

Оглавление

1. Аннотация	2
2. Введение	2
3. Построение комплексной математической модели	4
3.1. Динамика ВИЧ-инфекции	4
3.2. Модель ВИЧ-инфекции	6
3.3. Уравнения	7
3.3.1. Здоровые $CD4$ Т-клетки	7
3.3.2. Латентно-инфицированные $CD4$ Т-клетки	8
3.3.3. Цитотоксические $CD8$ Т-клетки	9
3.3.4. Активно-инфицированные $CD4$ Т-клетки	10
3.3.5. Нейтрализующие антитела	10
3.3.6. Макрофаги	11
3.3.7. Регуляторные Т-клетки	11
3.3.8. Вирусы	12
3.3.9. Дополнительные уравнения	13
3.3.10. Уравнения фармакинетики	14
3.4. Параметры модели	15
4. Анализ чувствительности вирусной нагрузки	16
4.1. Модель	16
4.2. Анализ неопределенности	16
4.3. Анализ чувствительности	17
5. Решение обратной задачи для редуцированной модели	19
5.1. Данные пациентов	19
5.2. Редуцированная система	22
5.3. Оценивание параметров	23
5.4. Построение доверительных интервалов	25
5.4.1. Параметрический Бутстрэп	25
5.4.2. Метод профилирования функции правдоподобия	27
5.4.3. Метод Монте - Карло по схеме Марковских цепей (MCMC)	31
6. Заключение	35
7. Литература	36

1 Аннотация

Целью данной работы является разработка и калибровка семейства математических моделей динамики ВИЧ-инфекции. В задачи исследования входят:

- построение высокоразмерной модели противовирусного иммунного ответа при ВИЧ-инфекции, учитывающей изменчивость вирусов, а также действие регуляторных Т-клеток;
- анализ чувствительности характеристик острой фазы ВИЧ-инфекции;
- идентификация параметров модели острой фазы ВИЧ-инфекции по данным, описывающим индивидуальную динамику вирусов и здоровых Т-клеток.

В ходе работы была построена расширенная модель ВИЧ-инфекции, включающая ключевые переменные, влияющие на динамику вируса. Также был проведен анализ чувствительности и неопределенности для упрощенной модели, выявивший параметры, в большей степени влияющие на точку стабилизации вирусной нагрузки. Получены решения обратных задач по выявлению индивидуальных оптимальных параметров пациентов и построены доверительные интервалы методами Бутстрэп, профилирования функции правдоподобия и с помощью методов Монте-Карло по схеме Марковских цепей. Весь код, представленный в работе, реализован с помощью языка программирования Python.

2 Введение

Несмотря на множество работ, посвященных исследованию динамики ВИЧ-инфекции, пока нет эффективных стратегий лечения, которые позволили бы предотвратить окончательное развитие от ВИЧ до СПИДа и смерти [2]. Математические модели помогают структурировать существующие знания и анализировать динамику процессов. Также они могут служить мощным инструментом в поисках оптимальной стратегии лечения из-за их способности наблюдать ответ пациента на терапию.

Проблема многих существующих моделей в том, что не все они учитывают лекарственно устойчивые вирусные популяции ([1], [18], [19], [20], [21]), что является одним из факторов реализации текущих методов лечения. Также считается не до конца понятным влияние регуляторных Т-клеток в вирусной динамике [9].

В этой работе представлена детальная математическая модель, которая учитывает клеточные популяции, которые играют ключевую роль в ВИЧ-инфекции. Модель представлена в виде системы из 26 дифференциальных уравнений. Описывается динамика различных субпопуляций Т-клеток, здоровых и инфицированных макрофагов, иммунное распознавание инфицированных клеток, выработка нейтрализующих специфических антител, устойчивая и резистентная к лекарствам вирусная популяция, а также старение тимуса. Популяция Т-клеток в модели подразделяется на $CD4$ и $CD8$ клетки, ВИЧ-специфические и не ВИЧ-специфические, эффекторные и неэффекторные, здоровые, активно- и латентно-инфицированные клетки. Описывается влияние регуляторных Т-клеток. Также в модели учитывается действие ингибиторов протеазы

и обратной транскриптазы. Целью построения расширенной модели в этой работе является обобщение существующих моделей для более полного понимания динамики развития болезни.

В работе также представлен анализ чувствительности и неопределенности ([4], [5]) базисной модели ([2]) с помощью методов Latin Hypercube Sampling (LHS) и Partial rank correlation coefficients (PRCC). Построена редуцированная модель, которая включает динамику здоровых, инфицированных, цитотоксических Т-клеток и вируса. Используя уникальные данные по динамике инфекции с момента инфицирования пациента ([18]), были оценены индивидуальные параметры заражения и пролиферации клеток и построены доверительные интервалы с помощью методов Бутстрэп, профилирования функции правдоподобия и по схеме Марковских цепей Монте-Карло.

В данной работе в главе 3 рассматривается построение расширенной модели ВИЧ-инфекции. В главе 4 описаны результаты анализа чувствительности для упрощенной модели [2], которые позволяют понять ключевые параметры, влияющие на точку стабилизации вирусной нагрузки. В главе 5 проведена идентификация индивидуальных параметров для пациентов, а также построены доверительные интервалы методами Бутстрэп, профилирования функции правдоподобия и по схеме Марковских цепей.

3 Построение комплексной математической модели

3.1 Динамика ВИЧ-инфекции

ВИЧ-инфекция - это заболевание иммунной системы с прогрессирующим истощением защитных клеток, что приводит к иммуносупрессии. Основной мишенью вируса являются $CD4+$ Т-клетки. ВИЧ реплицируется внутри инфицированных клеток и таким образом заражает все больше клеток (рис. 1 (а)). $CD4+$ Т-клетки жизненно важны, поскольку они помогают облегчить реакцию организма на многие общие, но потенциально смертельные инфекции. ВИЧ прямо или косвенно вызывает уменьшение количества этих клеток, что ослабляет организм. Таким образом иммунная система становится не в состоянии защитить себя от этих инфекций [2].

Ключевые явления в цикле ВИЧ-инфекции проиллюстрированы на рисунке 1. После заражения пациент испытывает быстрое снижение количества $CD4+$ Т клеток и быстрое увеличение популяции вирусов. Иммунная система (цитотоксические клетки и макрофаги) убивает инфицированные клетки и вирусные частицы, вызывая быстрое увеличение числа Т-клеток.

В течение этого времени популяция вирусов испытывает быстрое истощение. Далее следует период (часто называемый бессимптомная стадия или латентность), при котором $CD4+$ Т-клетки испытывают постоянное, но медленное истощение. Вирус заражает все больше и больше клеток и, следовательно, медленно увеличивается в количестве. Примерно через восемь лет иммунная система разрушается и популяция вирусов испытывает экспоненциальный рост. В это время неинфицированные Т-клетки истощаются с высокой скоростью, пересекая линия 200 мм^{-3} , обозначающую «прогрессирование к СПИДу». Как только пациенты обнаружены со СПИДом, они живут в течение еще одного года.

После заражения $(1-\psi)$ $CD4+$ Т-клеток становятся латентно-инфицированными и ψ - активно-инфицированными (рис. 1 (б)). Латентно-инфицированные клетки могут активироваться через долгое время и стать активно-инфицированными и начать производить вирус. Во время ВИЧ-инфекции макрофаги также заражаются (рис. 1 (в)). Вирус медленно размножается внутри этих клетки и, в отличие от $CD4+$ Т-клеток, макрофаги не погибают, а продолжают накапливать больше вируса и защищать его от иммунного ответа и лекарства. На рисунке 2 можно наблюдать схему процессов, описываемых в расширенной модели.

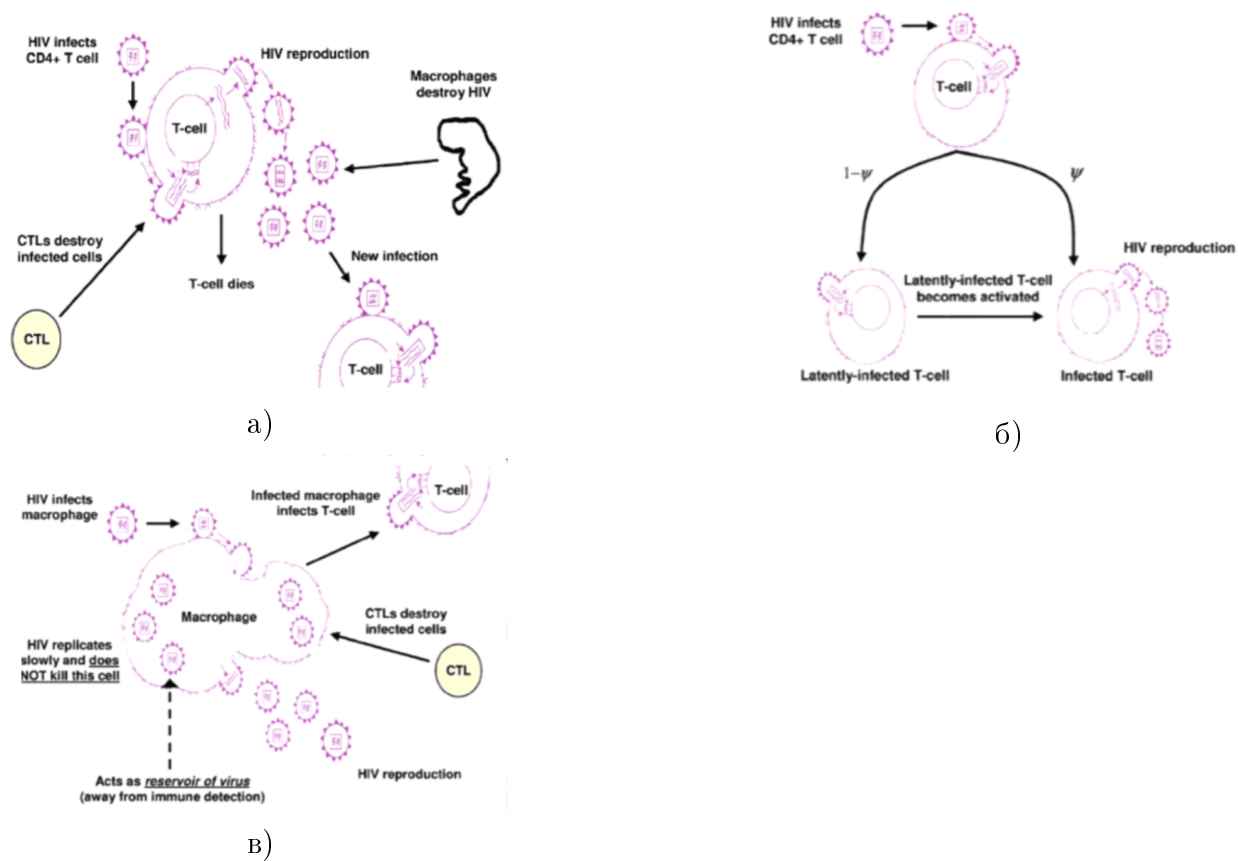


Рис. 1 : Ключевые процессы, происходящие в ходе заражения а) здоровых $CD4+$ Т клеток, б) латентно-инфицированных $CD4+$ Т клеток, в) макрофагов. Взято из [23].

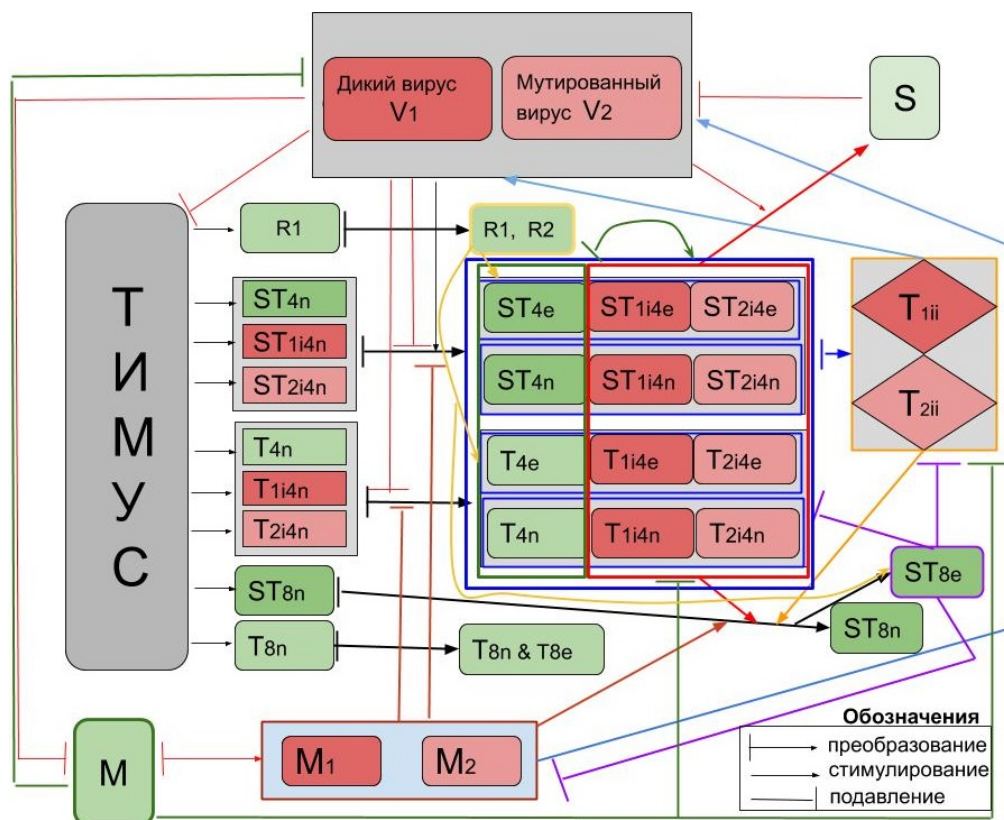


Рис. 2 : Схема расширенной модели ВИЧ инфекции

3.2 Используемые переменные

Построенная расширенная модель состоит из 26 основных уравнений, определения и начальные значения которых можно найти в таблице 1, и 9 дополнительных, явно зависящих от времени функций ((18)-(26)). Для более детального описания динамики процессов и их эффекта на развитие болезни Т-клетки делятся на $T4$ и $T8$, ВИЧ-специфичные ($ST4$ и $ST8$) и не ВИЧ-специфичные, эффекторные (хэлперные $CD4+$ и цитотоксический $CD8+$) и неэффекторные (наивные и клетки памяти) [1]. Также рассматриваются нормальные и адаптивные регуляторные Т-клетки [9]. В модели Т-клетки делятся на латентно- и активно-инфицированные. Рассматриваются два типа вируса: дикий тип и мутированный, описываются здоровые и зараженные двумя типами вируса макрофаги, а также действие антител. В работе учитывается действие протеазы и обратной транскриптазы в ходе развития инфекции.

