

Возможности искусственного интеллекта и компьютерных технологий в построении программ лечения сложных иммунных заболеваний

В. В. ВЕЛИЧЕНКО, Д. А. ПРИТЫКИН
Московский физико-технический институт

УДК 519.95

Ключевые слова: иммунная система, математическое моделирование, оптимальное управление.

Аннотация

Статья посвящена методологической проблеме использования современных математических и информационных методов для управления иммунной системой человека. На примере решения задачи управления лечением ВИЧ-инфекции продемонстрированы принципиально новые возможности этих новых для медицины технологий лечения. Приведённые результаты указывают на возможности получения значительных результатов в проблеме продления жизни ВИЧ-инфицированных больных за счёт использования математических технологий при одновременном снижении объёма лекарственных препаратов.

Abstract

V. V. Velichenko, D. A. Pritykin, Using of artificial intelligence and computer technologies for developing treatment programs for complex immune diseases, Fundamentalnaya i prikladnaya matematika, vol. 15 (2009), no. 5, pp. 21–42.

The article deals with a methodology of using up to date mathematical and informational techniques to control human immune system. Through the example of the mathematically controlled HIV treatment the practical perspectives are demonstrated for the technologies that have never been used in medicine. The results indicate the possibility of significant advance in the problem of life prolongation of HIV-infected people with the aid of mathematical technologies, which allow reducing the amount of chemotherapy.

1. Введение

В разделе 3 этой статьи приведены результаты моделирования динамики развития ВИЧ-инфекции в организме человека для двух предельных режимов. Эти данные, отражающие реальное течение болезни, показывают, что терминальное состояние иммунной системы (необратимые проявления синдрома приобретённого иммунодефицита — СПИДа) при отсутствии лечения наступает через 7 лет

Фундаментальная и прикладная математика, 2009, том 15, № 5, с. 21–42.
© 2009 *Центр новых информационных технологий МГУ,*
Издательский дом «Открытые системы»

и 10 месяцев, а при максимально интенсивном лечении в течение всего срока заболевания двумя активно действующими на вирус препаратами — через 8 лет. Другими словами, результатом восьмилетнего лечения является продление жизни больного всего на два месяца.

Этот факт, в полной мере характеризующий жестокий характер ВИЧ-инфекции, указывает на громадные трудности, которые встают перед медициной в борьбе с этим коварным заболеванием. Главными здесь являются два вопроса: во-первых, следует понять причины столь низкой фактической эффективности рекомендуемых препаратов, во-вторых, нужно предложить методы, использующие имеющиеся возможности лечения, сколь бы малыми они ни были, с наибольшей эффективностью. На оба этих вопроса дают ответы математические и информационные методы настоящей статьи.

На первый вопрос можно ответить, анализируя динамику развития ВИЧ-инфекции в организме человека. Возможно, эту динамику можно изучить экспериментальными методами, но наиболее эффективны здесь методы математического моделирования, позволяющие в течение нескольких часов выявить все детали протекания процессов, происходящих в организме человека в течение десяти и более лет, причём с детализацией до дней и часов. Такой анализ показал, что на самом деле предложенные фармацевтами препараты локально чрезвычайно эффективны: буквально за 20—30 дней они практически полностью подавляют популяцию внедрившегося в организм вируса. Но вирус ВИЧ-инфекции чрезвычайно изменчив, и место подавленного и уже успешно побеждённого варианта занимает его модифицированная версия, уже устойчивая к используемым препаратам. Таким образом, препараты, локально эффективные в течение первого месяца заболевания, оказываются практически неэффективными в целом.

На второй вопрос — можно ли всё же использовать имеющиеся (и будущие) препараты с большей эффективностью, чем продление жизни больного на один-два или несколько месяцев — ответ тоже дают математика и компьютер. Этот ответ для авторов статьи был совершенно неожиданным, и авторство по праву принадлежит собственному искусственному интеллекту компьютера, обученного высшей математике. Мы уже указывали на сверхчеловеческие интеллектуальные возможности математики и компьютера [5], но и в примерах из [5], и в проблеме искусственного интеллекта в целом именно человек, разработчик алгоритма, предварительно обучает компьютер, т. е. снабжает его сверхинтеллектом. В случае, описываемом в этой статье, ситуация противоположная: компьютер обучает человека приёмам рационального управления сложной системой. При этом предложения компьютера обладают всеми признаками высокого человеческого интеллекта: имеют логическое обоснование, теоретическое значение и даже исторические аналоги.

Логика предложения компьютера такова. Убедившись в том, что непосредственное подавление вируса результата не даёт, компьютер буквально на ощупь (ему была поставлена чисто технологическая задача сколь угодно малыми шагами по возможности хоть на сколько-нибудь продлевать жизнь больного) нашёл следующее решение. Поскольку прямая атака на вирус в целом неэффектив-

на и эта неэффективность объясняется разделением исходного вируса на две популяции, то нужно поссорить этих двух врагов человека между собой. Действительно, не нужно активно уничтожать исходную популяцию, таким образом освобождая место для модифицированной; наоборот, следует держать под контролем эту популяцию, чтобы она и сама головы не поднимала, и места второй не уступала. При этом модифицированная популяция должна поддерживаться на таком уровне, при котором она способна на равных конкурировать с исходной.

Теоретическое значение этого предложения состоит в следующем. Описанная логика вовлекает человека в чрезвычайно сложную с математической точки зрения игру с двумя конфликтующими противниками. Современная теория управления не имеет специальных методов решения игровых задач такой сложности, описываемых системами нелинейных дифференциальных уравнений. Но компьютер, самостоятельно поставив эту задачу, решил её неформализованными методами. При этом аккуратность и точность его управления конфликтом между популяциями вируса соответствует высокой сложности задачи: в итоговой программе лечения каждый день поделён на пять частей и для каждого такого интервала каждого дня 23-летнего периода лечения указано, принимать ли больному в это время определённые дозы назначенных ему двух препаратов.

Исторические и политические аналоги такого способа борьбы с врагами мы легко находим в древней и в современной истории: если не хватает сил ни победить врагов всех вместе, ни каждого по отдельности, нужно поссорить их между собой.

Результаты эксперимента приведены в разделе 6. Предложенные компьютером программы лечения дают возможность продлить жизнь больного при лечении теми же препаратами больше чем на 23 года. При этом больной принимает примерно в 15 раз меньше лекарственных препаратов по сравнению с режимом непрерывного лечения.

Приведённое в разделе 6 решение, регламентирующее приём лекарственных препаратов на протяжении более двух десятков лет, очевидно, невозможно найти на консилиуме врачей. Невозможно догадаться, что оптимальный 23-летний режим отыскивается в области между предельными 10-летними режимами. Математический же алгоритм позволяет больному в промежуточных вычислительных итерациях побывать даже в состоянии клинической смерти, с тем чтобы через сотню или тысячу последующих итераций вернуться к жизни. Наблюдая, как компьютер, манипулируя с многоэтажными формулами алгоритма, неуклонно, итерация за итерацией, продлевает на минуту, на час, на день, на год, на десятилетие жизнь обречённого человека, невозможно отказать этому «адвокату жизни» в праве называться разумным.

