphi'(q)v \\ \rho\psi(q)a & \rho\psi(q)v - \mu & \rho\psi'(q)va \\ \sigma\varphi(q) & 0 & -\eta(q\varphi(q))' \end{pmatrix}, \quad (5)$$

собственные числа которой в точке равновесия и указывают на локальную устойчивость этой точки. Наше исследование показало, что при разных наборах параметров в разных точках равновесия локальная устойчивость может наличествовать или отсутствовать. Какой-либо классификации здесь получить не удалось. Но для важного случая выздоровления этот анализ осуществим.

Если для  $q = 0$  или  $q = 1$  существуют производные функций  $\varphi$ ,  $\psi$ , то матрицу (5) можно использовать для исследования локальной устойчивости и в этих точках (случаи 1, 2). В таком предположении исследуем случай 1 выздоровления. В точке равновесия выздоровления  $(v, a, q) = (0, a_0, 0)$  матрица (5) приобретает вид

$$\begin{pmatrix} \beta - \gamma a_0 & 0 & 0 \\ \rho\psi(0)a_0 & -\mu & 0 \\ \sigma & 0 & -\eta \end{pmatrix}.$$

Откуда следует, что равновесие выздоровления локально устойчиво при

$\frac{\beta}{\gamma} < a_0$  и неустойчиво при  $\frac{\beta}{\gamma} > a_0$ . В первом случае вирусы слабы и болезнь заканчивается сама собой. Такой вариант малореален и неинтересен для изучения. А вот во втором случае вирусы достаточно агрессивно размножаются и болезнь не может прекратиться без лечения. К сожалению, такая ситуация возникает при заболевании почти всегда.

### Вычислительные эксперименты

При проведении вычислительных экспериментов были зафиксированы содержательно осмысленные численные значения параметров  $\beta = 1, \gamma = 0.2, \mu = 0.5, \sigma = 0.02, \eta = 0.5, \rho = 1, a_0 = 2, k = 0.5, k_0 = 2, k_1 = 2$ . Время измеряется в сутках, все параметры представлены в условных единицах. Вычисления выполнены в пакете MATLAB. Можно увидеть, что здесь указан вариант сильного превалирования скорости размножения вирусов над мощностью воздействия иммунной системы. Для рассмотрения иных вариантов некоторые параметры будут меняться по сравнению с этим списком, изменения будут отмечаться отдельно. В качестве начальных данных при  $t = 0$  принимается состояние заражаемого здорового организма  $(v, a, q) = (1, a_0, 0)$ . При указанных значениях параметров получаем устойчивый стационарный режим хронического заболевания (рис. 1).

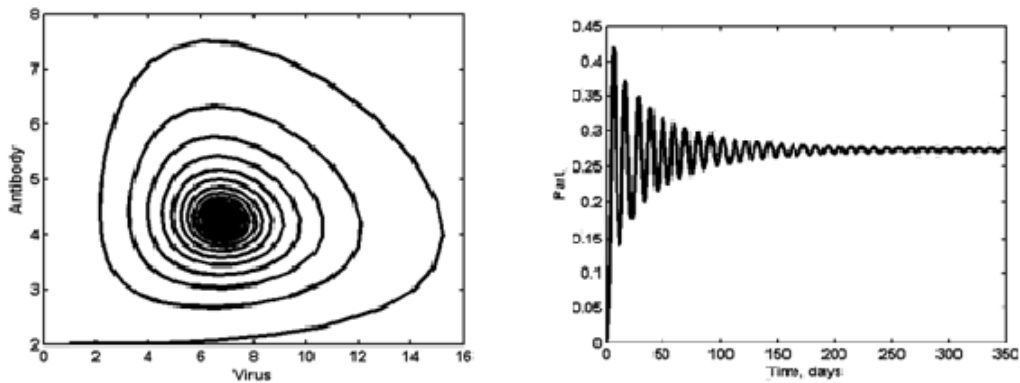


Рис. 1. Установление хронического стационарного режима заболевания.

Далее этот расчет будет основным для сравнения с вариантами лечения и изменением поведения организма при заболевании. На всех рисунках этой статьи слева по осям – концентрации антител (antibody) и вирусов (virus), справа указана динамика доли пораженного органа (part) во времени (time).

