

Конструирование алгоритмов оптимизации управления подачей препаратов при лечении ВИЧ.

Аспирант 4 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.

Математические модели поведения ВИЧ в организме человека*

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

$$\frac{d}{dt}y(t) = \beta\eta(t)x(t)y(t) - ay(t) - [\rho_1z_1(t) + \rho_2z_2(t)]y(t),$$

$$\frac{d}{dt}z_1(t) = [c_1y(t) - b_1]z_1(t),$$

$$\frac{d}{dt}w(t) = [c_2x(t)y(t) - c_2qy(t) - b_2]w(t),$$

$$\frac{d}{dt}z_2(t) = c_2qy(t)w(t) - hz_2(t)$$

- ◇ 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*

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

- ◇ 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 противовирусных 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). ➡ Переход к уравнению типа Риккати с параметрами, зависящими от состояния.
2. Построение алгоритмического метода решения полученного уравнения.

Постановка задачи:

Пусть нелинейный управляемый и наблюдаемый объект описывается векторным дифференциальным уравнением:

$$\begin{aligned}\frac{d}{dt}x(t) &= f(x,t) + B(x)u(t), \\ x(0) &= x_0.\end{aligned}\tag{1}$$

$x \in R^n$ -состояние системы, $u \in R^r$ - управление, подлежащее нахождению.

Матрицы $f(t,x), B(x)$ действительны и непрерывны и являются управляемыми.

Предположение 1. Вектор-функция $f(x)$ - непрерывная дифференцируемая по $x \in \Omega_x$.

Предположение 2. Без потери общности положим, что условие $x = 0 \in \Omega_x$ есть точка равновесия системы при $u = 0$ так, что $f(0) = 0$ и $B(x) \neq 0, \forall x \in \Omega_x$.

При выполнении Предположений (используя SDC-линеаризацию), исходная нелинейная система (1) может быть представлена в виде модели системы

$$\frac{d}{dt}x(t) = A(x)x(t) + B(x)u(t), \quad x(0) = x_0,$$

которая имеет линейную структуру с параметрами, зависящими от состояния, где

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

Постановка задачи:

Для синтеза управления $u(t)$ введем функционал качества

$$J(x, u) = \frac{1}{2} \int_{t_0}^{t_f} \{ x^T(t) Q x(t) + u^T(t) R u(t) \} dt.$$

Оптимальное управление определяется соотношением

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

где матрица $S(x)$ — решение уравнения Риккати с параметрами, зависящими от состояния,

$$S(x)A(x) + A^T(x)S(x) - S(x)B(x)R^{-1}B^T(x)S(x) + Q = 0$$

Основная проблема реализации управления заключается в сложности нахождения матрицы $S(x)$, как решения уравнения Риккати в темпе функционирования объекта.

Необходимые условия оптимальности.

Рассмотрим поведение гамильтониана на оптимальной траектории:

Для исходной системы образуем гамильтониан

$$H(t, x, \lambda, u) = L(t, x, u) + \lambda^T(t) f(t, x, u)$$

где $\lambda(t)$ - вспомогательная переменная, являющаяся решением дифференциального уравнения

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt} \lambda(t) &= - \left\{ \frac{\partial H(t, x, \lambda, u)}{\partial x(t)} \right\} \\ \lambda(T) &= \left\{ \frac{\partial \Phi(x(T), T)}{\partial x(T)} \right\} \end{aligned} \right\} .$$

Здесь функционал качества взят в виде функционала Больца:

$$J(x, u) = \Phi(x(T), T) + \int_{t_0}^T L(x, u, t) dt$$

Оптимальное управление отыскивается как:

$$\frac{\partial H(t, x, \lambda, u)}{\partial u(t)} = 0$$

Необходимые условия оптимальности.

Рассмотрим поведение гамильтониана на оптимальной траектории:

$$H(t, x, \lambda, u) = L(t, x, u) + \lambda^T(t) f(t, x, u)$$

$$\frac{d}{dt} H(x, u, \lambda, t) = \frac{\partial H}{\partial t} + \frac{\partial H}{\partial x} \frac{dx}{dt} + \frac{\partial H}{\partial \lambda} \frac{d\lambda}{dt} + \frac{\partial H}{\partial u} \frac{du}{dt}$$

Учитывая, что

$$\frac{\partial H}{\partial u} \frac{du}{dt} = 0$$

$$\frac{\partial H}{\partial \lambda} = f = \frac{dx}{dt}, \quad \frac{d\lambda}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x}$$

Получаем, что

$$\boxed{\frac{d}{dt} H(x, u, \lambda, t) = \frac{\partial H(x, u, \lambda, t)}{\partial t}}$$

Очевидно, что поведение гамильтониана при оптимальном управлении принимает вполне определенную траекторию. Это поведение положим в основу конструкции алгоритмов оптимизации системы управления.

