

ОБ УПРАВЛЕНИИ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛЬЮ ДИНАМИКИ ВИЧ НА ОСНОВЕ СУБОПТИМАЛЬНЫХ ИГРОВЫХ СЦЕНАРИЕВ ПРЕРЫВИСТОЙ АНТИРЕТРОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

А. В. КИМ,

доктор физико-математических наук, профессор, заведующий сектором,

Институт математики и механики УрО РАН

(620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 16; e-mail: avkim@imm.uran.ru),

ведущий научный сотрудник, Уральский федеральный университет

(620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19),

А. В. ИВАНОВ,

программист, Институт математики и механики УрО РАН

(620990, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, д. 16; e-mail: avi@imm.uran.ru),

лаборант-исследователь, Уральский федеральный университет

(620002, г. Екатеринбург, ул. Мира, д. 19; e-mail: av.ivanov@urfu.ru)

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, прерывистая терапия, конфликтно-управляемая ВИЧ-модель, игровое управление, субоптимальный сценарий.

В работе рассматривается задача управления конфликтно-управляемым ВИЧ-процессом, формализуемым в виде антагонистической дифференциальной игры двух лиц. Первый игрок отвечает за формирование оптимального структурно-прерываемого сценария лекарственной терапии и стремится при любых возможных действиях второго игрока перевести ВИЧ-процесс из состояния вирусного доминирования в состояние иммунного доминирования, доводя при этом наименьшее значение некоторому показателю качества. Второй игрок преследует противоположные цели. Формализована задача построения субоптимального игрового структурно-прерываемого сценария при наличии фактора недостаточной приверженности пациента к лекарственной терапии. Для нелинейной ВИЧ-модели Callaway-Perelson, описываемой в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений, численно показана чувствительность ВИЧ-модели к одиночным возмущениям субоптимального структурно-прерываемого сценария. Для данной ВИЧ-модели представлены результаты численного построения субоптимального игрового структурно-прерываемого сценария, устойчивого к одиночным нарушениям лекарственной схемы лечения. Результаты численного моделирования показали устойчивость построенного субоптимального игрового сценария к одиночным пропускам лекарств. Разработанный метод может быть применен к разработке и исследованию схем прерывистой антиретровирусной терапии, устойчивых к таким факторам неопределенности, как резистентность вируса к антиретровирусным препаратам, недостаточная приверженность пациента к терапии, индивидуальные особенности фармакокинетики и фармакодинамики антиретровирусных препаратов.

ON THE CONTROL OF HIV DYNAMIC MATHEMATICAL MODEL BASED ON SUBOPTIMAL GAME SCENARIOS OF INTERRUPTED ANTIRETROVIRAL THERAPY

A. V. KIM,

doctor of physics and mathematics science, head of sector,

Institute of Mathematics and Mechanics UrB RAS

(16 S. Kovalevskaya str., 620990, Ekaterinburg; e-mail: avkim@imm.uran.ru),

leader researcher, Ural Federal University

(19 Mira str., 620002, Ekaterinburg),

A. V. IVANOV,

programmer, Institute of Mathematics and Mechanics UrB RAS

(16 S. Kovalevskaya str., 620990, Ekaterinburg; e-mail: avi@imm.uran.ru),

laboratory researcher, Ural Federal University

(19 Mira str., 620002, Ekaterinburg; e-mail: av.ivanov@urfu.ru)

Keywords: HIV infection, interrupted therapy, conflict-control HIV-model, game control, suboptimal scenario.

We consider problem of control of conflict-controlled HIV process formalized in the form of an antagonistic differential game between two persons. The first player is responsible for the formation of the optimal structured treatment interruption (STI) scenario and aims, under all possible actions of the second player, to lead the HIV process from the viral dominance state to the immune dominance state, while delivering the minimum value of cost function. The second player pursues opposite goals. It is numerically shown that the non-linear HIV-model Callaway-Perelson, described in the form of a system of ordinary differential equations, is sensitive to single disturbances of the suboptimal STI scenario. For the model we presented the results of numerical construction of a suboptimal game STI scenario that is resistant to single disturbances of drug regimen. The results of numerical simulation showed the stability of the constructed suboptimal game scenario to single skipping of drugs. The developed method can be applied to the development and research of interruptible antiretroviral therapy schemes that are resistant to such uncertainties as the resistance of the virus to antiretroviral drugs, insufficient adherence of the patient to therapy, individual features of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of antiretroviral drugs.