В медицине, столкнувшейся с задачами, сложность которых сравнима со сложностью прокладки траекторий космических аппаратов к дальним планетам, методы теории управления и искусственного интеллекта оказались незаменимыми, без их помощи справиться с такими грозными вызовами здоровью человека, как ВИЧ, невозможно. Понимание этого должно сократить время внедрения

в медицинскую практику математических методов, на создание которых точные науки потратили века и огромные усилия.

Статья преследует методологические цели: она не претендует на решение проблемы, но демонстрирует возможности, которые предоставляют для её решения математические методы. Поэтому медицинские и биологические обоснования использованных в расчётах имитационных моделей динамики ВИЧ-инфекции принимаются без обсуждений. При любых уточнениях и расширениях математических моделей рассматриваемые методы остаются работоспособными.

В прикладном плане предлагаемые инструменты могут быть использованы, в первую очередь, для систем расчёта индивидуальных программ лечения, легко перестраиваемых и модифицируемых при изменениях в течении болезни и при появлении новых лечебных препаратов. Другой областью применения могут быть системы экспресс-апробации разрабатываемых препаратов. Компьютер способен в течение нескольких часов дать предварительное заключение об их эффективности и особенностях воздействия на организм и рекомендации по их использованию, на что в сегодняшней практике уходят десятилетия.

2. Краткое описание иммунной системы

В этом разделе приведены необходимые сведения об иммунной системе и ВИЧ-инфекции, необходимые для понимания изучаемой математической модели.

2.1. Функционирование иммунной системы

При попадании инородного вещества (*антигена*) в организм человека его иммунная система вырабатывает иммунный ответ, который включает клеточный иммунный ответ и гуморальный иммунный ответ. Сначала антиген сталкивается с *макрофагами*, клетками, которые исследуют инородные частицы и передают результаты своих исследований специальному классу Т-лимфоцитов (CD4+ Т-клеткам, или Т-клеткам).

Т-клетки подразделяются на два типа. Клетки первого типа, называемые обычно *Т-хелперами* (их нормальная концентрация — 1000 клеток на один кубический миллиметр крови), отвечают за принятие решения о начале первичного иммунного ответа. Если Т-хелперы считают, что необходима реакция иммунной системы, они начинают интенсивно размножаться, укрепляя иммунную систему.

При *клеточном иммунном ответе* после взаимодействия с антигеном в системе продуцируются Т-клетки второго типа (CD8+ Т-лимфоциты), называемые Т-киллерами. Получив информацию об антигене, они стремятся найти и уничтожить все инфицированные им клетки.

При *гуморальном иммунном ответе* (ответе антител) Т-хелперы возбуждают клетки третьего типа, называемые В-лимфоцитами (В-клетками). Эти клетки

крови производят молекулы антител, специфичные по отношению к конкретному антигену и служащие только для его истребления.

В случае успеха иммунного ответа часть клеток каждого типа сохраняет информацию об антигене. Эти клетки называются *клетками памяти*. Если тот же антиген (или схожий с ним) ещё раз попадёт в организм, то меры по его уничтожению будут приняты гораздо быстрее и в более жёсткой форме.

2.2. ВИЧ-инфекция

Как и все вирусы, ВИЧ не обладает способностью самостоятельно воспроизводиться, ему необходима помощь «клетки-хозяина». Вирусы встраивают копии своих ДНК в ДНК хозяев. Таким образом, когда клетка-хозяин репродуцируется, она производит копии вируса.

Репродукция ВИЧ связана только с определёнными клетками. Белок GP120 на поверхности вируса очень схож с белком, находящимся на поверхности Т-клеток. Таким образом, внедряясь в организм, ВИЧ прежде всего нацелен на Т-клетки. Происходит связывание белков, и ВИЧ внедряется в Т-клетку-хозяина (жизненный цикл ВИЧ схематически изображён на рис. 1).

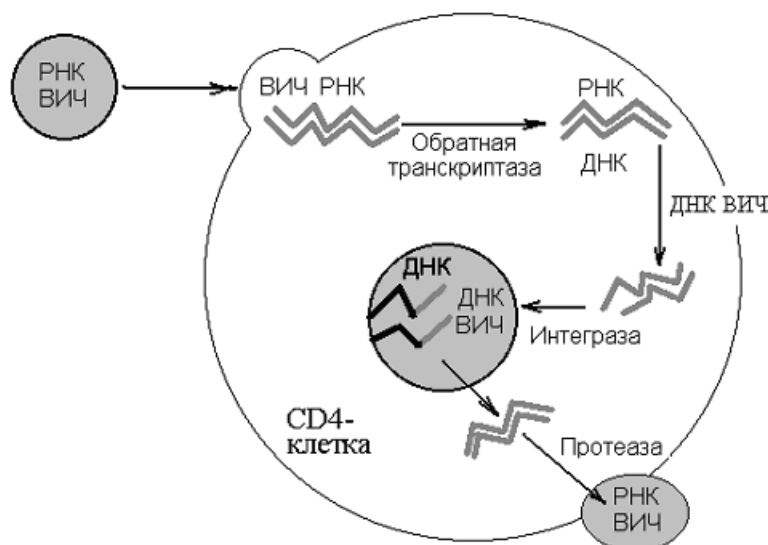


Рис. 1. Жизненный цикл ВИЧ

ВИЧ является ретровирусом, т. е. размещает в ДНК клетки-хозяина свою РНК, а не ДНК. Вирусный фермент, называемый обратной транскриптазой, переписывает РНК вируса в ДНК. Вирусная ДНК затем интегрируется с ДНК

инфицированной клетки. Каждый раз, когда клетка делится, ДНК вируса, называемая провирус, дублируется с ДНК клетки. Стимуляция Т-клетки антигеном приводит к тому, что от неё отделяются новые вирусные частицы. Более подробную информацию о жизненном цикле ВИЧ можно найти, например, в [9, 13].

Именно то, что Т-клетки играют ключевую роль в иммунном ответе, является основной причиной разрушительного действия ВИЧ. Сокращение количества Т-клеток приводит к тому, что, хотя естественные клетки-убийцы могут выполнять свою функцию борьбы с инфекцией, этот процесс не запускается. В результате больной становится беззащитен перед инфекциями, с которыми здоровая иммунная система вполне могла бы справиться.

2.3. Четыре этапа развития ВИЧ-инфекции

Инкубационный период. Продолжается от 2 до 4 недель [13], от момента заражения до появления клинических признаков заболевания. После заражения ВИЧ проникает в клетки, несущие рецептор CD4. При классическом течении ВИЧ-инфекции инкубационный период завершается клинической манифестацией — острой первичной инфекцией.

Период ранних клинических проявлений (острая инфекция). Продолжается от 5 до 44 дней, имеет обширный спектр симптомов, в том числе нарушения познавательной деятельности. В первые 7—9 дней отмечается резкое уменьшение количества как CD4-, так и CD8-лимфоцитов. К концу второй недели количество CD8-клеток возрастает. Антитела к ВИЧ обнаруживаются уже через неделю после начала острых проявлений [13].

Латентный период. После первичных проявлений в большинстве случаев наступает период стабилизации, когда ежедневно продуцируются миллионы новых копий вируса и почти все они уничтожаются защитными системами организма. Этот латентный период может длиться несколько лет. Уровень CD4-лимфоцитов на этой стадии ВИЧ-инфекции медленно снижается. Критическим уровнем считается уменьшение концентрации CD4-клеток до 500 ед/мм^3 . Весь период латентной инфекции происходит борьба организма с ВИЧ, которая приводит к ослаблению иммунной системы организма, связанному с уменьшением количества CD4-клеток и сроков их жизни. В результате снижение иммунитета приводит к развитию заболеваний, вызываемых оппортунистическими возбудителями.

