

Секция «Математика и механика»

Многокритериальная оптимизация в задаче поиска оптимальной терапии вирусных инфекций

Зайчик Светлана Юрьевна

Аспирант

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Факультет вычислительной математики и кибернетики, Москва, Россия

E-mail: *szychik@t48.ru*

В работе предложена математическая модель терапии ВИЧ, проводится в случае, когда наряду с основным вирусом в системе имеются резистентные к лекарственному воздействию мутантные разновидности.

Лекарственное средство, уничтожающее основной вирус, способствует увеличению числа резистентных вирусов.

Ставится и решается задача синтеза оптимального управления процессом терапии с целью максимального уменьшения как количества «дикого» вируса, так и резистентного к лекарству вида.

Если  $n(t)$  — количество здоровых CD4+ клеток,  $I_1(t)$  — клеток, зараженных ВИЧ,  $I_2(t)$  — клеток, зараженных модифицированным (смутировавшим) штаммом ВИЧ,  $h(t)$  — количество используемого лекарственного средства, то модель терапии задаётся следующей системой обыкновенных дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \dot{n} &= \lambda - d_1 n - \beta_1(h) I_1 n - \beta_2(h) I_2 n, & n(0) &= n^0; \\ \dot{I}_1 &= \beta_1(h) (1 - \mu(h)) I_1 n - a_1 I_1, & I_1(0) &= I_1^0; \\ \dot{I}_2 &= \beta_1(h) \mu(h) I_1 n + \beta_2(h) I_2 n - a_2 I_2, & I_2(0) &= I_2^0; \\ \dot{h} &= -\gamma h - (\alpha_1 I_1 + \alpha_2 I_2) h + u(t), & h(0) &= h^0. \end{aligned}$$

Здесь  $\lambda$  — скорость воспроизводства клеток CD4+. В организме с неистощенной иммунной системой скорость поступления новых лейкоцитов в кровь зависит от его текущего состояния. В модели рассматривается граничный случай, когда необходимое увеличение этой скорости не может быть обеспечено резервами организма.

$\beta_1(h)$ ,  $\beta_2(h)$  — скорости заражения вирусом дикого и мутантного типов, которые зависят от присутствующего лекарства  $h$  следующим образом:  $\beta_i(h) = \frac{r_i}{1+kh}$ .  $\mu(h) = \mu + \frac{\mu_0 h}{A+h}$  — функция, описывающая эффект мутирования дикого штамма вируса. В модели рассматривается два вида штаммов. Второй вид всегда присутствует в организме, приблизительно три процента вирионов являются мутантами. Проводимая терапия может увеличить долю мутаций до 17 процентов.  $a_1$ , и  $a_2$  — скорости гибели зараженных CD4+ клеток.

В предложенной модели учитывается не только диссипация лекарства ( $h$ ), но также расход лекарства на лечение. Действие лекарства можно описать так: происходит понижение скорости заражения здоровых CD4+ клеток (диким штаммом вируса сильнее, чем мутантным), при этом увеличивается количество мутаций.

Лекарство проникает в некоторые зараженные клетки, вмешивается в процесс репликации вируса, в результате чего получают нежизнеспособные вирионы.

$u(t)$  — функция управления, задающая количество лекарственного средства, которое может быть введено в пациента в единицу времени,  $0 \leq u(t) \leq R$ ,  $R > 0$ . За единицу времени приняты сутки (в связи с этим приведенные коэффициенты-скорости используются в разностной схеме). Интегрирование проводится с шагом - один час. Срок лечения выбран 1 год, поскольку в медицинской практике именно за это время удается достичь необходимых результатов с помощью ретровирусной терапией — повышения числа лейкоцитов.

Ставится задача поиска такой схемы лечения, при которой были бы выполнены следующие критерии оптимальности:

$$n(T) \rightarrow \max,$$

$$I_1(T) + I_2(T) \rightarrow \min,$$

$$\int_0^T h(s) ds \rightarrow \inf,$$

$$h(s) \rightarrow \min.$$

Для решения поставленной задачи применяется метод аппроксимации Паретовой границы.

Для моделирования производится оценка параметров (метод максимизации математических ожиданий), чтобы максимально приблизить поведение модели к известным клиническим данным.

## Литература

1. В. Е. Берёзкин, Г. К. Каменев, А. В. Лотов, Гибридные адаптивные методы аппроксимации невыпуклой многомерной границы Парето, Журнал Вычислительной Математики и Математической Физики, 2006.
2. Н. Т. Banks, M. Davidian, S. Hu, G. M. Kepler and E. S. Rosenberg, Modeling HIV immune response and validation with clinical data, Tech. Rep. CRSC-TR07-09, NCSU, March, 2007.
3. В.М. Adams, Н.Т. Banks, М. Davidian, Н. D. Kwon, Н. Т. Tran, S. N. Wynne, and E. S. Rosenberg, HIV dynamics: Modelling, data analysis and optimal treatment protocols, Journal of Computational and Applied Mathematics, 2005.
4. В. М. Adams, Н. Т. Banks, М. Davidian, and E. S. Rosenberg, Modelelling and prediction with hivtreatment interruption data, Bulletin of Math. Biology, 2007.
5. G. J. McLachlan , Т. Krishnan, The EM Algorithm and Extensions, John Wiley, New York, 1997.