Если эффективность иммунной системы ниже ( $\gamma = 0.05$ ), то может установиться хронический циклический режим (рис. 2). В этом случае временами создается иллюзия выздоровления, но далее наступает ухудшение состояния с последующим облегчением, надежды на полное выздоровление тщетны. При малых значениях  $\gamma$  наступает летальный для пораженного органа исход – степень  $q$  по-

ражения органа становится равной 1. Вирусное поражение заканчивается полным поражением органа – цели вирусов.

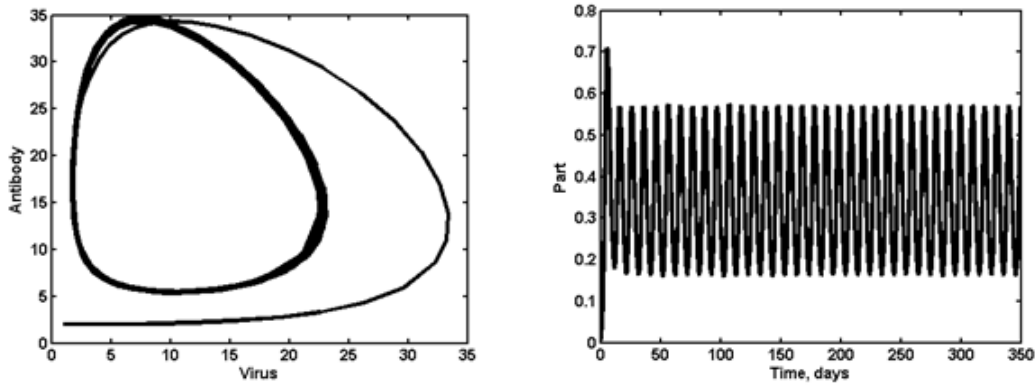


Рис. 2. Установление хронического периодического режима заболевания.

Если же иммунная система достаточно сильна по отношению к вирусам ( $\gamma = 0.6$ ) и выполняется условие  $\frac{\beta}{\gamma} < a_0$ , то выздоровление происходит без лечения (рис. 3).

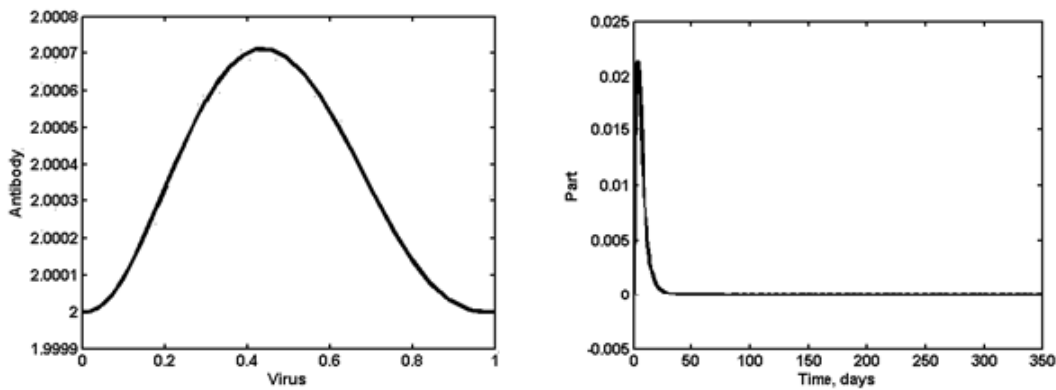


Рис. 3. Выздоровление без лечения.

Лечение представлено периодическим введением (с периодом  $\tau$ ) в организм препарата, понижающего удельную скорость  $\beta$  роста вирусов до нуля с последующим возвратом к исходному значению.

В модели (1) это описано заменой параметра  $\beta$  на функцию  $\beta_1(t) = \beta t_m^\alpha$ , где  $t_m$  – мантисса числа  $t/\tau$ .

Параметр  $\alpha$  характеризует эффективность лечебного препарата.

При слабой эффективности лечения ( $\alpha = 0.5$ ) концентрация вирусов и степень поражения органа несколько снижаются, но кардинальных изменений не происходит (рис. 4 в сравнении с рис. 1). Если же эффективность лечения достаточно высока, то происходит полное излечение (рис. 5).

