



جمهورية العراق

التعليم العالي و

جامعة القادسية

كلية علوم الحاسوب وتكنولوجيا المعلومات

الرياضيات الطبية

دراسة رياضية عن التهاب الكبد الفيروسي

والرياضيات / الرياضيات الطبية
نيل شهادة البكالوريوس

بحث مقدم الى كلية

صادق فياض بزون

تحت اشراف

أ.م.د. ضياء غازي صالح م.د. سجي مهدي جابر

2017-2018

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿هُوَ الَّذِي جَعَلَ اللَّيْلَ كَالنَّهَارِ وَالنَّهَارَ كَاللَّيْلِ وَالْقَمَرَ نُورًا﴾

وَأَقْرَبَ رَأْيَهُ بِمَنَازِلِ اللَّيْلِ وَالنَّهَارِ وَاللَّيْلَ وَالنَّهَارَ وَالْقَمَرَ نُورًا

يَخْلُقُ اللَّهُ وَاللَّهُ وَاللَّيْلَ وَالنَّهَارَ وَالْقَمَرَ نُورًا وَاللَّيْلَ وَالنَّهَارَ وَالْقَمَرَ نُورًا

يَعْلَمُونَ

ضُرُوقِ اللَّهِ الْعَالِيَةِ الْعَظِيمَةِ

سوره (يونس) آية ()

الشكر و التقدير

الحمد لله الذي ذكره شرف للذاكرين وشكره فوز للشاكرين وحمده عز للحامدين و طاعته نجاه للطائعين و والسلام على خاتم الانبياء والمرسلين محمد (صلى الله عليه و له وسلم)

عن رسول الله (صلى الله عليه وآلة) انه قال
(من لم يشكر الناس لم يشكر الله).

فبعد الانتهاء من هذا البحث يطيب لي في مقام الشكر أن أسجل بامتنان شكري و تقديري الى اساتذتي الافاضل

(. . . ضياء غازي صالح م.د. مهدي جابر)

ة لمساندتهم لي

ولا استطيع ذكر احد حتى لا ابخس حق الاخر.

و اخيرا فاني وان ذكرت بعض الاسماء دون الاخرى فان ذلك لا يعني عدم الوفاء
خر بل لهم مني جميعا بعد المعذرة اكثر مما تحويه الاسطر و
تقدمه الكلمات.

الاهداء

الى أبي الغائب عنا بجسده وباق فينا بروحه

المحتويات

6		
7		
8	الفصل الاول (التهاب الكبد الفيروسي)	1
9	اعراض التهاب الكبد الفيروسي	1-1
9	تشخيص التهاب الكبد الفيروسي	2-1
10	طرق انتقال التهاب الكبد الفيروسي	3-1
11	مدة الاصابة بالتهاب الكبد الفيروسي	4-1
12	الفصل الثاني (التهاب الكبد الفيروسي (B	2
15	الخلية الهدف في نموذج التقيد	1-2
15	تطوير النموذج	2-2
17	البيانات السريرية	3-2
18	النتائج العددية	4-2
20		

تم استخدام النماذج الرياضية لفهم تحكم تطور المرض المعدي في الالتهابات الفيروسية نحن هنا نركز على ديناميكية فيروس التهاب الكبد B(HBV) دوى وتحليل آليات المناعة عن ازاله الفيروسية. من خلال تقديم النموذج الاساسي في تفسير دراسات العلاج (HBV) اجريت على المصابين بالعدوى. ثم نقدم نماذج اضافيه لدراسة العدوى الحادة حيث من المفترض ان تلعب الاستجابات المناعية دورا مهما في تحديدها. ما اذا كان سيتم ازاله العدوى او تصبح مزمنة. نضيف التعقيد بشكل متزايد عليه النمذجة و اخيرا نتحقق من صحة النموذج مقابل البيانات التجريبية لتحديد ة في تمثيل النظام البيولوجي وبالتالي ما مدى فائدة تنبؤاتها على وجه . نجد ان الاستجابة المناعية عبر الخلايا تلعب دورا هاما في السيطرة على الفيروس.

العدوى بفيروس التهاب الكبد الفيروسي (Hepatitis) تمثل مشكلة صحية عامة مع انتشار مزعج يصل الى (2-5%) في جميع انحاء العالم

(Neumann et al.,1998).لم يتم اكتشاف وتقدير وجود التهاب الكبد الفيروسي (Hepatitis) عند تطبيق اختبار التشخيص وضعت خرا عن التهاب الكبد الفيروسي (A) (B). كشفت ان العديد من الحالات كانت لالتهاب الكبد الفيروسي نوع (A) والتهاب الكبد الفيروسي نوع (B) (Purcell,1994).