Таблица 1 : Таблица переменных

Параметр	Определение	Знач./Разм.
\tilde{T}_{4n}	Здоровые ВИЧ-специфичные неэффекторные $CD4$ клетки	0.92 кл./мм ³
\tilde{T}_{4e}	Здоровые ВИЧ-специфичные эффекторные $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
\tilde{T}_{4n}^{1i}	Латентно-инф. диким типом вируса ВИЧ-спец. неэффекторные $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
\tilde{T}_{4n}^{2i}	Латентно-инф. мут. типом вируса ВИЧ-спец. неэффекторные $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
\tilde{T}_{4e}^{1i}	Латентно-инф. диким типом вируса ВИЧ-спец. эффекторные $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
\tilde{T}_{4e}^{2i}	Латентно-инф. мут. типом вируса ВИЧ-спец. эффекторные $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
T_{4n}	Здоровые не ВИЧ-специфичные неэффекторные $CD4$ клетки	920 кл./мм ³
T_{4e}	Здоровые не ВИЧ-специфичные эффекторные $CD4$ клетки	379 кл./мм ³
T_{4n}^{1i}	Латентно-инф. живым типом вируса не ВИЧ-спец. неэффекторные $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
T_{4n}^{2i}	Латентно-инф. мут. типом вируса не ВИЧ-спец. неэффекторные $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
T_{4e}^{1i}	Латентно-инф. живым типом вируса не ВИЧ-спец. эффекторные $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
T_{4e}^{2i}	Латентно-инф. мут. типом вируса не ВИЧ-спец. эффекторные $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
T_{ii}^1	Активно-инфицированные живым типом вируса $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
T_{ii}^2	Активно-инфицированные мутированным типом вируса $CD4$ клетки	0 кл./мм ³
\tilde{T}_{8n}	Здоровые ВИЧ-специфичные неэффекторные $CD8$ клетки	0.47 кл./мм ³
\tilde{T}_{8e}	Здоровые ВИЧ-специфичные эффекторные $CD8$ клетки	0 кл./мм ³
T_{8n}	Здоровые не ВИЧ-специфичные неэффекторные $CD8$ клетки	467 кл./мм ³
T_{8e}	Здоровые не ВИЧ-специфичные неэффекторные $CD8$ клетки	150 кл./мм ³
S	Анти-ВИЧ специфичные нейтрализующие антитела	0 мол./мм ³
M	Здоровые макрофаги	360 клеток/мм ³
M_1	Макрофаги, инфицированные диким типом вирусом	0 кл./мм ³
M_2	Макрофаги, инфицированные мутированным вирусом	0 кл./мм ³
V_1	Дикий вирус (чувствительный)	3 ч./мм ³
V_2	Мутированный вирус (резистентный)	0 ч./мм ³
R_1	Нормальные регуляторные клетки	??
R_2	Адаптивные регуляторные клетки	??

3.3 Уравнения, входящие в модель

3.3.1 Здоровые $CD4$ Т-клетки

В данной работе описывается 4 вида здоровых $CD4$ Т-клеток: эффекторные/неэффекторные, специфичные и неспецифичные.

- \tilde{T}_{4n} - здоровые ВИЧ-специфичные неэффекторные клетки

$$\frac{d\tilde{T}_{4n}}{dt} = v f \left(1 - \frac{e(V_1+V_2)}{c_1+V_1+V_2}\right) s + (1 - \phi) \frac{\rho_4(V_1+V_2)}{c_2+V_1+V_2} \tilde{T}_{4n} - (1 - u_1)(k_1 V_1 + k_2 M_1) \tilde{T}_{4n} - \Phi(k_1 V_2 + k_2 M_2) \tilde{T}_{4n} - \mu_{4n} \tilde{T}_{4n} - \alpha_1 R_1 \tilde{T}_{4n} \quad (1)$$

- \tilde{T}_{4e} - здоровые ВИЧ-специфичные эффекторные клетки

$$\frac{d\tilde{T}_{4e}}{dt} = \phi \frac{\rho_4(V_1+V_2)}{c_2+V_1+V_2} \tilde{T}_{4n} - (1 - u_1)(k_1 V_1 + k_2 M_1) \tilde{T}_{4e} - \Phi(k_1 V_2 + k_2 M_2) \tilde{T}_{4e} - \mu_{4e} \tilde{T}_{4e} - \alpha_1 R_1 \tilde{T}_{4e} \quad (2)$$

- T_{4n} - здоровые не ВИЧ-специфичные неэффекторные клетки

$$\frac{dT_{4n}}{dt} = (1 - v) f \left(1 - \frac{e(V_1+V_2)}{c_1+V_1+V_2}\right) s + (1 - \phi) r_4 T_{4n} - (1 - u_1)(k_1 V_1 + k_2 M_1) T_{4n} - \Phi(k_1 V_2 + k_2 M_2) T_{4n} - \mu_{4n} T_{4n} - \alpha_1 R_1 T_{4n} \quad (3)$$

- T_{4e} - здоровые не ВИЧ-специфичные эффекторные клетки

$$\frac{dT_{4e}}{dt} = \phi r_4 T_{4n} - (1 - u_1)(k_1 V_1 + k_2 M_1) T_{4e} - \Phi(k_1 V_2 + k_2 M_2) T_{4e} - \mu_{4e} T_{4e} - \alpha_1 R_1 T_{4e} \quad (4)$$

В (1) первое слагаемое означает производство клеток в тимусе. $s(t)$ характеризует общее число продуцированных в день клеток и является функцией, зависящей от возраста пациента. v отвечает за долю клеток, специфичных к ВИЧ эпитолам, а f - за долю клеток $CD4$. Слагаемое $e(V_1 + V_2)/(c_1 + V_1 + V_2)$ показывает полное число инфицированных в тимусе $CD4$ клеток.

Второе слагаемое в (1) описывает пролиферацию специфичных $CD4$ клеток в присутствии свободного вируса, где ρ_4 - константа максимальной скорости пролиферации. Коэффициент ϕ обозначает долю пролиферируемых неэффекторных клеток, которые дифференцируются в эффекторные. Эти клетки отвечают за прирост в уравнении (2). Т-клетки имеют скорость естественной гибели, обозначенную как μ_{4n} для (1), (3) и μ_{4e} для (2), (4).

Третье и четвертое слагаемые в (1), (3) отвечают за инфицирование Т-клеток вирусами и макрофагами. Рассматриваются постоянные скорости заражения k_1 и k_2 . Последнее слагаемое αR_1 понижает регуляцию $CD4$ клеток нормальными регуляторными клетками. Уравнения (3) и (4) построены по аналогии с уравнениями (1) и (2).

3.3.2 Латентно-инфицированные CD4 Т-клетки

В работе представлены 8 уравнений для латентно-инфицированных клеток. Уравнения (5), (6), (7), (8) описывают динамику латентно-инфицированных клеток, зараженных диким типом вируса, в то время как (5'), (6'), (7'), (8') - зараженных мутированным типом вируса.

Для зараженных диким типом вируса:

- \tilde{T}_{4n}^{1i} - латентно-инфицированные ВИЧ-специфичные неэффекторные клетки

$$\frac{d\tilde{T}_{4n}^{1i}}{dt} = v f \frac{e(V_1+V_2)}{c_1+V_1+V_2} s + (1-u_1)(1-\psi)(k_1 V_1 + k_2 M_1) \tilde{T}_{4n} + [(1-\phi)(1-p) - p] \frac{\rho_4(V_1+V_2)}{c_2+V_1+V_2} \tilde{T}_{4n}^{1i} - (k_8 \delta \tilde{T}_{8e} + \mu_{4n}^i) \tilde{T}_{4n}^{1i} \quad (5)$$

- \tilde{T}_{4e}^{1i} - латентно-инфицированные ВИЧ-специфичные эффекторные клетки

$$\frac{d\tilde{T}_{4e}^{1i}}{dt} = \phi(1-p) \frac{\rho_4(V_1+V_2)}{c_2+V_1+V_2} \tilde{T}_{4n}^{1i} + (1-u_1)(1-\psi)(k_1 V_1 + k_2 M_1) \tilde{T}_{4e} - (k_8 \delta \tilde{T}_{8e} + \mu_{4e}^i) \tilde{T}_{4e}^{1i} \quad (6)$$

- T_{4n}^{1i} - латентно-инфицированные не ВИЧ-специфичные неэффекторные клетки

$$\frac{dT_{4n}^{1i}}{dt} = (1-v) f \frac{e(V_1+V_2)}{c_1+V_1+V_2} s + (1-u_1)(1-\psi)(k_1 V_1 + k_2 M_1) T_{4n} + [(1-\phi)(1-p) - p] r_4 T_{4n}^{1i} - (k_8 \delta \tilde{T}_{8e} + \mu_{4n}^i) T_{4n}^{1i} \quad (7)$$

- T_{4e}^{1i} - латентно-инфицированные не ВИЧ-специфичные эффекторные клетки

$$\frac{dT_{4e}^{1i}}{dt} = \phi(1-p) r_4 T_{4n}^{1i} + (1-u_1)(1-\psi)(k_1 V_1 + k_2 M_1) T_{4e} - (k_8 \delta \tilde{T}_{8e} + \mu_{4e}^i) T_{4e}^{1i} \quad (8)$$

Для зараженных мутированным типом вируса:

- \tilde{T}_{4n}^{2i} - латентно-инфицированные ВИЧ-специфичные неэффекторные клетки

$$\frac{d\tilde{T}_{4n}^{2i}}{dt} = v f \frac{e(V_1+V_2)}{c_1+V_1+V_2} s + (1-\psi) \Phi(k_1 V_2 + k_2 M_2) \tilde{T}_{4n} + [(1-\phi)(1-p) - p] \frac{\rho_4(V_1+V_2)}{c_2+V_1+V_2} \tilde{T}_{4n}^{2i} - (k_8 \delta \tilde{T}_{8e} + \mu_{4n}^i) \tilde{T}_{4n}^{2i} \quad (5')$$

- \tilde{T}_{4e}^{2i} - латентно-инфицированные ВИЧ-специфичные эффекторные клетки

$$\frac{d\tilde{T}_{4e}^{2i}}{dt} = \phi(1-p) \frac{\rho_4(V_1+V_2)}{c_2+V_1+V_2} \tilde{T}_{4n}^{2i} + (1-\psi) \Phi(k_1 V_2 + k_2 M_2) \tilde{T}_{4e} - (k_8 \delta \tilde{T}_{8e} + \mu_{4e}^i) \tilde{T}_{4e}^{2i} \quad (6')$$

- T_{4n}^{2i} - латентно-инфицированные не ВИЧ-специфичные неэффекторные клетки

$$\frac{dT_{4n}^{2i}}{dt} = (1-v) f \frac{e(V_1+V_2)}{c_1+V_1+V_2} s + (1-\psi) \Phi(k_1 V_2 + k_2 M_2) T_{4n} + [(1-\phi)(1-p) - p] r_4 T_{4n}^{2i} - (k_8 \delta \tilde{T}_{8e} + \mu_{4n}^i) T_{4n}^{2i} \quad (7')$$

- T_{4e}^{2i} - латентно-инфицированные не ВИЧ-специфичные эффекторные клетки

$$\frac{dT_{4e}^{2i}}{dt} = \phi(1-p)r_4T_{4n}^{2i} + (1-\psi)\Phi(k_1V_2 + k_2M_2)T_{4e} - (k_8\delta\tilde{T}_{8e} + \mu_{4e}^i)T_{4e}^{2i} \quad (8')$$

Первое слагаемое в (5), (7), (5'), (7') отвечает за производство в тимусе. Второе слагаемое в уравнениях показывает рост числа инфицированных клеток за счет заражения здоровых клеток вирусом (чувствительным и резистентным к лекарству) и инфицированными макрофагами. Скорости заражения k_1 и k_2 . После инфицирования доля клеток с вероятностью ψ становится активно-инфицированными Т-клетками, а с вероятностью $1 - \psi$ - латентно-инфицированными. Латентно-инфицированные клетки могут активироваться спустя долгое время с вероятностью p и начать производить вирус.

Пролиферация латентно-инфицированных клеток описывается по аналогии с здоровыми клетками, где коэффициент пролиферации ρ_4 , но дополнительно учитывается вероятность активации p . В частности, мы предполагаем, что после стимуляции специфическим антигеном латентно-инфицированная клетка $CD4$ может стать активно-инфицированной с вероятностью p . ϕ - доля клеток, которые дифференцируются.

В уравнениях ВИЧ-специфичные эффекторные цитотоксические $CD8$ клетки устраняют инфицированные с коэффициентом k_8 . Константа ослаблена постоянной $\delta < 1$, из-за меньшей «видимости» латентно-инфицированных клеток. Последнее слагаемое - естественная гибель с коэффициентом μ_{4n}^i для (5), (5'), (7), (7') и μ_{4e}^i для (6), (6'), (8), (8'). Остальные уравнения построены по аналогии.

3.3.3 Цитотоксические $CD8$ Т-клетки

В уравнениях (9), (10), (11), (12) рассматриваются подгруппы $CD8$ здоровых ВИЧ-специфических и неспецифических, эффекторных и неэффективных клеток.

- \tilde{T}_{8n} - Здоровые ВИЧ-специфичные неэффекторные клетки

$$\frac{d\tilde{T}_{8n}}{dt} = v(1-f)s + (1-\phi)R\tilde{T}_{8n} - \mu_{8n}\tilde{T}_{8n} - \alpha_2R_1\tilde{T}_{8n} \quad (9)$$

- \tilde{T}_{8e} - Здоровые ВИЧ-специфичные эффекторные клетки

$$\frac{d\tilde{T}_{8e}}{dt} = \phi R\tilde{T}_{8n} - \mu_{8e}\tilde{T}_{8e} - \alpha_3R_2\tilde{T}_{8e} \quad (10)$$

- T_{8n} - Здоровые не ВИЧ-специфичные неэффекторные клетки

$$\frac{dT_{8n}}{dt} = (1-v)(1-f)s + (1-\phi)r_8T_{8n} - \mu_{8n}T_{8n} - \alpha_2R_1T_{8n} \quad (11)$$

- T_{8e} - Здоровые не ВИЧ-специфичные эффекторные клетки

$$\frac{dT_{8e}}{dt} = \phi r_8T_{8n} - \mu_{8e}T_{8e} - \alpha_3R_2T_{8e} \quad (12)$$

Первое слагаемое в (9), (11) отвечает за производство клеток в тимусе. Уравнения (9) - (12) аналогичны (1) - (4) со следующими отличиями: специфическая пролиферация клеток $CD8$ стимулируется латентно- и активно-инфицированными клетками; скорость пролиферации для специфических клеток $CD8$ в присутствии инфицированных R задается уравнением (17), а для неспецифических клеток r_8 . Клетки $CD8$ расположены в основных отделах тела и, поскольку они не содержат антигена $CD4$, не могут быть инфицированы. Последние слагаемые в уравнениях определяют отрицательное регулирование незрелых и зрелых популяций нормальными регуляторными клетками, выраженными через $\alpha_2 R_1$ и $\alpha_3 R_2$. Коэффициенты спонтанной гибели клеток $CD4$ и $CD8$ различны, как и коэффициенты смертности неэффекторных и эффекторных Т-клеток.

3.3.4 Активно-инфицированные $CD4$ Т-клетки

Уравнения (13') и (13'') отражают динамику активно-инфицированных клеток.

- T_{ii}^1 - Активно-инфицированные диким типом вируса клетки

$$\frac{dT_{ii}^1}{dt} = (1 - u_1)\psi(k_1 V_1 + k_2 M_1)T + p(r_4 T_{4n}^i + \frac{\rho_4(V_1+V_2)}{c_2+V_1+V_2}\tilde{T}_{4n}^i) - (k_8 \tilde{T}_{8e} + \mu_{ii})T_{ii}^1 \quad (13')$$

- T_{ii}^2 - Активно-инфицированные мутированным типом вируса клетки

$$\frac{dT_{ii}^2}{dt} = \psi\Phi(k_1 V_2 + k_2 M_2)T + p(r_4 T_{4n}^i + \frac{\rho_4(V_1+V_2)}{c_2+V_1+V_2}\tilde{T}_{4n}^i) - (k_8 \tilde{T}_{8e} + \mu_{ii})T_{ii}^2 \quad (13'')$$

Первый член уравнений представляет увеличение числа инфицированных клеток за счет заражения вирусом и инфицированными макрофагами здоровых клеток. После заражения часть Т-клеток ψ переходит в популяцию инфицированных Т-клеток, тогда как часть $1 - \psi$ переходит в популяцию латентно-инфицированных Т-клеток. Второе слагаемое учитывает источник клеток за счет всех латентно-инфицированных Т-клеток, которые активировались с вероятностью p . Последние слагаемые показывают элиминацию цитотоксическими клетками и естественную гибель.