Положительная рецензия представлена Г. А. Бочаровым, доктором физико-математических наук, ведущим научным сотрудником Института вычислительной математики Российской академии наук.

Токсичность непрерывной высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ), а также лекарственная устойчивость ВИЧ к ВААРТ мотивируют исследование других режимов лечения ВИЧ, направленных на активацию иммунного ответа. Одной из перспективных альтернатив непрерывной ВААРТ является прерывистая антиретровирусная терапия (ПАРТ), при которой пациенты применяют или прерывают лекарственную терапию в заранее определенные периоды времени. Исследования показали, что при определенных условиях применение ПАРТ может оказаться целесообразным и позволяет достигнуть при сниженной лекарственной нагрузке те же цели, что и при непрерывной ВААРТ: увеличение количества CD4⁺ Т-клеток и подавление репликации вируса [1–2]. В связи с этим становится актуальной задача определения оптимальных схем ПАРТ, при которых достигается наилучший терапевтический эффект. Для решения данной задачи проводятся как клинические когортные исследования, так и теоретические исследования с помощью математических моделей.

С учетом ограниченного количества пациентов, вовлеченных в клинические испытания, разработка и применение методов математического моделирования при поиске оптимальных схем ПАРТ становятся особенно важными. В работах [3–5] задача поиска оптимальных сценариев ПАРТ формализуется в виде задачи оптимального программного управления моделью динамики ВИЧ на основе обыкновенных дифференциальных уравнений. Поиск оптимальных схем ПАРТ в вышеуказанных работах проводился для моделей динамики ВИЧ, в которых не учитывается ряд таких важных факторов, как резистентность вируса к АРТ препаратам, недостаточная приверженность пациента к терапии, индивидуальные особенности фармакокинетики и фармакодинамики АРТ препаратов. Неучет данных факторов в математической ВИЧ-модели может привести к выработке терапевтических схем, приводящих к неудовлетворительным последствиям для организма. В связи с этим представляется более естественным рассматривать задачу поиска оптимальных сценариев ПАРТ в виде задачи оптимального управления конфликтно-управляемой моделью динамики ВИЧ, позволяющей учесть неполноту и неопределенность описания процессов взаимодействий в системе «вирус – организм человека». Такие задачи в настоящее время вкладываются в теорию дифференциальных игр [6]. В частности, применение дифференциальных игр для описания конфликтно-управляемых моделей динамики ВИЧ рассматривалось в работах [7, 8].

Цель и методика исследований

Целью настоящей работы является обобщение метода нахождения оптимальных сценариев ПАРТ

со случая управляемой ВИЧ-модели на случай конфликтно-управляемой ВИЧ-модели, описываемой системой обыкновенных дифференциальных уравнений

$$\dot{x}(t) = f(t, x(t), u(t), v(t)), \quad t \in [t_0, T], \quad (1)$$

$$x(t_0) = x_0, \quad x(T) = x_T, \quad (2)$$

$$u(t) = u(t_k) \in U, \quad t \in [t_k, t_{k+1}), \quad k = 0, N-1, \quad N = (T - t_0) / \Delta t_u \quad (3)$$

$$v(t) = v(t_l) \in V, \quad t \in [t_l, t_{l+1}), \quad l = 0, L-1, \quad L = (T - t_0) / \Delta t_v \quad (4)$$

где t – время, моменты t_0 и T фиксированы, $\{t_k | t_k = t_0 + k\Delta t_u, k = 0, N-1\}$ – дискретные моменты времени управления первого игрока, Δt_u – шаг дискретизации по времени управления первого игрока, $\{t_l | t_l = t_0 + l\Delta t_v, l = 0, L-1\}$ – дискретные моменты времени управления второго игрока, Δt_v – шаг дискретизации по времени управления второго игрока; $x(t) \in R^n$ – фазовый вектор системы, $x_0 \in R^n$ – начальное состояние системы (1), $x_T \in R^n$ – состояние системы (1) в момент окончания T процесса управления; $u(t) \in R^m$ и $v(t) \in R^r$ – дискретные по времени кусочно-постоянные управления первого и второго игрока соответственно, U и V – дискретные множества допустимых управлений первого и второго игрока соответственно.