ينتقل فايروس التهاب الكبد الفيروسي (Hepatitis) عادة عن طريق الدم ومنتجات الدم وقد ينتقل عن طريق طرق اخرى غير صحيه كالجنس وكذلك انتقال الفايروس عند الولادة من الام المصابة الى الذرية وما الى ذلك ولكنها تبقى منازعة وربما تكون ذات اهمية ثانويه .

ان فتره حضانة التهاب الكبد الفيروسي (Hepatitis) المتوسطة هي 50 يوما. التهاب الكبد الفيروسي (Hepatitis) هو عموما مرض خفيف مع معدل وفيات (1%). من الحالات حرجه التقدم تؤدي الى مرض مزمن وبعضها سوف يتطور في نهاية المطاف الى تليف الكبد او سرطان الكبد او كليهما (Purcell,1994). شيوعا هو اعياء مع ذلك فأن غالبي (90%) بدون اعراض ظاهره وهذا يجعل تشخيص التهاب الكبد الفيروسي صعب جدا.

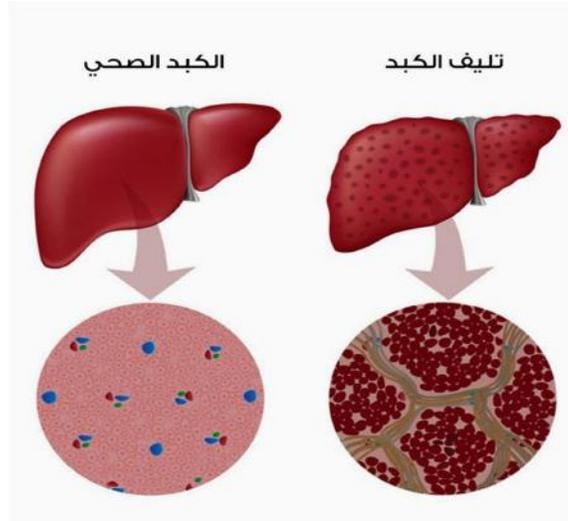
هذا البحث يتكون من فصلين، الفصل الاول من هذا البحث نقدم تعريف بسيط عن مرض التهاب الكبد الفيروسي وعن انواعه الشائعة الثلاث (A,B,C) اعراض التهاب الكبد الفيروسي وتشخيصه وطرق انتقاله ايضا. ثم نتناول في الفصل الثاني التهاب الكبد الفيروسي نوع (B) البيانية المتعلقة به.

(التهاب الكبد الفيروسي - Hepatitis)

يحدث التهاب الكبد الفيروسي (Hepatitis) نتيجة عوامل مختلفة فقد يحدث بسبب مهاجمة الجسم للكبد عن طريق انتاج الاجسام المضادة التي تواجه الكبد ويعرف الداء حينها بأنه التهاب الكبد المناعي الذاتي (Autoimmune hepatitis) وقد يحدث التهاب الكبد نتيجة اخذ الانسان بعض انواع الادوية او تعاطي الكحول او المواد السامة . ان اغلب حالات التهاب الكبد تحدث نتيجة الإصابة بعدوى الفيروس (viral Infection) ويسمى التهاب الكبد في هذه الحالة التهاب الكبد يروسي (Viral Hepatitis) هنالك خمسة انواع مختلفة لالتهاب الكبد يروسي وهي

- التهاب الكبد الفيروسي نوع A.
- التهاب الكبد الفيروسي نوع B.
- التهاب الكبد الفيروسي نوع C.
- التهاب الكبد الفيروسي نوع D.
- التهاب الكبد الفيروسي نوع Eg.

و صنفنا هذه الانواع بحسب نوع الفيروس المسبب لها . وتسبب انواع الفيروسات كلها التهاباً حاداً في الكبد ولكن الفيروسان (C),(Eg) قد يسببان التهاباً مزمناً في وتصدر الاشارة الى ان وجود التهاب في الكبد يؤدي الى فقد الكبد القدرة على اداء وظائفه كما يجب



(1) صورة عن خلية مصابه بالتهاب الكبد و اخرى سليمة

1-1 اعراض التهاب الكبد الفيروسي

تظهر الاعراض على كل المصابين بالتهاب الكبد الفيروسي وكثيرا ما تتشابه اعراض التهاب الكبد يروسي مع اعراض الانفلونزا الامر الذي يؤخر التشخيص ويغلطه الامر وفي الحقيقة لا تظهر الاعراض الاصابة بالتهاب الكبد يروسي فهذه . التي يحتضن فيها الجسم الفايروس دون ان تظهر عليه اية اعراض وتختلف فترة حضانة الفايروس باختلاف نوعه . فمثلا فتره حضانة الفايروس (A) تتراوح بين (15-45) يوما . اما فايروس التهاب الكبد (B) فترة حضانته تتراوح ما بين (45-160) يوما. وفايروس التهاب (C) فتره حضانته ما بين اسبوعين الى ستة اشهر وتجدر الاشارة ان اشهر انواع التهاب الكبد الفيروسي هي التهابات الناتجة عن فايروسات التهاب (A) (B) (Eg) . ولكل نوع منها بعض الاعراض المميزة ولكن من اهم بينها هي

- اصفرار في الجلد والعينين .
- الحمى الطفيفة.
- فقدان الشهية.
- ضعف التغذية .
- رهاق .
- شحوب لون البراز او ميل لونه الى لون الطين .
- الغثيان والاستفراغ .