3.3.5 Нейтрализующие антитела

В уравнении (14), рассматриваются ВИЧ-специфические нейтрализующие антитела.

$$\frac{dS}{dt} = \rho_{Ab}(\tilde{T}_{4e} + \tilde{T}_{4e}^{1i} + \tilde{T}_{4e}^{2i})\frac{V_1+V_2}{c_2+V_1+V_2} - k_{Ab}(V_1 + V_2)S - \mu_{Ab}S \quad (14)$$

Первое слагаемое описывает выработку антител клетками В-плазмы, контролируемые специфическими клетками-помощниками $CD4$ в присутствии вируса, со скоростью ρ_{Ab} . Антитела уничтожают свободный вирус путем образования и удаления комплекса антитело-вирус, и удаление этих комплексов подразумевает также удаление антител.

Этот процесс отражен во втором члене, пропорциональном (зависящей от времени) скорости k_{Ab} . Третий член учитывает естественную потерю антител с коэффициентом μ_{Ab} .

3.3.6 Макрофаги

В уравнениях (15), (15'), (15'') рассматриваются неинфицированные и инфицированные популяции макрофагов M, M_1, M_2 соответственно.

- M - Здоровые макрофаги

$$\frac{dM}{dt} = s_2 + \frac{p_2(V_1+V_2)M}{V_1+V_2+S_2} - (1 - f_1 u_1)k_4 V_1 M - \Phi k_4 V_2 M - \delta_4 M \quad (15)$$

- M_1 - Инфицированные диким типом вируса макрофаги

$$\frac{dM_1}{dt} = (1 - f_1 u_1)k_4 V_1 M - \mu_M M_1 - k_8 \delta \tilde{T}_{8e} M_1 \quad (15')$$

- M_2 - Инфицированные мутированным типом вируса макрофаги

$$\frac{dM_2}{dt} = \Phi k_4 V_2 M - \mu_M M_2 - k_8 \delta \tilde{T}_{8e} M_2 \quad (15'')$$

Популяция здоровых макрофагов (15) увеличивается за счет постоянного источника новых клеток s_2 и из-за иммунного ответа. Второе слагаемое, в свою очередь, зависит от количества вирусных частиц и скорости пролиферации p_2 . Когда Т-клетки сигнализируют макрофагам о том, что есть вирус, последние делятся и становятся более агрессивными. Макрофаги погибают в результате заражения вирусом со скоростью k_4 и естественной смерти со скоростью δ_4 .

Популяция инфицированных макрофагов увеличивается за счет заражения здоровых макрофагов вирусом. Зараженные макрофаги (15'), (15'') уменьшаются в результате естественной смерти и иммунных реакций. Скорость, с которой цитотоксические клетки убивают зараженные макрофаги, определяется как $k_8 \delta$, где коэффициент k_8 ослаблен константой $\delta < 1$ из-за меньшей «видимости» макрофагов. Действие лекарств, подавляющих инфицирование, работает не так эффективно для макрофагов, как для Т-клеток. Учтем это с помощью слагаемого $f_i u_i$. Сниженная приспособленность V_2 в способности к заражению и репликации учитывается в приведенных выше модельных уравнениях через параметр Φ .

3.3.7 Регуляторные Т-клетки

(16'), (16'') описывает нормальные и адаптивные регуляторные клетки.

- R_1 - Нормальные регуляторные клетки

$$\frac{dR_1}{dt} = p_{R_1} - d_{R_1}R_1 - \gamma R_1(V_1 + V_2) \quad (16')$$

- R_2 - Адаптивные регуляторные клетки

$$\frac{dR_2}{dt} = \gamma R_1(V_1 + V_2) - \delta_{R_2}R_2 \quad (16'')$$

Популяция нормальных регуляторных клеток (16') увеличивается за счет производства с коэффициентом p_{R_1} и убывает за счет естественной гибели d_{R_1} . Смертность адаптивных регуляторных клеток (16'') определена как δ_{R_2} . Слагаемое $\gamma R_1(V_1 + V_2)$ отвечает за количество нормальных регуляторных клеток, которые стали адаптивными регуляторными.

3.3.8 Вирусы

Уравнения (16') и (16'') описывают скорость изменения чувствительной и резистентной к лекарствам вирусной популяции, V_1, V_2 соответственно.

- V_1 - Дикий вирус

$$\begin{aligned} \frac{dV_1}{dt} = & (1 - u_2)(1 - \mu)N\mu_{ii}\frac{T_{ii}^1}{a_T} + (1 - f_2u_2)(1 - \mu)\frac{p_{im}}{a_M}M_1 + \mu\Phi N\mu_{ii}\frac{T_{ii}^2}{a_T} + \mu\Phi\frac{p_{im}}{a_M}M_2 - \\ & \frac{eV_1}{c_1+V_1}\frac{s}{a_T} - \frac{k_v}{a_T}\frac{V_1}{c_2+V_1}(\tilde{T}_{4n} + \tilde{T}_{4e} + T_{4n} + T_{4e}) - k_{Ab}SV_1 - k_m\frac{V_1}{c_2+V_1}\frac{M}{a_M} - (k_1T + k_2M)V_1 - \mu_V V_1 \quad (17') \end{aligned}$$

- V_2 - Мутированный вирус

$$\begin{aligned} \frac{dV_2}{dt} = & (1 - \mu)\Phi N\mu_{ii}\frac{T_{ii}^2}{a_T} + (1 - \mu)\Phi\frac{p_{im}}{a_M}M_2 + (1 - u_2)\mu N\mu_{ii}\frac{T_{ii}^1}{a_T} + (1 - f_2u_2)\mu\frac{p_{im}}{a_M}M_1 - \\ & \frac{eV_2}{c_1+V_2}\frac{s}{a_T} - \frac{k_v}{a_T}\frac{V_2}{c_2+V_2}(\tilde{T}_{4n} + \tilde{T}_{4e} + T_{4n} + T_{4e}) - k_{Ab}SV_2 - k_m\frac{V_2}{c_2+V_2}\frac{M}{a_M} - (k_1T + k_2M)V_2 - \mu_V V_2 \quad (17'') \end{aligned}$$

Популяции вируса (17'), (17'') увеличиваются за счет продукции чувствительных и резистентных к лекарствам вирусных частиц инфицированными Т-клетками и макрофагами. Количество V_j , полученное от активно-инфицированных клеток и инфицированных макрофагов, определяется с помощью слагаемых $N\frac{\mu_{ii}}{a_T}T_{ii}^j$ и $\frac{p_{im}}{a_M}M_j$ $i, j = 1, 2$, где N - количество вирионов, произведенных активно-инфицированными клетками, $N\mu_{ii}$ - это количество вирионов, образующихся на одну клетку в день, p_{im} - количество вирионов, произведенных зараженными макрофагами в день. a_M и a_T в уравнении (17') и (17'') являются корректирующими коэффициентами, учитывающими, что вирус вырабатывается (или удаляется) не только макрофагами и Т-клетками крови, но и клетками, находящимися в других отделах организма. Если m - это концентрация макрофагов в крови, учитывая, что доля циркулирующих макрофагов составляет около $1/100$, то общее количество макрофагов в организме составляет $\frac{vblood*m}{0.01}$, где $vblood$ - объем крови. Поскольку общее количество вируса в организме составляет $V_1 + V_2$ vol, где vol - объем жидкости организма, при написании дифференциального уравнения для V_1, V_2 вклад макрофагов будет правильно задан делением m на $a_M = 0,01 \text{ vol} / vblood$.

Аналогично считаем, что концентрации Т-клеток в крови должны быть разделены на $a_T = 0,02 \text{ vol} / \text{vblood}$, поскольку циркулирует около 1/50 от общего количества Т-лимфоцитов [1]. Также в слагаемых используется параметр μ , который показывает процент мутации вируса (из V_1 в V_2 и наоборот). Сниженная приспособленность V_2 в отношении заражающей и реплицирующей способности рассматривается в приведенных выше модельных уравнениях через параметр Φ . Эффективность действия протеазы учитывается в слагаемом $(1 - u_2)$.

Остальные условия представляют собой потерю вируса. Учитывается устранение вируса, вовлеченного в инфекцию Т-клеток в тимусе и в инфицирование циркулирующих *CD4* клеток. Вирус элиминируется макрофагами и антителами путем удаления вирусных комплексов антител. Также потеря вируса происходит в ходе действия цитотоксических клеток на зараженные Т-клетки и макрофаги, умирающие без продукции новых частиц. Последний член показывает естественную гибель вируса с коэффициентом μ_V .

3.3.9 Дополнительные уравнения

Скорость пролиферации здоровых ВИЧ-специфичных *CD8* клеток в уравнениях (9), (10) описывается следующим образом:

$$R = \rho_8(T_{ii}^1 + T_{ii}^2 + \delta(\tilde{T}_{4n}^{1i} + \tilde{T}_{4n}^{2i} + \tilde{T}_{4e}^{1i} + \tilde{T}_{4e}^{2i} + T_{4n}^{1i} + T_{4n}^{2i} + T_{4e}^{1i} + T_{4e}^{2i} + \frac{a_T}{a_M}(M_1 + M_2))), \quad (17)$$

где ρ_8 - константа пропорциональности, а δ выражает уменьшенную способность латентно-инфицированных *CD4* клеток и инфицированных макрофагов в стимулировании пролиферации специфических цитотоксических клеток. Параметры $s, k_v, e, k_{vm}, k_{Ab}$ представляют собой зависящие от времени функции. Источник клеток в тимусе s представляет собой некоторую функцию, уменьшающуюся с возрастом пациента. Напротив, k_v, e, k_{vm}, k_{Ab} это функции, растущие со временем, представляют мутацию вируса в сторону все более агрессивных штаммов, связанную также с возрастающим тропизмом для Т-клеток, и последующей адаптации гуморального иммунного ответа, что приводит к увеличению скорости удаления комплекса антитело-вирус. Из статьи [1] были взяты следующие уравнения:

$$s(t) = \bar{s} \left(\frac{100 - A - t/365}{100} \right)^{1.8} \quad (18)$$

$$k_v(t) = \bar{k}_v \left(1 + \frac{t}{t_3} \right) u(t) \quad (19)$$

$$e(t) = \bar{e} \left(1 + \frac{t}{t_3} \right) u(t) \quad (20)$$

$$k_{vm}(t) = \bar{k}_{vm} \left(1 + \frac{t}{t_3} \right) \quad (21)$$

$$k_{Ab}(t) = \bar{k}_{Ab} \left(1 + \frac{t}{t_3} \right) u(t) \quad (22)$$

$$u(t) = \frac{t+t_1}{t+t_2} \quad (23)$$

Где A обозначает возраст пациента в момент заражения, $u(t)$ моделирует

возрастающий t-тропизм вируса для Т-клеток, $t_1, t_2, t_3 = 7, 42, 40000$ дней.

3.3.10 Уравнения фармакинетики

Эффективность лекарств дана как функция концентрации и эффективности препарата [2].

$$u_1(t) = \frac{(C_2(t)/IC_{50}^2) + (C_3(t)/IC_{50}^3)}{1 + (C_2(t)/IC_{50}^2) + (C_3(t)/IC_{50}^3)} \quad (24)$$

$$u_2(t) = \frac{C_1(t)}{C_1(t) + \omega IC_{50}^1} \quad (25)$$

Параметры u_1 и u_2 ($u_1, u_2 \in [0, 1]$ с значениями 0 и 1, обозначающими отсутствие лечение и лечение с полной эффективностью) показывают эффективность ингибиторов обратной транскриптазы (RTI) и ингибиторов протеазы (PI) соответственно. $C_i(t)$ и IC_{50}^i отражает концентрацию препарата i в плазме в момент времени t и средние концентрации ингибирующих препаратов соответственно. RTIs подавляют инфицирование Т-клеток и макрофагов вирусом, в то время как PIs блокируют продукцию вируса инфицированными клетками.

Уравнения (24), (25) представляет собой фармакокинетическую модель, описывающую концентрацию лекарственного средства в периферической крови как функцию дозировки лекарственного средства. Для простоты концентрации моделируются с использованием открытой модели с одним отсеком с абсорбцией и элиминацией первого порядка и фиксированными фармакокинетическими параметрами.

Концентрацию лекарства между приемами доз $t_l < t < t_{l+1}$ можно записать как:

$$C_i(t) = C_i(t_l)e^{-k_e^i(t-t_l)} + \frac{F_i D_i}{V_c^i} \frac{k_a^i}{k_a^i + k_e^i} [e^{-k_e^i(t-t_l)} - e^{-k_a^i(t-t_l)}], \quad (26)$$

где i отвечает за тип лекарства, t_l - время, в которое была принята доза D_i . F_i - абсолютная биодоступность лекарственного средства i , k_a^i - скорость абсорбции лекарства, $k_e^i = \frac{Cl_i}{V_c^i}$ - константа скорости выведения препарата i , Cl_i - элиминация вируса, V_c^i - объем распространения препарата, $C_i(t_0) = 0$, $k_a^i > 0$. Параметры, используемые в модели, приведены в таблице 2.

Таблица 2 : Таблица значений, используемых в фармакокинетической модели

Параметр	Определение	Значение
$D_{1,2,3}$	доза RDV, ЗТС, ZDV	600, 150, 300 мг
$k_{a1,2,3}$	скорость абсорбции	2.4, 12, 12 1/день
$Cl_{1,2,3}$	элиминация	$1.48 * 10^4, 5.6 * 10^2, 2.69 * 10^3$
$V_{c1,2,3}$	объем распространения препарата	28.7, 91, 112
$F_{1,2,3}$	абсолютная биодоступность лекарственного средства	1, 0.86, 0.64
$IC_{501,2,3}$	средние концентрации ингибирующих препаратов	0.11, 0.34, 0.13

3.4 Параметры модели

Параметры расширенной модели выбирались исходя из их значений в литературе [1], [2], [9].

