

# ГАРАНТИРУЮЩЕЕ УПРАВЛЕНИЕ В ЗАДАЧЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ<sup>1</sup>

В.М. Андрияшина, В.Н. Афанасьев

Рассмотрена методологическая проблема применения современных математических и информационных методов для управления восстановлением иммунной системой человека в целях увеличения продолжительности и улучшения качества жизни. Дифференциальные уравнения, описывающие динамику болезни, преобразованы в систему с параметрами, зависящими от состояния. Отмечено, что основная проблема получения оптимального управления заключается в нахождении решения уравнения Риккати с параметрами, зависящими от состояния. Для получения реализуемого решения задачи синтеза управления предложен метод, основанный на применении дифференциальных игр и модели, содержащей «наименее благоприятные параметры». Приведены результаты компьютерного моделирования динамики иммунной системы при использовании разработанной стратегии применения лекарственных средств.

**Ключевые слова:** нелинейные непрерывные динамические системы, дифференциальные игры, гарантированное управление, математические модели ВИЧ-инфекции.

## ВВЕДЕНИЕ

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающий синдром приобретенного иммунодефицита человека (СПИД), при попадании в организм человека остается в крови и имеет шанс столкнуться с CD4 T-клетками, которые являются важными компонентами иммунной системы человека. Инфицированные CD4 T-клетки не выполняют свои функции и становятся вирусной фабрикой, делая несколько копий ВИЧ [1, 2].

Борьба с ВИЧ/СПИДом — одна из целей, сформулированных в Декларации тысячелетия Организации Объединенных Наций, принятой ООН 8 сентября 2000 г. Государства-члены ООН обязались к 2015 г. остановить распространение ВИЧ/СПИДа и положить начало тенденции к сокращению масштабов эпидемии.

<sup>1</sup> Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (Проект № 10-08-00677).

Настоящая работа относится к направлению, развивающему методы моделирования иммунной системы человека, библиография которого насчитывает сотни работ. В последнее время в моделировании иммунной системы человека достигнуты значительные успехи, причем разработанные модели описывают столь сложную динамику иммунной системы и внедряющихся в нее вирусов, что прогнозировать развитие болезни можно только с помощью моделирования. Тем более невозможно без продуманного вычислительного эксперимента предсказать окончательные результаты влияния лекарственных препаратов на течение заболевания.

Основная цель медицины заключается в продлении жизни больного. При постановке математической задачи требуется найти количественные характеристики состояния здоровья, позволяющие сформулировать эту цель в количественном выражении. В случае ВИЧ-инфекции таким количественным показателем служит концентрация T-клеток в крови [2]. Выделяются три категории тяжести заболевания, определяемые уровнем концентрации T-кле-

ток в крови: первая — более 600 ед./мм<sup>3</sup>, вторая — 200...600 ед./мм<sup>3</sup>, третья — менее 200 ед./мм<sup>3</sup>.

У больных третьей категории развивается так называемый синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), приводящий к летальному исходу. Это нижнее значение концентрации Т-клеток является естественной границей исследуемых процессов в иммунной системе. Задача продления жизни больного, т. е. достижения состояния долгосрочного непрогрессора, состоит в том, чтобы иммунная система достигала этой границы как можно позже. Долгосрочный непрогрессор — это статус пациента, у которого определен ВИЧ, но также имеется и достаточное количество CD4 Т-клеток, поэтому иммунная система может продолжать бороться с инфекцией. Результаты моделирования предельных режимов [3—5] (без применения и с применением лечения) указывают на предельно высокую сопротивляемость вируса воздействию лекарственных средств. Таким образом, без медицинского вмешательства ВИЧ-инфицированные пациенты окажутся в области привлекательности СПИДа. Поэтому важна не только разработка соответствующих лекарственных средств, но и разработка методологии их применения к пациентам с различными поражениями иммунной системы в целях приведения пациента к состоянию долгосрочного непрогрессора, где применение лекарственных средств может быть прекращено [2].

Рассматривается следующая математическая модель динамики иммунной системы ВИЧ-инфицированного человека [3—5]

$$\frac{d}{dt}x(t) = \lambda - dx(t) - \beta\eta(t)x(t)y(t), \quad (1)$$

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}y(t) = & \beta\eta(t)x(t)y(t) - ay(t) - \\ & - [\rho_1z_1(t) + \rho_2z_2(t)]y(t), \end{aligned} \quad (2)$$

$$\frac{d}{dt}z_1(t) = [c_1y(t) - b_1]z_1(t), \quad (3)$$

$$\frac{d}{dt}w(t) = [c_2x(t)y(t) - c_2qy(t) - b_2]w(t), \quad (4)$$

$$\frac{d}{dt}z_2(t) = c_2qy(t)w(t) - hz_2(t), \quad (5)$$

где  $x$  — концентрация неинфицированных CD4 Т-клеток (Т-хелперов),  $y$  — концентрация инфицированных CD4 Т-клеток (Т-хелперов),  $z_1$  — популяция хелпер-независимых Т-клеток (Т-киллеров),  $w$  — популяция клеток-предшественников (потомков),  $z_2$  — популяция хелпер-зависимых Т-клеток (Т-киллеров).