Период развития иммунного дефицита (синдром приобретённого иммунного дефицита). Этот финал инфекции ВИЧ и принято называть СПИДом. Он проявляется летальными осложнениями в виде тяжёлых множественных оппортунистических инфекций и различных новообразований. Оппортунистические инфекции вызываются условно-патогенными микроорганизмами, приобретающими непреодолимую агрессивность на фоне угнетения иммунитета. От их воздействия не застрахованы ни одна ткань, ни один орган, ни одна система больного. Всё это обуславливает чрезвычайно разнообразие клинических проявлений при СПИДе.

2.4. Лечение

Во всём мире ведутся интенсивные исследования с целью найти эффективные лечебные средства против СПИДа. Основные направления этих работ — поиск противовирусных препаратов, влияющих на ВИЧ на разных стадиях его размножения, и применение методов восстановления нарушенных функций иммунитета. Кроме того, изучаются условия лечения развивающихся инфекционных осложнений и опухолей.

Один из перспективных путей — использование препаратов, блокирующих обратную транскриптазу, под действием которой происходит образование ДНК ВИЧ. Первым таким препаратом стал азидотимидин (AZT) [17]. Считается, что химиотерапия в среднем увеличивает срок жизни больных в далеко зашедшей стадии СПИДа примерно на год. Однако азидотимидин токсичен, от него особенно страдает костный мозг, что приводит к анемии. Большинство препаратов ещё находится в стадии клинических испытаний.

Эффективные противовирусные препараты получить возможно, но поиск осложняется тем, что ВИЧ обладает очень большой изменчивостью. В одном организме можно постоянно выделять новые разновидности вируса. ВИЧ быстро приобретает лекарственную устойчивость, и эффективные ранее препараты становятся бесполезными. В связи с этим возлагаются надежды на одновременное применение нескольких противовирусных препаратов.

3. Модель динамики ВИЧ-инфекции

3.1. Исследования иммунной системы

Задачи использования в биологии и медицине математических методов моделирования и управления сформулированы патриархом кибернетики Н. Винером [8]. Математические модели иммунной системы человека конструировались и изучались в ряде работ отечественных и зарубежных авторов [1, 10—12, 22, 23]. Взаимодействие иммунной системы человека с ВИЧ рассматривалось, например, в [22, 23]. Некоторые задачи оптимизации иммунных процессов, в том числе при поражениях ВИЧ-инфекцией, рассматривались в [2, 15, 18—21].

В настоящей работе ставится и решается задача оптимального управления лечением ВИЧ-инфекции на базе математической модели работы [23]. Использованный численный метод оптимизации позволяет решить её в точной постановке, без использования каких-либо искусственных предположений и упрощений, неизбежных при аналитических исследованиях и решении задач подобной сложности.

При постановке задач конструирования оптимальных программ лечения ВИЧ-инфекции мы опирались на работу [13].

3.2. Управляемая модель ВИЧ-инфекции

Модифицированная управляемая модель, построенная на базе неуправляемой модели [23], описывается системой обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned}
\frac{dT(t)}{dt} &= S_1 - \frac{S_2 V(t)}{B_s + V(t)} - \mu_T T(t) + \frac{\lambda_1}{C + V(t)} T(t) V(t) - \\
&\quad - (\eta_1(t) k_s V_s(t) + k_r V_r(t)) T(t), \\
\frac{dT_s(t)}{dt} &= \eta_1(t) k_s V_s(t) T(t) - \mu_{T_i} T_s(t) - \frac{\lambda_2}{C_i + V(t)} T_s(t) V(t), \\
\frac{dT_r(t)}{dt} &= k_r V_r(t) T(t) - \mu_{T_i} T_r(t) - \frac{\lambda_2}{C_i + V(t)} T_r(t) V(t), \\
\frac{dV_s(t)}{dt} &= (1 - q) \frac{\lambda_3}{C_i + V(t)} T_s(t) V(t) - k_V T(t) V_s(t) + \eta_2(t) \frac{G_s V_s}{B + V(t)}, \\
\frac{dV_r(t)}{dt} &= \frac{\lambda_3}{C_i + V(t)} T_r(t) V(t) + q \frac{\lambda_3}{C_i + V(t)} T_s(t) V(t) - k_V T(t) V_r(t) + \\
&\quad + G_r(V(t)) \frac{V_r(t)}{B + V(t)}, \\
\frac{d\eta_1(t)}{dt} &= c_1(1 - \eta_1(t) - u_1), \\
\frac{d\eta_2(t)}{dt} &= \frac{c_2}{1 - c_3} (1 - \eta_2(t) + u_2(c_3 - 1)).
\end{aligned} \tag{3.1}$$

Первые пять уравнений этой системы повторяют уравнения модели [23], а два последних уравнения введены нами, чтобы привести модель к виду, позволяющему поставить задачу управления моделью в терминах теории оптимальных процессов [14] и численных методов оптимизации [3, 4].

Фазовыми переменными системы (3.1) являются семь переменных: T , T_s , T_r , V_s , V_r , η_1 , η_2 . T — это концентрация неинфицированных CD4+ Т-клеток (далее Т-клеток). Фазовые переменные T_s и T_r описывают популяции инфицированных Т-клеток: T_s — концентрация Т-клеток, инфицированных вирусом иммунодефицита V_s , чувствительного к воздействию лекарственных препаратов; T_r — концентрация Т-клеток, инфицированных вирусом иммунодефицита V_r , резистентного к химиотерапии.

Характерной особенностью ВИЧ является способность вируса к мутациям. Под действием химиотерапии популяция вируса вырабатывает защитные механизмы против лечения. Это явление называется резистентностью, а популяция вируса, появляющаяся в результате мутации, — резистентной. Рассматриваемая в модели популяция вируса иммунодефицита V подразделяется на два класса: V_s — концентрация ВИЧ, чувствительного к воздействию лекарственных препаратов; V_r — концентрация ВИЧ, резистентного к химиотерапии; $V(t) = V_s(t) + V_r(t)$ — общая популяция вируса в момент времени t .

Предполагается, что резистентный вирус начинает поступать в систему из внешнего источника (последний член пятого уравнения), только после того как общая популяция вируса достигнет определённой пороговой концентрации. Биологически это означает, что при достаточно большой концентрации вируса в крови информация о защите от лекарственных препаратов передаётся в лимфоидную систему, где чувствительный вирус также начинает замещаться резистентным. В системе уравнений (3.1) этот эффект описывается разрывной функцией G_r :

$$G_r(V) = \begin{cases} 0 & \text{при } V < V_0, \\ G_s & \text{при } V \geq V_0. \end{cases} \quad (3.2)$$

Функции лечения η_1, η_2 в неуправляемой модели [23] определены как функции времени и описывают воздействие на систему лекарственных препаратов. Первая функция описывает уменьшение последнего члена первого уравнения, отражающего эффект инфицирования Т-клеток чувствительным вирусом. Вторая функция описывает эффект подавления притока вируса из лимфоидной системы в кровь. На резистентную группу вируса лечение влияния не оказывает.

