

УРАВНЕНИЯ ИММУНИТЕТА

Кандидат физико-математических наук Ю. ПОБОЖИЙ.

ОТ АВТОРА

Работа, о которой я хочу рассказать, велась, как нынче принято говорить, на стыке наук. Один из ее авторов — математик А. М. Молчанов, сотрудник Института прикладной математики АН СССР. Другой — врач-фтизиатр В. Р. Левин, сотрудник Центрального научно-исследовательского института туберкулеза Министерства здравоохранения СССР.

Подобных исследований, ведущихся на стыках наук, в наши дни становится все больше: считается, что они наиболее интересны, перспективны и эффективны; причем стыки с математикой — «царицей наук» особенно предпочтительны. Что же заставило меня рассказать именно об этой работе, одной из многих?

Когда я услышал о ней впервые, мне понравилась ее строгая красота. Я слушал доклад о ней профессора А. М. Молчанова, потом беседовал с ним и, как человек, любящий математику, с удовольствием (и без особых затруднений) следил за ходом его мысли.

Совсем иной была моя первая беседа с В. Р. Левиным. Прошел почти час, пока мы научились разговаривать друг с другом. Нет, не язык врача, а сам стиль его рассуждений был совершенно непривычен для меня!

Тогда я вполне отдавал себе отчет в том, как нелегко «стыковать» науки!

Я упрямо старался понять своего собеседника. Мне вспоминались слова Макса Планка о том, что всякое исследование на стыке наук — это как бы мост, соединяющий прежде чуждые друг другу области знания, и для того, чтобы созданный из идей мост был достаточно крепок, каждая из опор должна быть хорошо укреплена.

Авторы работы, о которой я буду рассказывать, проложили еще один мост между математикой и медициной. Первая из них недаром носит звание «царицы наук». Математика — это язык, идеально приспособленный для описания количественных закономерностей. Но умение излагать свои мысли не заменит самих мыслей: искомые закономерности, природу явления, существо дела в каждом конкретном случае должен найти и выявить специалист — физик или медик, лингвист или биолог. Математик, как правило, и не вдеется в конкретные детали процессов, для которых он создает уравнения. Но именно оттого, что его взгляд не задерживается на подробностях, он проникает так глубоко в чисто количественный

механизм процесса. Найти и выявить его — задача математика.

Итак, медик и математик — партнеры равноправные, работу каждого из них не может подменить вклад другого, и поэтому они должны понимать друг друга!

И вот когда я, математик по образованию, с трудом учился понимать врача, мне донельзя захотелось вникнуть с обеих сторон в работу, о которой шел разговор, понять, как сумели наладить свое сотрудничество ее авторы, как они шли навстречу друг другу.

ОБРАЗЫ

Начнем с графиков (они приведены на следующей странице). Графики отвечают на вопросы.

— как изменяется частота рецидивов туберкулеза в зависимости от срока со времени выявления процесса?

— сколь вероятен рецидив по истечении определенного срока с момента излечения?

Оба графика взяты из работы В. Р. Левина. Этой работой врач подводит итог своего шестнадцатилетнего труда, обобщает результаты лечения четырех тысяч больных. Работа представлена на соискание ученой степени доктора медицинских наук.

Сами по себе графики, приведенные В. Р. Левиным, не новы. Скажем, волнообразное течение туберкулеза отмечалось издавна. Подобные кривые можно встретить в работах других фтизиатров. Но В. Р. Левин впервые отметил их как выражение важнейших закономерностей в течении туберкулеза, поддающихся относительно точному измерению.

То был первый шаг к уравнениям иммунитета. И, быть может, успех всей будущей работы врача с математиком определило то, что В. Р. Левин усмотрел в этих графиках — довольно бесформенных на взгляд «чистого» математика — четкие математические образы. Первую из этих зависимостей он называет «циклической», вторую — «ступенчатой».

Цикл и ступенька... Оба образа прочно вошли в математику, хотя их научный стаж разнится на целые тысячелетия.

«Цикл» в буквальном переводе с древнегреческого означает «круг». В фундаменте классической геометрии лежат построения с помощью циркуля и линейки, оставленные нам античными математиками. С кругом связаны тригонометрические функ-

ции — графические образы периодических изменений, колебаний, самого понятия цикличности (вспомните синусоиду!).