В уравнении (1)  $d$  — естественная скорость смерти неинфицированных CD4 Т-клеток, продолжительность жизни которых  $\lambda$ . При попадании вируса в кровь человека CD4 Т-клетки заражаются со скоростью  $\beta$ . Ответы иммунной системы человека, как реакция организма на внедрение тех или иных вирусов, делятся на первичный и вторичный [1—4]. Первичный ответ, не зависящий от помощи Т-хелперов, стимулирует рост и развитие Т-киллеров ( $z_1$ ), которые способны распознавать и убивать инфицированные вирусом клетки. Хелпер-независимые Т-клетки не могут контролировать инфекцию в долгосрочной перспективе и не эффективны в борьбе, так как не могут образовывать клеток-памяти. Они поддерживаются только благодаря антигенным стимуляциям. Хелпер-зависимые Т-клетки ( $z_2$ ), напротив, могут управлять инфекцией и дифференцироваться в клетки-памяти, которые могут быть неоднократно реактивированы при повторном воздействии антигена. Именно поэтому их популяции очень важны для исследования. Популяция хелпер-зависимых Т-клеток стимулируется CD4 Т-клетками при вторичном иммунном ответе организма. Популяция клеток-предшественников ( $w$ ) при контакте с антигеном стремительно увеличивается (со скоростью  $c_2$ ) и дифференцируется в Т-киллеры (со скоростью  $q$ ). В отсутствие антигенной активности клетки-предшественники умирают со скоростью  $b_2$ .

Инфицированные клетки ( $z_1$  в уравнении (2)) естественным образом умирают со скоростью  $\alpha$ , а клетки-киллеры убивают их со скоростями  $\rho_1$  и  $\rho_2$ , соответственно для хелпер-независимых и зависимых Т-клеток. Наличие хелпер-зависимых Т-клеток приводит к исчезновению хелпер-независимых, так как они способны уменьшать вирусную нагрузку до низкого уровня, однако обратное неверно.

Хелпер-независимые Т-клетки ( $z_1$ ) — см. уравнение (3) — размножаются в ответ на антигенную стимуляцию со скоростью  $c_1$  и умирают в ее отсутствие со скоростью  $b_1$ , а хелпер-зависимые Т-клетки — со скоростью  $h$ .

Значения параметров в уравнениях (1)—(5)

Параметры	Значение, мин <sup>-1</sup>	Параметры	Значение, мин <sup>-1</sup>
$\lambda$	1	$c_1$	0,03
$d$	0,1	$c_2$	0,06
$\beta$	1	$q$	0,5
$\alpha$	0,2	$b_1$	0,1
$\rho_1$	1	$b_2$	0,01
$\rho_2$	1	$h$	0,1

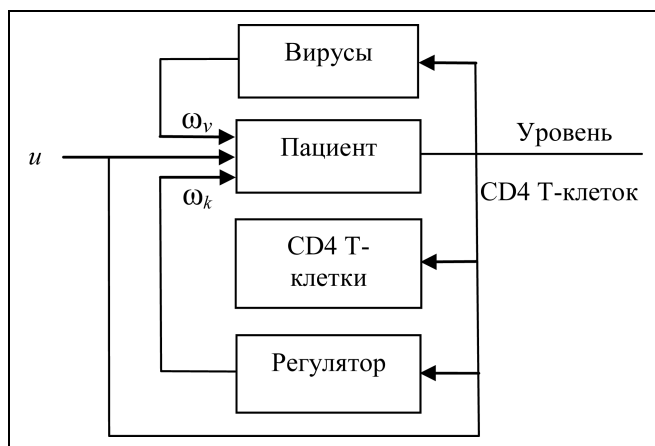


Рис. 1. Схема взаимодействия в задаче гарантирующего управления ( $\omega_v$  — вирусы,  $\omega_k$  — клетки-киллеры)

Функция лечения  $\eta$  описывает воздействие на систему лекарственных препаратов  $\eta(t) = 1 - \eta^* u(t)$ , где  $\eta^*$  — максимальное действие препарата, а переменная  $u(t)$  — доза вводимого препарата. Цель управления состоит в продлении жизни пациента посредством подачи в его организм оптимального количества препарата для подавления вирусов.

В таблице [1, 2] представлены значения всех величин, используемых в данной работе.

Для достижения поставленной цели, а именно, для построения управляющих воздействий (высокоактивной антиретровирусной терапии — ВААРТ) при возмущающих воздействиях (вирусах) воспользуемся теорией гарантированного управления [6, 7], основанной на методах теории дифференциальных игр. В этом случае стратегия поддержания уровня CD4 Т-клеток в крови в условиях действия возмущений рассматривается как антагонистическая игра Т-клеток и вирусов. Структурная схема их взаимодействия представлена на рис. 1.

## 1. СИНТЕЗ ГАРАНТИРУЮЩЕГО УПРАВЛЕНИЯ

Пусть объект управления описывается системой нелинейных дифференциальных уравнений

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \mu(t) &= f(\mu) + g_1(\mu)w(t) + g_2(\mu)u(t), \quad \mu(t_0) = \mu_0, \\ \mu_p(t) &= h_p(\mu) + d(\mu)u(t), \\ y(t) &= h(\mu), \end{aligned} \quad (6)$$

где  $\mu \in R^n$  — вектор состояния,  $y \in R^m$ ,  $m \leq n$  — измеряемый выход,  $\mu_p \in R^k$ ,  $k \leq n$  — управляемый выход,  $u \in R^r$  — управление,  $w \in R^q$ ,  $w(t) \in W$  — возмущения, где  $W$  — замкнутое ограниченное множество.