В настоящей работе процесс приёма лекарственных препаратов не является непрерывным, поскольку предполагает наличие интервалов их назначения и отмены. Для описания динамики функций лечения η_1 и η_2 в процессе назначения и отмены лечения в управляемую модель (3.1) включены шестое и седьмое дифференциальные уравнения. Здесь введены управляющие переменные u_1 и u_2 (выключатели лечения), которые могут принимать значения 0 и 1. При $u_1 = 1, u_2 = 1$ пациенту назначаются препараты, при $u_1 = 0, u_2 = 0$ препараты отменяются.

Подробное описание модели приведено в [2, 23]. При численном интегрировании системы уравнений (3.1) использованы значения констант модели [23], приведённые в табл. 1.

4. Численное моделирование динамики неуправляемой ВИЧ-инфекции

Приведём результаты моделирования динамики развития ВИЧ-инфекции в двух предельных режимах: при полном отсутствии лечения и при постоянном лечении в течение всего срока болезни.

4.1. Динамика ВИЧ-инфекции в отсутствие лечения

На рис. 2 представлены результаты численного интегрирования уравнений модели (3.1), отражающие течение болезни при отсутствии лечения. Этот режим соответствует значениям функций лечения $\eta_1(t) \equiv 1, \eta_2(t) \equiv 1$ и постоянным значениям выключателей $u_1(t) \equiv 0, u_2(t) \equiv 0$.

Таблица 1

Параметр	Описание	Значение
μ_T	умирание неинфицированных CD4+ Т-клеток	0,005/день
μ_{T_i}	умирание инфицированных CD4+ Т-клеток	0,25/день
k_s	поражение CD4+ Т-клеток чувствительным вирусом	0,0005 мм ³ /день
k_r	поражение CD4+ Т-клеток резистентным вирусом	0,0005 мм ³ /день
k_V	потери вируса, вызванные иммунным откликом	0,0062 мм ³ /день
λ_1	темп воспроизводства неинфицированных CD4+ Т-клеток	0,025/день
λ_2	темп воспроизводства инфицированных CD4+ Т-клеток	0,25/день
λ_3	темп воспроизводства вируса в крови	0,8/день
G_s	параметр внешнего лимфоидного источника чувствительного вируса	41,2 мм ³ /день
G_r	параметр внешнего лимфоидного источника резистентного вируса	41,2 мм ³ /день
V_0	порог резистентности	0,5/мм ³
q	доля резистентного вируса, получаемая в результате воспроизведения нормального вируса	10 ⁻⁷
C	коэффициент насыщения неинфицированных CD4+ Т-клеток	47,0/мм ³
C_i	коэффициент насыщения инфицированных CD4+ Т-клеток	47,0/мм ³
B	коэффициент насыщения внешнего источника вируса	2,0/мм ³
B_s	коэффициент насыщения источника CD4+ Т-клеток	13,8/мм ³
S_1	приток CD4+ Т-клеток в отсутствие вируса	4,0 мм ³ /день
S_2	уменьшение притока CD4+ Т-клеток	2,8 мм ³ /день
c_1	параметр лечения, подавление темпа поражения CD4+ Т-клеток вирусом	0,5
c_2	параметр лечения, подавление темпа притока вируса из внешнего лимфоидного источника	0,025
c_3	параметр лечения, максимально возможное подавление темпа притока вируса из внешнего лимфоидного источника	0,15

Графики на рис. 2 согласуются с результатами клинических исследований ВИЧ [22, 23]. После периода острой инфекции в течение первых нескольких недель количество Т-клеток постепенно падает с 600–800 ед/мм³ до нуля за период времени, равный примерно 9-10 годам (количество Т-клеток у здорового человека меняется в пределах 800–1000 ед/мм³).

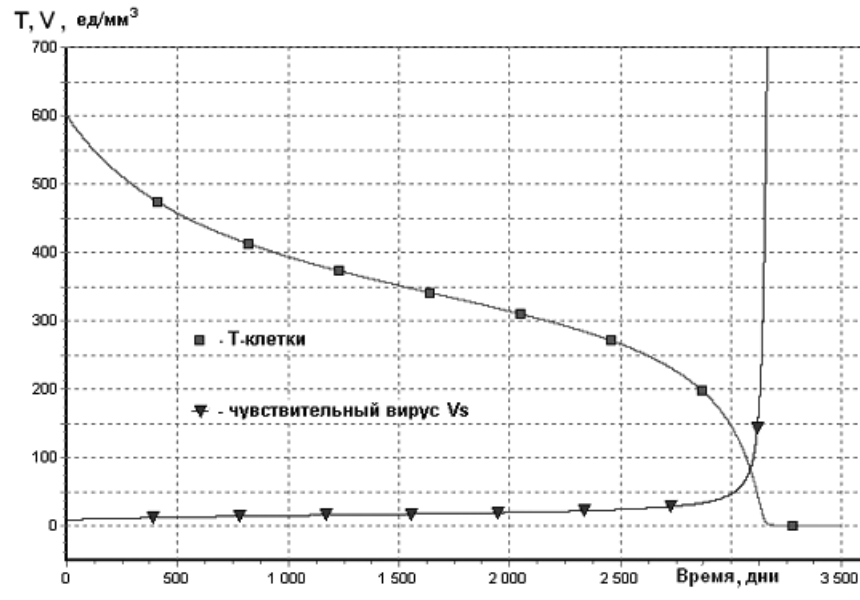


Рис. 2. Динамика ВИЧ-инфекции при отсутствии лечения.
Начальные условия: $T(0) = 600 \text{ ед/мм}^3$, $T_s(0) = 0 \text{ ед/мм}^3$, $T_r(0) = 0 \text{ ед/мм}^3$,
 $V_s(0) = 10 \text{ ед/мм}^3$, $V_r(0) = 0 \text{ ед/мм}^3$, $\eta_1(t) \equiv 1$, $\eta_2(t) \equiv 1$

4.2. Динамика ВИЧ-инфекции при постоянном лечении

При лечении вирус начинает мутировать. В результате в динамике процесса выявляются два этапа: быстрый процесс мутации и последующий относительно медленный процесс постепенного развития заболевания. В шестом и седьмом уравнениях модели (3.1) этот режим соответствует постоянным значениям $u_1(t) \equiv 1$, $u_2(t) \equiv 1$.

Короткий интервал. Процесс мутации вируса при воздействии лекарств отличается бурной динамикой: чувствительный вирус замещается его резистентной формой в течение нескольких недель. Качественный характер этого процесса выявлен в [23] и соответствует данным, полученным в клинических наблюдениях. Динамику процесса иллюстрирует рис. 3, на котором показаны результаты численного интегрирования уравнений (3.1) с теми же начальными условиями, что и для рис. 2. Мы можем сравнить результаты течения заболевания при применении химиотерапии и без лечения.

Длинный интервал. Результаты интегрирования уравнений (3.1) при постоянном лечении на длительном промежутке времени показаны на рис. 4.