Показатель качества терапевтической программы оценивается функционалом

$$\gamma = \phi(x(\cdot), u(\cdot)). \quad (5)$$

Таким образом, задача управления ВИЧ-моделью (1)–(4) рассматривается как конфликтно-управляемый процесс с двумя игроками. Первый игрок, отвечающий за формирование оптимальной схемы лекарственной терапии $u(\cdot)$, стремится при любых возможных действиях второго игрока $v(\cdot)$ привести систему (пациента) из состояния вирусного доминирования x_0 в состояние иммунного доминирования x_T , доставляя при этом наименьшее значение (5). Второй игрок (непредсказуемые внешние факторы или прямое противодействие со стороны болезни), отвечающий за формирование $v(\cdot)$, стремится при любых возможных действиях первого игрока $u(\cdot)$ воспрепятствовать переводу системы из состояния x_0 в состояние x_T , доставляя при этом наибольшее значение (5).

Обозначим через $x[t_0, T, x_0, u(\cdot), v(\cdot)]$ траекторию движения системы (1) на временном интервале $[t_0, T]$ из начальной позиции $x(t_0) = x_0$ при выбранных игроками управлениях $u(\cdot)$ и $v(\cdot)$. Также через $U(\cdot)$ и $V(\cdot)$ обозначим множество всех допустимых на интервале $[t_0, T]$ управлений первого и второго игрока соответственно. Тогда при фиксированном управлении $u(\cdot) \in U(\cdot)$ первого игрока гарантированный результат (5) для него будет равен

$$\gamma(t_0, x_0, u(\cdot)) = \sup_{v(\cdot) \in V(\cdot)} \phi(x[t_0, T, x_0, u(\cdot), v(\cdot)], u(\cdot)).$$

Наилучший гарантированный результат (5) для первого игрока при заданных (t_0, T, x_0) достигается при оптимальном управлении $u^*(\cdot) \in U(\cdot)$

$$\gamma^*(t_0, x_0, u^*(\cdot)) = \inf_{u(\cdot) \in U(\cdot)} \sup_{v(\cdot) \in V(\cdot)} \phi(x[t_0, T, x_0, u(\cdot), v(\cdot)], u(\cdot)). \quad (6)$$

Таким образом, решая за первого игрока задачу оптимального управления для конфликтно-управляемой ВИЧ-модели (1)–(4), получаем оптимальный сценарий прерывистой АРТ с наилучшим гарантированным результатом $\gamma^*(t_0, x_0, u^*(\cdot))$. Дискретный характер управлений (3)–(4) позволяет свести задачу нахождения (6) к задаче дискретной комбинаторной оптимизации размерности

$$D = |U|^N \cdot |V|^L,$$

где $|U|$, $|V|$ – мощности дискретных множеств допустимых управлений первого и второго игрока соответственно.

Решение задачи комбинаторной оптимизации методом полного перебора вычислительно трудоемко уже при небольших значениях N и L . Для снижения размерности задачи будем использовать подход на основе субоптимальных структурно-прерываемых сценариев, предложенных в работе [3]. Суть подхода заключается в следующем: временной интервал $[t_0, T]$ разбивается на периоды управления длительностью P :

$$\left\{ [t_k, t_{k+1}] \mid t_k = t_0 + kP, \quad k = \overline{0, T/P - 1} \right\}.$$