Рассмотрим задачу, в которой  $w(t)$  является антагонистическим по отношению к  $u(t)$  управлением. В такой постановке задача заключается в синтезе управления  $u(t)$ , минимизирующего функционал

$$J(y, u, w) = \lim_{T \rightarrow \infty} \int_0^T [y^T(t)Qy(t) + u^T(t)Ru(t) - w^T(t)Pw(t)] dt, \quad (7)$$

при действии антагонистического управления  $w(t)$ . В формуле (7) матрицы  $Q \geq 0$  и  $R > 0$ ,  $P > 0$ . Управление  $u(t)$  и  $w(t)$  определяются соотношениями [6]

$$\begin{aligned} w(t) &= P^{-1}g_1(\mu) \left\{ \frac{\partial V(\mu)}{\partial \mu} \right\}^T, \\ u(t) &= -R^{-1}g_2(\mu) \left\{ \frac{\partial V(\mu)}{\partial \mu} \right\}^T, \end{aligned} \quad (8)$$

где вектор-функция  $\{\partial V(\mu)/\partial \mu\}^T$  находится решением уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана

$$\begin{aligned} \frac{\partial V(\mu)}{\partial \mu} f(\mu) + \frac{1}{2} \frac{\partial V(\mu)}{\partial \mu} [g_1(\mu)P^{-1}g_1^T(\mu) - \\ - g_2(\mu)R^{-1}g_2^T(\mu)] \left\{ \frac{\partial V(\mu)}{\partial \mu} \right\}^T + \frac{1}{2} H^T(\mu)QH(\mu) = 0. \end{aligned}$$

Будем считать [6], что путем замены  $f(x) = A(x)x(t)$ ,  $h(\mu) = H(\mu)\mu(t)$ ,  $h_p(\mu) = H_p(\mu)\mu(t)$ , где  $A: R^n \rightarrow R^{n \times n}$ ,  $H: R^m \rightarrow R^{m \times n}$ ,  $H_p: R^k \rightarrow R^{k \times n}$  — факторизация, представление, исходной системы (6) возможно в виде

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \mu(t) &= A(\mu)\mu(t) + g_1(\mu)w(t) + g_2(\mu)u(t), \quad \mu(t_0) = \mu_0, \\ \mu_p(t) &= H_p(\mu)\mu(t) + d(\mu)u(t), \\ y(t) &= H(\mu)\mu(t). \end{aligned} \quad (9)$$

Система (9) с управлениями (8) принимает вид

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \mu(t) &= A(\mu)\mu(t) + [g_1(\mu)P^{-1}g_1^T(t) - \\ - g_2(\mu)R^{-1}g_2^T(\mu)] \left\{ \frac{\partial V(\mu)}{\partial \mu} \right\}^T, \quad \mu(t_0) = \mu_0, \\ \mu_p(t) &= H_p(\mu)\mu(t) + d(\mu)u(t), \\ y(t) &= H(\mu)\mu(t). \end{aligned} \quad (10)$$

Вид функционала (7) и структура уравнения системы (10) позволяют, назначая  $\{\partial V(\mu)/\partial \mu\}^T$  перейти от уравнения Гамильтона-Якоби-Беллмана

к уравнению типа Риккати с параметрами, зависящими от состояния [8]:

$$S(\mu)A(\mu) + A^T(\mu)S(\mu) + S(\mu)[g_1(\mu)P^{-1}g_1^T(\mu) - g_2(\mu)R^{-1}g_2^T(\mu)]S(\mu) + H^T(\mu)QH(\mu) = 0. \quad (11)$$

Управления (8) при этом примут вид

$$\begin{aligned} w(t) &= P^{-1}g_1(\mu)S(\mu)\mu(t), \\ u(t) &= R^{-1}g_2(\mu)S(\mu)\mu(t). \end{aligned} \quad (12)$$

Очевидно, что реализация управлений (12) затрудняется необходимостью поиска решений уравнения Риккати (11) с параметрами, зависящими от состояния. Для поиска решений можно привлекать методы символьных вычислений или поточечное решение алгебраического уравнения с постоянными параметрами. Для практических задач и то, и другое чаще всего не подходит.

Реализуемое решение задачи управления нелинейным объектом (6) с приемлемыми переходными характеристиками может быть получено с помощью метода гарантированного управления.

Отметим, что оптимальные управления  $w(t)$  и  $u(t)$  обеспечивают устойчивость системе [6]. Так как система (10) устойчива, то  $\mu \in M$ , где  $M$  — замкнутое ограниченное множество, и значения параметров матриц  $A(\mu)$ ,  $g_1(\mu)$ ,  $g_2(\mu)$ ,  $H(\mu)$ ,  $H_p(\mu)$  и  $d(\mu)$  системы принадлежат замкнутому ограниченному множеству  $a(\mu) = \{A(\mu), g_1(\mu), g_2(\mu), H(\mu), H_p(\mu) \text{ и } d(\mu)\} \in D_a$ .