Сравнение рисунков 4 и 2 показывает, что фактически они отличаются только кратким интервалом бурной динамики (рис. 3), после которого лечение перестаёт действовать на модифицировавшийся резистентный вирус. В результате

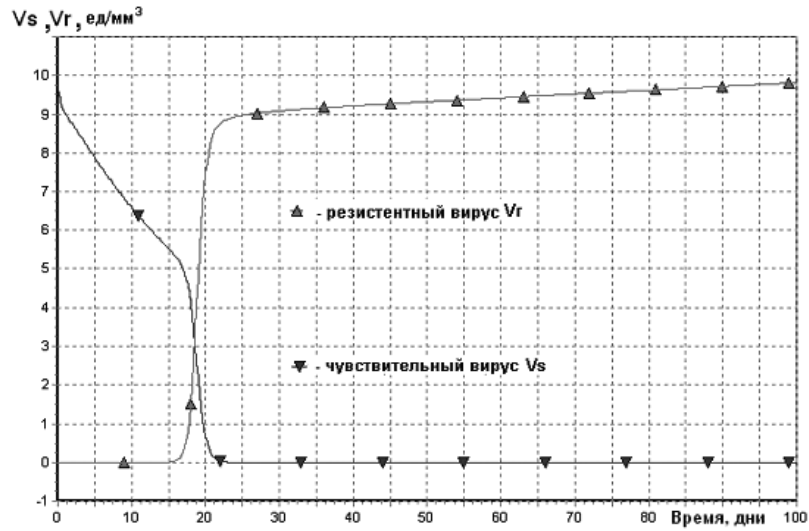


Рис. 3. Динамика ВИЧ-инфекции при постоянном лечении в течение 100 дней. Начальные условия те же, что и для рис. 2

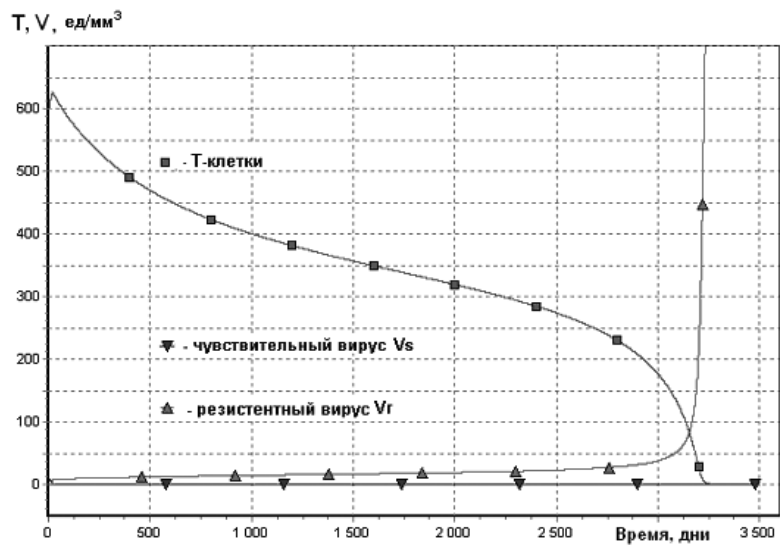


Рис. 4. Динамика ВИЧ-инфекции при постоянном лечении в течение 3500 дней. Начальные условия те же, что и для рис. 2

непрерывное применение химиотерапии в течение почти 10 лет отдаляет последнюю, ведущую к летальному исходу стадию ВИЧ-инфекции (получившую название СПИД и условно характеризуемую переходом концентрации Т-клеток через границу 200 ед/мм^3) всего на 66 дней.

5. Математические постановки задач оптимального управления процессом лечения

В постановке математической задачи оптимизации в настоящей работе использованы рекомендации, разработанные Комитетом Международного общества по борьбе со СПИДом [16]. Мы рассматривали эти рекомендации с математической точки зрения в [6].

Приведённые выше результаты моделирования предельных режимов — без применения и с применением химиотерапии — указывают на предельно высокую сопротивляемость вируса воздействию лекарственных средств. Качественный анализ сложной нелинейной модели (3.1) не даёт возможности указать хотя бы направление модификации программы постоянного лечения, поскольку управление здесь уже находится на границе допустимой области, и представляется очевидным, что никакое уменьшение количества лекарств не может вести к улучшению состояния больного. Неизвестно, существуют ли программы, лучшие, чем непрерывное лечение, и исследовать этот вопрос можно только путём численных экспериментов с моделью.

5.1. Задача продления жизни

Основной целью медицины является продление жизни больного. При постановке математической задачи требуется найти количественные характеристики состояния здоровья, позволяющие сформулировать эту цель в количественном выражении. В случае ВИЧ-инфекции таким количественным показателем является концентрация Т-клеток в крови. В [13] выделяются три категории тяжести заболевания, определяемые уровнем концентрации Т-клеток в крови: 1) более 500 ед/мм^3 , 2) $200\text{—}500 \text{ ед/мм}^3$, 3) менее 200 ед/мм^3 .

У больных третьей категории развивается так называемый синдром приобретённого иммунодефицита (СПИД), приводящий к летальному исходу. Это нижнее значение концентрации Т-клеток является естественной границей исследуемых процессов в иммунной системе. В математической постановке это означает, что в семимерном фазовом пространстве системы (3.1) следует рассматривать её траектории, заканчивающиеся на гиперповерхности

$$T(t) - T^* = 0, \quad T^* = 200 \text{ ед/мм}^3. \quad (5.1)$$

Задача продления жизни больного состоит в том, чтобы иммунная система достигала границы (5.1) как можно позже. В формализованной постановке

это означает, что функционалом J (критерием качества) в задаче оптимизации лечения должен быть назначен момент времени

$$J[u_1(t), u_2(t)] = t_f = \{t \mid T(t) = T^*\}, \quad (5.2)$$

в который траектория системы (3.1) достигает гиперповерхности (5.1).

Формула (5.2) показывает, что значение функционала t_f определяется выбором управляющих функций $u_1(t)$ и $u_2(t)$. Численный алгоритм, таким образом, должен из всех функций, удовлетворяющих условиям $u_1(t) \in \{0, 1\}$, $u_2(t) \in \{0, 1\}$ для всех $t \in [t_0, t_f]$, выбрать такие, при которых функционал (5.2) принимает максимальное значение:

$$J[u_1(t), u_2(t)] = t_k = \{t \mid T(t) = T^*\} \rightarrow \max_{u_1(t), u_2(t)}. \quad (5.3)$$

Решение оптимизационной задачи с функционалом (5.2) покажет, как далеко вправо (в терминах временной оси) компьютер может продлить траекторию жизни пациента. Для сравнения результатов оптимизации компьютера с исходными граничными режимами решим оптимизационные задачи для двух дополнительных функционалов. Две новые задачи будут поставлены на том же временном интервале, что и исходные режимы (3500 дней), и их решения покажут, насколько компьютер может улучшить «качество процесса» по сравнению с режимами с постоянным лечением и без лечения.

5.2. Терминальный функционал

Качество иммунной системы в численном выражении определяется концентрацией Т-клеток. Поэтому естественно стремиться получить наибольшее значение этой концентрации в конце интервала управления, в терминальный момент времени ($t_f = 3500$ дней). Формализованным критерием качества для системы (3.1) является в этом случае терминальный функционал $J = T(t_f)$, и задача состоит в его максимизации:

$$J = T(t_f) \rightarrow \max. \quad (5.4)$$

5.3. Интегральный функционал

Решение задачи оптимизации с терминальным функционалом даёт наилучший результат концентрации Т-клеток в конце траектории. Однако такая постановка задачи может привести (и приводит) к решениям, имеющим провал концентрации Т-клеток в середине интервала, что означает ослабление иммунной системы в процессе лечения. Это нежелательно с точки зрения предохранения больного от сопутствующих заболеваний. В связи с этим возникает задача построения критерия качества, ограничивающего снизу значения концентрации Т-клеток на всём интервале лечения.