Каждый из периодов $[t_k, t_{k+1}]$, в свою очередь, разбивается на сегменты постоянного управления длительностью $\Delta_u = \Delta t_u$ для первого игрока и $\Delta_v = \Delta t_v$ – для второго игрока. В итоге задача дискретной комбинаторной оптимизации размерности D заменяется T/P задачами дискретной комбинаторной оптимизации размерности

$$|U|^{P/\Delta_u} \cdot |V|^{P/\Delta_v},$$

и получаемый при заданных P , Δ_u и Δ_v субоптимальный ПАРТ-сценарий $u_{\Delta_u}^*(\cdot)$ представляется в виде

$$u_{\Delta_u}^*(\cdot) = [u_{\Delta_u}^*(t_0), u_{\Delta_u}^*(t_1), \dots, u_{\Delta_u}^*(t_{T/P-1})], \quad t_k = t_0 + kP, \quad k = \overline{0, T/P - 1}, \quad (7)$$

где $u_{\Delta_u}^*(t_k)$ – частичный оптимальный ПАРТ-сценарий на интервале $[t_k, t_{k+1}]$, находящийся из условия

Результаты исследований

Рассмотрим нелинейную конфликтно-управляемую ВИЧ-модель, динамика которой описывается системой ОДУ:

$$\begin{cases} \dot{T}_1 = \mu_1 - d_1 T_1 - (1 - u_1 v_1) k_1 V T_1, \\ \dot{T}_2 = \mu_2 - d_2 T_2 - (1 - f u_1 v_1) k_2 V T_2, \\ \dot{I}_1 = (1 - u_1 v_1) k_1 V T_1 - \delta I_1 - m_1 E I_1, \\ \dot{I}_2 = (1 - f u_1 v_1) k_2 V T_2 - \delta I_2 - m_2 E I_2, \\ \dot{V} = (1 - u_2 v_2) N_T \delta (I_1 + I_2) - \\ - c V - [(1 - u_1 v_1) \rho_1 k_1 T_1 + (1 - f u_1 v_1) \rho_2 k_2 T_2] V, \\ \dot{E} = \mu_E + \frac{b_E (I_1 + I_2)}{(I_1 + I_2) + K_b} E - \frac{d_E (I_1 + I_2)}{(I_1 + I_2) + K_d} E - \delta_E E. \end{cases} \quad (8)$$

Здесь T_1, T_2 – концентрации популяций здоровых клеток-мишеней, представляющих популяции CD4⁺ Т-лимфоцитов и макрофагов соответственно (кл/мл); I_1, I_2 – концентрации популяций зараженных клеток (кл/мл); V – вирусная нагрузка (вирион/мл); E – концентрация клеток-киллеров, представляющих популяцию цитотоксических CD8⁺ Т-лимфоцитов (кл/мл); u_1, u_2 – эффективности лекарственных препаратов (управляющие воздействия первого игрока); v_1, v_2 – воздействия, снижающие эффективность лекарств (управляющие воздействия второго игрока); остальные переменные – константы, характеризующие скорость протекания биологических процессов (табл. 1, [3]).

Введем вектор состояния модели $x(t) = (T_1(t), T_2(t), I_1(t), I_2(t), V(t), E(t))$, вектор управления первого игрока $u(t) = (u_1(t), u_2(t))$, вектор управления второго игрока $v(t) = (v_1(t), v_2(t))$.

Для системы (8) известно, что существует два локально асимптотически устойчивых положения равновесия:

– состояние высокой вирусной нагрузки и низкой концентрации CD4⁺ Т-лимфоцитов:

$$x_0 = (163573, 5, 11945, 46, 63919, 24)^T, \quad (9)$$

– состояние иммунного контроля ВИЧ-инфекции и восстановления CD4⁺ Т-лимфоцитов:

$$x_T = (967839, 621, 76, 6, 415, 353108)^T. \quad (10)$$

Задача оптимального управления конфликтно-управляемой системой (8) состоит в нахождении допустимой пары управлений $(u_1^*(\cdot), u_2^*(\cdot))$, переводящей систему из состояния вирусного доминирования (9) в состояние иммунного контроля (10), доставляя при любых возможных $v_1(\cdot), v_2(\cdot)$ минимум функционалу качества $\gamma = \frac{1}{2} \int_{t_0}^T [R_1 u_1^2(t) + R_2 u_2^2(t)] dt + Q_V (V(T) - V^*)^2 + Q_E (E(T) - E^*)^2 + Q_T T^2$, (11)

где $R_1 = R_2 = 5 \cdot 10^4$, $Q_V = 1 \cdot 10^{-4}$, $Q_E = 1$, $Q_T = 10^5$ – весовые коэффициенты, V^*, E^* – концентрации вируса и эффекторов в состоянии иммунного доминирования (10).

