Метод алгоритмического конструирования в задаче медикаментозного лечения ВИЧ

Аспирант 3 года обучения

Департамент прикладной математики

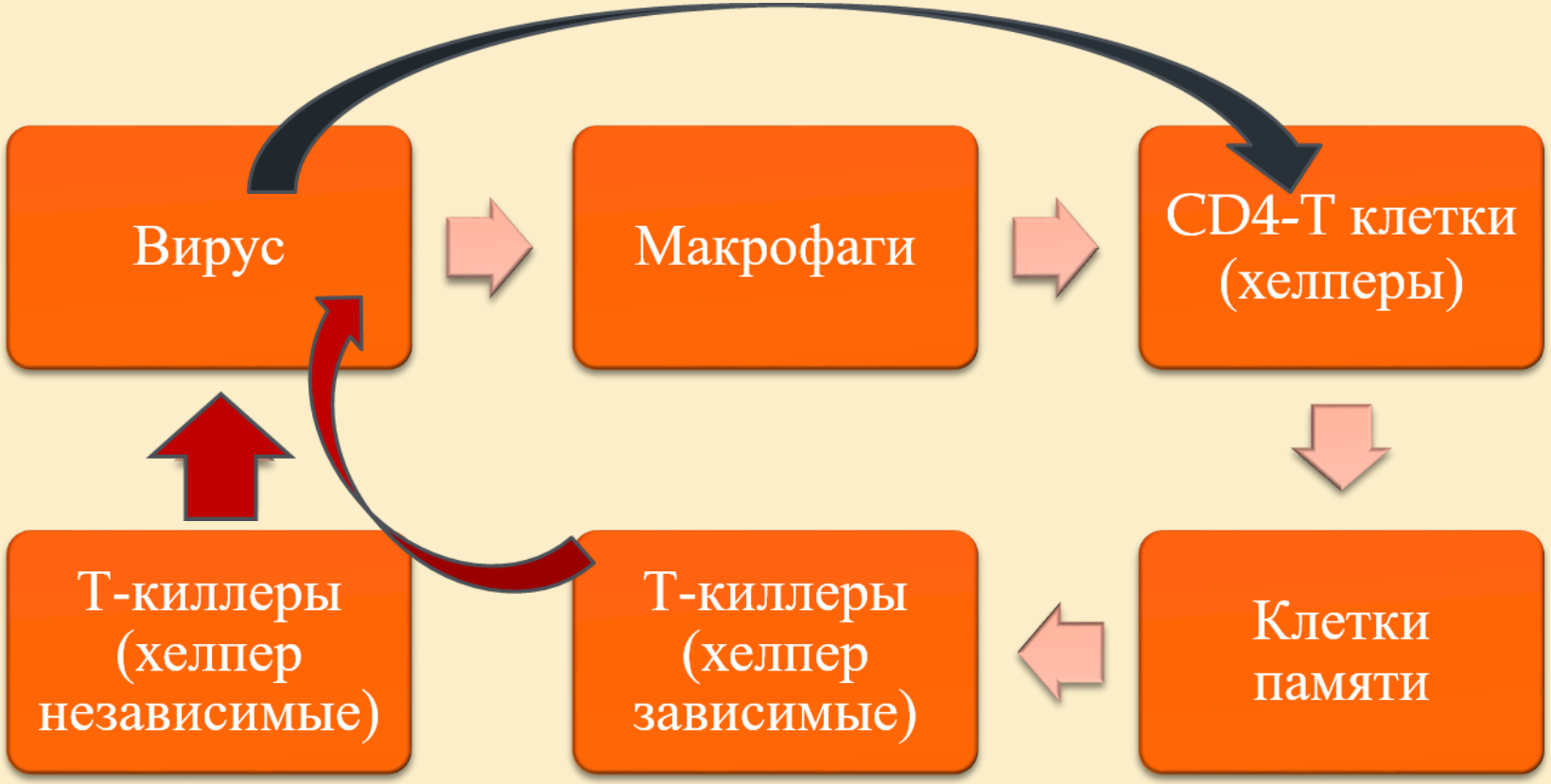
Преснова Анна Павловна

Научный руководитель: д.т.н. проф. Афанасьев В.Н.