Рассмотрим задачу

$$J = \int \Phi(t) dt \rightarrow \min, \quad (5.5)$$

где

$$\Phi(t) = \begin{cases} [A - T(t)]^2 & \text{при } T(t) < A, \\ 0 & \text{при } T(t) \geq A \end{cases}$$

и A — константа, которая подбирается в процессе решения задачи оптимизации (см. [4]). Функционал (5.5) накладывает штраф на значения $T(t)$, опускающиеся ниже границы A .

6. Результаты решения оптимизационных задач

Решение проводится методами последовательных улучшений функционала (см. [3, 4]), адаптированными к системе уравнений (3.1). Подробный алгоритм описан в [6, 7]. Для сравнения с неуправляемыми режимами решение задачи оптимизации программ лечения проводилось при одинаковых начальных условиях для фазовых координат (представленных на рис. 2). Решения проводились с различными начальными приближениями, в качестве которых взяты рассмотренные выше режим без лечения (рис. 2) и режим с постоянным лечением (рис. 3, 4).

6.1. Экстремальные программы лечения

На рис. 5 представлены вычисленные алгоритмом экстремальные решения для двух начальных приближений: a — непрерывное лечение, 41 372 итераций; b — без лечения, 5 228 итераций.

Верхние графики показывают, что динамика вычисленных экстремальных режимов протекания заболевания и экстремальные значения времени жизни больного при этих начальных приближениях совпадают. Это позволяет надеяться, что найденные экстремальные режимы являются оптимальными. Полученный результат показывает, что оптимизация программы лечения позволяет отодвинуть момент наступления терминальной стадии болезни более чем на пятнадцать лет по сравнению с программой постоянного лечения и случаем отсутствия лечения.

На нижних графиках на рис. 5 показаны экстремальные программы лечения. Вычисляемые квантовым алгоритмом управления представляют собой релейные режимы назначения-отмены лекарств с частотой, увеличивающейся с ростом числа итераций, так что итоговые программы лечения представляют собой подобие гребёнок с тысячами зубьев. На рис. 5 показаны осреднённые значения этих гребенчатых графиков на недельном интервале. Графики иллюстрируют среднюю интенсивность назначения лекарств, однако, строго говоря, их нельзя считать рекомендациями по их приёму. Рекомендовать указанную среднюю интенсивность можно только в том случае, когда интенсивность равна 0 или 1 на

относительно большом интервале времени. В противном случае рекомендацией является неосреднённый гребенчатый график приёма-отмены лекарств для каждой пятой доли суток.

Релейная форма управлений использована в алгоритме ввиду отсутствия информации о воздействиях малых доз лекарств. При получении такой информации в процесс последовательных приближений может быть заложен алгоритм с непрерывными управлениями; могут быть также учтены другие требуемые в реальных задачах ограничения.

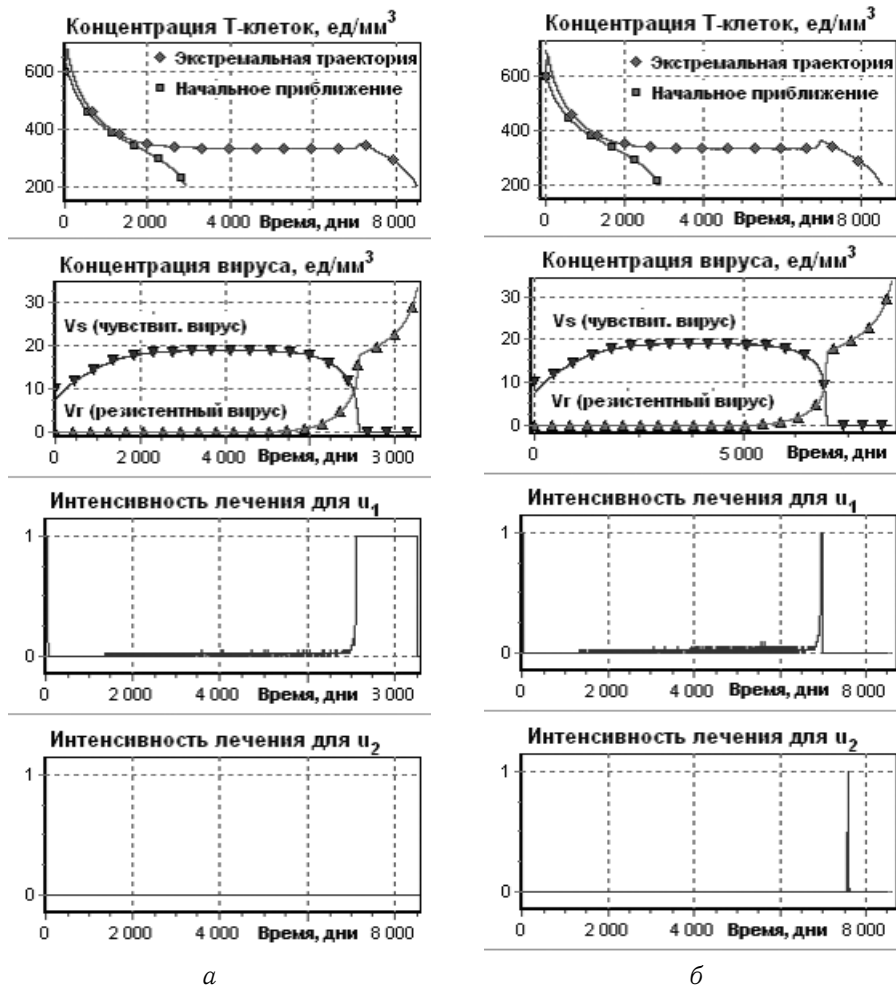


Рис. 5. Сравнительная динамика начальных и оптимизируемых режимов лечения для начальных приближений: а — постоянное лечение, б — без лечения

Графики управлений на рис. 5 показывают, что при практическом совпадении фазовых траекторий для различных начальных приближений графики экстремальных управлений различаются. Это свидетельствует о малой чувствительности функционала к изменениям управлений в окрестности его экстремального значения, что значительно усложняет процесс вычислений.

На рис. 6 и 7 представлены вычисленные экстремальные решения для задачи с терминальным (5.4) и интегральным (5.5) функционалами соответственно. Эти графики получены для режима без лечения, выбранного в качестве начально-

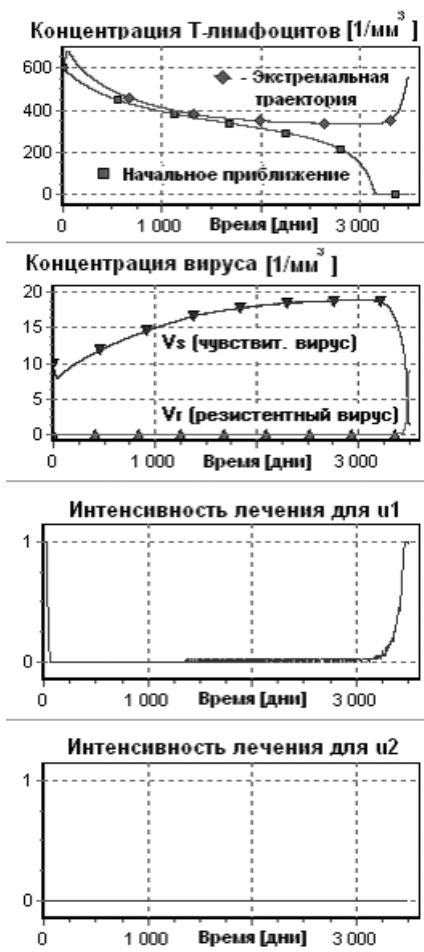


Рис. 6. Сравнительная динамика начальных и оптимизированных режимов лечения: терминальный функционал