Пусть  $a^* = \{A^*, g_1^*, g_2^*, H^*, H_p^*, d^*\} \in D_a$  — матрицы системы (10), содержащие наименее благоприятные для решения задачи управления значения параметров. Введем определение «наименее благоприятных значений» матриц.

Так как параметры матрицы зависят от  $\mu(t)$ , т. е.  $A(\mu)$ , то ее собственные значения непрерывно зависят от элементов матрицы, а корни многочлена непрерывно зависят от матричных элементов, которые, в свою очередь, зависят от  $\mu(t)$  [9], т. е.  $\lambda_i(\mu)$ ,  $i = 1, \dots, n$ , и  $\lambda_1(\mu) \geq \lambda_2(\mu) \geq \dots \geq \lambda_n(\mu)$ .

**Определение 1.** Под «наименее благоприятным значением» матрицы  $A(\mu)$  будем понимать матрицу с постоянными элементами  $\mu^*$ , имеющую наибольшее собственное значение  $\lambda_1^*$  (правый корень характеристического уравнения), т. е.  $\lambda_1^* = \lambda_1(\mu^*)$  и  $A^* = A(\mu^*)$ . ♦

Для поиска  $\mu^*$ , при котором собственное значение  $\lambda_1(\mu^*)$  матрицы  $A(\mu)$  принимает максимальное значение, воспользуемся соотношением Релея [9].

Введем вещественную симметрическую матрицу  $W(\mu)_{n \times n}$

$$W(\mu) = A(\mu) + A^T(\mu), \quad \mu(t) \in M.$$

Если  $A(\mu) = [a_{ij}(\mu)]$ , то  $W(\mu) = [a_{ij}(\mu) + a_{ji}(\mu)]$ , где  $i, j = 1, \dots, n$ . Так как

$$\begin{aligned} \text{tr}[A(\mu)] &= \sum_{i=1}^n a_{ii}(\mu) = \sum_{i=1}^n \lambda_i(\mu), \\ \text{tr}[W(\mu)] &= 2 \sum_{i=1}^n a_{ii}(\mu) = \sum_{i=1}^n \lambda_i^W(\mu) \end{aligned}$$

и собственные значения матриц  $A(\mu)$  и  $A^T(\mu)$  одинаковы, то

$$\begin{aligned} \text{tr}[W(\mu)] &= 2\text{tr}[A(\mu)] = \sum_{i=1}^n a_{ii}(\mu) = 2 \sum_{i=1}^n a_{ii}(\mu) = \\ &= \sum_{i=1}^n \lambda_i^W(\mu) = 2 \sum_{i=1}^n \lambda_i(\mu). \end{aligned}$$

Здесь  $\lambda_i^W(\mu)$  и  $\lambda_i(\mu)$  — корни характеристических уравнений матриц  $W(\mu)$  и  $A(\mu)$  соответственно.

Пусть  $\lambda_i^W(\mu) = \lambda_1(\mu) - k_{1n}(\mu)$  и  $\lambda_n^W(\mu) = \lambda_n(\mu) + k_{n1}(\mu)$ ,  $k_{n1}(\mu) = k_{n1}(\mu)$ . При этом

$$\begin{aligned} \text{tr}[W(\mu)] &= \sum_{i=1}^n \lambda_i^W(\mu) = \sum_{i=1}^n \lambda_i(\mu) \pm k_{i(n+1-i)}(\mu) = \\ &= 2 \sum_{i=1}^n \lambda_i(\mu). \end{aligned} \quad (13)$$

Учитывая (13), отмечаем, что максимальные и минимальные значения корней характеристических уравнений матриц  $A(\mu)$  и  $W(\mu)$  принимают значения при одних и тех же значениях вектора  $\mu$ . Это обстоятельство используем для поиска наименее благоприятных значений параметров матрицы  $A(\mu)$ .

Определим единичную сферу  $\wp$  в  $R^n$  как множество всех векторов в  $R^n$ , для которых  $\langle z, z \rangle = 1$ . Рассмотрим отношение Релея [9] для  $W(\mu)$

$$R(z) = \frac{\langle z, W(\mu)z \rangle}{\langle z, z \rangle}.$$

Запишем условия, определяющие стационарные собственные значения матрицы  $W(\mu)$

$$\begin{aligned} \max_{z \in \wp} \max_{\mu \in M} R(z) &= \max_{z \in \wp} \max_{\mu \in M} \frac{\langle z, W(\mu)z \rangle}{\langle z, z \rangle}, \\ \min_{z \in \wp} \min_{\mu \in M} R(z) &= \min_{z \in \wp} \min_{\mu \in M} \frac{\langle z, W(\mu)z \rangle}{\langle z, z \rangle}. \end{aligned} \quad (14)$$



Очевидно, что если вместо  $z$  можно подставить  $kz = \mu \in M$ , то отношение Релея останется без изменения. Тогда условия (14) можно переписать в виде

$$\lambda_1^W(\mu_1^*) = \max_{(\mu, \mu)} \frac{\mu^T W(\mu) \mu}{\mu^T \mu}, \quad \mu \neq 0,$$

$$\lambda_n^W(\mu_n^*) = \min_{(\mu, \mu)} \frac{\mu^T W(\mu) \mu}{\mu^T \mu}, \quad \mu \neq 0. \quad (15)$$

