

**ОПТИМАЛЬНОЕ УПРАВЛЕНИЕ ПРОЦЕССОМ
ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

Третьякова Руфина Максимовна

Студент

Факультет ВМК МГУ имени М. В. Ломоносова, Москва, Россия

E-mail: trrufina@yandex.ru

ВИЧ-инфекция является вирусом, поражающим иммунную систему организма, и использующим механизмы зараженных клеток для саморепликации. Увеличение популяции вирусов ведет к деградации иммунной системы, синдрому иммунодефицита (СПИД) и, в конечном итоге, гибели организма. Хотя панацеи от ВИЧ на данный момент не существует, имеющиеся лекарственные препараты позволяют замедлить развитие ВИЧ-инфекции, удерживая вирусную нагрузку на определенном уровне, что превращает ВИЧ в хроническую болезнь и существенно увеличивает продолжительность жизни инфицированного пациента. Стандартный процесс лечения ВИЧ-инфекции можно описать следующим образом: пациент регулярно принимает препарат, в следствие чего концентрация лекарства в организме ($C(t)$) поддерживается условно-постоянной ($C(t) \simeq C_0$). Концентрация определяет эффективность препарата ($u(t) \in [0, 1]$), нормированную величину, уменьшающую темпы роста популяции вируса ($V(t)$). Однако дозировки препаратов определялись исходя из общих соображений, объемы доз и частота их приема являлись некими неизменными стандартами, практически не подвергающимися коррекции.

Сравнительно недавно возникла тенденция к управлению лечением при помощи изменения дозировок, которая, пока что не получила распространения и не применяется в практической терапии. Создание эффективных стратегий управления лечением, которые помогут снизить лекарственную нагрузку на организм (поскольку любой препарат имеет не только терапевтический но и токсический эффект), уменьшить резистентность организма и замедлить рост вирусов-мутантов, устойчивых к данному препарату.

Целью данной работы является построение позиционного управления введением лекарственного препарата в организм с целью достижения оптимальной эффективности препарата. В работе будет учтена ограниченность эффективности и ее зависимость от дозировки препарата, а также динамика лекарственного препарата в организме. Вводя управление на эффективность препарата ($u(t)$),

мы смоделируем оптимальную стратегию уменьшения вирусной нагрузки, получим необходимую для этого динамику концентрации ($C(u(t))$), и вычислим искомые вводимые дозы лекарства (C_0).

Рассмотрим стандартную нелинейную модель динамики ВИЧ-инфекции:

$$\begin{cases} \frac{dx_1(t)}{dt} = -\mu_1 x_1(t) - (1 - u_1(t))\beta x_1(t)x_3(t) + s \\ \frac{dx_2(t)}{dt} = -\mu_2 x_2(t) + (1 - u_1(t))\beta x_1(t)x_3(t) \\ \frac{dx_3(t)}{dt} = -\mu_3 x_3(t) + (1 - u_2(t))kx_2(t) \end{cases} \quad (1)$$

Переменные модели: x_1 – неинфицированные клетки-мишени, x_2 – инфицированные клетки, x_3 – свободные вирионы.

Параметры модели: μ_i ($\frac{1}{d}$) – смертность, s ($\frac{\text{cell}}{\text{mm}^3 \cdot d}$) – скорость появления новых Т-клеток, производимых тимусом и другими железами, β ($\frac{\text{mm}^3}{\text{virions} \cdot d}$) – скорость распространения инфекции, k ($\frac{\text{virions}}{\text{cell} \cdot d}$) – количество вирионов произведенных зараженной клеткой.

Данная модель характеризует процесс лечения при помощи двух препаратов различных типов: u_1 – ингибитор обратной транскрипции (РТИ) и u_2 – ингибитор протеазы (PI).

Модель имеет точку устойчивого равновесия (x^{ss}, u^{ss}). Лекарственная терапия будет строиться с целью сведения системы к положению равновесия. Пусть $x_i(t) = x_i^{ss} + \Delta x_i(t)$ и $u_j(t) = u_j^{ss} + \Delta u_j(t)$, тогда для малых отклонений от положения равновесия можно линеаризовать задачу и привести ее к виду

$$\Delta \dot{x}(t) = A \Delta x(t) + B \Delta u(t) \quad (2)$$

Построив оптимальное управление $u(t)$, для линеаризованной задачи вычислим необходимые исходные дозы при помощи фармакодинамических и фармакокинетических моделей. Фармакодинамические модели – модели связывающие эффективность препарата с его концентрацией, например $u(t) = \frac{u_{max} C(t)}{k_D + C(t)}$. Фармакокинетические модели – модели описывающие изменение концентрации препарата с течением времени, например $C(t) = C_0 e^{-k_0 t}$.

Таким образом, $C(t) = k_D \frac{u(t)}{u_{max} - u(t)}$, $C_0 = \text{argmin} \|C(t) - C_0 e^{-k_0 t}\|$. Вычислив значения C_0 для всех моментов приема лекарства, мы получаем оптимальные дозировки препарата.