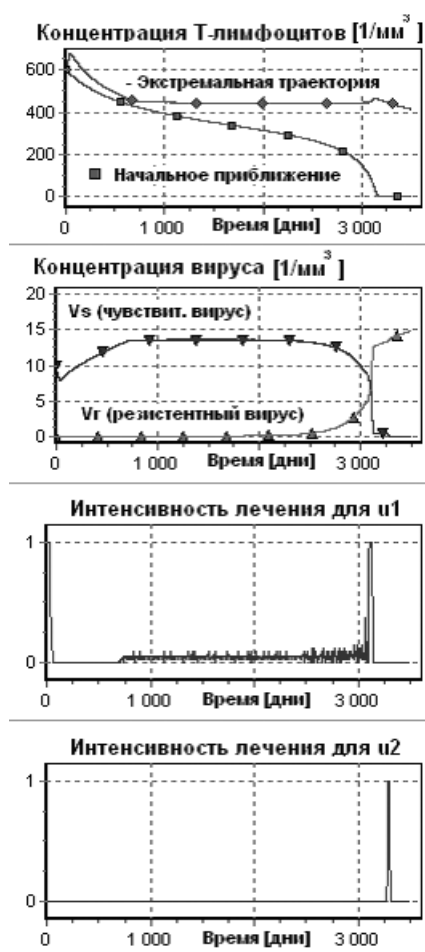


Рис. 7. Сравнительная динамика начальных и оптимизированных режимов лечения: интегральный функционал ($T > 430 \text{ ед/мм}^3$)

го приближения. Результаты расчётов показали, что значение и терминального и интегрального функционалов на экстремальном решении, полученном из начального приближения с постоянным лечением, хуже, чем для экстремального решения с начальным приближением без лечения. Это не означает, что решение, представленное на рис. 6, оптимально (метод, описанный в [3, 4] гарантирует получение решения, удовлетворяющего только необходимым условиям оптимальности), вместе с тем все вычисленные решения с другими начальными приближениями либо повторили решение, представленное на рис. 6 и 7, либо дали худшие результаты.

Результаты решения при тех же начальных условиях, что и для предыдущих программ (см. рис. 2–4), при начальном приближении без лечения и при значении $A = 430 \text{ ед/мм}^3$ представлены на рис. 7. В этом случае значение функционала (5.5) на полученном решении равно 0, в то время как при большем значении $A = 435 \text{ ед/мм}^3$ экстремальное значение функционала (5.5) оказывается положительным.

Количественные показатели всех программ лечения приведены в таблице 2.

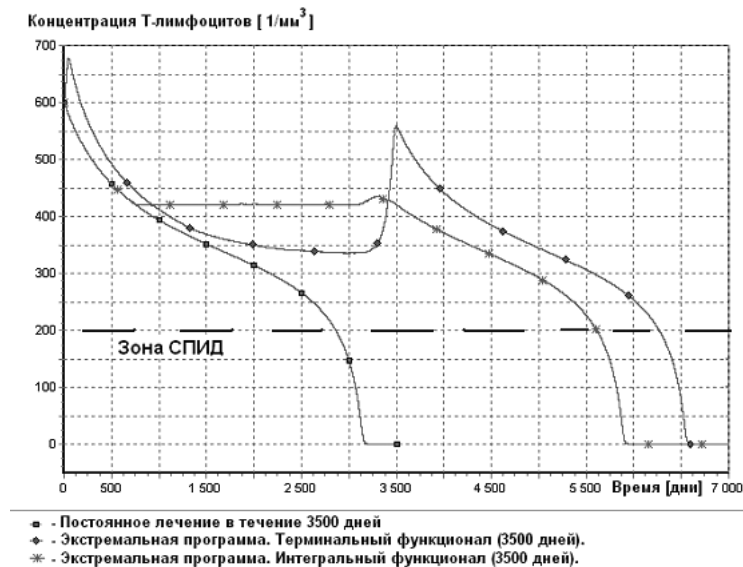


Рис. 8. Динамика концентрации Т-клеток при различных программах лечения

6.2. Логический анализ математического решения задачи

Приведённое решение не является обычным для стандартных задач оптимального управления. В таких задачах оптимальное решение соответствует либо границе допустимой области управления, либо внутренности этой области. В нашем случае границы вычислены в разделе 3 и приведены в табл. 2: при

Таблица 2. Сравнительные данные неуправляемых и управляемых программ лечения

Программа лечения и её графики	Число итераций	Объём препарата		Концентрация Т-клеток на 3500-й день, $ед/мм^3$	Концентрация вируса на 3500-й день, $ед/мм^3$	Время жизни, дни*
		1-го	2-го			
Без лечения (рис. 2)	—	0	0	0,24	10022	2864
Постоянное лечение (рис. 3, 4)	—	3500	3500	0,33	8138	2931
Экстремальная программа 1 (начальное приближение с постоянным лечением, рис. 5, а)	41372	1580,6	0	355	18,9	8530
Экстремальная программа 2 (начальное приближение без лечения, рис. 5, б)	5228	229,2	21	355	18,9	8530
Экстремальная программа 3 (начальное приближение без лечения, рис. 6)	4830	180,2	0	560	10,28	6270
Экстремальная программа 4 (начальное приближение без лечения, рис. 7)	5786	200,2	23,6	430	15,1	5548

* Время жизни считается равным числу дней, за которое траектория системы (3.1) уходит в область $T < 200 \text{ ед}/мм^3$. Программы 3 и 4, для которых лечение прекращается на 3500-й день, продолжены вправо при выключенном лечении.

значении управления на нижней границе, при $u_1(t) \equiv 0, u_2(t) \equiv 0$, время жизни больного составляет 7 лет 10 месяцев 10 дней, при значении управления на верхней границе, при $u_1(t) \equiv 1, u_2(t) \equiv 1$, время его жизни продлевается до 8 лет 11 дней. Для обычной задачи следовало бы ожидать, что при уменьшении дозы лекарственных препаратов время жизни уменьшится и окажется в середине этого двухмесячного интервала. Однако, как показывают данные таблицы 2, приведённые результаты парадоксально опровергают это предположение: время жизни *увеличивается* на десятилетия.