Таблица 3 : Таблица параметров

Параметр	Определение	Значение/Размерность
a_M	корректирующий коэф. для компартментов макрофагов	0.03
a_T	корректирующий коэф. для компартментов Т-клеток	0.06
c_2	константа полунасыщения Михаэлис-Ментена для V в крови	1000 частиц /мм ³
c_1	константа полунасыщения Михаэлис-Ментена для V в тимусе	616.6 частиц /мм ³
δ	коэф. сниженного иммунного расп. лат. инф. клеток и макрофагов	0.001
e	скорость инфицирования Т-клеток в тимусе	0.064/мм ³ -вирион-день
f	доля CD4 клеток	0.524
k_8	скорость элиминации инфицированных клеток T_{8e} клетками	2.5 мм ³ /(кл. день)
k_m	скорость элиминации макрофагов T_{8e} клетками	60 частиц/день
k_v	скорость инфицирования CD4 клеток	0.089/мм ³ -вирион-день
k_{vm}	скорость инфицирования макрофагов	1.19/день
m	общее число макрофагов	360/мм ³
μ_{Ab}	естественная гибель антител	0.023/день
μ_M	естественная гибель здоровых и инфицированных макрофагов	0.087/день
$\mu_{4e} = \mu_{4e}^i$	естественная гибель $T_{4e}, ST_{4e}, T_{i4e}, ST_{i4e}$	0.015/день
$\mu_{4n} = \mu_{4n}^i$	естественная гибель $T_{4n}, ST_{4n}, T_{i4n}, ST_{i4n}$	0.005/день
μ_{8n}	естественная гибель T_{8e}, ST_{8e}	0.018/день
μ_{8e}	естественная гибель T_{8e}, ST_{8e}	0.006/день
μ_{ii}	естественная гибель активно-инфицированных клеток	0.47/день
μ_v	естественная гибель свободного вируса	3.0/день
N	количество вирионов, произв. T_{ii}	850 частиц/кл.
A	возраст заражения	36 лет
p	вероятность латентно-инф. клеткам стать активно-инф.	0.03
ϕ	доля дифференцируемых Т-клеток	0.64
p_{im}	вирусные частицы, произв. инф. макрофагами	34 частиц/(кл. день)
ρ_{Ab}	максимальная скорость продукции антител на 1 хелперную клетку	155 мол./ (кл. день)
ρ_4	скорость пролиферации ST4 в присутствии вируса	1.98/день
ρ_8	скорость пролиферации ST8 в присутствии инф. клеток	0.36 мм ³ /(кл. день)
r_4	скорость пролиферации CD4	0.0097/день
r_8	скорость пролиферации CD4	0.0091/день
ν	доля инфицированных клеток	0.001
\bar{s}	доля производимых в тимусе Т-клеток	6.09 кл./ (мм ³ день)
k_1	константа инфицирования вирусами CD4 клеток	3.87 x 10e-3 мм ³ /день
k_2	константа инфицирования макрофагами CD4 клеток	10e-6 мм ³ /день
ψ	доля инфицированных Т-клеток	0.97
Φ	уменьшение приспособленности V_2	0.9
s_2	источник новых макрофагов	0.15 мм ⁻³ день ⁻¹
f_i	уменьшение эффективности лекарства для макрофагов	0.34
p_2	скорость пролиферации макрофагов	0.15 день ⁻¹
k_4	скорость инфицирования макрофагов	5.22 x 10e-4 мм ³ /день
δ_4	естественная гибель макрофагов	5 x 10e-3 /день
μ	вероятность мутации за цикл репликации	0.001
S_2	константа иммунного ответа	188 мм ³
p_{R_1}	продукция нормальных регуляторных клеток	0.0023 cells/(μL день)
d_{R_1}	естественная гибель нормальных регуляторных клеток	0.0093 1/день
γ	вероятность нормальных регуляторных клеток стать адаптивными	6.621e-7 μL/(вирус день)
δ_{R_2}	естественная гибель адаптивных регуляторных клеток	2.2184e-4 1/день
α_1	скорость снижения регулирования nTregs на Т-клетках	0.601 1/день
α_2	скорость снижения регулирования nTregs на зрелых эффекторах	0.0485 1/день
α_3	скорость снижения регулирования aTregs на зрелых эффекторах	0.0403 1/день

4 Анализ чувствительности вирусной нагрузки

Одним из главных предикторов течения инфекции является положение точки вирусной нагрузки после острой фазы инфекции. Для исследования ее зависимости от параметров был проведен анализ чувствительности. В данной главе рассмотрены результаты анализов неопределенности и чувствительности для упрощенной модели ВИЧ инфекции [2].

- Анализ неопределенности используется для оценивания вариабельности в итоговой переменной из-за неопределенности измерений значений исходных параметров.
- Анализ чувствительности расширяет его, позволяя численно определить, какие параметры важны для внесения неточности в прогноз, а именно какие параметры вносят больший вклад в значения выходной переменной.

Анализ неопределенности проведем с помощью Latin Hypercube Sampling (LHS), а затем исследуем чувствительность системы с помощью подсчета коэффициентов частичной ранговой корреляции (PRCC) для каждого входного параметра и выходной переменной, отвечающей значению кумулятивного вируса в точке стабилизации вирусной нагрузки.

4.1 Модель

Для нашего анализа рассмотрим систему из статьи [2]. Она приведена ниже.

$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= s_1 + \frac{p_1(V_1+V_2)T}{V_1+V_2+S_1} - (1-u_1)(k_1V_1 + k_2M_1)T - \phi(k_1V_2 + k_2M_2)T + rT(1 - \frac{T+T_1+T_2+T_{L1}+T_{L2}}{T_{max}}) - \delta_1T \\
 \frac{dT_1}{dt} &= (1-u_1)\psi(k_1V_1 + k_2M_1)T + \alpha_1T_{L1} - \delta_2T_1 - k_3T_1CTL \\
 \frac{dT_2}{dt} &= \psi\phi(k_1V_2 + k_2M_2)T + \alpha_1T_{L2} - \delta_2T_2 - k_3T_2CTL \\
 \frac{dT_{L1}}{dt} &= (1-u_1)(1-\psi)(k_1V_1 + k_2M_1)T - \alpha_1T_{L1} - \delta_3T_{L1} \\
 \frac{dT_{L2}}{dt} &= (1-\psi)\phi(k_1V_2 + k_2M_2)T - \alpha_1T_{L2} - \delta_3T_{L2} \\
 \frac{dM}{dt} &= s_2 + \frac{p_2(V_1+V_2)M}{V_1+V_2+S_2} - (1-f_1u_1)k_4V_1M - \phi k_4V_2M - \delta_4M \\
 \frac{dM_1}{dt} &= (1-f_1u_1)k_4V_1M - \delta_5M_1 - k_5M_1CTL \\
 \frac{dM_2}{dt} &= \phi k_4V_2M - \delta_5M_2 - k_5M_2CTL \\
 \frac{dCTL}{dt} &= s_3 + k_6(T_1 + T_2)CTL + k_7(M_1 + M_2)CTL - \delta_6CTL \\
 \frac{dV_1}{dt} &= (1-u_2)(1-\mu)k_8T_1 + (1-f_2u_2)(1-\mu)k_9M_1 + \mu\phi k_8T_2 + \mu\phi k_9M_2 - (k_{10}T + k_{11}M)V_1 - k_{12}V_1M - \delta_7V_1 \\
 \frac{dV_2}{dt} &= (1-\mu)\phi k_8T_2 + (1-\mu)\phi k_9M_2 + (1-u_2)\mu k_8T_1 + (1-f_2u_2)\mu k_9M_1 - (k_{10}T + k_{11}M)V_2 - k_{12}V_2M - \delta_7V_2
 \end{aligned}$$

4.2 Анализ неопределенности

Проведем анализ неопределенности с помощью Latin Hypercube Sampling (LHS) ([4],[5]).

- Функции распределения параметров представляет из себя равномерные на отрезке распределения с пределами $\pm 10\%$ от значения параметра.

- Для каждого параметра мы делим допустимый интервал значений на N равных и независимых частей. LHS предполагает отбор проб без замены. Нижний предел N должен составлять не менее $K + 1$, где K - количество неопределенных переменных). Точной формулы для вычисления N в литературе не существует, но $N > 4/3K$ было установлено эмпирически.

- Выбираем размер выборки $N = 1000$. Сэмплирование параметров происходит независимо и рандомно из соответствующих интервалов. Поскольку выбор значений из интервалов происходит без повторения, то рассматривается весь интервал значений.

Получаем матрицу LHS, которая состоит из N строк и k столбцов, отвечающих числу варьируемых параметров. Каждая комбинация исследуемых параметров (N строк матрицы) передаются в модель. Выход модели, использующей схему LHS метода, представлен на рис. 3.

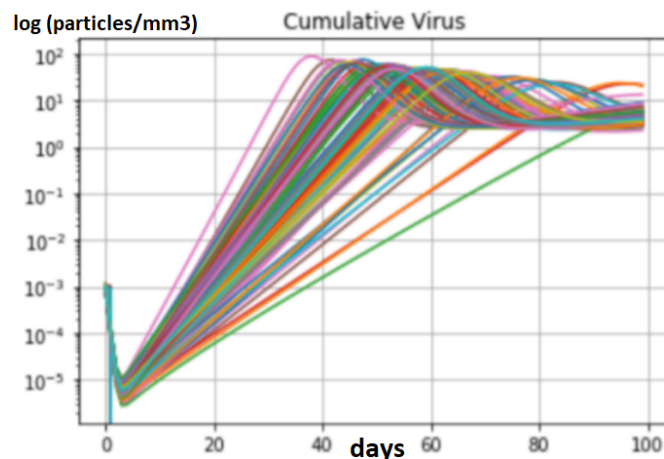


Рис. 3 : Вариации кумулятивной вирусной нагрузки, получающиеся методом LHS.

4.3 Анализ чувствительности

Для анализа чувствительности проведем partial rank correlation coefficients (PRCC) анализ ([4],[5]). Корреляция представляет численную оценку силы взаимодействия между входными и выходными параметрами. Ранг-трансформируем наши данные.

Тогда между x_j и y коэффициент ранговой корреляции считается по формуле:

$$r_{x_j y} = \frac{Cov(x_j, y)}{\sqrt{Var(x_j)Var(y)}} = \frac{\sum_{i=1}^N (x_{ij} - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (x_{ij} - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^N (y_i - \bar{y})^2}}, \quad j = 1, 2, \dots, k \quad (1)$$

Частичная корреляция характеризует линейную зависимость между x_j и y . PRCC между x_j и y это корреляция между $(x_j - \hat{x}_j)$ и $(y - \hat{y})$, где \hat{x}_j и \hat{y} это регрессионные

модели, определяющиеся по формуле (2).

$$\hat{x}_j = c_0 + \sum_{p=1, p \neq j}^k c_p x_p, \quad \hat{y} = b_0 + \sum_{p=1, p \neq j}^k b_p x_p \quad (2)$$

PRCC - робастный анализ чувствительности для нелинейных, но монотонных зависимостей между x_j и y . Полученные результаты изобразим в виде диаграммы на рис. 4. Таким образом в данной главе определили ключевые параметры, влияющие на точку стабилизации вирусной нагрузки.

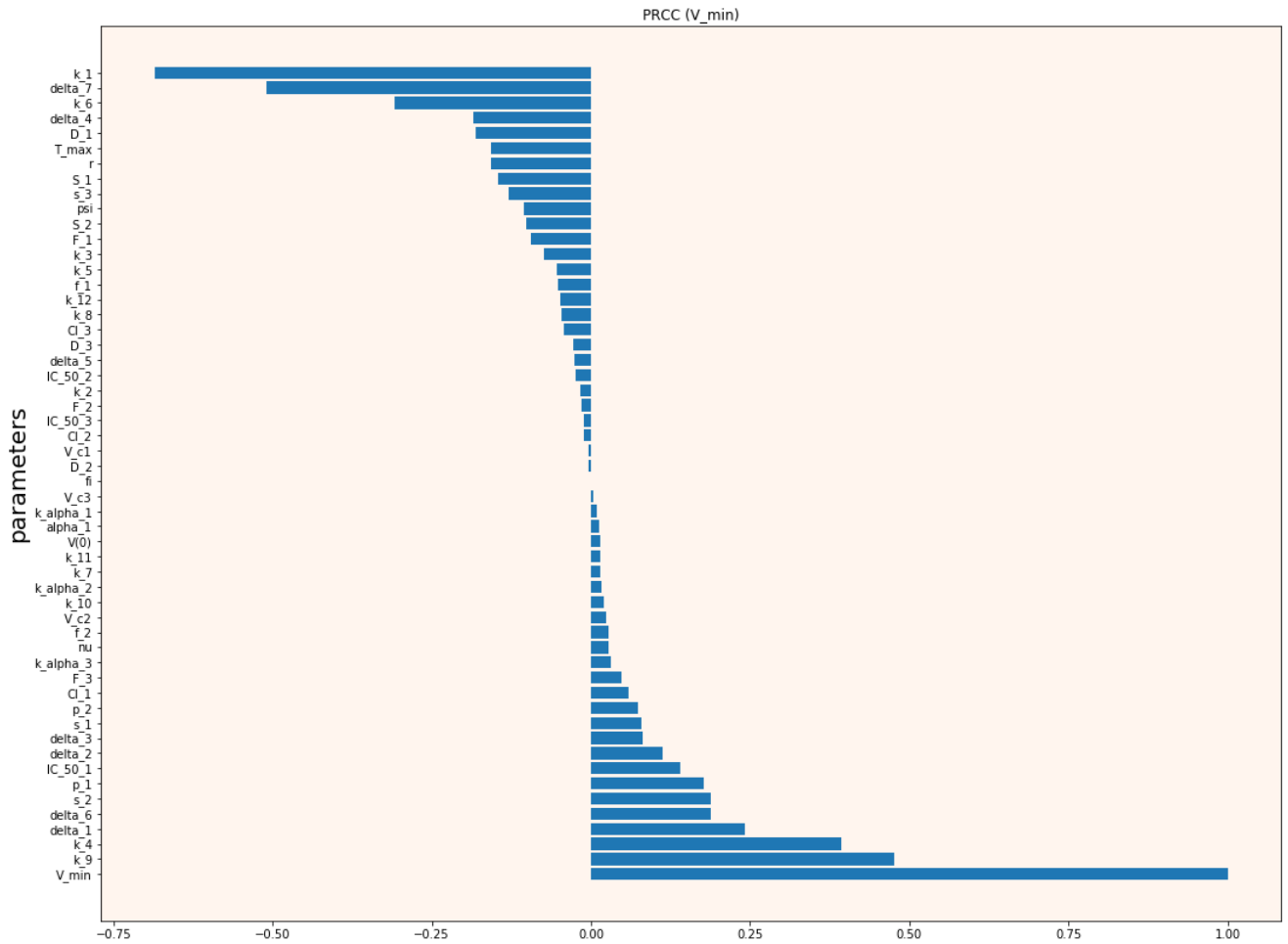


Рис. 4 : PRCC анализ для всех входных параметров и точки стабилизации кумулятивной вирусной нагрузки.

5 Решение обратной задачи для редуцированной модели

Целью данного раздела является идентификация параметров редуцированной модели по данным четырех пациентов, описывающим динамику острой фазы ВИЧ инфекции, а также построение доверительных интервалов для найденных значений.

5.1 Данные пациентов

Данные по четырем пациентам взяты из статьи [8]. Они отражают динамику изменения $CD4$ клеток, а также вирусной нагрузки с самого начала заражения пациента. Отобразим их на рис. 5.

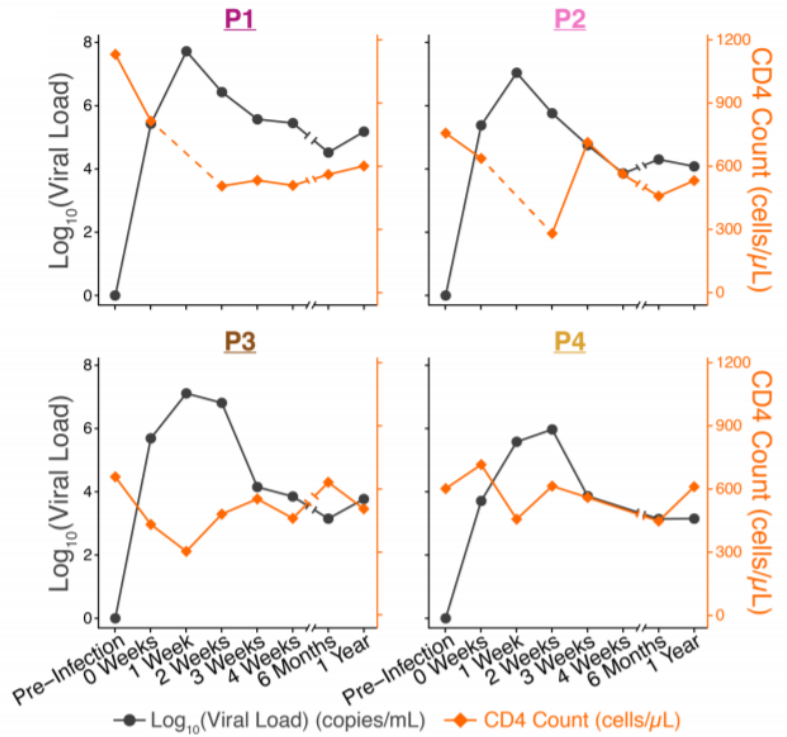


Рис. 5 : Данные, взятые из статьи [8], отражают динамику изменения $CD4$ клеток и V для четырех пациентов с самого начала инфицирования.

Чтобы для каждого пациента сформировать временную шкалу, необходимо определить точку t_0 , отвечающую моменту заражения вирусом. Будем искать t_0 по данным роста вирусной нагрузки для каждого пациента с помощью модели логистического роста для вируса (1).

$$dy/dt = by(t)(1 - y(t)/K), \quad V(t_0) = 1 \quad (1)$$

Для идентификации оптимальных параметров b , K , t_0 используем метод максимального правдоподобия.