Образ функции-ступеньки вошел в широкое употребление лишь в конце прошлого века. Придумал ее не математик, а электротехник — Оливер Хэвисайд. С точки зрения электротехники функция Хэвисайда описывает весьма элементарный процесс: «До некоторого момента времени (или до некоторого уровня входного сигнала) сигнал на выходе прибора отсутствовал, а после — скачком появился постоянный сигнал». Функция-ступенька употребительна и в физиологии — здесь она носит образное название «все или ничего». Скачком с нулевого на некоторый постоянный уровень, не зависящий от величины возбуждения, «включается» мышечное волокно, нервная клетка, как только возбуждение превысит некоторое пороговое значение. Функция-ступенька в ходу у кибернетиков, изучающих процессы управления в рукотворных и живых системах, — ступенчатыми графиками пестрит книга известного специалиста по кибернетике У. Р. Эшби «Конструкция мозга».

Надо сказать, что математики не сразу приняли новые образы естественных наук. Лишь через много лет после нововведения Хэвисайда трудами советского академика С. Л. Соболева, его коллеги из Франции Л. Шварца и других была создана и ныне успешно развивается теория обобщенных функций, где нашли свое место и функция-ступенька и ряд других «неклассических» функций (например, знаменитая дельта-функция Дирака).

Взгляните еще раз на графики справа.

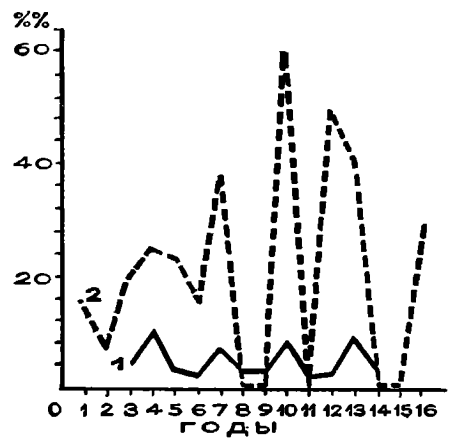
Цикл и ступенька. У кривых первого графика есть определенное сходство с синусоидой, и слова о цикличности не удивляют. Но требуется определенная дерзость мысли, чтобы назвать ступеньками неровные пики второго графика.

Кажется, при такой формализации мы опускаем от истины, упрощаем дело, что-то теряем. От же, это неизбежно: обрести суть — значит отбросить несущественное. А суть всегда проста.

Поняв основное, нетрудно будет объяснить и второстепенное. А когда и то и другое перемешано, перепутано, «перетасовано», поиск внутренней сущности не приведет к успеху. Недаром такой поиск зовется «анализом», что в переводе означает «разложение, разделение на части».

Цикл и ступенька... Не скрывается ли искомая сущность за этими простыми образами?

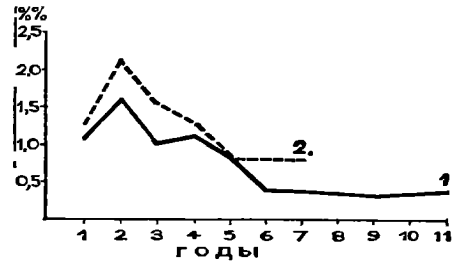
Основой циклических процессов в биологических системах, рассуждал В. Р. Левин, являются, по-видимому, условные рефлексы и более общее понятие обратной связи. Циклическость вряд ли присуща лишь туберкулезу. Роль палочки Коха, так же как и возбудителей других инфекций, очевидно, сводится к тому, что они «включают» некие биологические часы. Известно, что точно таким же, циклическим образом реагирует и здоровый организм на противотуберкулезные препараты. По-видимому, процессам, протекающим в живом организме, свойст-



Так изменяется частота рецидивов туберкулеза (1) и выраженных реакций Манту (2) в зависимости от срока со времени выявления туберкулезного процесса. Число рецидивов нарастает через каждые три года. Хорошие социально-гигиенические условия, длительное антибактериальное лечение и т. п. снижают число рецидивов, однако если они все же возникают, то возникают периодически.