2-1 تشخيص التهاب الكبد الفيروسي

يتطلب تشخيص التهاب الكبد الفيروسي معرفه التاريخ الصحي للمصاب واجراء فحوصات الطبية ومن هذه الفحوصات الطبية ما يلي

(Physical Examination) -

ويتضمن الفحص الجسدي فحص الجلد والعينين لمعرفة ما اذا كان هنالك اصفرار .

(Liver Function Tests) -

ويتم فحص اختبارات وضائف الكبد عن طريق اخذ عينه من دم المصاب قدرة الكبد على اداء وظائفه. ان وجود قراءات خارج النطاق الطبيعي تدل على ه معينه في الكبد وتستدعي بعض الاجراءات للكشف عن هوية .

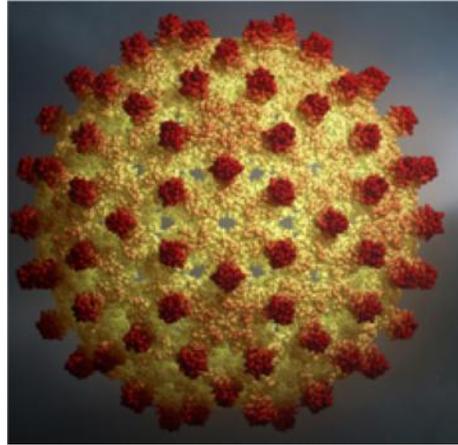
- تصوير الموجات فوق الصوتية (UHra Sound)

يمكن اجراء التصوير للموجات فوق الصوتية الكبد او تلفه . وكذلك يستطيع المختص من خلال الكشف عن وجود وغيرها .

- (Liver Biopsy)

بيب المختص من معرفة مدى تأثير ا تهاب او العدوى وتعتبر من الاجراءات الاجتياحية التي تقوم على مبدأ اخذ عينة من النسيج المعني وغالبا ما يتم اجراءه دده دون الحاجة الى اجراء .

- فحوصات الدم الأخرى قد يحتاج الطبيب لعمل المزيد من للكشف عن الفايروسات التي تواجه الكبد ومعرفة مدى اجتياحها له .



(2) صورة توضح شكل فايروس الكبد

3-1 طرق انتقال التهاب الكبد الفيروسي

انتقال التهاب الكبد الفيروسي باختلاف الفيدي المسبب له وبيان ذلك فيما يلي.

- لتهاب الكبد الفيروسي (A)

ينتقل التهاب الكبد الفيروسي (A) عن طريق
ببراز الشخص المصاب . وغالبا ما يشفى المصابون دون حدوث تليف في الكبد
وعلى الرغم من احتمالية موت المصاب بالتهاب الكبد الفيروسي (A) الا انه الامر

- طرق انتقال التهاب الكبد الفيروسي (B)

ينتقل التهاب الكبد الفيروسي (B) عن طريق وصول دم المصاب او سائل جسمه
(Semem) الى الاخرين و اشهر طرق انتقاله هي ..

أ_ ولادة طفل لأم مصابه.

ب_ ممارسه الجنس مع شخص مصاب.

ج_ مشاركته المصاب حقن الادوية والمخدرات و غيرها .

_ طرق انتقال التهاب الكبد الفيروسي (C).

ينتقل التهاب الكبد الفيروسي (C) عن طريق وصول
الاخر وغالبا ما يحدث هذا في حالات نقل ا (Blood Transfusion) .
(Organ Trans Plantation). وكذلك عند حقن الادوية و

الاصابة بالتهاب الكبد الفيروسي قبل عام 1992.

4-1 مدة الاصابة بالتهاب الكبد الفيروسي

لاصابة بالتهاب الكبد الفيروسي باختلاف الفيروس المسبب للتهاب .
تهاب الكبد الفيروسي (A) غالبا ما يستمر من اسابيع الى بضعة شهور . اما
التهاب الكبد الفيروسي (B) فقد تتراوح مدة الاصابة به بضعة اسابيع في الحالات
البسيطة منة الى طيلة حياة المصاب في الحالات العسيرة المزمنة . وبما يتعلق
بالتهاب الكبد الفيروسي (C) فقد يصيب الشخص بدرجة طفيفة فلا يبقى اكثر من
بضعة اسابيع وقد يكون حادا ومزمنا ويستمر طيلة حياة المصاب .