Рассмотрим для системы (8) результаты численного построения субоптимального структурно-прерываемого сценария $u^*(t)$, $t \in [0, 600]$ с параметрами

$$P = 20, \Delta t_u = 5, \Delta t_v = 1 \quad (12)$$

и множествами допустимых управлений первого и второго игрока:

$$U = \{u^{[1]} = (0, 0), u^{[2]} = (0.7, 0), u^{[3]} = (0, 0.3), u^{[4]} = (0.7, 0.3)\}, \quad (13)$$

$$V = \{v^{[1]} = (0, 0), v^{[2]} = (1, 1)\}. \quad (14)$$

На рис. 1 изображен график сценария $u^*(\cdot)$, рассчитанный для модели (8) в условиях бездействия второго игрока $v^*(\cdot) = v^{[2]}$. Графики фазовых траекторий ВИЧ-модели при сценарии $u^*(\cdot)$ изображены на рис. 2 (черная линия). Сценарий $u^*(\cdot)$ переводит в момент $T = 590$ дней модель (8) из состояния (9) в состояние x'_T из области притяжения устойчивого состояния (10), значение функционала качества (11) в момент $T = 600$ дней $\gamma = 2.37661 \cdot 10^{10}$.

Таблица 1
Числовые значения и описание параметров модели (8)

Table 1

The values and descriptions of the parameters used in the HIV model (8)

Параметр <i>Parameter</i>	Значение <i>Value</i>	Описание <i>Description</i>
μ_1	10 000	Скорость производства здоровых клеток CD4 ⁺ Т-лимфоцитов, кл/(мл·сут) <i>Production rate of uninfected CD4⁺ T-lymphocytes cells, cells/(ml·day)</i>
μ_2	31.98	Скорость производства здоровых клеток-макрофагов, кл/(мл·сут) <i>Production rate of uninfected macrophages cells, cells/(ml·day)</i>
d_1	0.01	Скорость естественной гибели здоровых клеток CD4 ⁺ Т-лимфоцитов, кл/(мл·сут) <i>Death rate of uninfected CD4⁺ T-lymphocytes cells, cells/(ml·day)</i>
d_2	0.01	Скорость естественной гибели здоровых клеток-макрофагов, кл/(мл·сут) <i>Death rate of uninfected macrophages cells, cells/(ml·day)</i>
k_1	$8 \cdot 10^{-7}$	Скорость заражения здоровых клеток CD4 ⁺ Т-лимфоцитов, мл/(вирион·сут) <i>Infection rate of uninfected CD4⁺ T-lymphocytes cells, ml/(virions·day)</i>
k_2	0.0001	Скорость заражения здоровых клеток-макрофагов, мл/(вирион·сут) <i>Infection rate of uninfected macrophages cells, ml/(virions·day)</i>
δ	0.7	Скорость гибели зараженных клеток, 1/сут <i>Infected cell death rate, 1/day</i>
m_1	0.00001	Скорость разрушения зараженных CD4 ⁺ Т-лимфоцитов клетками CD8 ⁺ , мл/(кл·сут) <i>Immune-induced clearance rate for infected CD4⁺ T-lymphocytes cells, ml/(cells·day)</i>
m_2	0.00001	Скорость разрушения зараженных CD4 ⁺ Т-лимфоцитов клетками CD8 ⁺ , мл/(кл·сут) <i>Immune-induced clearance rate for infected macrophages cells, ml/(cells·day)</i>
N_T	100	Число синтезированных вирионов в ходе цикла репликации, вирион/кл <i>Virions produced per infected cell, virions/cell</i>
\tilde{n}	13	Естественная скорость гибели вирионов, 1/сут <i>Virus natural death rate, 1/day</i>
ρ_1	1	Расход вирионов на заражение клетки CD4 ⁺ , вирион/кл <i>Average number virions infecting a cell of CD4⁺ T-lymphocytes, virions/cell</i>
ρ_2	1	Расход вирионов на заражение клетки-макрофага, вирион/кл <i>Average number virions infecting a cell of macrophages, virions/cell</i>
μ_E	1	Скорость производства клеток-киллеров CD8 ⁺ , кл/(мл·сут) <i>Immune effector production rate, cells/(ml·day)</i>
δ_E	0.1	Скорость естественной гибели клеток-киллеров CD8 ⁺ , 1/сут <i>Natural death rate for immune effectors, 1/day</i>
b_E	0.3	Максимальная скорость пролиферации клеток-киллеров CD8 ⁺ , 1/сут <i>Maximum birth rate for immune effectors, 1/day</i>
d_E	0.25	Максимальная скорость гибели клеток-киллеров CD8 ⁺ , 1/сут <i>Maximum death rate for immune effectors, 1/day</i>
K_b	100	Коэффициент насыщения процесса рождения клеток-киллеров CD8 ⁺ , кл/мл <i>Saturation constant for immune effector birth, cells/ml</i>
K_d	500	Коэффициент насыщения процесса гибели клеток-киллеров CD8 ⁺ , кл/мл <i>Saturation constant for immune effector death, cells/ml</i>
f	0.34	Коэффициент снижения эффективности лечения ингибитором обратной транскриптазы <i>Coefficient of treatment efficacy reduction with a reverse transcriptase inhibitor</i>