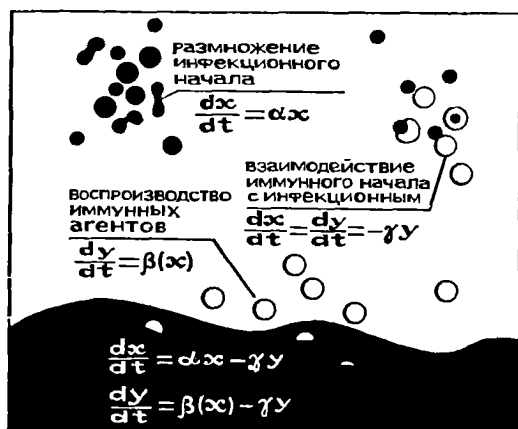
По данным ряда специалистов, в аналогичные сроки нарастают темпы образования альцеданов в легких, показатели ряда иммунных и обменных процессов.

Сходная периодичность наблюдается и у животных, больных туберкулезом, например, у кроликов и морских свинок; для них отмечен период, равный шести месяцам.



Если рассматривать сроки рецидивов не от начала заболевания, а с момента излечения (1 — данные тубдиспансера № 19 г. Москвы, 2 — датский туберкулезный индекс), то оказывается, что спустя 5—6 лет со времени клинического излечения среднегодовая частота рецидивов падает примерно втрое и в дальнейшем их процент остается относительно постоянным.

вен целый набор характерных ритмов с продолжительностью периодов от секунд до многих лет. Специфика различных инфекций сказывается главным образом в том, что каждая из них вовлекает в процесс различные наборы ритмов. При этом длительные, многолетние периоды затрагиваются лишь при хронических заболеваниях, таких, как, например, туберкулез. Если согласиться с мнением тех медиков, которые рассматривают реакции Пирке и Манту как иммунологические, можно предположить связь между циклическим течением туберкулеза и иммунными процессами в организме. Ступенчатая функция, выражающая вероятность рецидива



На рисунке все три иммунных процесса представлены схематически. Для тех, кому понятен язык математики, рядом приведены дифференциальные уравнения, описывающие соответствующий механизм.

На схеме каждый механизм представлен отдельно, независимо от других. Отдельно они рассматриваются и при построении математической модели иммунитета — именно благодаря этому модель получается достаточно простой; при составлении окончательной системы уравнений выражения для отдельных механизмов просто суммируются.

Подчеркнем, что это предположение, пригодное здесь, во многих других задачах естествознания может оказаться неверным. Представлять иммунитет как простое наложение трех отмеченных процессов — значит схематически упрощать явление. Можно, однако, думать, что наиболее существенные свойства иммунитета не будут потеряны при таком рассмотрении. Оно особенно оправдано при изучении ранних стадий инфекции, когда все три процесса слабо выражены, протекают независимо и соответствуют малым отклонениям в целом от равновесия. Важность же задачи ранней диагностики вряд ли нуждается в специальном обосновании.

после излечения, по-видимому, говорит о существовании ступенчатого механизма переклочения с одного уровня иммунной защиты организма на другой. Вероятно, ступеньки и циклы находятся в определенной связи.

В середине шестидесятых годов в лагере МК ВЛКСМ «Восход» на берегу Можайского моря собирались на свои конференции молодые ученые столицы. В. Р. Левин выступал здесь, рассказывая о «циклическом» и «ступенчатом» характере туберкулеза.

Здесь он впервые встретился с сотрудником Института прикладной математики АН СССР А. М. Молчановым.

Познакомились. Гола два присматривались друг к другу. Потом началось сотрудничество.

МОДЕЛЬ

С этих шагов в точных науках начинается любое исследование: данные наблюдений сводятся в ряд функциональных зависимостей, полученные функции формализуются, предлагаются гипотезы о механизме явления.

Что дальше?

Выделить переменные и параметры, существенные для описания явления; исходя из предложенных гипотез, связать эти переменные общими закономерностями; выразить эти закономерности в виде уравнений и создать таким образом математическую модель явления.

В сентябре 1970 года в Центральном научно-исследовательском институте туберкулеза проходил симпозиум по вопросам математического моделирования туберкулеза. С докладом «Кинетическая модель иммунитета» на симпозиуме выступил профессор А. М. Молчанов.

Доклад начался с формулировки наиболее простых и четких количественных закономерностей, которыми могут быть связаны друг с другом величины, выражающие суть иммунных процессов.