Воспользуемся экстремальными соотношениями Релея

$$\frac{\partial}{\partial \mu_i} \left[ \frac{\mu^T W(\mu) \mu}{\mu^T \mu} \right] =$$

$$= \frac{(\mu^T \mu) \left[ 2 W_{i^*}(\mu) \mu + \mu \frac{\partial W(\mu)}{\partial \mu_i} \right] - 2 \mu^T W(\mu) \mu \mu_i}{(\mu^T \mu)^2} = 0,$$

$$\mu \neq 0, \quad i = 1, \dots, n,$$

так как  $(\mu, \mu)^2 \neq 0, \mu \neq 0$ , то

$$(\mu^T \mu) \left[ 2 W_{i^*}(\mu) \mu + \mu \frac{\partial W(\mu)}{\partial \mu_i} \right] - 2 \mu^T W(\mu) \mu \mu_i = 0,$$

$$\mu \neq 0, \quad i = 1, \dots, n,$$

где  $W_{i^*}(\mu)$  —  $i$ -ая строка матрицы  $W(\mu)$ .

Воспользовавшись уравнениями (15) можно найти векторы  $\mu_1^*$  и  $\mu_n^*$ , при которых собственные значения матрицы  $W(\mu)$  принимают максимальные и минимальные значения. Таким образом, находим наименее благоприятные значения матрицы  $A(\mu) = A(\mu_1^*) = A^*$ .

Для нахождения матриц  $g_1^*, g_2^*$  и  $H^*$  введем в рассмотрение функцию Ляпунова

$$V(\mu) = \mu^T(t) S(\mu) \mu(t).$$

Тогда с учетом уравнений (10) и (12), условия устойчивого движения будут иметь вид

$$\frac{d}{dt} V(\mu) = \mu^T(t) [A(\mu) S(\mu) + S(\mu) A^T(\mu) -$$

$$- 2S(\mu) [g_1(\mu) P^{-1} g_1^T(\mu) - g_2(\mu) R^{-1} g_2^T(\mu)] S(\mu)] \mu(t) < 0,$$

или, учитывая уравнение (11),

$$\frac{d}{dt} V(\mu) = -\mu^T(t) \{ H^T(\mu) Q H(\mu) + S(\mu) [g_2(\mu) R^{-1} g_2^T(\mu) -$$

$$- g_1(\mu) P^{-1} g_1^T(\mu)] S(\mu) \} \mu(t) < 0, \quad \mu \neq 0.$$

Используя полученное условие устойчивости, можно ввести следующие определения.

**Определение 2.** Под «наименее благоприятными значениями» матриц  $g_2(\mu)$  и  $H(\mu)$  будем понимать матрицы  $g_2^*$  и  $H^*$  с постоянными элементами, для которых выполняются следующие соотношения:  $\min_{\mu} \text{tr}[g_2(\mu) g_2^T(\mu)] = \min_{\mu} \sum_{p=1}^r \eta_{pp}(\mu), \mu(t) \in M$ , где  $\eta_{pp}$  — элемент главной диагонали симметрической матрицы  $g_2(\mu) g_2^T(\mu)$  и  $\min_{\mu} \text{tr}[H(\mu) H^T(\mu)] = \min_{\mu} \sum_{k=1}^r \eta_{kk}(\mu), \mu(t) \in M$ , где  $\eta_{kk}$  — элемент главной диагонали симметрической матрицы  $H(\mu) H^T(\mu)$ . ♦

**Определение 3.** Под «наименее благоприятным значением» матрицы  $g_1(\mu)$  будем понимать матрицу  $g_1^*$  с постоянными элементами, для которой выполняется соотношение  $\max_{\mu} \text{tr}[g_1(\mu) g_1^T(\mu)] = \max_{\mu} \sum_{q=1}^k v_{qq}(\mu), \mu(t) \in M$ , где  $v_{qq}$  — элемент главной диагонали симметрической матрицы  $g_1(\mu) g_1^T(\mu)$ . ♦

Значения вектора  $\mu$ , при которых достигаются соответствующие минимальные и максимальные значения матриц  $g_2(\mu) g_2^T(\mu)$ ,  $H(\mu) H^T(\mu)$  и  $g_1(\mu) g_1^T(\mu)$ , нетрудно отыскать, используя экстремальные свойства этих матриц:

$$\frac{\partial}{\partial \mu} [g_2(\mu) g_2^T(\mu)] = 0, \quad \frac{\partial^2}{\partial \mu^2} [g_2(\mu) g_2^T(\mu)] > 0,$$

$$\frac{\partial}{\partial \mu} [H(\mu) H^T(\mu)] = 0, \quad \frac{\partial^2}{\partial \mu^2} [H(\mu) H^T(\mu)] > 0,$$

$$\frac{\partial}{\partial \mu} [g_1(\mu) g_1^T(\mu)] = 0, \quad \frac{\partial^2}{\partial \mu^2} [g_1(\mu) g_1^T(\mu)] < 0.$$

Отметим, что матрицы  $R$  и  $P$  должны назначаться так, чтобы матрица  $[g_2(\mu) R^{-1} g_2^T(\mu) - g_1(\mu) P^{-1} g_1^T(\mu)]$  была бы, по крайней мере, положительно полуопределенной.