(B) التهاب الكبد الفيروسي

فيروس التهاب الكبد (B) يصيب خلايا الكبد و يمكنه ان يسبب كل من المرض الحاد والمزمن . و يعتقد ان عوامل الاستضافة المناعية و لا سيما الاستجابات المناعية هي لتحديد ما اذا كان سيتم ازالة العدوى او يصبح مزمنًا (Thimme et al., 2003). () نعرض ملف تعريف نموذجي للحمل الفيروسي (HBV) ، ثم استخدام النماذج الرياضية للمساعدة في فهمها . ديناميكيات الالتهابات الفيروسية مثل فيروس نقص المناعة البشرية و عدوى التهاب (C) (Perelson,2002; Perelson et al., 2005). بعد هذا النهج تم تطوير نماذج ديناميكية لتحليل التغيرات في مستويات فيروس التهاب الكبد (B) خلال العلاج بالعقاقير .

تعتبر هذه النماذج عادة غير المصاب (T) (I) للخلايا الكبدية و الفيروسات المجانية (V) . افترضوا ان هذا هو هدف الخلايا ،أي ان الخلايا سريعة العدوى يتم انتاجها في معدل ثابت () ، يموت الفرد (d) (KTV) , يتناسب مع كل من تركيز الخلية المستهدفة و تركيز الفيروس . يتم انتاج الخلايا المصابة بالقيمة (KTV) ، و يتم افتراضها كالتي يموت الفرد بمعدل (d) لكل خلية على العدوى .انتاج فيروس خلايا الكبد بمعدل (P) , لكل خلية مصابة ويتم مسح الفيروس بمعدل (C) لكل فيرون تحكم ديناميكيات النظام المعادلات التالية :

$$\frac{d}{d} = -d - K$$

$$\frac{d}{d} = K - \delta$$

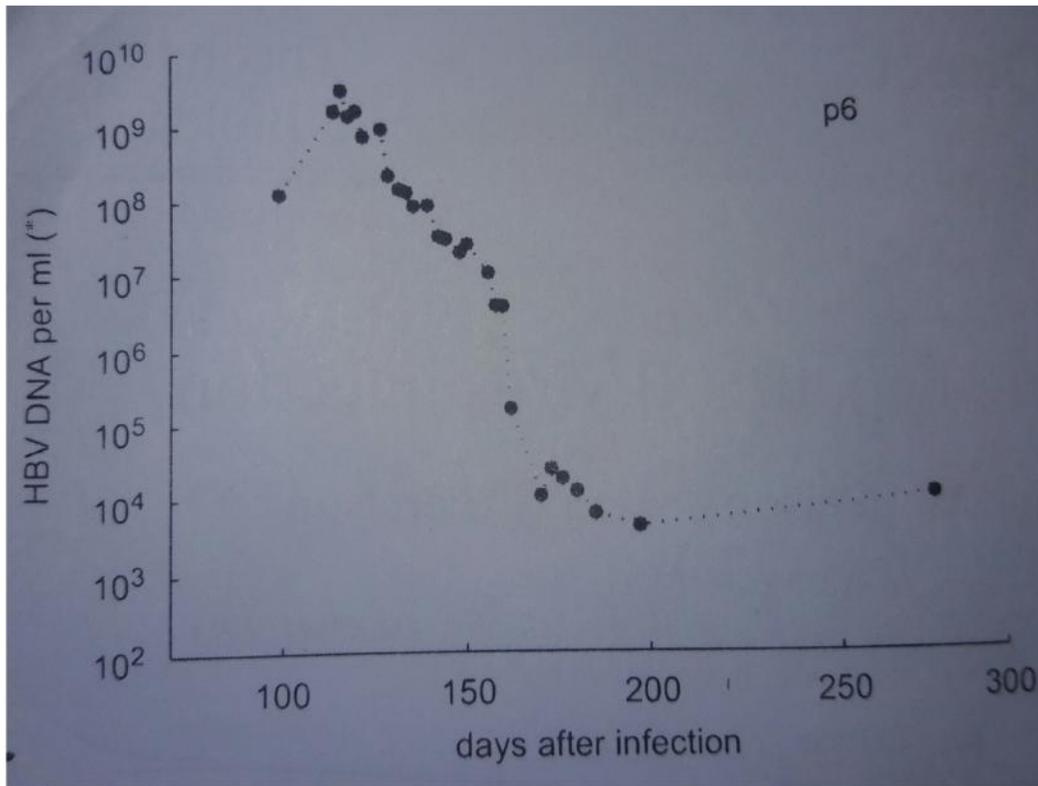
$$\frac{d}{d} = P - c$$

قدمت عدة دراسات قامت بتعديل المعادلات لتشمل العلاج المضاد للفيروس.
النموذج (1). الكتلة التي يسببها العلاج في انتاج الفيروس بكفاءة .