Суть иммунных процессов — это борьба с неконтролируемым количественным ростом инфекционного начала. В самой общей форме в иммунитете можно выделить по крайней мере три одновременно текущих процесса:

- размножение инфекционного начала;
- воспроизводство иммунных агентов;
- взаимодействие (взаимоуничтожение) инфекционного начала с иммунным.

Количество инфекционного и иммунного начал обозначается буквами x и y . Каждый из названных механизмов рассматривается отдельно.

Формула закона, по которому размножается инфекционное начало, по всей видимости, очень проста: скорость роста x тем больше, чем больше x уже накоплено. Истолкование очевидно: каждый из x микробов делится независимо от остальных. Темп деления — коэффициент пропорциональности — определяется взаимными свойствами среды и микроба. С точки зрения микроба этот коэффициент означает питательность среды, с точки зрения человека — опасность разных штаммов: чем больше коэффициент, тем патогеннее штамм.

В законе размножения инфекционного начала обнаруживается глубокое сходство с целым рядом важных явлений природы — с цепными реакциями типа горения, размножения нейтронов в урановых котлах и даже оборотом капитала по схеме «товар—деньги—товар». Наиболее подробно такие механизмы изучены в химической кинетике. Их общее название — «закон действующих масс» — происходит именно из химии. По аналогии с ними и предложен механизм размножения инфекционного начала.

В ответ на рост инфекционного начала включаются иммунные системы.

Естественно предположить, что работа иммунных систем требует от организма значительных затрат. Поэтому они не могут работать на полную мощность постоянно, а должны включаться в зависимости от степени опасности. Эту простую мысль можно схематизировать следующим образом: интенсивность производства иммунных агентов зависит от количества инфекционного начала в организме и растет с ростом x . (Предполагается также, что интенсивность

производства иммунных агентов определяется без малейшего запаздывания мгновенным значением x .)

Ту же мысль можно высказать так. Пока человек жив и здоров, в организме работают некие следящие системы, датчики, которые поставляют информацию об инфекции. Покуда микробов немного и можно считать, что опасности они не представляют, производящие центры бездействуют. Как только инфекция достигла некоторого критического уровня, незамедлительно начинается выработка иммунных агентов.

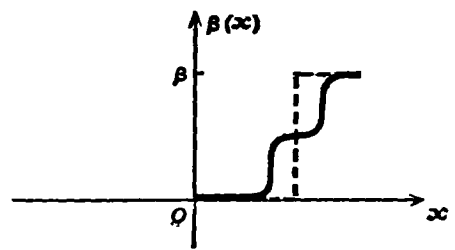
Здесь самое время вспомнить про ступеньку, о которой говорилось в предыдущей главе,— про ступенчатый механизм переключения с одного уровня иммунной защиты на другой: можно предположить, что выработка иммунных агентов начинается скачком с минимальной до некоторой постоянной производительности. Это предположение допускает естественное обобщение: если инфекция поднялась до еще большего уровня, включается более производительный механизм и так далее. Таким образом, функция, описывающая интенсивность производства иммунных агентов в зависимости от уровня инфекции, мыслится ступенчатой. Данные врачебных наблюдений говорят о том, что на ее графике должно насчитываться несколько ступенек. Однако, чтобы выявить существо дела, можно заменить эти несколько ступенек одной.

Иммунные агенты атакуют болезнетворных микробов.

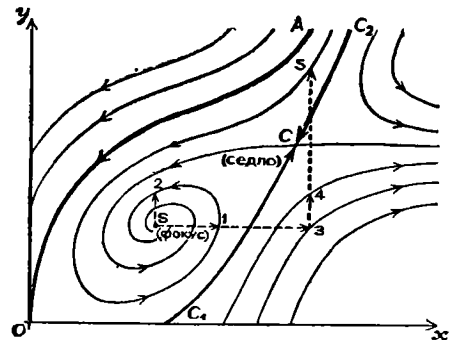
В самой общей форме их взаимодействие состоит в уничтожении инфекционного начала. Однако при этом гибнут и сами иммунные агенты. Поэтому механизм взаимодействия должен быть учтен в обоих уравнениях как для x , так и для y . Соответствующая величина входит в оба уравнения со знаком минус, так как означает уменьшение обоих количеств.