Алгоритм оптимизации.

Пусть нестационарный управляемый объект описывается векторным дифференциальным уравнением вида

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt} x(t) &= f(x, u, \eta, \alpha, t) \\ x(t_0) &= x_0, \end{aligned} \right\}$$

здесь $x \in R^n$ - вектор состояния объекта, $u \in R^r$ - вектор управляющих воздействий, $\eta \in R^k$ - вектор возмущаемых параметров, $\alpha \in R^p$ - вектор параметров, выделенных для оптимизации функционирования объекта.

Запишем необходимые условия минимума функционала качества, выраженные в поведении гамильтониана на оптимальной траектории, в виде

$$\mathfrak{R}^0(t) = H^0(t) + \phi(t) = 0$$

Очевидно, что если $\alpha(t) \neq \eta(t)$, то предыдущее равенство выполняться не будет, т.е.

$$\mathfrak{R}(t) = H(x, u, \lambda, t) + \phi(t) \neq 0$$

Это обстоятельство положим в основу алгоритмов оптимизации.

Введем в рассмотрение функцию Ляпунова: $V(\eta(\cdot), \alpha(\cdot)) = \frac{1}{2} \{\mathfrak{R}(t)\}^2$.

Алгоритм оптимизации.

Функция Ляпунова:

$$V(\eta(\cdot), \alpha(\cdot)) = \frac{1}{2} \{\mathfrak{R}(t)\}^2,$$

тогда

$$\frac{d}{dt} V(\eta(\cdot), \alpha(\cdot)) = \mathfrak{R} \left\{ \frac{\partial H}{\partial \eta(t)} \frac{d}{dt} \eta(t) + \frac{\partial H}{\partial \alpha(t)} \frac{d}{dt} \alpha(t) \right\} \leq 0$$

Алгоритм параметрической оптимизации имеет вид:

$$\boxed{\begin{aligned} \frac{d}{dt} \alpha(t) &= - \left\{ \frac{\partial H(x, u, \lambda, t)}{\partial \alpha(t)} \right\}^T \mathfrak{R}(t), \\ \alpha(t_0) &= \alpha_0. \end{aligned}}$$

Из последнего неравенства следует, что параметрическая оптимизация будет успешной, если будет выполняться следующее неравенство:

$$\mathfrak{R}(t) \frac{\partial H(x, u, \lambda, t)}{\partial \eta(t)} \frac{d}{dt} \eta^*(t) - \mathfrak{R}^2(t) \left\| \frac{\partial H(x, u, \lambda, t)}{\partial \alpha(t)} \right\|^2 < 0$$

$\frac{d}{dt} \eta^*(t)$ - наибольшая скорость изменения возмущающих параметров.

Математическое моделирование

Исходную математическую модель

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

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

представим в виде

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

где

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

Управление находится:

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

$$S(x)A(x) + A^T(x)S(x) - S(x)B(x)R^{-1}B^T(x)S(x) + Q = 0$$

Математическое моделирование.

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

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

где $S_0 = S(x_0) = \text{const}$ - 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:

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

где матрица $S(t)$ находится алгоритмическим методом:

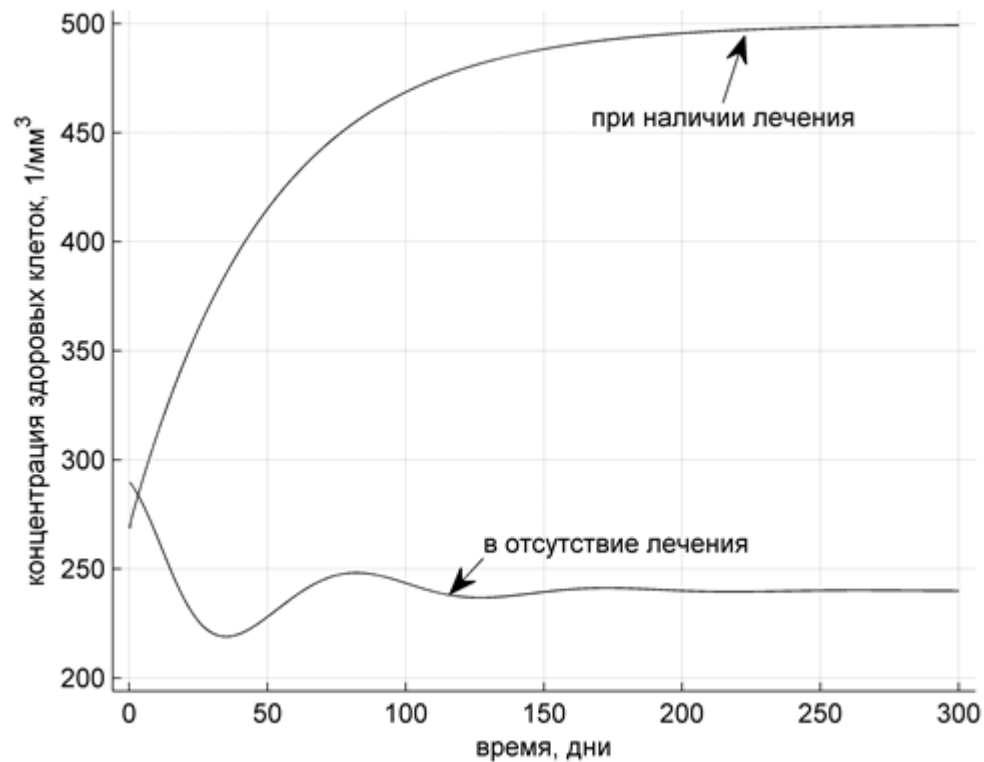
$$\dot{s}(t) = -\left\{ \frac{\partial H}{\partial s} \right\}^T H.$$