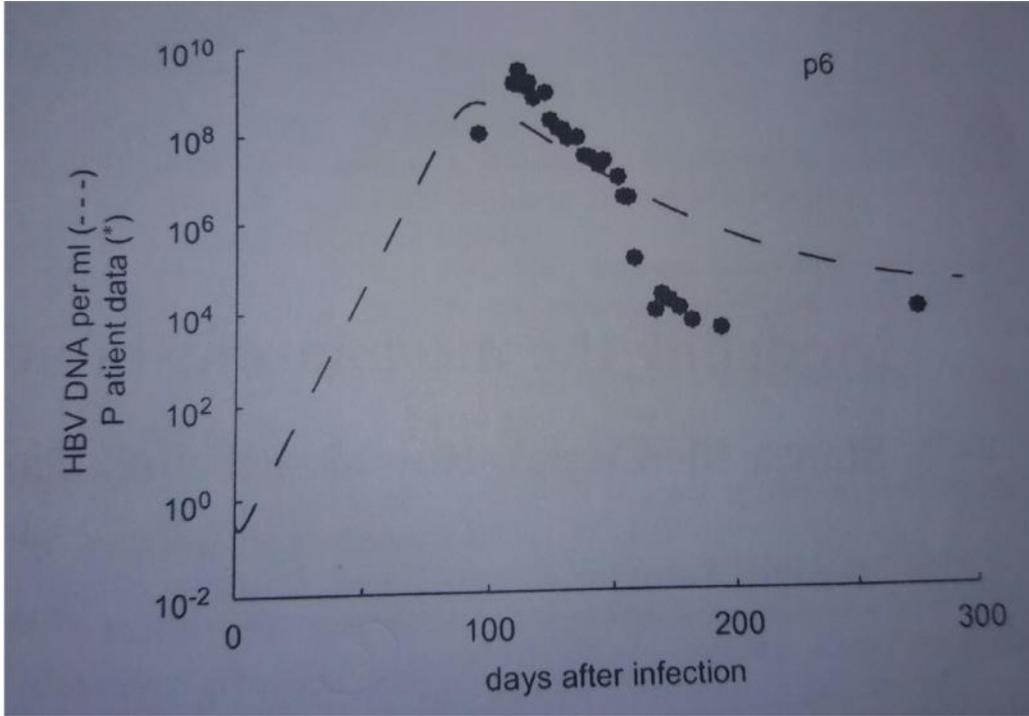
$$(1 - \varepsilon)PI \quad (PI)$$

العدوى بفاعلية Z , (KVT) $(1 - \mu)K$

ثم كانت النتائج مناسبة للوصف الفيروسي .



(3) تناقص عيار فيروس (HBV-DNA)



(4) نتائج تركيب النموذج المعطى بواسطة Eq.(1) البيانات الخاصة بالمريض.

وقد تم تقدير الفقرة المحددة للمرضى من المرضى الذين يخضعون للعلاج. (Ribeiro et al., 2002)

لا احد من هذه النماذج تشمل تكاثر الخلايا الكبدية على الرغم من انها تشمل التوازن و بالتالي الحفاظ على عدد الخلايا الكبدية المصابة زائد الخلايا الكبدية غير المصابة ثابتة . على الرغم من ان هذه النماذج المختلفة سمحت بمعدل وفيات اعلى من الخلايا المصابة و يفترض ان يكون له اثر في الاستجابة المناعية .

(Lewin et al., 2001) تشمل امكانية عدم علاج الخلايا المصابة ،لكنة لم يلعب دور في الديناميكيات الفيروسيه تحت العلاج .في منهج اخر للنمذجة (Payne et al.,1994a) تُج المرضية المختلفة (الذاتي ،المحدودة ،المزمنة ،المتكررة ، سرطان الخلايا الكبدية) .

(Payne et al., 1994b)

مختلفة من خلايا الكبد . كان سياقاً النتائج المختلفة و معدل الوفيات في الخلايا الكبدية المصابة و التي فسرها المؤلفون على انها علامة بديلة لقوة جهاز دون النظر فيه . بالأ ه الى ذلك فقد سبق لهم ان ارسلوا هذا كنموذج مفاهيم

على المدى الطويل نتيجة العدوى. بيانات محددة للمريض . هذه
نقوم بتعديل () لدراسة التهاب الكبد. () (B).

1-2 الخلية الهدف في نموذج التقيد

يسبب الاضمحلال في تركيز الفيروس بعد ذروة العدوى و هذا الجانب استخدم
ولية بفيروس نقص المناعة البشرية.

(Perelson et al., 1996 ;Phillips,1996,Stafford et al.,2000)

مع ذلك اظهر العمل ان النموذج الاولي () لم يكن كافيا ليناسب الحمل الفيروسي
في العدوى الحادة بفيروس التهاب الكبد الوبائي الشكل () ، حيث يكون الفيروس
(90%) من المرضى البالغين .