Мы попытались учесть возникающую «усталость» организма в борьбе с вирусами. Это имитируется введением в модель (1) четвертого уравнения

$$\frac{dV}{dt} = v, \tag{6}$$

с начальным условием  $V(0) = 0$ . Функция  $V(t)$  характеризует накопленную концентрацию вирусов. Соответственно параметр  $\eta$  скорости восстановления пораженного органа заменяется на функцию  $\eta_1(t) = \eta * V(t)^{-\alpha_1}$ .

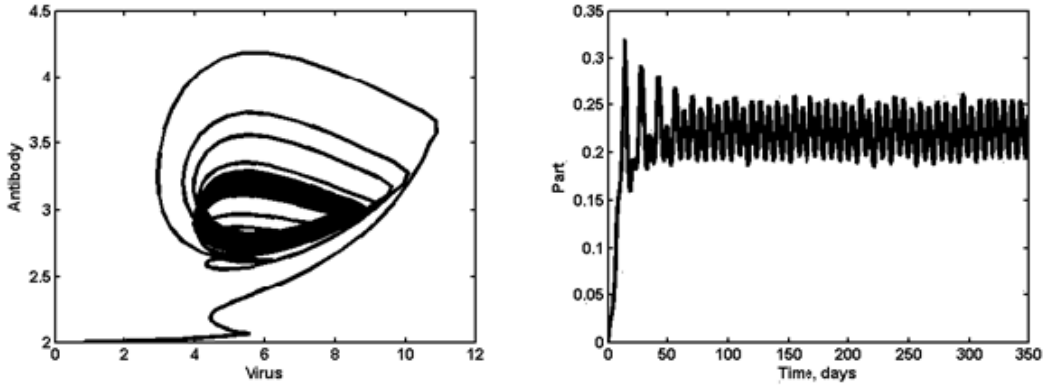


Рис. 4. Слабое лечение.

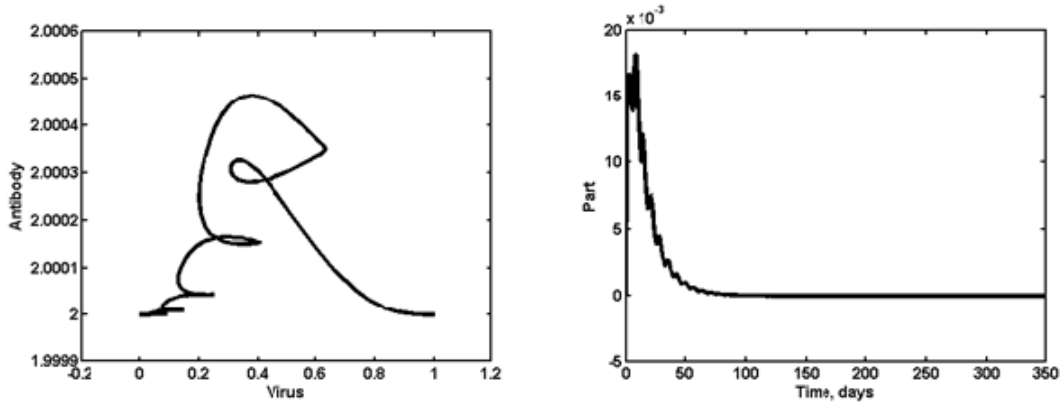


Рис. 5. Сильное лечение.

Параметр  $\alpha_1 = 0.5$  характеризует уровень «усталости» организма в борьбе с болезнью. «Усталость» организма ухудшает ситуацию и затрудняет лечение (рис. 6 в сравнении с рис. 4, рис. 7 в сравнении с рис. 5), но принципиально не изменяет динамику. Конечно, сильное влияние «усталости» организма приводит к затруднениям или невозможности вылечивания.