Наиболее простое предположение (снова «закон действующих масс») состоит в том, что эта величина пропорциональна количеству иммунного агента; коэффициент пропорциональности выражает эффективность иммунного начала.

Все три механизма рассмотрены. Как уже говорилось, они предполагаются действующими независимо друг от друга. Исходя из этого можно сделать еще одно, очень существенное предположение: при составлении окончательной системы уравнений выражения для всех перечисленных механизмов просто суммируются. А просуммировавшись, они и дают математический образ тех биологических часов, о которых шла речь в предыдущей главе: размножается инфекционное начало; на каком-то пределе организм, почуяв опасность, начинает выработку иммунных агентов; иммунные агенты уничтожают инфекционное начало, но гибнут и сами; уровень инфекции повышается вновь... Нарастания и спады, нарастания и спады. Так с попеременным успехом идет борьба двух противобойствующих сил — как в тех же ходиках земное притяжение борется с инерцией маятника, как в колебательном контуре напряжение на



Ступенчатая функция выражает закон, по которому скорость производства иммунных агентов зависит от количества инфекционного начала. Пунктирная одноступенчатая линия отвечает идеализированной, упрощенной схеме «все или ничего».



Эта своеобразная карта, похожая на топографический план местности, позволяет выявить «рытвины и ухабы», ожидающие человека на трудном пути болезни. Перед вами — фазовый портрет, отражающий кинетику взаимодействия инфекционного начала (x) и иммунных агентов (y).

Жирные линии — сепаратрисы — разделяют семейства кривых, описывающих различные варианты протекания болезни. Область правее сепаратрисы C_1C_2 соответствует прогрессирующему заболеванию; инфекция нарастает безгранично. Любая траектория в области между OA и C_1C_2 накручивается на точку равновесия S , определяемую нормальным состоянием здорового человека. Область, лежащая выше OA , соответствует так называемому нестерильному иммунитету: иммунные агенты уничтожают инфекционное начало (точка, отвечающая состоянию организма, в конце концов попадает на ось ординат), однако небольшая доза инфекции, небольшое смещение вдоль горизонтальной оси, за сепаратрису OA , приводят к заболеванию.

Вглядимся внимательнее в фазовый портрет полученной простейшей системы «уравнений иммунитета». Как уже говорилось, точка S отвечает положению равновесия — нормальному самочувствию человека. Слабая инфекция соответствует небольшому положительному смещению 1 вдоль оси x ; введение небольшой дозы лечебного препарата — слабому смещению 2 вдоль оси y . По стягивающейся спирали организм возвращается в положение равновесия — человек выздоравливает, и в течении болезни можно заметить периодичность. В весьма слабой форме этот процесс вызывается во время прививок. Сильная инфекция соответствует смещению 3 за жирную линию (сепаратрису). Если не бороться с болезнью, инфекционное начало будет развиваться безгранично. В таком случае к выздоровлению может привести лишь достаточно сильная доза лекарства: небольшое смещение 4 не пресекает нарастания инфекции, и лишь 5 приводит больного в такое состояние, с которого начинается трудный и длительный процесс выздоровления. Он развивается циклически — отмеченный статистикой трехгодичный цикл, очевидно, соответствует времени, за которое проходит очередной виток спирали.

конденсаторе борется с «инерцией» катушки.

Наряду с колебательным возможны и другие режимы взаимодействия двух враждебных начал, когда одно неуклонно одолевает другое. Ход «сражения» зависит от начального соотношения сил (от начальных значений переменных) и от характеристик их сосуществования (от соотношений между коэффициентами уравнений).

Мы не будем привлекать формулы к рассказу о математической модели иммунитета, предложенной в работе А. М. Молчанова. Теория колебания дает более удобную, графическую форму для описания кинетической системы — так называемый фазовый портрет.

В системе координат, где под x по-прежнему понимается инфекционное, а под y — иммунное начало, вычерчена сетка направленных кривых. Возьмите точку, соответствующую начальным значениям переменных x и y , и проходящая через эту точку кривая покажет, как значения переменных будут изменяться с течением времени (см. рисунок).

Модель построена. Насколько верными окажутся выводы из нее? Правомерны ли принятые упрощения? Ведь столь сложный процесс, как болезнь, описывается всего лишь двумя переменными!