. (Chisari and Ferrari,1995;Guidotti and Chisari, 2006)

في هذا الوضع يعتقد ان الاستجابة المناعية تلعب دورا حاسما ، يمكن ان تؤدي
الاستجابة المناعية الى علاج الخلايا المصابة من خلال تنظيم الدوائر المغلقة
تساهميا اسفل من (لار DNA) (cccDNA). قالب لتكرار الفيروس و الوسيطيات
التكرارية الاخرى والتي تحمل الجينة المعلومة عن الفيروس او الى قتل خلايا الكبد
المصابة بشكل رئيسي بواسطة الخلايا اللمفاوية (T). (Lymphocytes)
(HBV-CD8) الاستجابة المناعية بواسطة قتل (hepatocytes) (Thimme et
(al,2003). يتم تعويضها من قبل قدرة الكبد على التجدد الذاتي و استبدال الخلايا
الكبدية بالخلايا التي تقتلها الاستجابة المناعية. (Summers et al., 2003)
اليات الازالة الفيروسيية مع الحفاظ على سلامة الكبد امر اساسي في اطار امراض
التهاب الكبد الفيروسي .

الاستجابات المناعية فضلا عن تكاثر الخلايا الكبدية في نموذج
() هذه النماذج الجديدة لوصف البيانات السريرية
للعوى الحادة في المرضى البالغين و التحقق من دور الاستجابة المناعية في نتائج

2-2 تطوير النموذج

خمسة تجمعات سكانية تقابل الخلايا غير المشبعة الكبدية (T)
وعائلتان من الخلايا الكبدية و خلايا (V) فيروس مجانا (I1,I2) .
طريق عملية الاستتباب الجهاز المناعي المستجيب يحافظ على حجم الكبد. الاليات ،

نفترض ان انتشار غير المصاب و يتم وصف الخلايا المستهدفة (T) مصطلحات لوجستية مع اقصى معدل انتشار (r) . T_{max}

عندما يصيب فيروس التهاب الكبد الوبائي خلية يتم تحويل الحمض النووي الفيروسي الى خلية جزيء واحد دائري مغلق (cccDNA) . ويتبع ذلك تراكم اضافي يصل الى (50) (cccDNA) (Tuttleman et al.,1986) يحدث التضخيم بسبب مسارات التخليق و احداث العدوى المتعددة ،

نحن نعتبر فئتين من الخلايا المصابة تلك مع نسخة واحدة من (cccDNA) (I_1) (I_2) (cccDNA) . (1) خلايا يتم انتاجها في معدل (KTV) و يتم فقدانها حسب التقسيم بمعدل (T) (r) يكون (a) . تؤدي العملية التي لا تتحلل الخلايا فيها الى علاج العدوى بمعدل (r_1) و الانتعاش في عدد الخلايا غير المصابة . او عن طريق توليف (cccDNA) جديد و الانتقال الى (I_2) . (Z) ، في وقت لاحق ننظر في امكانية انتقال الـ (I_1) (I_2) . الخلايا مع نسخ متعددة من (cccDNA) يمكن ان تفقد نهاية المطاف الانتقال الى عدد السكان مع الخلايا فقط .

(cccDNA) نفترض ان المعدل المتوسط لهذه العملية هو (r_2) . (I_2) (T) لديها فرصه صغيرة للحدوث ، لكلا النوعين من المصابين . الخلايا المصابة تتكاثر بطريقة مماثلة لتكاثر الخلايا غير المصابة . مع ذلك عندما تنقسم خلية (I_2) نها تولد خلية واحدة مصابة بنسخة واحدة من (cccDNA) ، و خلية واحدة (cccDNA) (cccDNA) لا يتم تكرارها اء انقسام الخلية وبالتالي لا يتأثر عدد خلايا (I_2) عن طريق الانقسام الخلوي، و لكن عدد الخلايا غير المصابة يزيد . كل من عائلات الخلايا المصابة يتم قتلهم . الخلايا الخلوية بمعدل (μE) خلية يتم انتاج فيروس في معدلات (P_1) (P_2) حسب الخلايا في (I_1) (I_2) على التوالي و يتم مسحة (C) .

دلة التجريبية ان في عدم وجود العدوى هنالك مستوى من القاعدية المستجيبة للخلايا او سلانف الخلايا المؤثرة تعطى ببساطة بواسطة العلاقة التالية .. ($\frac{s}{d}$) . حيث تتوافق (s) مع مصدر الخلايا (T) ($CD8+$) (DE) (HBV) و هو معدل خسارة الفرد للخلايا المستجيبة . عند الاصابة يتم تنشيط الاستجابة المناعية و توسيع الخلايا المصابة . كما يسمح بتأخير استجابة خلية

(CD8+) بين العدوى في الكبد ، كما لوحظ في عدوى التهاب الكبد الوبائي .
(Webster et al,2002b)