Метод максимального правдоподобия. Метод максимального правдоподобия позволяет оценить значения параметров, которые максимизируют вероятность наблюдаемых

данных ([14, 16]). В подходе рассматриваются следующие предположения:

- Наблюдаемые ошибки распределены нормально;
- Ошибки независимы для наблюдений;
- Дисперсия ошибок одинакова;

С учетом этих условий функция правдоподобия определяет вероятность наблюдения измеренных данных по формуле (2).

$$\ln L(\theta; \sigma) = -0.5(n_d \ln(2\pi) + n_d \ln(\sigma^2) + \sigma^{-2} \Phi(\theta)), \quad (2)$$

где n_d - общее число измерений, а $\Phi(\theta)$ - целевая функция, определяемая по формуле (3).

$$\Phi(\theta) = \sum_{j=1}^{n_d} (y(t_j, \theta) - y_j)^2, \quad (3)$$

- n_d - число точек, которое мы используем для оценивания вектора параметров;
- $\theta = [b, K, t_0]$;
- $y(t_j, \theta)$ - вектор решений параметризованной системы в момент t_j ;
- y_j - вектор заданных значений величин в момент t_j .

Проблема максимизации функции правдоподобия эквивалентна минимизации функционала $\Phi(\theta)$, при условии, что σ^2 определяется формулой (4).

$$\sigma^{*2} = \frac{\Phi(\theta^*)}{n_d} \quad (4)$$

Уравнение (4) получено из св-ва оптимальности $\partial(\ln(L(\theta^*, \sigma)))/\partial \sigma^2 = 0$, где θ^* дает минимум функционала (3). Для решения задачи оптимизации (3) используем симплекс метод, реализованный на языке программирования Python. Полученные результаты сведем в таблицу 4.

Таблица 4 : Оптимальные значения искомых параметров

Параметр	I пациент	II пациент	III пациент	IV пациент
$K^* \text{ copies/mL}$	$5 * 10^8$	$1.09 * 10e^8$	$1.87 * 10^8$	$0.1 * 10^8$
b^*	1.24	1.55	0.77	0.41
$t_0^* \text{ (days)}$	7	5	16	24

Приведем полученные графики вирусной нагрузки в логорифмической шкале для каждого пациента на рис. 6. Используя значения t_0 и программу для оцифровки графиков(Graph Digitizer) получаем таблицу с данными 5.

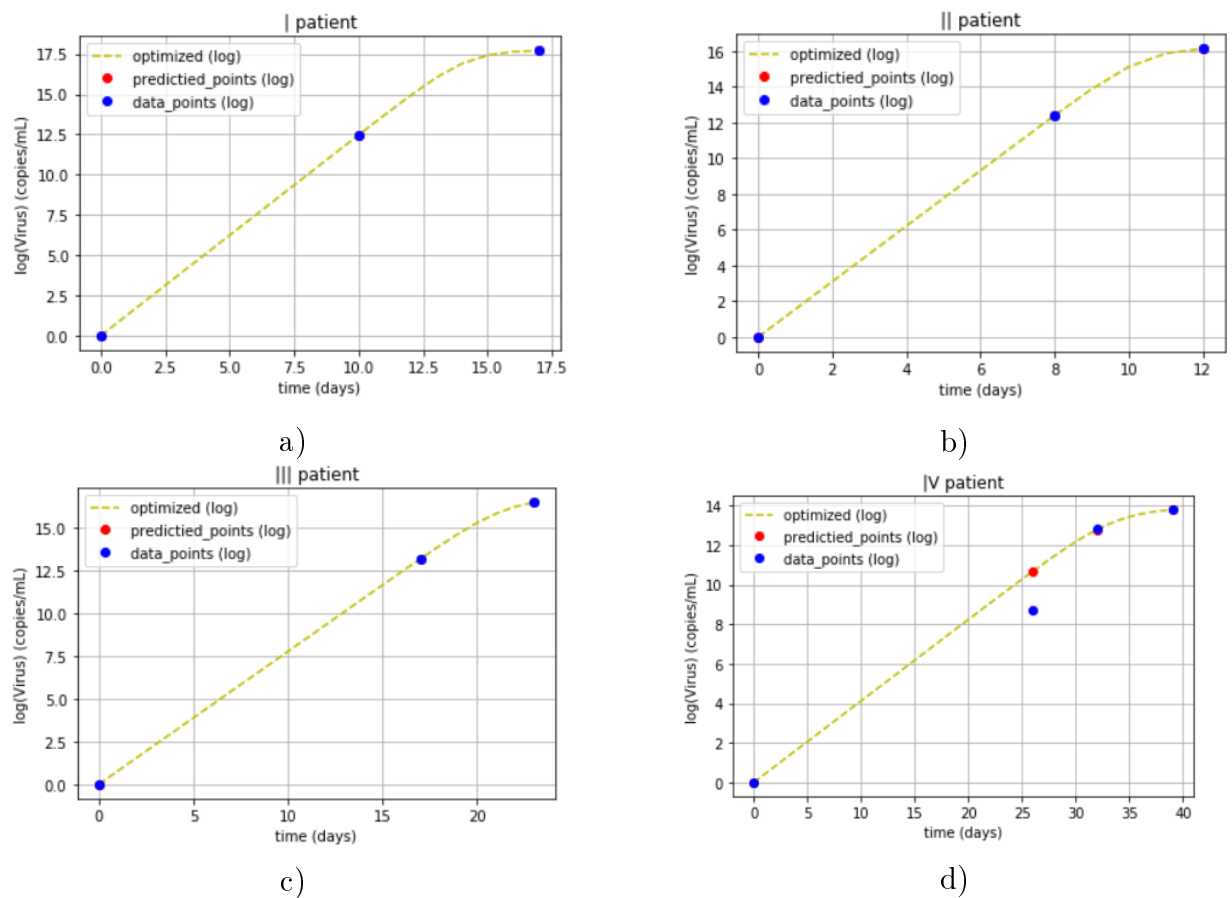


Рис. 6 : Визуализация графиков, полученных при нахождении оптимальных параметров K, b, t_0 а) по данным для первого пациента б) по данным для второго пациента в) по данным для третьего пациента г) по данным для четвертого пациента.

Таблица 5 : Данные по пациентам

Первый пациент									
Time	0	10	17	24	31	38	175	337	день
T	1138.72	822.128	674	515.74	541.27	520.85	571.9	612.76	кл./ μL
V	0	5.41	7.69	6.4	5.54	5.41	4.52	5.17	$\log_{10}(\text{Viral Load})(\text{копий/мл})$
Второй пациент									
Time	0	8	15	22	29	36	166	334	день
T	770	647.68	480.795	290	719	576.15	468.87	544.37	кл./ μL
V	0	5.37748	7	5.74	4.74	3.86	4.29	4.05	$\log_{10}(\text{Viral Load})(\text{копий/мл})$
Третий пациент									
Time	0	17	23	30	37	44	178	345	день
T	675	447	317	504	570	470.49	653.26	513.98	кл./ μL
V	0	5.72	7.15	6.84	4.14	3.87	3.18	3.83	$\log_{10}(\text{Viral Load})(\text{копий/мл})$
Четвертый пациент									
Time	0	25	31	38	48	-	188	437	день
T	600	704.73	451.2	606.99	562.593	-	449.66	607.7	кл./ μL
V	0	3.78	5.56	5.99	3.89	-	3.18	3.182	$\log_{10}(\text{Viral Load})(\text{копий/мл})$

5.2 Редуцированная система

Рассмотрим редуцированную систему дифференциальных уравнений, описывающую динамику вируса (V), здоровых и инфицированных $CD4+$ Т-клеток (T, T^*), а также цитотоксических $CD8+$ Т-клеток (CTL). Простейшую схему модели можно наблюдать на рис. 7.

$$(1) \quad \frac{dT}{dt} = s_1 + rT(1 - (T + T^*)/T_{max}) - k_1TV - \mu_T T, \quad T(0) = T_0$$

$$\frac{dT^*}{dt} = k_1TV + \rho_4 T^*(1 - (T + T^*)/T_{max}) - k_8 T^* CTL - \mu_{T^*} T^*, \quad T^*(0) = T_0^* \quad (2)$$

$$\frac{dCTL}{dt} = s_3 + \rho_8 T^* CTL - \mu_{CTL} CTL, \quad CTL(0) = CTL_0 \quad (3)$$

$$\frac{dV}{dt} = \rho_V T^* - k_2 TV - \mu_V V, \quad V(0) = V_0 \quad (4)$$

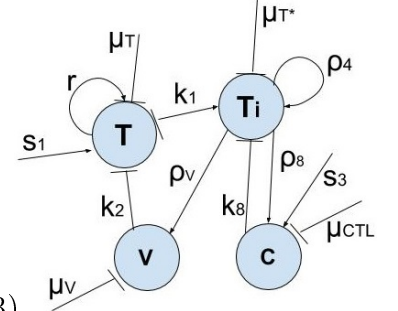


Рис. 7 : Схема модели

Первые два слагаемых в (1) описывают прирост здоровых Т-клеток за счет производства в тимусе с коэффициентом s_1 и пролиферации клеток со скоростью r . Лимитирующая часть $1 - (T + T^*)/T_{max}$ препятствует неограниченному росту Т-клеток. Третье и четвертое слагаемое в (1) отвечают за убыль клеток в ходе заражения вирусом со скоростью k_1 и естественной гибели μ_T .

Прирост инфицированных клеток в (2) происходит за счет инфицирования здоровых с коэффициентом k_1 и пролиферации со скоростью ρ_4 . Убыль - за счет действия цитотоксических клеток с коэффициентом k_8 и естественной гибели μ_{T^*} . В уравнении (3) цитотоксические клетки увеличиваются за счет производства в тимусе со скоростью s_3 и пролиферации ρ_8 . Убыль происходит за счет естественной гибели с коэффициентом μ_{CTL} .

Прирост вируса в (4) происходит за счет продукции инфицированными клетками вирусных частиц с коэффициентом ρ_V . Убыль происходит за счет инфицирования здоровых клеток с k_2 , и за счет естественной гибели μ_V .

Параметры системы сведем в таблицу 6. "?" обозначены те величины, которые в данной работе мы хотим оценить.

Таблица 6 : Параметры

Параметр	Обозначение	Значение	Источник	Литература
s_1	доля $CD4+$ клеток, произв. в тимусе	10 кл./мм ³ день ⁻¹	[2]	5 - 36
s_3	доля $CD8+$ клеток, произв. в тимусе	5 кл./мм ³ день ⁻¹	[2]	-
r	скорость пролиферации	0.02 день ⁻¹	[2]	0.01 - 5
k_1	показатель инфицирования	? мм ⁻³ день ⁻¹	[1,2]	10 ⁻⁸ - 0.089
μ_T	естественная гибель здоровых клеток	0.02 день ⁻¹	[2]	0.01 - 0.02
μ_{T^*}	естественная гибель инф. клеток	0.28 день ⁻¹	[2]	0.24 - 0.7
T_{max}	максимальная концентрация Т-клеток	1500	[1]	1500 - 2000
ρ_4	доля пролиферирующих инф. клеток	0.002 день ⁻¹	[1]	-
k_8	элиминации инф. клеток	? мм ³ день ⁻¹	[2]	10 ⁻⁴ - 1
ρ_8	доля пролиферирующих $CD8$ клеток	? день ⁻¹	[1]	0.001 - 0.009
μ_{CTL}	естественная гибель	0.015 день ⁻¹	[2]	0.015 - 0.05
μ_V	естественная гибель	3 день ⁻¹	[2]	2.39 - 13
ρ_V	скорость продукции вирионов	? частиц/кл. день ⁻¹	[1,2]	0.028 - 6658
k_2	инф. Т-клеки, умершие без продукции новых	7.79 x 10 ⁻⁶ мм ³ день ⁻¹	[2]	10 ⁻⁶ - 10 ⁻²

5.3 Оценивание параметров

Полагая значения величин $T_0, T_0^*, CTL_0, V_0, s_1, s_3, \rho_4, \mu_T, \mu_{T^*}, \mu_V, \mu_{CTL}, k_2, T_{max}, r$ известными, оценим оставшиеся неизвестные параметры k_1, k_8, ρ_8, ρ_V индивидуальные для пациентов таким образом, чтоб поведение $T(t, \theta^*)$ и $V(t, \theta^*)$ наилучшим в оптимальном смысле образом описывалось имеющимися данными.

Для решения данной задачи используем по аналогии с п.5.1 метод максимального правдоподобия. Будем минимизировать следующий функционал $\Phi(\theta)$:

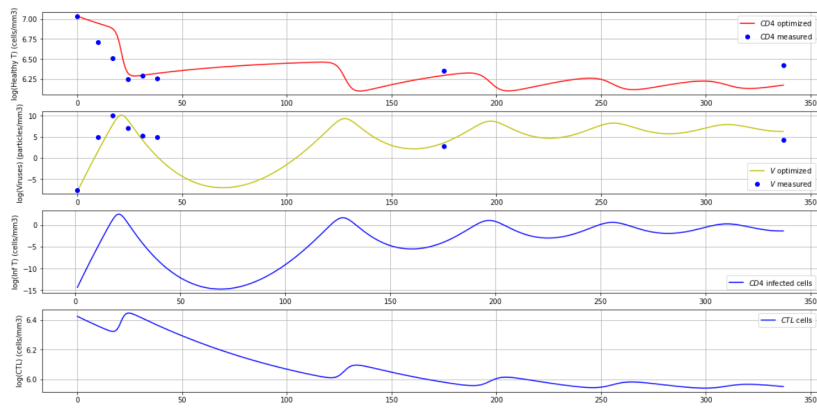
$$\Phi(\theta) = \sum_{j=1}^{n_d} (\log CD_j - \log CD(t_j, \theta))^2 + (\log V_j - \log V(t_j, \theta))^2 \quad (1)$$

- n_d - число точек, которое мы используем для оценивания вектора параметров;
- $\theta = [k_1, k_8, \rho_8, \rho_V]$;
- $CD(t_j, \theta), V(t_j, \theta)$ - вектора решений параметризованной системы в момент t_j ;
- CD_j, V_j - вектор заданных значений величин в момент t_j .

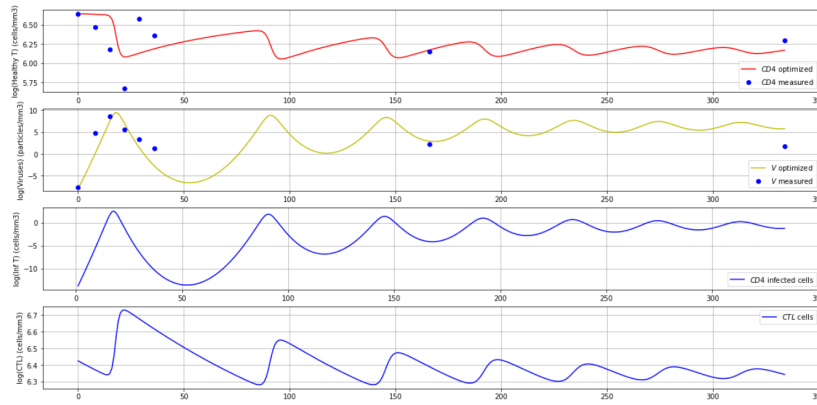
Таким образом мы решаем следующую оптимизационную задачу (2):

$$\Phi(\hat{\theta}) = \min_{\theta} \sum_{j=1}^{n_d} \|\log y(t_j, \theta) - \log y_j\|^2, \quad \theta \in [\theta^{min}, \theta^{max}] \quad (2)$$

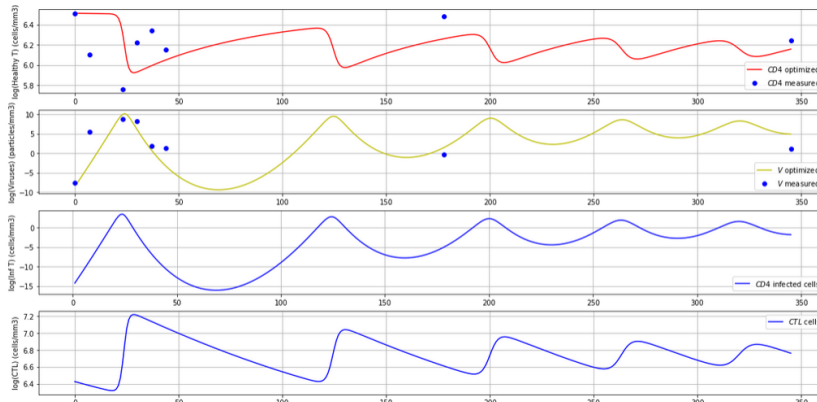
Для нахождения оптимальных параметров использовался симплекс метод с ограничениями, реализованный на языке Python в библиотеке constrNMPy. Также использовался весовой функционал для масштабирования и перебор по сетке начальных значений. Полученные оптимальные параметры для пациентов приведем в таблице 7. Графики для каждого пациента представлены в логорифмической шкале на рис. 8.