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

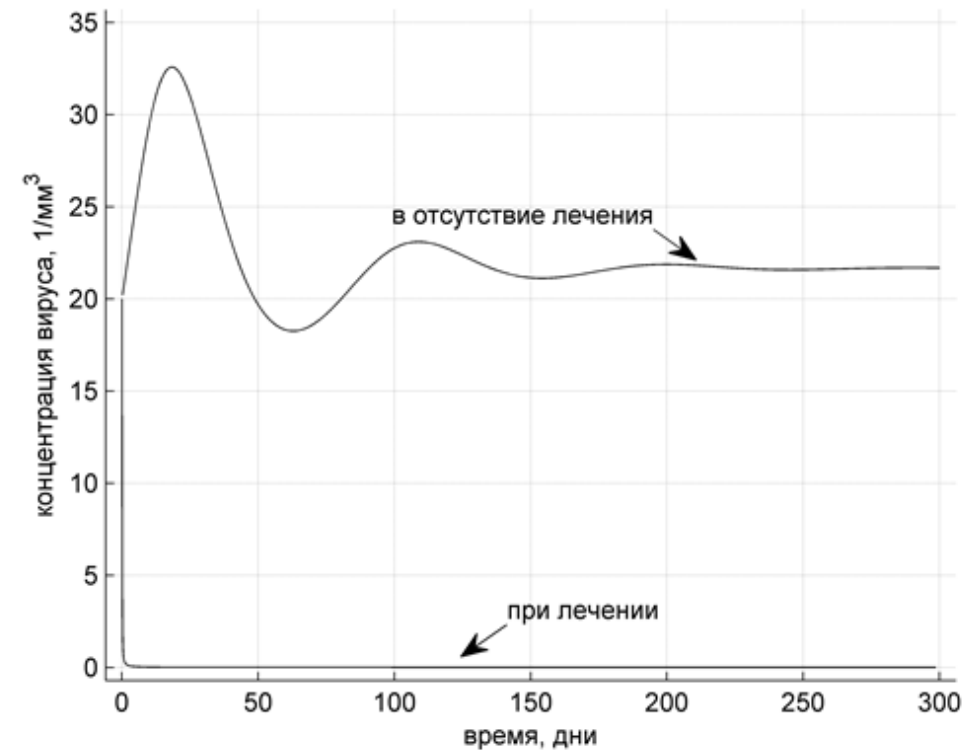
$$\frac{\partial H}{\partial S} = \left[-BR^{-1}B^T (S_0 + s(t)) + A^T \right] x x^T$$

Результаты моделирования

Здоровые клетки иммунной системы.