لنموذج هذا التأخير ، نقدم وقت التأخير في تفعيل وتوسيع المستجيبات (E) تنشيط المناعة و التوسيع النسبي في الوقت (T) . يعتمد على عدد الخلايا المصابة و الخلايا المؤثرة في الوقت $(t - \tau)$ مع اخذ تأخير الوقت في عين .
اللازم لمعالجة المستضد و عرض المستضد للقاء بين الخلايا المقدمة للمستضد خلايا (CD8+ T) و في نهاية المطاف تفعيلها و تحريكها من الانسجة اللمفاوية الى الكبد . لم نميز بين خلايا مستجيب السلائف و الخلايا المستجيبية بشكل كامل في اسي هذه الخلايا "المستجيب" لها تأثير ضئيل على الخلايا العدوى و فقط عندما تقوم هذه الخلايا بتوسيع تلك الخلايا لوحظ تأثيرها .
و هكذا تحكم ديناميكيات العدوى الحادة من قبل المعادلات التالية ..

$$\frac{d}{d} = r(T + I1) \left(1 - \frac{T + I1 + I2}{T}\right) - K + \rho1I1,$$

$$\frac{dI1}{dt} = KVT - (\rho1 + z)I1 - \mu1E + \rho2I$$

$$\frac{dI2}{dt} = rI2 \left(1 - \frac{T + I1 + I2}{T_{max}}\right) + z - \rho2I2 - \mu 2E,$$

$$\frac{dV}{dt} = P1I1 + P2I2 - cV,$$

$$\frac{dE}{dt} = s + \alpha(I1(t - \tau))E(t - \tau) - deE,$$

3-2 البيانات السريرية

كانت قياسات الحمض النووي (HBV) و امين الأليلين المصل ترانسفيراز (ALT) (علاقة من موت خلايا الكبد) التي تم الحصول عليها من مصل سبعة مرضى بين بالالتهاب حاد مع نفس البديل (HBV) (Webster .

et al ,2000,a)

الحمولة الفيروسية في البداية تزيد اضعافا مضاعفة لتصل الى (a) ذروتها¹ (10) (HBV DNA) .
 ينخفض بطريقة ثنائية الطور و يبدأ الاقتراب منها حوالي ستة اشهر بعد الاصابة (رسم بياني 1) .
 (1-6) (HBV 7) .
 (Webster et al , 2000a,b) .

تقدير المعلمة

نحن نستخدم القيم الادبية من نموذج المعلمات . هذا يقلل من درجات الحرية في تركيب النموذج للبيانات يسمح، و بتقدير افضل للمعلمات المتبقية لتقدير المعلمات المتبقية وهي ($P1, P2, z, \mu, \tau, \rho1, \rho2$) $K()$ نستخدم خوارزمية مونتني (Ciupe et al ., 2006) . انها تبحث عن اكثر من فضاء ، و لجميع المعلمات للعثور على افضل نموذج ملائمة الى بيانات المرضى .

4-2 النتائج العددية

نتج من نمط تسوس ثنائي الطور في الحمل الفيروسي في كل المرضى ، تقديرات لأفضل النوبات هنالك اختلاف بسيط بين قيم المعلمات (1)
 (2) بين المرضى مما يعني ان معدل الاسترداد في خلايا المصابين الى خلايا غير المصابين تتشابه مع متوسط معدل الانتقال من (I1) (I2) . نتاج الفيروسات من الخلايا المصابة في الصف (I2) اكبر من الخلايا المصابة في الصف (I1)
 (يوم / خلية / فيرون / 213+157) (يوم / خلية / فيرون / 102+81) .

متوسط جزء من الخلايا المصابة في ذروة العدوى هي (97%) من مجموع خلايا الكبد مع غالبية الخلايا المصابة لها نسخ متعددة من (cccDNA) . الاستثناء الوحيد هو المريض الذي كان لديه معدل انتقال صغير جدا من (I1) (I2)
 $(z = 0.22d y^{-1})$ (47%) من الخلايا الطبقيية الاولى (I1) تظهر نتائجها ان متوسط (81+15%) من خلايا الكبد المصابة لديها اكثر من جزيء (cccDNA) بعد الذروة و عدد الخلايا المصابة تنخفض بسرعة على الرغم من ذلك احيانا مع انخفاض ابطأ في المرض .

متوسط التأخير للخلية (T-CD8+) (HBV) هو (23+5) تأخير لأكثر من ذلك اربعة الى سبعة اسابيع بالنسبة للمريض . الانخفاض السريع و

(HBV) أخذت مستويات الحمض النووي في المتوسط (11-43) يوما ، قبل الذروة في ارقام الخلايا (T-CD8+) . اسة السريرية سجلت ايضا تركيز اكثر زمن ألانين امينترانسفيراز (ALT) ، و هو إنزيم الكبد الموجود في دم الفرد ي هو علامة بديلة على أذية الكبد. (Gilles feutren and Bach 1984) بدون تصميم نموذج لديناميكيات (ALT) نحن نقارن مستويات (ALT) و قياسها الى الخلية . الاستجابة المناعية بواسطة (E) . هنالك علاقة جيدة بين خلية المستجيب و مستويات (ALT) و التعبير المحسوب في رقم الخلية المستجيبية يشير لخاص بنا يلتقط بشكل مناسب لديناميكيات الاستجابة المناعية بواسطة الخلية .