Литература по данной проблематике:

- A.S.Perelson. Dynamics of hiv infection of CD4+T cells// Math.Biosciences, 1993, Vol. 114, pp. 81-125.
- Величенко В.В., Притыкин Д.А. Нелинейные процессы динамики СПИДа. Математические методы оптимизации стратегий лечения // Тр. Второй междунар. конф. «Устойчивость и управление для нелинейных трансформирующихся систем» /М., 2000. — С. 88-107
- Chang H., Astolfi F. Control of HIV Infection Dynamics by the Enhancement of the Immune System. // Proc. 17th World Conf. IFAC, Seoul, Korea, July 6-11. P.14217-12222.
- Chang H. and Astolfi A. Immune response's enhancement via controlled drug scheduling // Proc. of Conference on Decision and Control. — 2007.— P.3919-3924.
- Cimen T.D. State-Dependent Riccati Equation (SDRE) Control: A Survey // Proc. 17 Word Conf. IFAC, Seoul, Korea, July 6-11.—2008.— P.3771-3775
- Esteban A.Hernandez-Vargas, Dhagash Mehta, Richard H.Middleton Towards Modeling HIV Long Term Behavior. // Proc. 18th IFAC World Cong., Milano (Italy),2011. P.581-586.
- Joao M.Lemos, Miguel S.Barao Nonlinear and Adaptive Control of a HIV-1 Infection Model. // Proc. 18th IFAC World Cong., Milano (Italy),2011. P.14183-14188.
- Hyungbo Shim, Seung-Ju Han, Chung Choo Chung Optimal Scheduling of Drug Treatment for HIV Infection: Continuous Dose Control and Receding Horizon Control // International J. of Control, Automation and Systems Vol.1, No. 3, September 2003.
- Wodarz D. Helper-dependent vs. helper-independent CTL responses in HIV infection: implications for drug therapy and resistance // J. of Theoretical Biology.— 2001.— P. 447-459.

Иммунная система и ВИЧ



Математические модели поведения ВИЧ в организме человека*

$$\frac{d}{dt}x(t)=\lambda-dx(t)-\beta\eta(t)x(t)y(t),$$

$$\frac{d}{dt}y(t)=\beta\eta(t)x(t)y(t)-ay(t)-\left[\rho_1 z_1(t)+\rho_2 z_2(t)\right]y(t),$$

$$\frac{d}{dt}z_1(t)=\left[c_1 y(t)-b_1\right]z_1(t),$$

$$\frac{d}{dt}w(t)=\left[c_2 x(t)y(t)-c_2 q y(t)-b_2\right]w(t),$$

$$\frac{d}{dt}z_2(t)=c_2 q y(t)w(t)-hz_2(t)$$

- x - концентрация неинфицированных CD4 Т-клеток (Т-хелперы);
- y - концентрация инфицированных CD4 Т-клеток;
- z_1 - популяция хелпер-независимых Т-киллеров;
- w - популяция клеток-предшественников(памяти);
- z_2 - популяция хелпер-зависимых Т-киллеров;
- η - функция лечения.

* D.Wodarz and M.A.Nowak. Specific therapy regimes could lead to long-term immunological control of hiv // Proceedings of the National Academy of sciences. 1999, Vol. 96, № 6, pp.14464-14469

Математические модели поведения ВИЧ в организме человека*

$$\dot{x}_1 = s - dx_1 - (1-u)\theta x_1 x_2$$

$$\dot{x}_2 = (1-u)\theta x_1 x_2 - \mu x_2$$

- x_1 - концентрация неинфицированных CD4 Т-клеток (Т-хелперы);
- x_2 - концентрация инфицированных CD4 Т-клеток;
- u - функция лечения.

* Joao M.Lemos, Miguel S.Barao. Nonlinear and Adaptive Control of a HIV-1 Infection Model. // Proc. 18th IFAC World Cong., Milano (Italy),2011. P.14183-14188.

Цель работы:

Разработать метод алгоритмического конструирования управлений, контролирующих подачу антивирусных препаратов в организм человека при наличии вируса ВИЧ, для поддержания состояния пациента на стабильном уровне в долгосрочном периоде.

Задачи:

Построить субоптимальное управление нелинейным объектом, для этого:

1. Представить нелинейную исходную модель в линейном виде, но с параметрами, зависящими от состояния объекта. Метод SDC-параметризации.
2. Переход к уравнению типа Риккати с параметрами, зависящими от состояния. SDRE-метод.
3. Построение алгоритмического метода решения полученного уравнения.