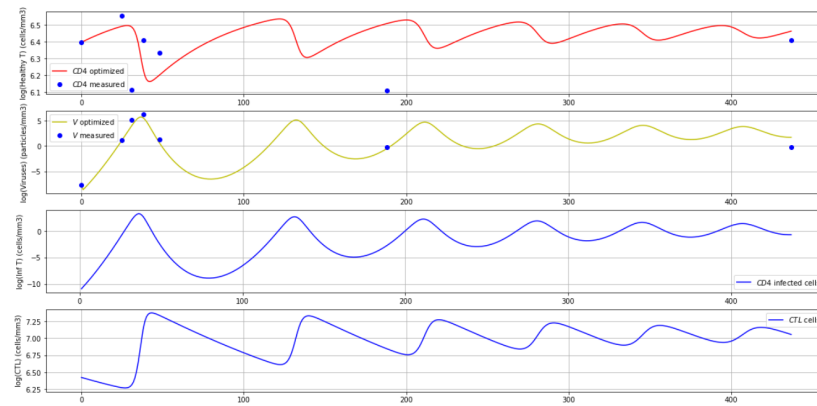
a)



b)



c)



d)

Рис. 8 : Графики решений, полученных в результате оценивания оптимальных коэффициентов а) для первого пациента б) для второго пациента с) для третьего пациента д) для четвертого пациента.

Таблица 7 : Оптимальные параметры для пациентов

Параметр	I пациент	II пациент	III пациент	IV пациент
k_1	4.86e-06	1.19e-05	5.64e-06	0.0002
k_8	0.0126	0.01018	0.0021	0.00099
ρ_8	0.00335	0.0099	0.00699	0.006584
ρ_V	6600.03	3225.30	2356.53	33.654

5.4 Построение доверительных интервалов

Для найденных индивидуальных оптимальных параметров (табл. 7) построим доверительные интервалы методами Бутстрэп, профилирования функции правдоподобия и по схеме Марковских цепей Монте-Карло.

5.4.1 Параметрический Бутстрэп

Метод Бутстрэп (Bootstrap) - это численный метод оценки матожидания и стандартного отклонения на основе выборок, созданных из небольшого набора данных [24]. Новые данные случайным образом вычисляются из исходного набора данных и считаются независимыми наблюдениями. Процесс генерации новых выборок повторяется M раз. Для каждого из новых наборов данных вычисляется свой оптимальный вектор параметров $\theta_m^* = [k_1, k_8, \rho_8, \rho_V]$, где $m = 1, 2, \dots, M$.

Обозначим за $\Phi(\theta)$ целевую функцию, за D_i компоненту исходного вектора данных D , тогда новая выборка \tilde{D} может быть получена из имеющейся по формуле (1) следующим образом:

$$\log \tilde{D}_i = \log D_i + \sigma^* \times N(0, 1), \quad (1)$$

где $\sigma^{*2} = \frac{\Phi(\theta^*)}{n_d}$, n_d - число точек в данных, $N(0, 1)$ - нормальное распределение с нулевым матожиданием и единичной дисперсией. Повторяем процедуру M раз, каждый раз находя оптимальные параметры. На каждой итерации пересчитываем оптимальный параметр и среднеквадратичное отклонение по формулам (2).

$$\sigma_{\theta_{k,M}} = \sqrt{\frac{\sum_{m=1}^M (\tilde{\theta}_{k,m}^* - \hat{\theta}_k^*)^2}{M-1}}, \quad \hat{\theta}_k^* = \frac{\sum_{m=1}^M \tilde{\theta}_{k,m}^*}{M} \quad (2)$$

Если $\lim_{M \rightarrow \infty} \sigma_{\theta_{k,M}} = \sigma_{\theta_k}$ существует, то σ_{θ_k} - оценка стандартного отклонения для θ_k . Тогда 95% доверительный интервал методом Бутстрэпа можно найти по формуле (3).

$$CI_{\theta_{k,M}} = [\hat{\theta}_{k,M}^* - \sigma_{\theta_{k,M}}^* z(\alpha), \quad \hat{\theta}_{k,M}^* + \sigma_{\theta_{k,M}}^* z(\alpha)], \quad (3)$$

где $z(\alpha) = 1.96$ - 95% квантиль нормального распределения.

Метод Бутстрэп был реализован на языке программирования Python. Было взято число итераций $M = 500$ и оптимизатор симплекс метод с ограничениями из

библиотеки `constrNMPy`. Отобразим на рис. 9 последовательности среднеквадратичных отклонений искомых параметров. Можно заметить, что не все последовательности сошлись, значит не для всех параметров можно оценить доверительные интервалы. Полученные методом Бутстрэп доверительные интервалы приведены в таблице 8.

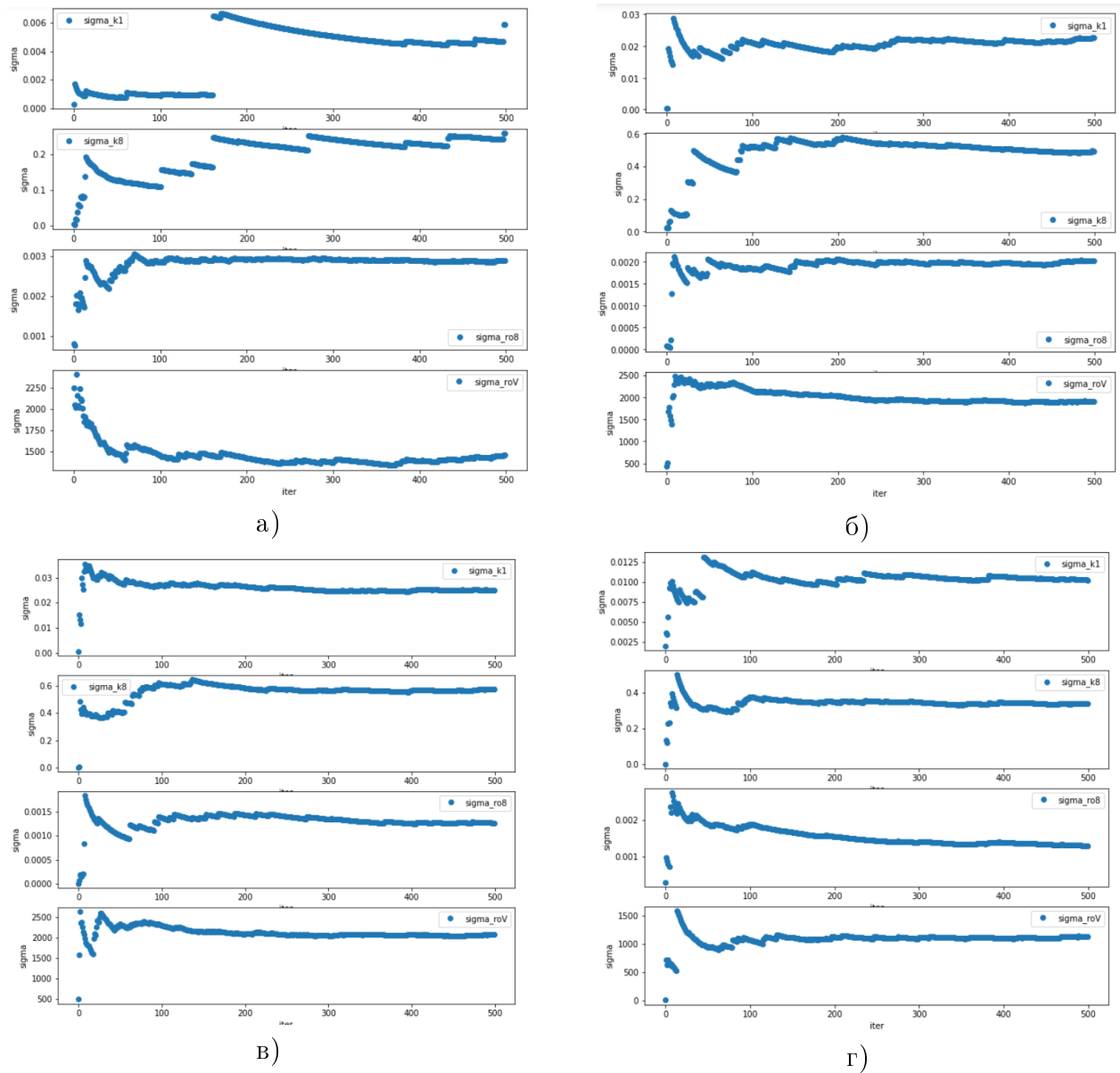


Рис. 9 : Последовательности среднеквадратичных отклонений для а) первого пациента; б) второго пациента; в) третьего пациента; г) четвертого пациента.

Таблица 8 : Доверительные интервалы для методом Бутстрэп для четырех пациентов.

Параметр	$\hat{\theta}$	$\hat{\theta}_M^*$	Интервал
Первый пациент			
k_1	4.625e-06	0.00127	[0, 0.01281]
k_8	0.0119	0.1846	[0, 0.69]
ρ_8	0.00357	0.004	[0, 0.00975]
ρ_V	6657.99	5250.25	[2402.09, 8098.31]
Второй пациент			
k_1	1.197e-05	0.011	[0, 0.05523]
k_8	0.0101	0.4015	[0, 1.3674]
ρ_8	0.0099	0.00831	[0.00437, 0.01224]
ρ_V	3225.3	2613.64	[0, 6346.7]
Третий пациент			
k_1	5.641e-06	0.0222	[0, 0.0637]
k_8	0.0002	0.66	[0.002, 1.61]
ρ_8	0.00699	0.00641	[0.00431, 0.00852]
ρ_V	2356.53	2681.07	[0, 6130]
Четвертый пациент			
k_1	0.0002	0.017	[2.35e-05, 0.034]
k_8	0.0009	0.8355	[0.27, 1.39]
ρ_8	0.00658	0.00584	[0.00368, 0.00799]
ρ_V	33.65	2200.612	[328.887, 4072.338]

5.4.2 Метод профилирования функции правдоподобия

Метод профилирования функции правдоподобия представляет собой метод для вычисления доверительных интервалов для оптимальных оценок параметров [25]. Чтобы посчитать 95% доверительные интервалы необходимо действовать следующим образом. Для параметра p_k^* мы ищем интервал $[p_k^{min}, p_k^{max}]$, содержащий p_k^* , определяемый формулой (1).

$$|\log(L(\tilde{p})) - \log L(p^*)| \leq \frac{1}{2} \chi_{1,0.95}^2, \quad (1)$$

где $p_k \in [p_k^{min}, p_k^{max}]$, а $L(p^*)$ - функция правдоподобия.

$$L(\tilde{p}) = \max_{p \in S(p_k)} L(p), \quad (2),$$

где $S(p_k) = \{[p_1, p_2, p_3, \dots, p_k, p, p_{k+1}, \dots, p_{n_p}] | p \text{ fixed}\}$ и $\chi_{1,0.95}^2 = 3.841$ - 0.95-квантиль распределения χ^2 для 1 степени свободы.

Максимизация функции правдоподобия эквивалентна минимизации целевой функции $\Phi(p)$:

$$|\Phi(\tilde{p}) - \Phi(p^*)| \leq \sigma^2 \chi_{1,0.95}^2 \quad (3)$$

$$\sigma^2 = \frac{1}{n_d} \Phi(p^*) \quad (4),$$

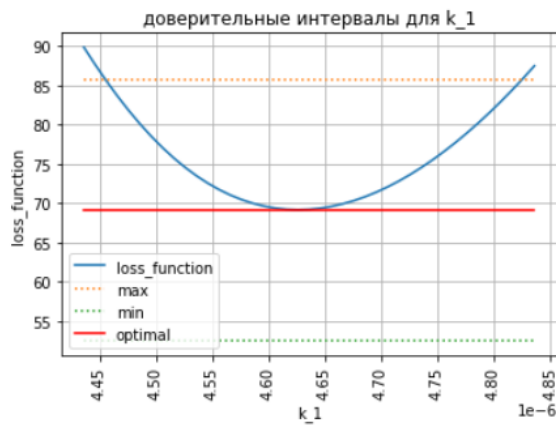
где n_d - число точек данных.

Алгоритм, вычисляющий интервалы $[p_k^{min}, p_k^{max}]$ для которых верно (3), реализован на языке программирования Python и представляет собой цикл, в котором значения k -ого параметра меняется, а остальные параметры находятся как решение оптимизационной задачи. Графики изменения целевой функции в зависимости от исследуемого параметра при фиксированных остальных приведем на рис. 10, 11. Полученные методом профилирования функции правдоподобия результаты приведем в таблице 9 и сравним с результатами, полученными методом Бутстрэп.

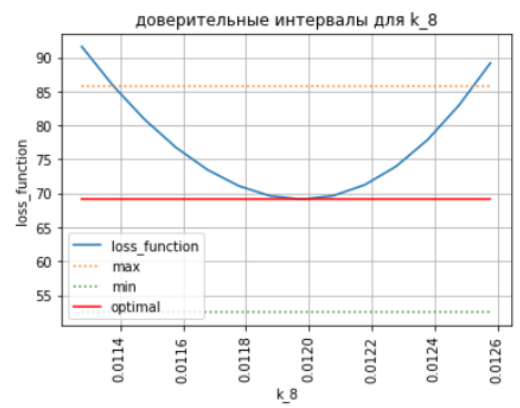
Можно отметить, что метод профилирования функции правдоподобия дает более узкие доверительные интервалы.