Управляемая и наблюдаемая модель системы, содержащая наименее благоприятные параметры, будет иметь вид

$$\frac{d}{dt} \mu^*(t) = A^* \mu^*(t) + g_1^* w(t) + g_2^* u_M(t), \quad \mu^*(t_0) = \mu_0,$$

$$\mu_P^*(t) = H_P^* \mu^*(t) + d^* u_M(t),$$

$$y^*(t) = H^* \mu^*(t). \quad (16)$$

Запишем функционал качества для синтеза управляющих воздействий с использованием модели (16):

$$J(y^*, u_M, w) = \lim_{T \rightarrow \infty} \int_0^T [(y^*(t))^T Q y^*(t) + u_M^T(t) R u_M(t) - w^T(t) P w(t)] dt. \quad (17)$$

Для стационарной системы (16) с функционалом (17)  $\{\partial V(\mu^*)/\partial \mu^*\}^T = S^* \mu^*(t)$ , где положительно определенная матрица  $S^*$  находится решением уравнения Риккати [5]

$$S^* A^* + (A^*)^T S^* + S^* [g_1^* P^{-1} (g_1^*)^T - g_2^* R^{-1} (g_2^*)^T] S^* + (H^*)^T Q H^* = 0. \quad (18)$$

Здесь матрица  $[g_2^* R^{-1} (g_2^*)^T - g_1^* P^{-1} (g_1^*)^T]$  должна быть по крайней мере положительно полуопределена, что можно обеспечить соответствующим выбором весовых матриц  $R$  и  $P$ .

Управления для модели системы (16) определяются следующими соотношениями

$$w(t) = P^{-1} g_1^* S^* \mu^*(t), \quad u_M(t) = -R^{-1} g_2^* S^* \mu^*(t). \quad (19)$$

Исходная система уравнений (6) с гарантирующим управлением  $u(t)$  принимает вид

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \mu(t) &= f(\mu) + [g_1(\mu) P^{-1} g_1^* + g_2(\mu) R^{-1} g_2^*] S^* \mu(t), \\ \mu(t_0) &= \mu_0, \\ \mu_p(t) &= h_p(\mu) + d(\mu) u(t), \\ y(t) &= h(\mu). \end{aligned}$$

## 2. ГАРАНТИРУЮЩЕЕ УПРАВЛЕНИЕ В ЗАДАЧЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ И РЕЗУЛЬТАТЫ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Приведем математическую модель (1)–(5) к виду системы с параметрами, зависящими от состояния объекта.

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \mu(t) &= A(\mu) \mu(t) + K(\lambda) + B(\mu) u(t) + D(\mu) y(t), \\ \mu(t_0) &= \mu_0, \end{aligned}$$

где

$$A(\mu) = \begin{pmatrix} -d & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -a(\mu) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -b(\mu) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -h \end{pmatrix}, \quad K(\lambda) = \begin{pmatrix} \lambda \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$B(\mu) = \begin{pmatrix} \beta \eta^* x(t) y(t) \\ -\beta \eta^* x(t) y(t) \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}, \quad D(\mu) = \begin{pmatrix} -\beta x(t) \\ \beta x(t) \\ c_1 z_1(t) \\ -c_2 q w(t) \\ c_2 q w(t) \end{pmatrix},$$

$$a(\mu) = a + \rho_1 z_1(t) + \rho_2 z_2(t), \quad b(\mu) = b_2 - c_2 x(t) y(t).$$

Модель, содержащая наименее благоприятные параметры исходной нелинейной системы, записывается в виде

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} \mu^*(t) &= A^* \mu^*(t) + K(\lambda) + B^* u_M(t) + D^* y_M(t), \\ \mu^*(t_0) &= \mu_0. \end{aligned}$$

Здесь

$$A^* = \begin{pmatrix} -d & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -a^* & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -b_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -b^* & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -h \end{pmatrix}, \quad B^* = \begin{pmatrix} \beta \eta^* x_0 y_0 \\ -\beta \eta^* x_0 y_0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix},$$

$$D^* = \begin{pmatrix} -\beta x_0 \\ \beta x_0 \\ c_1 z_{10} \\ -c_2 q w_0 \\ c_2 q w_0 \end{pmatrix},$$

$$a^* = a + \rho_1 z_{10} + \rho_2 z_{20}, \quad b^* = b_2 - c_2 x_0 y_0.$$

Гарантирующее и противодействующее управления определяются соотношениями (19). Матрица  $S^*$  определяется решением алгебраического уравнения (18), в котором заданы весовые матрицы

$$R = 0,1, \quad P = 1, \quad Q = \begin{pmatrix} 10 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,01 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,01 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,01 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,01 \end{pmatrix}.$$

Найденная матрица  $S^*$  (оператор lqr в пакете MatLab) имеет вид

$$S = \begin{pmatrix} 9,0620 & 0,0168 & 0 & 0 & 0 \\ 0,0168 & 0,0227 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,05 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1,25 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,05 \end{pmatrix}.$$