Эти вопросы очень важны, и их изучение началось сразу после того, как модель была построена.

ПРОГНОЗ

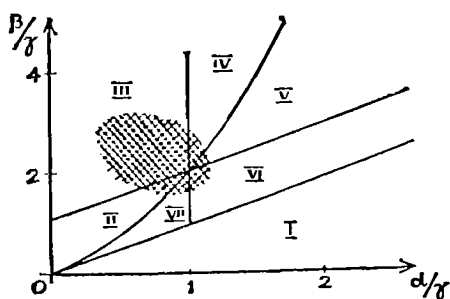
В кинетической модели иммунитета, описанной нами, точка равновесия на фазовом портрете (см. рисунок) меняет свое расположение в зависимости от времени года — весной и зимой люди чувствуют себя хуже, поскольку сдвигается уровень иммунной защиты. И дело, конечно, не в одних лишь сдвигах точки равновесия: любая перестройка ступенчатой функции, которой определяется выработка иммунных агентов, влечет за собой определенную деформацию всего иммунологического фазового портрета в целом; смещается вся сетка линий, и точка, соответствующая сиюминутному состоянию человека, таким образом, может попасть из более благоприятной в менее благоприятную область.

Многое зависит от условий труда и быта, от состояния нервной системы — человек более уязвим для инфекции, когда у него неприятности на работе, нелады в семье. Для человека, перенесшего болезнь, важно знать величину остаточных изменений, учесть сопутствующие заболевания, снижающие сопротивляемость организма.

Наконец, для разных людей иммунологические портреты могут оказаться качественно различными (напомним, что вид портрета существенно зависит от соотношений между коэффициентами уравнений).

Сама модель, конечно, тоже нуждается в уточнениях. Сейчас она проверяется на экспериментальных животных.

Надо сказать, однако, что уточнение грубой, но в основном верной модели — зада-



Для разных людей иммунологические фазовые портреты могут оказаться качественно различными. Если отложить по горизонтальной оси коэффициент размножения инфекционного начала, по вертикальной — уровень иммунной защиты, а затем для каждой пары параметров строить иммунологический портрет, то координатная плоскость окажется разбитой на семь зон, каждой из которых соответствует качественно особый тип портрета. Ясно, что опаснее всего зона, прилегающая к горизонтальной оси: инфекция нарастает быстро, а уровень иммунной защиты невысок. К счастью, такой тип портрета свойствен лишь некоторым животным. Но какие из основных типов характерны для человека? Какой процент попадает в зоны, прилегающие к вертикальной оси, и, в частности, в верхнюю, наиболее благоприятную из них, где инфекционному началу трудно размножиться, а уровень иммунной защиты высок? Эти вопросы подлежат тщательному исследованию.

Портрет, приведенный выше, соответствует наиболее благоприятной зоне III. Заштрихованная область, согласно некоторым предположениям, охватывает наиболее типичные для человека сочетания параметров. При этом в относительно неблагоприятные зоны IV—VII попадает лишь несколько процентов людей.

ча не принципиальная, а чисто техническая. ЭВМ позволяет полностью, качественно и количественно, изучить математическую модель сложного явления, как правило, недоступную для чисто теоретического, формульного исследования. Полученные кривые сравниваются с экспериментальными данными, и по отклонениям судят об относительной роли тех или иных факторов, ранее сознательно отброшенных. Главные из них вводят в модель — что, разумеется, усложняет ее — и проводят следующий тур исследования. Но прежняя грубая модель не отбрасывается — она удобна для качественных суждений.

Для каждого больного, полагает врач В. Р. Левин, в будущем, используя математические методы, удастся предсказывать время возникновения рецидивов и других проявлений развивающейся инфекции с той же точностью, которая доступна сейчас физике и химии. Можно будет активно снижать риск рецидивов, приурочивая к предсказанным опасным срокам те или иные профилактические меры, — назначая противотуберкулезные препараты или средства, повышающие общую сопротивляемость организма, улучшая условия труда и быта и т. п. Что касается стабилизации процента рецидивов, которая наступает через 5—6 лет после излечения, то этот процент можно снизить до очень малых величин, совершенствуя лечение в начале заболевания.