Таблица 9 : Сравнение результатов оценок доверительных интервалов для пациентов

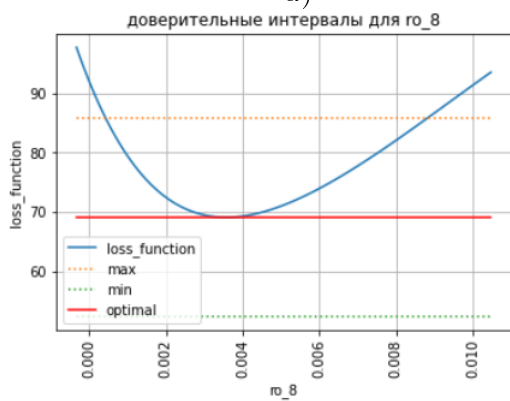
Параметры	Оптимальные значения	95% доверительные интервалы	
		Параметрический Бутстрэп	Профилирования правдоподобия
Первый пациент			
k_1	4.625e-06	[0, 0.0128]	[4.455e-6, 4.825e-6]
k_8	0.01197	[0, 0.69]	[0.01138, 0.01252]
ρ_8	0.00357	[0, 0.00975]	[0.00045,0.0088]
ρ_V	6657.99	[2402.09, 8098.31]	[6410, 6954]
Второй пациент			
k_1	1.197e-05	[0, 0.05523]	[1.126e-5, 1.295e-5]
k_8	0.01	[0,1.3674]	[0.00922, 0.01097]
ρ_8	0.0099	[0.00437, 0.01224]	[0.0048, 0.0249]
ρ_V	3225.30	[0, 6346.7]	[3028, 3497]
Третий пациент			
k_1	5.641e-06	[0, 0.0637]	[4.957e-6, 5.842e-6]
k_8	0.002120	[0.002, 1.61]	[0.001933, 0.002576]
ρ_8	0.00699	[0.00431, 0.00852]	[0.00458, 0.01076]
ρ_V	2356.53	[0, 6130]	[2059.29, 2480.49]
Четвертый пациент			
k_1	2e-4	[2.35e-05, 0.034]	[1.9e-4, 2.04e-4]
k_8	0.00099	[0.27, 1.39]	[0.000937, 0.001045]
ρ_8	0.006584	[0.00368, 0.00799]	[0.0056, 0.0077]
ρ_V	33.654	[328.8, 4072.3]	[32.87, 34.44]



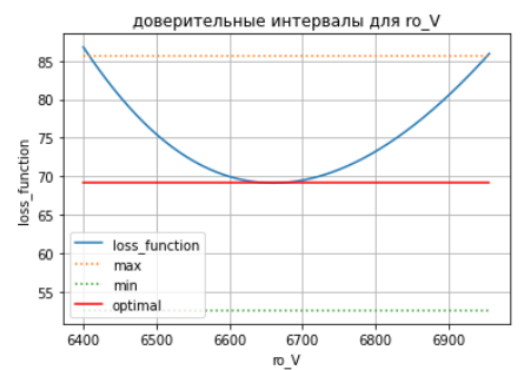
а)



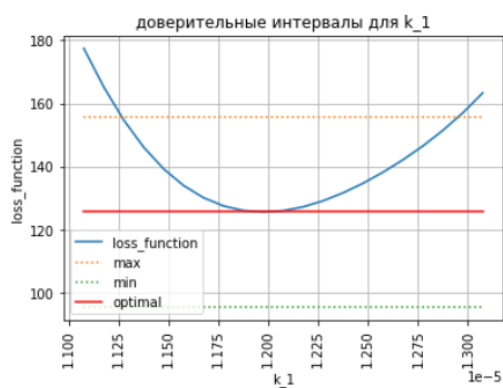
б)



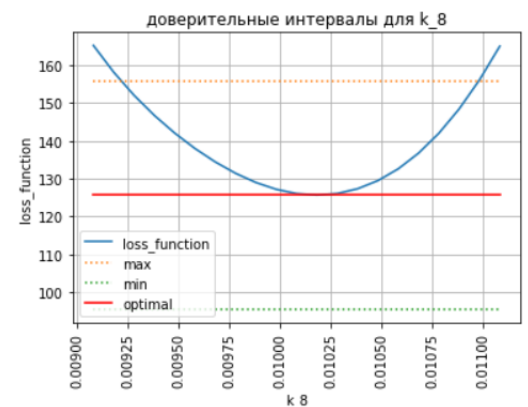
в)



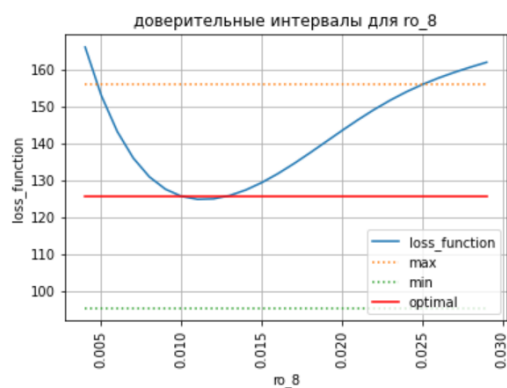
г)



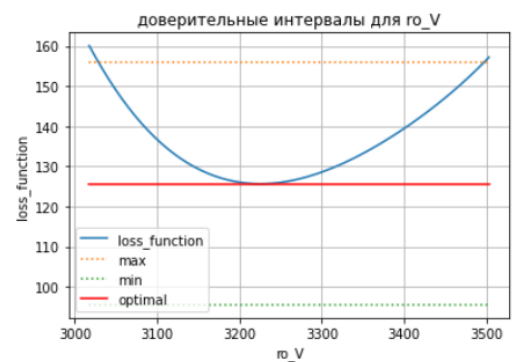
а')



б')

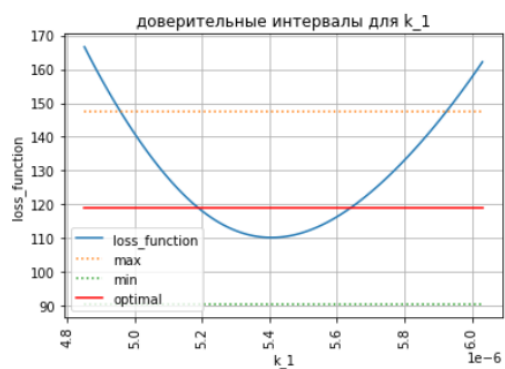


в')

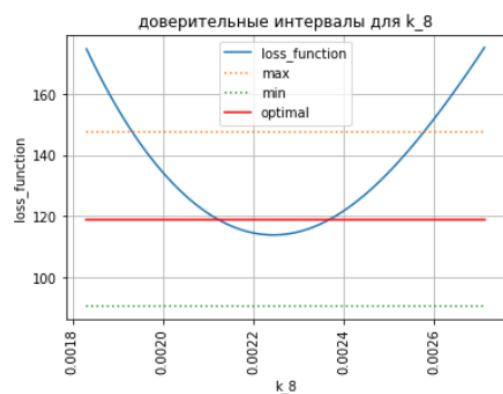


г')

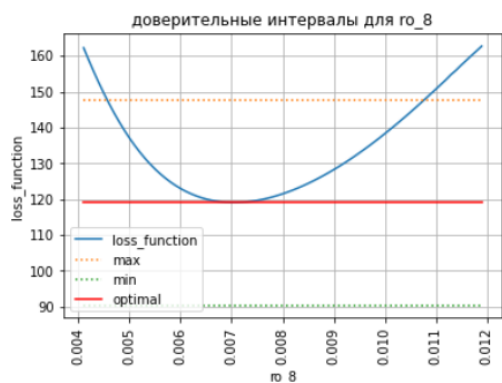
Рис. 10 : Зависимость значения целевой функции в зависимости от исследуемого параметра для I и для II пациентов а) k_1 б) k_8 ; в) ρ_8 ; г) ρ_V , аналогично для а'), б'), в'), г').



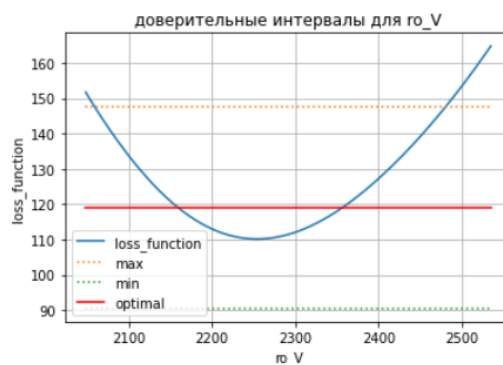
а)



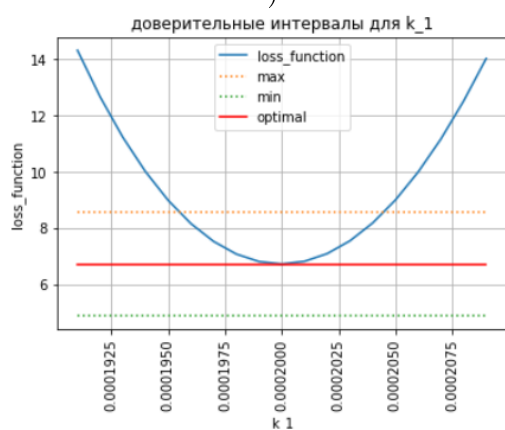
б)



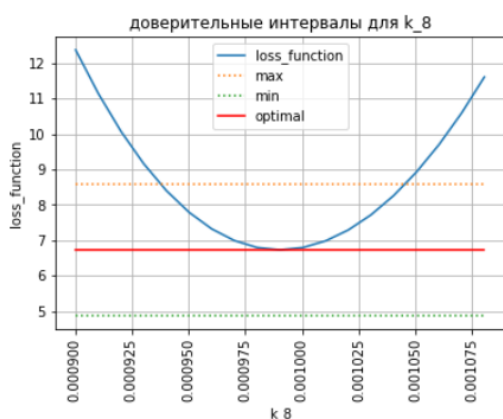
в)



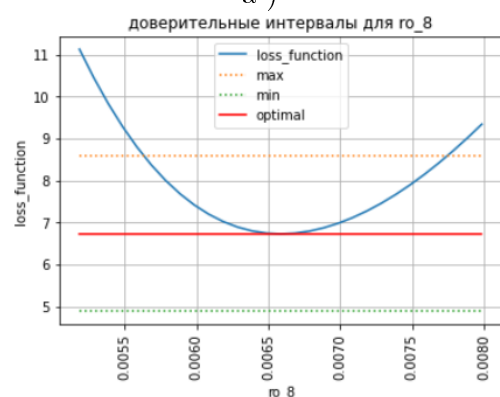
г)



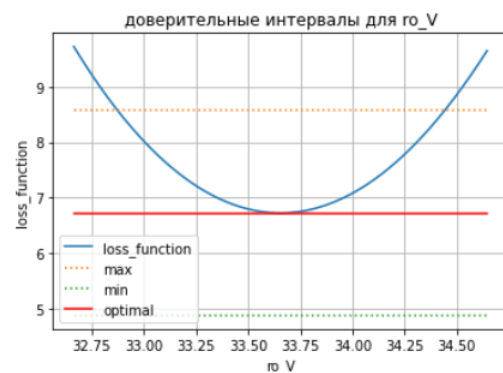
а')



б')



в')



г')

Рис. 11 : Зависимость значения целевой функции в зависимости от исследуемого параметра для III и для IV пациентов а) k_1 б) k_8 ; в) ρ_8 ; г) ρ_V , аналогично для а'), б'), в'), г').

5.4.3 Метод Монте - Карло по схеме Марковских цепей (МСМС)

В статистике цепь Маркова Монте - Карло (МСМС) методы представляют собой класс алгоритмов для выборки из распределений вероятностей, основанных на построении цепи Маркова, которая имеет желаемое распределение в качестве равновесного распределения ([17], [26]). Состояние цепи после большого количества шагов затем используется в качестве выборки желаемого распределения. Качество улучшается в зависимости от количества шагов.

Пакет `rumcmcstat` [15] работает с статистическими моделями вида (1):

$$F^{obs}(i) = F(i, q) + \epsilon_i, \quad \epsilon_i \sim N(0, \sigma^2), \quad (1)$$

где ϵ_i - независимая и одинаково распределенная ошибка с 0 средним и σ^2 дисперсией. Функция правдоподобия выглядит следующим образом:

$$L(F^{obs}(i)|q) = \exp\left(-\frac{\Phi(q)}{2\sigma^2}\right), \quad (2)$$

где $\Phi(q) = \sum_{i=1}^{N_{obs}} [F^{obs}(i) - F(i, q)]^2$

Цель байесовского вывода: оценить апостериорную вероятность $\pi(q|F^{obs}(i))$, которая количественно определяют вероятность значений параметров с учетом набора наблюдений. Из правила Байесса:

$$\pi(q|F^{obs}(i)) = \frac{L(F^{obs}(i)|q)\pi_0(q)}{\int_{R^p} L(F^{obs}(i)|q)\pi_0(q)dq} \quad (3)$$

можно видеть, что апостериорная вероятность пропорциональна правдоподобию и априорным функциям. $L(F^{obs}(i)|q)$ описывает правдоподобие наблюдений с учетом данного вектора параметров, а $\pi_0(q)$ задает априорную вероятность параметров. Прямая оценка (3) оказывается несостоятельной из-за интеграла в знаменателе. Чтобы избежать решения в квадратурах применяем МСМС методы [15]. В работе используем сэмплирование, основанное на алгоритмах Метрополиса, чье стационарное распределение совпадает с апостериорной вероятностью $\pi(q|F^{obs}(i))$. Это означает, что выбираются значения параметров из оценки числителя уравнения Байеса (3) и принимаются или отклоняются значения параметров с учетом алгоритма Метрополиса.

Алгоритм Метрополиса. На каждом шаге сэмплирования МСМС выбирается новый набор параметров q^* . Набор параметров принимается или отвергается при сравнении с результатами, полученными из предыдущего набора q^{k-1} . Считается коэффициент принятия α по формуле (4):

$$\alpha = \frac{L(F^{obs}(i)|q^*)\pi_0(q^*)}{L(F^{obs}(i)|q^{k-1})\pi_0(q^{k-1})} \quad (4)$$

Заметим, что (4) сравнивает немасштабированные апостериорные вероятности. По сути, вычисляется, является ли q^* или q^{k-1} более вероятным. Для равномерного на

отрезке распределения это означает сравнение с функцией правдоподобия.

- Если ошибка уменьшается для параметра q^* , тогда $\alpha > 1$. Параметр принимается и полагается $q^k = q^*$.

- Если ошибка растет (правдоподобие уменьшается), то $\alpha < 1$. Тогда с некоторой вероятностью p (случайное значение из $U[0,1]$) принимается q^* , и с вероятностью $1 - p$ отвергается и полагается следующий набор параметров равным предыдущему, т.е. $q^k = q^{k-1}$. q^* генерируются путем сэмпирования из предложенного распределения. В алгоритме Адаптивного Метрополиса (Adaptive Metropolis, AM) реализована адаптация предложенного распределения с учетом информации апостериорных распределений от принятых наборов [27]. Другим важным улучшением алгоритма Метрополиса является алгоритм Отложенного Отказа (Delayed rejection, DR), который помогает стимулировать смешивание в цепочке отбора сэмплов [28].

Используем усовершенствованный алгоритм Метрополиса (Delayed rejection adaptive Metropolis, DRAM) из библиотеки `pycmcstat`, реализованной на Python. Зададим число повторений равное 60000. В качестве начальной точки для МСМС цепи используем оптимальные параметры. Априорные распределения параметров заданы в виде равномерного распределения на отрезке. Более подробное описание методов можно найти в документации [15].