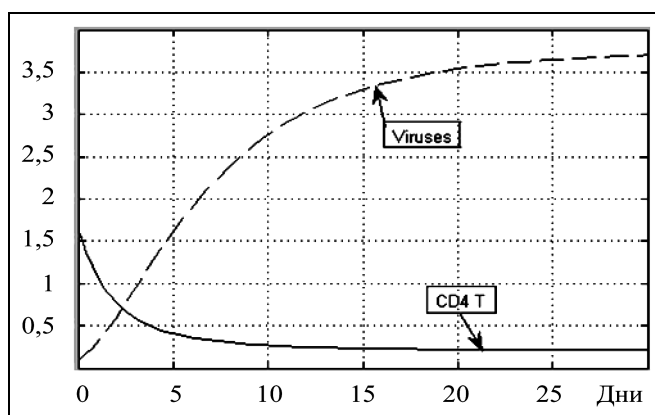


Рис. 2. Изменение концентрации CD4 T-клеток и вирусов без введения препарата

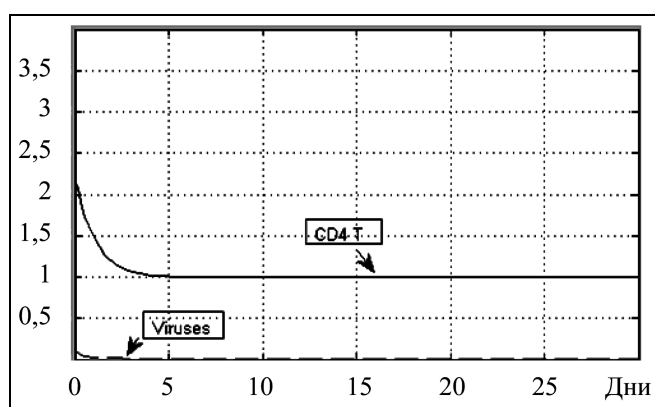


Рис. 3. Изменение концентрации CD4 T-клеток и вирусов в случае продолжения лечения

Рассмотрим ситуацию, когда «пациент», долго принимал ВААРТ, «накопил» в организме значительное количество CD4 T-клеток, но прекратил лечение. Начальные условия для этого случая будут следующими:

$$x_0 = 1,5 \text{ мл}^{-1}, \quad y_0 = 0,1 \text{ мл}^{-1}, \quad z_1 = 0,01 \text{ мл}^{-1}, \\ w = 3 \text{ мл}^{-1}, \quad z_2 = 0,01 \text{ мл}^{-1}.$$

На рис. 2 показано поведение CD4 T-клеток и вирусов в случае отсутствия введения препарата.

Видно, что если пациенту, иммунная система которого относительно стабилизирована, перестать давать препарат, вирусная активность снова проявится и начнет доминировать, что приведет к снижению иммунитета и, как следствие, к летальному исходу.

Однако если продолжать лечение, то можно отсрочить наступление смерти и привести систему к состоянию долгосрочного непрогрессора, что можно наблюдать на рис. 3.

На графиках переходных процессов (см. рис. 3) видно, что под действием управляющих воздействий CD4 T-клетки преобладают и при условии, что вирус на данный момент не может быть побежден, клетки-хелперы держат их на низком уровне и не дают «атаковать» иммунную систему.

В силу принятого решения о применении стратегии гарантированного управления и представлении задачи поддержания жизни ВИЧ-инфицированных как антагонистическую игру CD4 T-клеток и вирусов смоделируем поведение динамической модели. Гарантированное управление должно выводить систему из критического состояния. Для наглядной демонстрации этого положения установим следующие начальные значения параметров:

$$x_0 = 0,291 \text{ мл}^{-1}, \quad y_0 = 4,333 \text{ мл}^{-1}, \quad z_1 = 0,913 \text{ мл}^{-1}, \\ w = 0,001 \text{ мл}^{-1}, \quad z_2 = 0,001 \text{ мл}^{-1}.$$

Система с заданными значениями параметров описывает пациента, иммунная система которого сильно подорвана ВИЧ-инфекцией. Графики переходных процессов в этом случае имеют вид, представленный на рис. 4. Видно, что система пытается бороться с популяцией вирусов самостоятельно, однако их концентрация слишком велика. Это происходит потому, что наша динамическая модель является прототипом ВИЧ-положительного больного, находящегося в критическом состоянии.

Рассмотрим поведение динамической модели при наличии управляющих воздействий (рис. 5). Графики переходных процессов наглядно демонстрируют, что при наличии активных управляющих воздействий система успешно справляется с критическими начальными условиями и приводит систему в состояние долгосрочного непрогрессора, что в свою очередь облегчает и продлевает жизнь ВИЧ-инфицированным больным.