Постановка задачи:

Построить субоптимальное управление нелинейным объектом:

Пусть нелинейный управляемый и наблюдаемый объект описывается векторным дифференциальным уравнением:

$$\frac{d}{dt}x(t) = f(x,t) + B(x)u(t),$$
$$x(0) = x_0,$$
$$t \in [0;\infty).$$

Введем функционал качества:

$$J = \frac{1}{2}\int_0^\infty (x^T(t)Q(x)x(t) + u^T(t)R(x)u(t))dt.$$

Необходимо построить управление u, минимизирующее данный функционал.

Постановка задачи:

Уравнение Гамильтона-Якоби-Беллмана

$$\frac{\partial J(t,x)}{\partial t} + H\left(x, u, \frac{\partial J(x)}{\partial x(t)}, t\right) = 0,$$

$$\frac{\partial J(x)}{\partial x(t)}\left[f(t,x) + B(x)u(t)\right] + \frac{1}{2}\left[x^T Q(x)x + u^T(t)R(x)u(t)\right] = 0.$$

С управлением

$$u(t) = -R^{-1}(x)B^T(x)\left\{\frac{\partial J(x)}{\partial x(t)}\right\}^T,$$

будет иметь вид:

$$\frac{\partial J(x)}{\partial x(t)} f(t,x) - \frac{1}{2}\frac{\partial J(x)}{\partial x(t)} B(x)R^{-1}(x)B^T(x)\left\{\frac{\partial J(x)}{\partial x(t)}\right\}^T + \frac{1}{2}x^T Q(x)x = 0.$$

Основная трудность заключается в нахождении вектора $\partial J(x)/\partial x(t)$.

1. SDC-параметризация.

Впервые проблема (SDC) была сформулирована в начале 60-х годов Пирсоном (1962), широко рассмотрена Рейдом в 1972, доработана Вернли и Куком в 1975, Мрацеком и Клутье в 1998. С конца 90-х годов этот метод привлекает все большее внимание со стороны ученых и практиков.

Представим нашу исходную нелинейную систему в линейном виде, но с параметрами, зависящими от состояния:

$$\frac{d}{dt}x(t) = A(x)x(t) + B(x)u(t),$$

Где

$$f(x,t) = A(x)x(t).$$

Проблема SDC-параметризации: неоднозначность выбора матрицы A(x)!

2. SDRE-метод.

SDRE- state dependent Riccati equation.

Будем искать вектор $\partial J/\partial x$ в виде:

$$\left\{\frac{\partial J(x)}{\partial x(t)}\right\}^T = S(x)x(t)$$

Подставляя данное выражение в уравнение Гамильтона-Якоби-Беллмана, получим:

$$S^T(x)\left[A_1(t)+A_2(x)\right]+\left[A_1(t)+A_2(x)\right]^T S(x)-S(x)BR^{-1}(x)B^T S(x)+Q(x)=0$$

Положительно определенная матрица S(x) , решение уравнения Риккати (SDRE), определяет параметры управлений:

$$u(t)=-R^{-1}(x)B^T S(x)x(t)$$

Основная проблема построения оптимальной системы SDRE-методом связана с получением решения уравнения в темпе функционирования объекта.

3. Алгоритмический метод.

Для решения данной проблемы, представим положительно определенную матрицу S(x), решение алгебраического уравнения Риккати (SDRE), в виде

$$S(x) = S_0 + s(t),$$

где $S_0 = S(x_0) = const$ - решение уравнения Риккати в начальный момент времени:

$$S_0(x_0)A(x_0) + A(x_0)^T S_0(x_0) - S_0(x_0)BR^{-1}(x_0)B^T S_0(x_0) + Q(x_0) = 0.$$

Управления будут выглядеть в виде:

$$u(t) = -R^{-1}B^T\left[S_0 + s(t)\right]x(t),$$

$$\dot{s}(t) = -\left\{\frac{\partial H}{\partial s}\right\}^T H.$$

$$H = \frac{1}{2}x^T Qx - \frac{1}{2}x^T\left[S_0 + s(t)\right]^T BR^{-1}B^T\left[S_0 + s(t)\right]x + x^T\left[S_0 + s(t)\right]A(x)x.$$

Математическое моделирование

Исходную математическую модель

$$\boxed{\begin{aligned} \dot{x}_1 &= s - dx_1 - (1-u)\theta x_1 x_2 \\ \dot{x}_2 &= (1-u)\theta x_1 x_2 - \mu x_2, \end{aligned}}$$