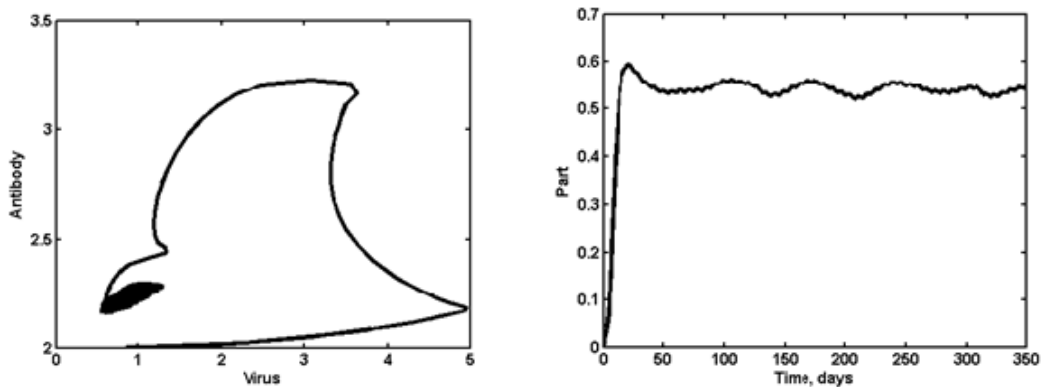


Рис. 6. Слабое лечение при «усталости» организма.

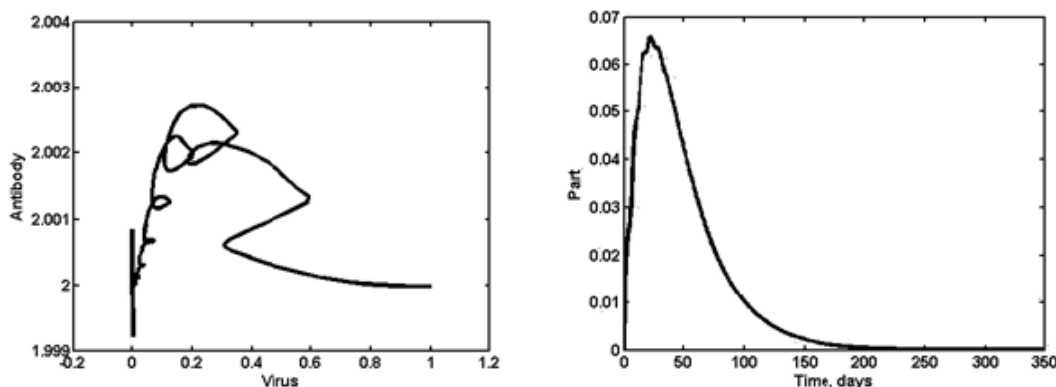


Рис. 7. Сильное лечение при «усталости» организма.

## Заключение

Модификация модели Г.И. Марчука показывает интуитивно правдоподобное поведение организма. Структура модели допускает разные изменения, о них здесь не было речи, но пробные расчеты показали, что это не оказывает существенного влияния на свойства решений. Калибровка модели конкретных болезней может дать и количественные оценки, что важно, когда знания специалистов-медиков не дают качественного описания течения болезней. С другой стороны, измерение численных значений параметров представляет собой непростую инструментальную задачу, несмотря на современное развитие медицинской техники. Тем не менее стремление подступиться к этой проблеме с модельной стороны имеет смысл на фоне быстро прогрессирующих медицинских знаний о заразных заболеваниях.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Bailey N.T.J.* The Mathematical Theory of Epidemics. – London. Griffin, 1957.
2. *Kapur J.N., Khan Q.J.A.* Difference equation models in ecology and epidemiology // International Journal of Mathematical Education in Science and Technology. – 1981. – Vol.12, N 1. – P. 19-37.
3. *Романюха А.А.* Математические модели в иммунологии и эпидемиологии инфекционных заболеваний. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015.
4. *Волкова М.В., Шахгельдян К.И., Гельцер Б.И. и др.* Анализ кадрового ресурса системы здравоохранения Приморского края // ТМЖ. – 2016. – №3. – С. 52-56.
5. *Костюшко А.В., Маркелова Е.В.* Цитокиновый профиль при энтеробактериальной пневмонии в эксперименте // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2010. – №4. – С. 27-30.
6. *Марчук Г.И.* Математические модели в иммунологии. – М.: Наука, 1985.
7. *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.

*E-mail*

*Абакумов Александр Иванович – abakimov@iacp.dvo.ru;*

*Яковлев Анатолий Александрович – yakovlev\_aal@dvfu.ru.*