Причина этого явления содержится в совокупности приведённых расчётов, однако эти математические объяснения для нашего, человеческого восприятия следует перевести на человеческий язык. Для этого перевода рассмотрим более внимательно ещё одну характерную систему графиков, приведённую на рис. 9 и 10. График на рис. 9 показывает, как изменяется траектория популяции Т-клеток (на самом деле траектория жизни) с ростом числа итераций алгоритма. Этот

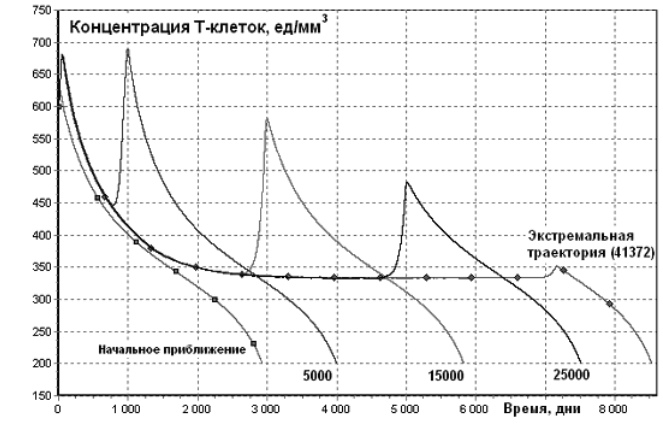


Рис. 9. Модификации графиков динамики Т-клеток с ростом числа итераций

рост числа итераций можно назвать также ростом опыта компьютера. График на рис. 10 объясняет, почему эта траектория изменяется именно таким образом. Это происходит потому, что компьютер использует разумную политику: он отодвигает время подавления популяции чувствительного вируса и, следовательно, время полного включения в злонамеренную «работу» популяции резистентного вируса. Итоговый результат этой аккуратной, кропотливой, благородной и интеллектуальной работы компьютера (занимающей от 5000 до 45000 итераций) и представлен в табл. 2. По существу, логика компьютера здесь принципиально расширила те границы, которые накладывает на решение задачи формальный математический алгоритм.

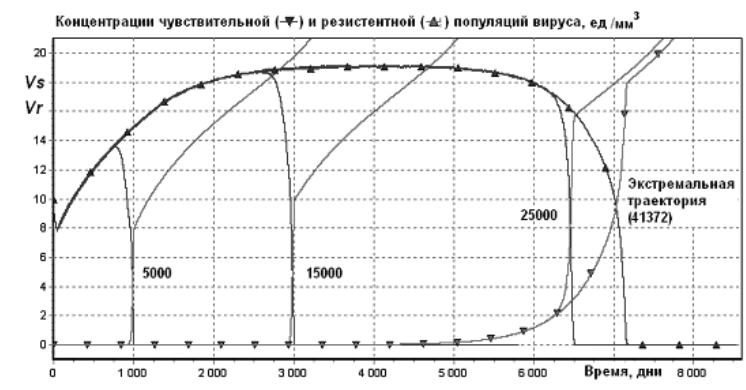


Рис. 10. Модификации графиков динамики популяций чувствительного и резистентного вируса с ростом числа итераций

Заключение

Приведённое методологическое решение на основе математической модели не может, естественно, являться рекомендацией для практического использования. Однако оно иллюстрирует ту роль, которую могут сыграть математические методы в решении реальных сложных задач медицины.

Конечно, нужно обсуждать, насколько необходимо и своевременно использование столь изощрённых методов для решения задач терапии, до сих пор ещё часто ограничивающейся рекомендациями общего плана. Можно сказать, что глубокая математизация здесь преждевременна, потому что ещё отсутствуют точные математические модели заболеваний. Но если сравнить терапию и хирургию, где почти нормой стали прецизионные операции высочайшей сложности (например, при трансплантации органов и конечностей), то можно сказать, наоборот, что внедрение точных методов в терапию серьёзно запаздывает.

Литература

- [1] Беллман Р. Математические методы в медицине. — М.: Мир, 1987.
- [2] Булдаев А. С., Погожев И. Б. Оптимизация иммунного процесса по критерию минимума индекса тяжести заболевания: Препринт. — Новосибирск, Вычислительный центр СО АН СССР, 1986.
- [3] Величенко В. В. О задачах оптимального управления для уравнений с разрывными правыми частями // Автоматика и телемеханика. — 1966. — № 7. — С. 20—30.
- [4] Величенко В. В. Численный метод решения задач оптимального управления // ЖВМ и МФ. — 1966. — Т. 6, № 4. — С. 635—647.
- [5] Величенко В. В. Технический интеллект // Интеллект. сист. — 1996. — Т. 1, вып. 1-4.
- [6] Величенко В. В., Притыкин Д. А. Управление лечением СПИДа // Автоматика и телемеханика. — 2006. — № 3. — С. 166—185.
- [7] Величенко В. В., Притыкин Д. А. Численные методы оптимального управления динамикой ВИЧ-инфекции // Изв. РАН. Теория и системы управления. — 2006. — № 6. — С. 53—64.
- [8] Винер Н. Кибернетика, или управление и связь в животном и машине. — М.: Советское радио, 1958.
- [9] Галактионов В. Г. Иммунология. — М.: Нива России, 2000
- [10] Марчук Г. И. Математические модели в иммунологии. — М.: Наука, 1980.
- [11] Марчук Г. И., Романюха А. А., Бочаров Г. А. Математическое моделирование противовирусного иммунного ответа при вирусном гепатите В // Математические вопросы кибернетики. Вып. 2 / Под ред. С. В. Яблонского. — М.: Наука, 1989. — С. 5—70.
- [12] Математические проблемы в биологии / Под ред. Р. Беллмана. — М.: Мир, 1966.
- [13] Покровский В. В., Ермак Т. Н., Беляева В. В. и др. ВИЧ-инфекция. Клиника, диагностика и лечение. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000.
- [14] Понтрягин Л. С., Болтянский В. Г., Гамкрелидзе Р. В., Мищенко Е. Ф. Математическая теория оптимальных процессов. — М.: Физматгиз, 1961.

- [15] Butler S., Kirschner D., Lenhart S. Optimal control of the chemotherapy affecting the infectivity of HIV // *Advances in Mathematical Population Dynamics — Molecules, Cells and Man* / O. Arino, D. Axelrod, M. Kimmel, eds. — Singapore: World Scientific Press, 1997. — P. 557–569.
- [16] Carpenter C. C., Cooper D. A., Fischl M. A., et al. Updated recommendations of the International AIDS Society — USA Panel // *JAMA*. — 2000. — Vol. 283, no. 3. — P. 381–390.
- [17] Fischl M. A., Richman D. D., Crieco M. H., et al. The efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial // *N. Engl. J. Med.* — 1987. — Vol. 317, no. 4. — P. 185–191.
- [18] Joshi H. R. Optimal control of an HIV immunology model // *Optimal Control Appl. Methods*. — 2002. — Vol. 23. — P. 199–213.
- [19] Kirschner D., Lenhart S., Serbin S. Optimal control of the chemotherapy of HIV // *J. Math. Biol.* — 1997. — Vol. 35. — P. 775–792.
- [20] Shudo E., Iwasa Y. Dynamic optimization of host defense, immune memory, and post-infection pathogen levels in mammals // *J. Theoret. Biol.* — 2004. — Vol. 228. — P. 17–29.
- [21] Stengel R. F., Ghigliazza R., Rulkarni N., et al. Optimal control of innate immune response // *Optimal Control Appl. Methods*. — 2002. — Vol. 23. — P. 91–104.
- [22] Webb G. F., Kirschner D. E. Using mathematics to understand HIV immune dynamics // *Notices Amer. Math. Soc.* — 1996. — Vol. 43. — P. 191–202.
- [23] Webb G. F., Kirschner D. E. Resistance, remission, and qualitative differences in HIV chemotherapy // *Emerging Infectious Diseases*. — 1997. — Vol. 3, no. 3.