-
- [1] Neumann, A.U., Lam, N.P., Dahari, H., Gretch, D.R., Wiley, T.E., Layden, T.J. and Perelson, A.S. (1998) "Hepatitis C Viral dynamics in vivo and the antiviral Efficacy of interferon- therapy", *Science* 282, 103-107.
- [2] Bonhoeffer, S., May, R.M., Shaw, G.M. and Nowak, M.A. (1997) "Virus dynamics and drug therapy", *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 94, 6971-6976.
- [3] Timme, R., Wieland, S., Steiger, C., Ghayeb, J., Reimann, K., Purcell, R., Chisari, F., 2003. CD8+ T cell mediate viral clearance and disease Pathogenesis during acute hepatitis B virus infection. *J. Virol.* 77, 68-76
- [4] Pereiosn, A., 2002. Modelling viral and immune system dynamics. *Nature Rev. Immunol.* 2, 28-36.
- [5] Pereison, A.S., Herrmann, E., Micol, F., Zeuzem, S., 2005. New Kinetic models foe the hepatitis c virus. *Hepatology* 42, 749-835.
- [6] Nowak, M., Bonhoeffer, S., Hill, A., Boehme, R., Thmas, H., McDade, H., 1996. Viral dynamics in hepatitis B infection. *Proc. Natl Acad . Sic. USA* 93, 4398-4402.
- [7] Tsiang, M., Rooney, J., Toole, J., Gibbs, C., 1999. Biphasic clearance Kinetics of hepatitis B virus from Patients during adefovir dipivoxil therapy . *Hepatology* 29, 1863- 1869.
- [8] Lau, G., Tsiang, M., Hou, J., Yuen, S., Carman, W., Zhang, L., Gibbs, C., Lam, S., 2000. Combination therapy with lamivudine and famciclovir for chronic hepatitis B infected Chinese patients: a virual dynamics study. *Hepatology* 32, 394-399.
- [9] Lewin, S., Ribeiro, R., Walters, T., Lau, G., Bowden, S., Locarnini, S., Perelson, A., 2001. Analysis of hepatitis B viral load decline under potent therapy : comphex decay profiles observed. *Hepatology* 43, 1012-1020.

- [10] Colombatto, P., Civitano, L., Bizzarri, R., Oliveri, F., Choudhury, S., Gieschke, R., Bonino, F., Brunetto, M., R., 2006. A multiphase model of the dynamics of HBV infection in HBeAg-negative patients during pegylated interferon – 2a, lamivudine and combination therapy. *Anti-viral Therapy* 11, 197-212.
- [11] Ribeiro, R., Lo, A., Perelson, A., 2002. Dynamics of hepatitis B virus infection . *Microbes and Infection* 4, 829-835.
- [12] Payne, R., Nowak, M., Biumberg, B., 1994a. A cellular model to explain the pathogenesis of infection by the hepatitis B virus. *Math . Biosci.* 123, 25-58. [13] Payne, R., Nowak, M., Biumberg, B., 1994b. A cellular model to explain the pathogenesis of infection by the hepatitis B virus. *Math. Biosic.* 123, 25-58.
- [14] Perelson, A., Neumann, A., Markowitz, M., Leonard, J., Ho, D., 1996. HIV-1 dynamics in vivo : clearance rate, infected cell life –span, and viral generation time . *Science* 271, 1582-1586.
- [15] Phillips, A., 1996. Reduction of HIV concentration during acute infection : independence from a specific immune response. *Science* 271, 497-499.
- [16] Stafford, M., Corey, L., Cap, Y., Daar, E., Ho, D., Perelson, A., 2000. Modeling plasma virus concentration during primary HIV infection. *J. Theoret. Biol.* 203, 285-301.
- [16] Chisari, F., Ferrari, C., 1995. Hepatitis B virus immunopathogenesis. *Annu. Rev. Immunol.* 13, 29-60.
- [17] Guidotti, L., Chisari, F., 2006. Immunobiology and pathogenesis of viral hepatitis. *Annu. Rev. pathol. Dis.* 1, 23-61.
- [18] Guidotti, L., Rochford, R., Chung, J., Shapiro, M., Purcell, R., Chisari. F., 1999. Viral clearance without destruction of infected cells during acute HIV infected cell during acute HIV infection. *Science* 284, 825-829.

[19] Wieland, S., Spangenberg, H., Thimme, R., Purcell, R., Chisari, F., 2004. Expansion and contraction of the hepatitis B virus transcriptional template in infected chimpanzees. Proc. Natl Acad. Sci. USA 101, 2129-2134.