После запуска алгоритма можно визуализировать информацию, в которой содержатся МСМС цепи для параметров. Дополнительно получаем стандартное стреднее отклонение (`MC_err`), время автокорреляции (`tau`) и Geweke's параметр, отвечающий за сходимость (`geweke`) (рис. 12). Полученные результаты МСМС реализаций представим на рис. 13. Наблюдаем, что распределение параметров постоянное во всем диапазоне выборок, что подтверждает сходимость апостериорного распределения. Полученные плотности распределений для параметров представим на рис. 14. Доверительные интервалы представляют собой распределение модели, основанное на неопределенности распределения параметров. Рис. 15 визуализирует 95% доверительные и предсказанные интервалы для параметров. 95% интервал прогнозирования подразумевает, что будущие наблюдения попадут в этот регион в 95% случаях (рис. 15).

name	:	mean	std	MC_err	tau	geweke	name	:	mean	std	MC_err	tau	geweke
k_1	:	0.0000	0.0000	0.0000	35.4379	0.9774	k_1	:	0.0000	0.0000	0.0000	70.2674	0.9453
k_8	:	0.0146	0.0033	0.0001	32.9878	0.9776	k_8	:	0.0154	0.0031	0.0001	46.9355	0.9639
ro_8	:	0.0045	0.0020	0.0001	31.7982	0.9723	ro_8	:	0.0134	0.0039	0.0001	46.0840	0.9105
ro_V	:	5792.2098	477.4799	13.4854	36.0706	0.9994	ro_V	:	3428.2897	1016.2146	44.2112	65.2085	0.9291

a)

name	:	mean	std	MC_err	tau	geweke	name	:	mean	std	MC_err	tau	geweke
k_1	:	0.0000	0.0000	0.0000	32.0938	0.9970	k_1	:	0.0002	0.0001	0.0000	129.9633	0.9643
k_8	:	0.0039	0.0014	0.0001	35.2515	0.9957	k_8	:	0.0009	0.0001	0.0000	81.5582	0.9851
ro_8	:	0.0075	0.0016	0.0001	35.8608	0.9749	ro_8	:	0.0068	0.0014	0.0001	62.6125	0.9883
ro_V	:	2569.0455	283.2181	10.2398	34.1408	0.9927	ro_V	:	34.0708	8.6860	0.6444	128.0425	0.9567

c)

Рис. 12 : Статистика МСМС для а) перового пациента б) второго пациента с) третьего пациента d) четвертого пациента

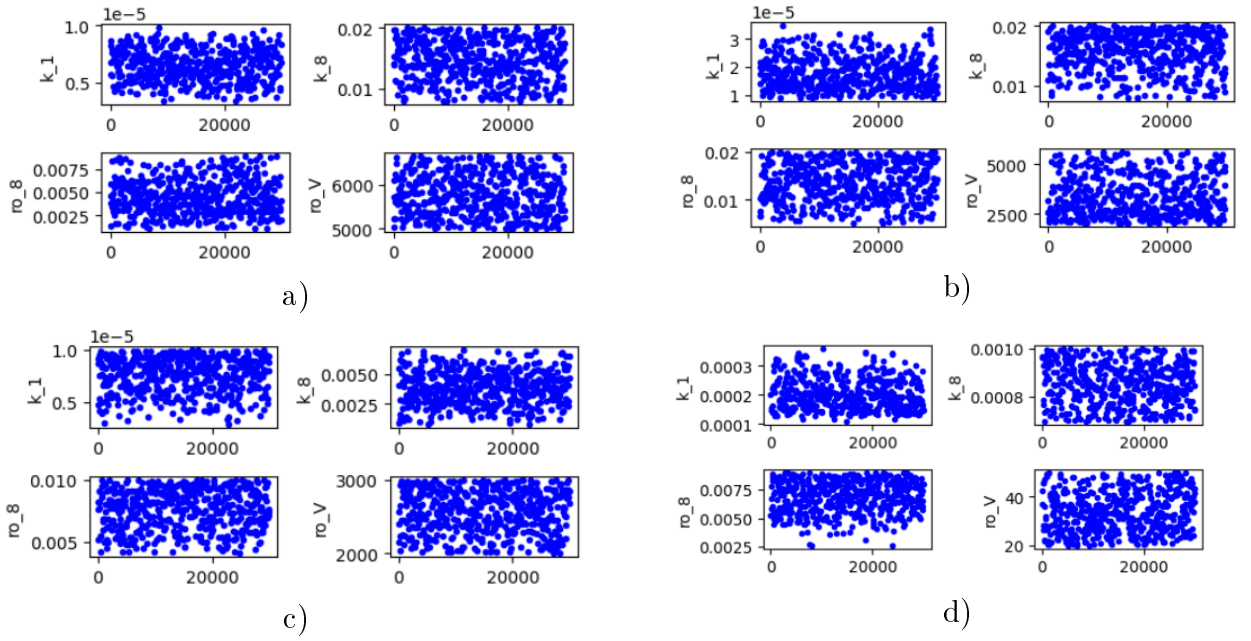


Рис. 13 : Параметрические цепи, полученные в последние 30000 реализаций для а) первого пациента б) второго пациента в) третьего пациента г) четвертого пациента

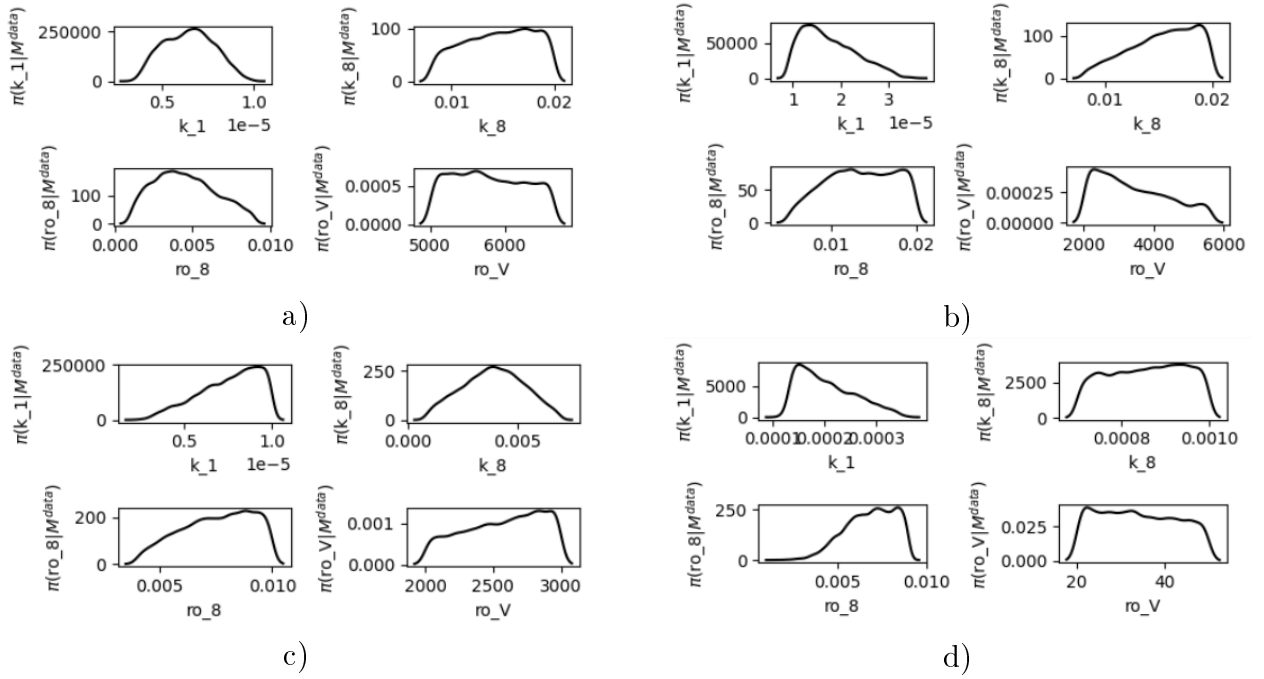


Рис. 14 : Апостериорные плотности распределения параметров для а) первого пациента б) второго пациента в) третьего пациента г) четвертого пациента

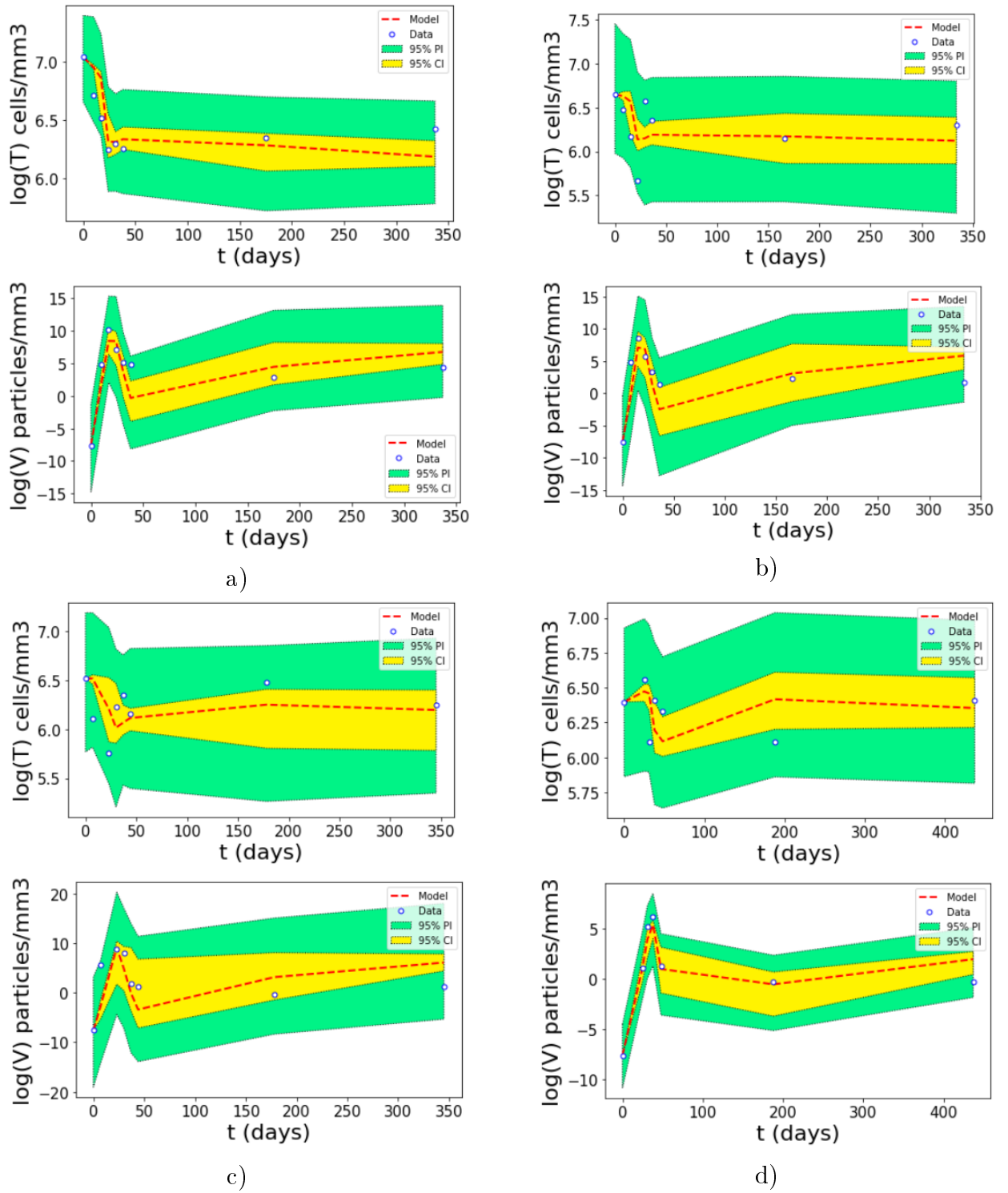


Рис. 15 : 95% доверительные и предсказанные интервалы для параметров а) перового пациента б) второго пациента с) третьего пациента д) четвертого пациента

6 Заключение

Результаты данной работы:

- построена расширенная модель ВИЧ-инфекции, которая учитывает ключевые переменные, оказывающие влияние на динамику вируса;
- проведен анализ чувствительности упрощенной системы и выявлены параметры, в большей степени влияющие на точку стабилизации вирусной нагрузки;
- проведена редукция модели до четырех уравнений и решены обратные задачи по нахождению оптимальных параметров, индивидуальных для четырех пациентов. Также были оценены доверительные интервалы разными методами для найденных оптимальных значений.

Дальнейшие исследования:

- идентификация параметров полномасштабной модели динамики ВИЧ-инфекции по данным пациентов;
- решение задачи стабилизации динамики и оптимального управления.

Исследования проводились при поддержке гранта РФФИ №20-01-00352.

7 Литература

- [1] Freda Wasserstein-Robbins; "A Mathematical Model of HIV Infection: Simulating T4, T8, Macrophages, Antibody, and Virus via Specific Anti-HIV Response in the Presence of Adaptation and Tropism";
- [2] Marios M. Hadjiandreou, Raul Conejeros, and Ian Wilson "HIV treatment planning on a case-by-case basis";
- [3] Thomas J. Snowden, Piet H. van der Graaf, Marcus J. Tindall "Methods of Model Reduction for Large-Scale Biological Systems: A Survey of Current Methods and Trends";
- [4] Simeone Marino, Ian B. Hogue, Christian J. Ray, Denise E. Kirschner "A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology";
- [5] S.M. Blower, H. Dowlatabadi "Sensitivity and uncertainty analysis of complex models of disease transmission an HIV mode, as an Example";
- [6] G. Bocharov, V. Chereshev, I. Gainova, S. Bazhan, B. Bachmetyev, J. Argilaguet, J. Martinez, A. Meyerhans "Human Immunodeficiency Virus Infection: from Biological Observations to Mechanistic Mathematical Modelling";
- [7] Gennady Bocharov, Paul Klenermann, Stephan Ehl "Modelling the Dynamics of LCMV Infection in Mice: II. Compartmental Structure and Immunopathology";
- [8] Samuel W. Kazer and others "Integrated single-cell analysis of multicellular immune dynamics during hyperacute HIV-1 infection";
- [9] M. Simonov, R. Rawlings, N. Comment, Scott E. Reed, Xiaoyu Shi, P.W. Nelson "Modeling adaptive regulatory T-cell dynamics during early HIV infection";
- [10] Huang, Rosenkranz, Wu "Modeling HIV dynamics and antiviral response with consideration of time-varying drug exposures, adherence and phenotypic sensitivity";
- [11] ML Munier, AD Kelleher "Acutely dysregulated, chronically disabled by the enemy within: T-cell responses to HIV-1 infection";
- [12] Adrea L. Knorr and Ranjan Srivastava "Evaluation of HIV-1 kinetic models using quantitative discrimination analysis";
- [13] Stafford MA, Corey L, Cao Y, Daar ES, Ho DD, Perelson AS "Modeling plasma virus concentration during primary HIV infection";
- [14] C.T.H. Baker, G.A. Bocharov, J.M. Ford, P.M. Lumb "Computational approaches to parameter estimation and model selection in immunology";
- [15] Paul R. Miles, Ralph C. Smith "Parameter Estimation Using the Python Package pymcstat";
- [16] Tatyana Luzyanina, Sonja Mrusek, John T. Edwards, Dirk Roos, Stephan Ehl, Gennady Bocharov "Computational analysis of CFSE proliferation assay";
- [17] Luzyanina T., Bocharov G. "Markov chain Monte Carlo parameter estimation of the ODE compartmental cell growth model".
- [18] Yan Wang, Yicang Zhou, Fred Brauer, Jane M. Heffernan "Viral dynamics model with CTL immune response incorporating antiretroviral therapy";
- [19] Yan Wang, Jun Liu, Luju Liu "Viral dynamics of an HIV model with latent infection incorporating antiretroviral therapy";

- [20] G.B. Stan, F. Belmudes, R. Fonteneau, F. Zeggwagh, M.-A. Lefebvre, C. Michelet, D. Ernst "Modelling the influence of activation-induced apoptosis of CD4+ and CD8+ T-cells on the immune system response of a HIV-infected patient";
- [21] Eric Jones, Peter Roemer "Analysis and simulation of the three-component model of HIV dynamics";
- [22] Kirschchner, G. F. Webb "Mathematical Model of Combined Drug Therapy of HIV Infection";
- [23] M. M. Hadjiandreou, R. Conejeros, and D. I. Wilson, "Long-term HIV dynamics subject to continuous therapy and structured treatment interruptions", Chem. Eng. Sci., vol. 64, pp. 1600-1617, 2009;
- [24] B. Efron and R. Tibshirani "Introduction to the bootstrap. Chapman and Hall, New York", 1993;
- [25] D. J. Venzon and S. H. Moolgavkar "A method for computing profile-likelihood-based confidence intervals", Appl. Statist., 37(1):87-94, 1988;
- [26] Samaniego F.J. "A comparison of the Bayesian and frequentist approaches to estimation";
- [27] C. Sherlock, P. Fearnhead, G.O. Roberts "The random walk Metropolis: linking theory and practice through a case study, Statistical Science", (2010) 172-190;
- [28] M. Bédard, R. Douc, E. Moulines "Scaling analysis of delayed rejection MCMC methods, Methodology and Computing in Applied Probability", 16 (2014) 811-838;