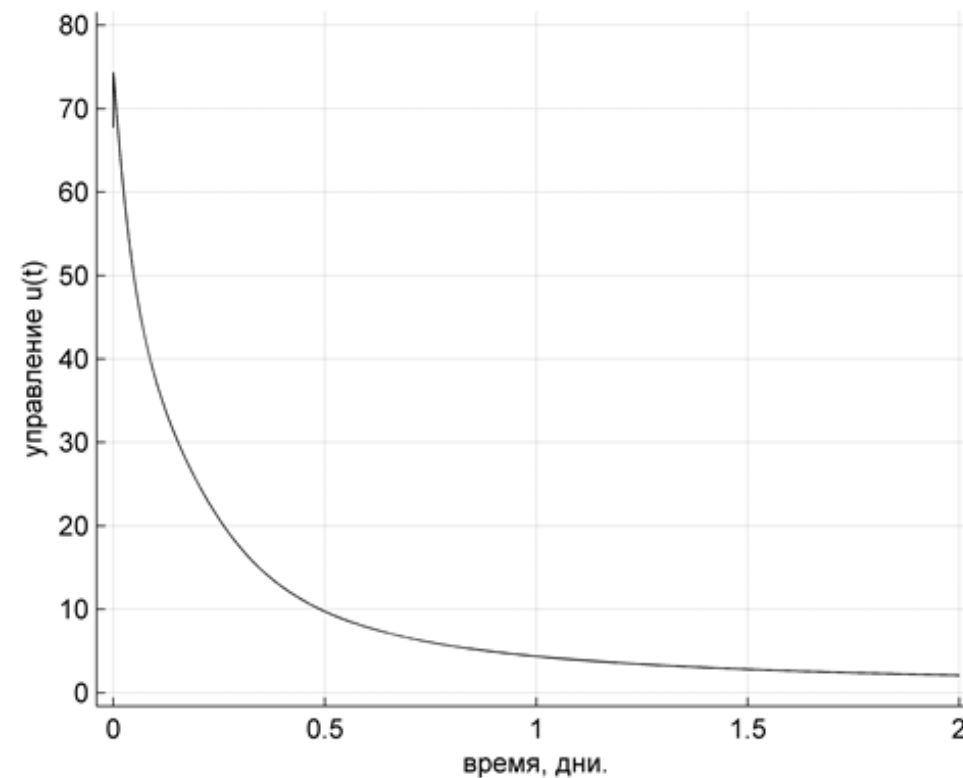
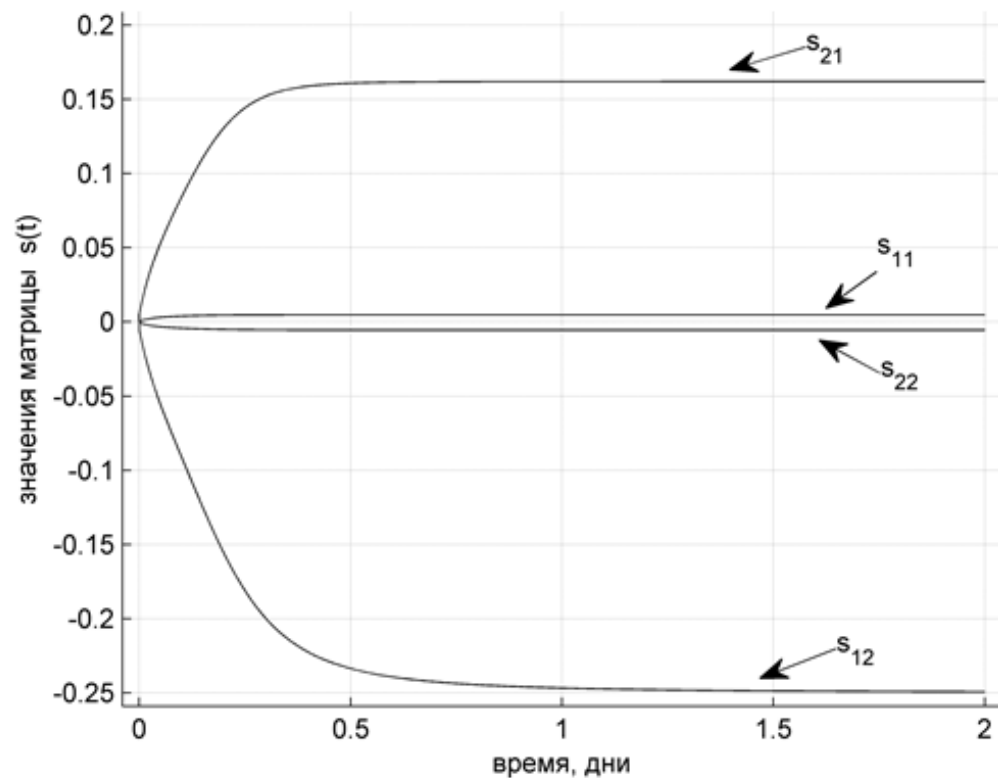
Вирус.



Результаты моделирования.

Матрица переходных процессов $s(t)$.

Управление.



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.
- В дальнейшей работе будет использоваться расширенная математическая модель динамики ВИЧ в организме человека, позволяющая использовать теорию дифференциальных игр в условиях когда задан диапазон неизвестных возмущений.

Результаты работы:

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. Статья. Афанасьев В.Н. Преснова А.П. принцип минимума в задаче конструирования алгоритмов оптимизации. // Мехатроника. Автоматизация. Управление. В печати.

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



Спасибо за внимание!