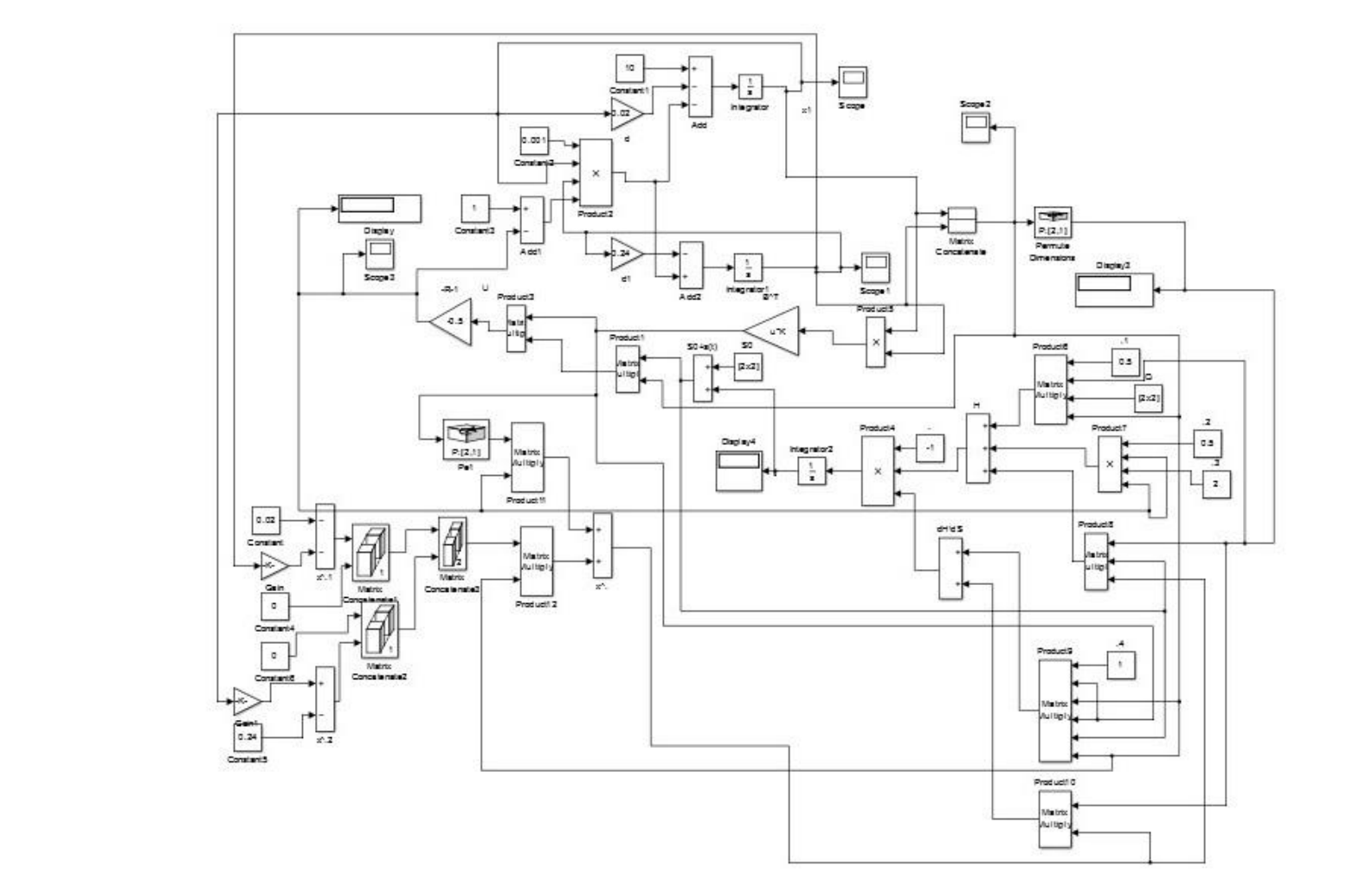
представим в виде

$$\dot{x} = A(x)x(t) + B(x)u$$

где

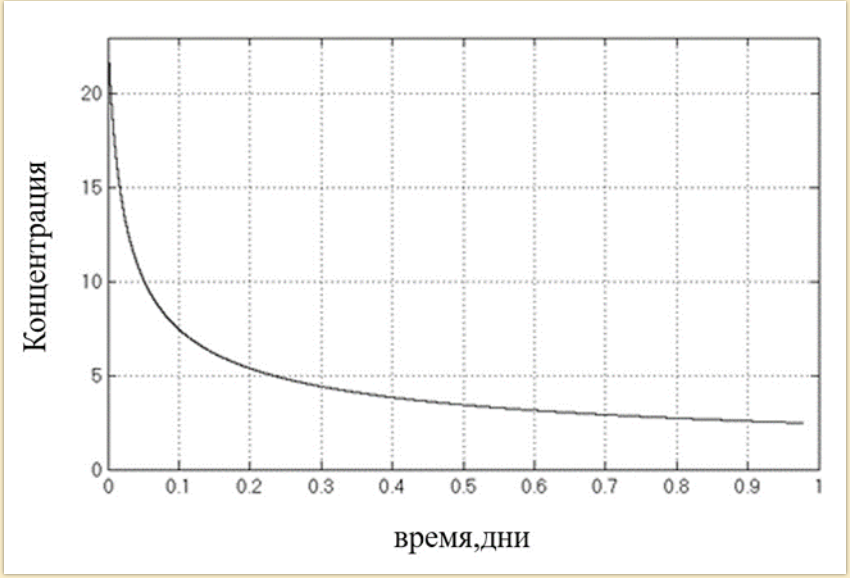
$$A(x) = \begin{pmatrix} -d - \theta x_2 & 0 \\ 0 & \theta x_1 - \mu \end{pmatrix}, \qquad B = \begin{pmatrix} \theta x_1 x_2 \\ -\theta x_1 x_2 \end{pmatrix}, \qquad x(t) = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \end{pmatrix}.$$

Математическое моделирование

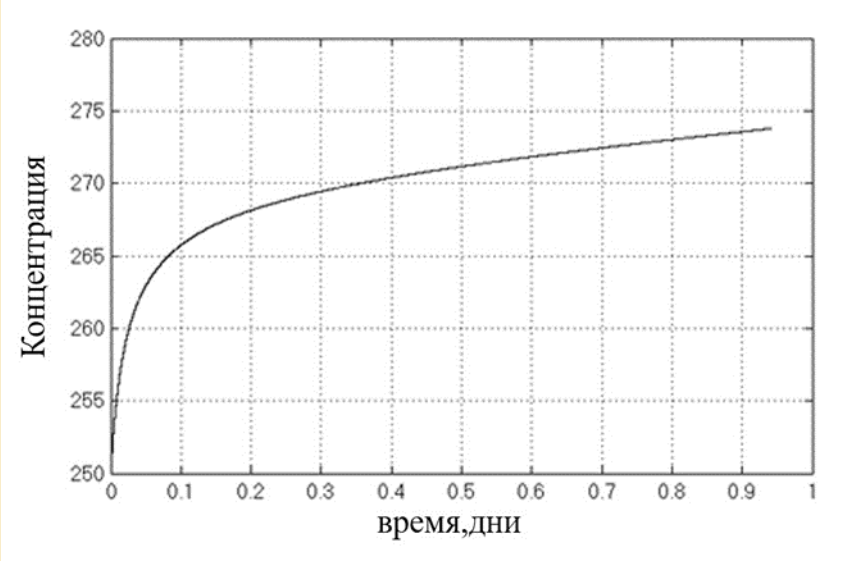


Математическое моделирование

Вирус



Здоровые клетки иммунной системы



Заключение

- Математическое моделирование в пакете Matlab с управлениями, синтезированными с использованием разработанного алгоритмического метода подтверждает эффективность нашего метода. Наше воздействие на иммунную систему помогает ей стабилизировать уровень клеток иммунной системы и контролировать концентрацию вируса.
- В качестве дальнейшей работы в этом направлении может быть проведено сравнение различных субоптимальных методов управления с помощью сравнения квадратичных критериев качества. Это необходимо для выбора наименее затратного метода, особенно в случае, когда от этого зависит вред приносимый организму человека от побочных действий лекарств.

Результаты работы за 1-ое полугодие 2016 года:

1. Статья. Преснова А. П. Метод расширенной линеаризации в задаче управления неопределенным нелинейным объектом. // Качество. Инновации. Образование. 2016. № 2. С. 31-40.
2. Статья. Преснова А. П. Метод алгоритмического конструирования в задаче медикаментозного лечения ВИЧ // Качество. Инновации. Образование. 2016. № 5.

3. Работа выполнена при поддержке Российского Фонда Фундаментальных исследований (Проект 16-8-00522)

Спасибо за внимание!