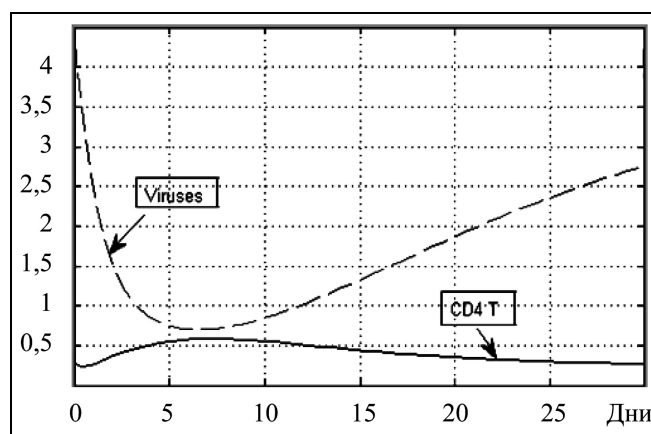


Рис. 4. Изменение концентрации CD4 T-клеток и вирусов без введения препаратов

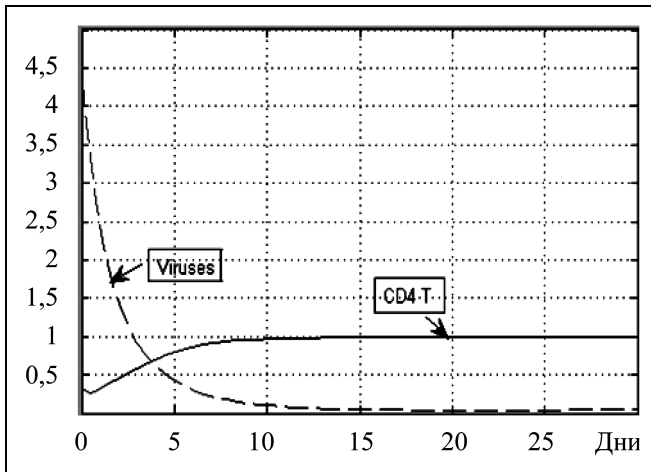


Рис. 5. Изменение концентрации CD4 T-клеток и вирусов при введении препаратов в соответствии с предложенным методом гарантированного управления

Математическое моделирование динамики ВИЧ-инфекции от времени с управлениями, синтезированными с помощью представленного в § 1 метода показывает эффективность гарантированных управлений для различных состояний иммунной системы.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе анализа математических моделей зарубежных и отечественных исследователей выбрана математическая модель, описывающая нелинейную динамику состояния CD4 T-клеток в крови пациента. Разработанная методика поиска гарантированных управлений, основанная на представлении нелинейных систем в виде систем с линейной структурой, но с зависящими от состояния параметрами применена для решения конкретной задачи управления уровнем CD4 T-клеток, которые позволяют поддерживать жизнь ВИЧ-инфицированным людям.

Математическое моделирование динамики ВИЧ-инфекции от времени с управлениями, синтезированными с помощью разработанного метода, показывает эффективность гарантированных управлений для различных состояний иммунной системы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. Величенко В.В., Притыкин Д.А. Социология, информатика и динамика ВИЧ-инфицированной системы человека и оптимальные стратегии лечения // Тр. XII Байкальской междунар. конф. — Иркутск, 2001. — Т. 6. — С. 110—117.
3. Chang H. and Astolfi A. Immune response's enhancement via controlled drug scheduling // Proc. of Conference on Decision and Control. — 2007. — P. 3919—3924.
4. 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.
5. Chang H., Astolfi F. Control of HIV Infection Dynamics by the Enhancement of the Immune System // Proc. 17<sup>th</sup> World Conf. IFAC, Seoul, Korea, July 6—11. — P. 14217—12222.
6. Афанасьев В.Н. Управление нелинейными объектами с параметрами, зависящими от состояния // Автоматика и телемеханика. — 2011. — № 4. — С. 43—56.
7. Афанасьев В.Н. Концепция гарантированного управления в задачах управления неопределенными объектами // Изв. РАН. ТиСУ. — 2011. — № 1. — С. 24—31.
8. Cimen T.D. State-Dependent Riccati Equation (SDRE) Control: A Survey // Proc. 17<sup>th</sup> World Conf. IFAC, Seoul, Korea, July 6—11. — 2008. — P. 3771—3775.
9. Ланкастер П. Теория матриц. — М.: Наука, 1978. — 280 с.

Статья представлена к публикации членом редколлегии В.Н. Новосельцевым.

Андрюхина Валерия Николаевна — магистрант,

Афанасьев Валерий Николаевич — д-р техн. наук, зав. кафедрой, [afanval@mail.ru](mailto:afanval@mail.ru),

Московский государственный институт электроники и математики.

## Конференция «Управление в технических, эргатических, организационных и сетевых системах» (УТЭОСС-2012)

Конференция состоится с 9 по 11 октября 2012 г. в Санкт-Петербурге в рамках 5-й Мультиконференции по проблемам управления (МКПУ-2012) и посвящена памяти академика РАН В.М. Матросова.

### Научные направления конференции:

- управление в технических системах;
- мехатронные и эргатические системы;
- организационные системы;
- адаптивное, коммуникационно-сетевое и интеллектуальное управление.

Подробную информацию о конференции можно найти на сайте <http://uteoss2012.ipu.ru/>.

### Контактная информация:

канд. физ.-мат. наук Иван Николаевич Барабанов, ученый секретарь Программного комитета УТЭОСС-2012;  
☎ (495) 335-23-53, ✉ [ivbar@ipu.ru](mailto:ivbar@ipu.ru).