Перейдем к построению игрового структурно-прерываемого сценария $u^*(\cdot)$ при следующих ограничениях на действия второго игрока:

1) на расчетном периоде $[t_0, T]$ второй игрок применяет стратегию $v^{[1]}$ C раз, т. е. управление второго игрока $v_{\Delta_v}^*(\cdot)$ удовлетворяет условию

$$\sum_{i=0}^{T/\Delta_v-1} (1 - v_{\Delta_v}^*(t_i)) = C, \quad t_i = t_0 + i\Delta_v, \quad (15)$$

2) стратегия $v^{[1]}$ реализуется вторым игроком в один и тот же период, т. е.

$$\sum_{i=0}^{P/\Delta_v-1} (1 - v_{\Delta_v}^*(t_k + i\Delta_v)) = C, \quad t_k = t_0 + kP, \quad k = \overline{0, T/P-1}. \quad (16)$$

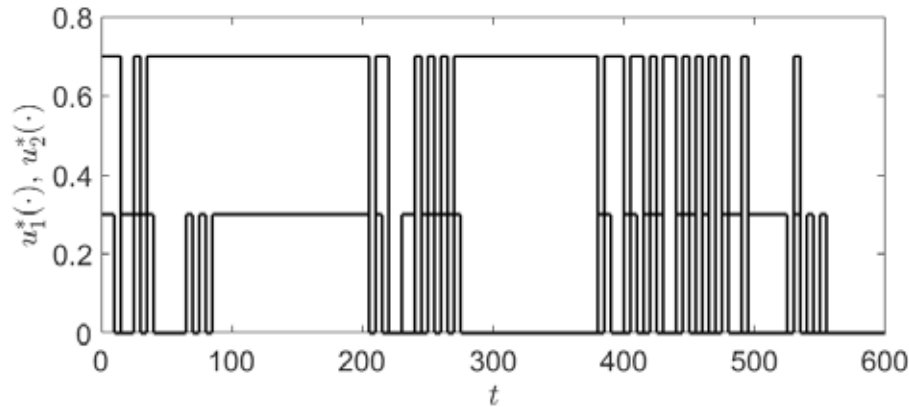


Рис. 1. Субоптимальный структурно-прерываемый сценарий с четырехдневными интервалами прерывания, 20-дневными периодами управления и 600-дневным расчетным периодом. Время в сутках
 Fig. 1. Suboptimal structured treatment interruption scenario with four day treatment intervals, 20 day control periods, and 600 day control horizon. Time is measured in days

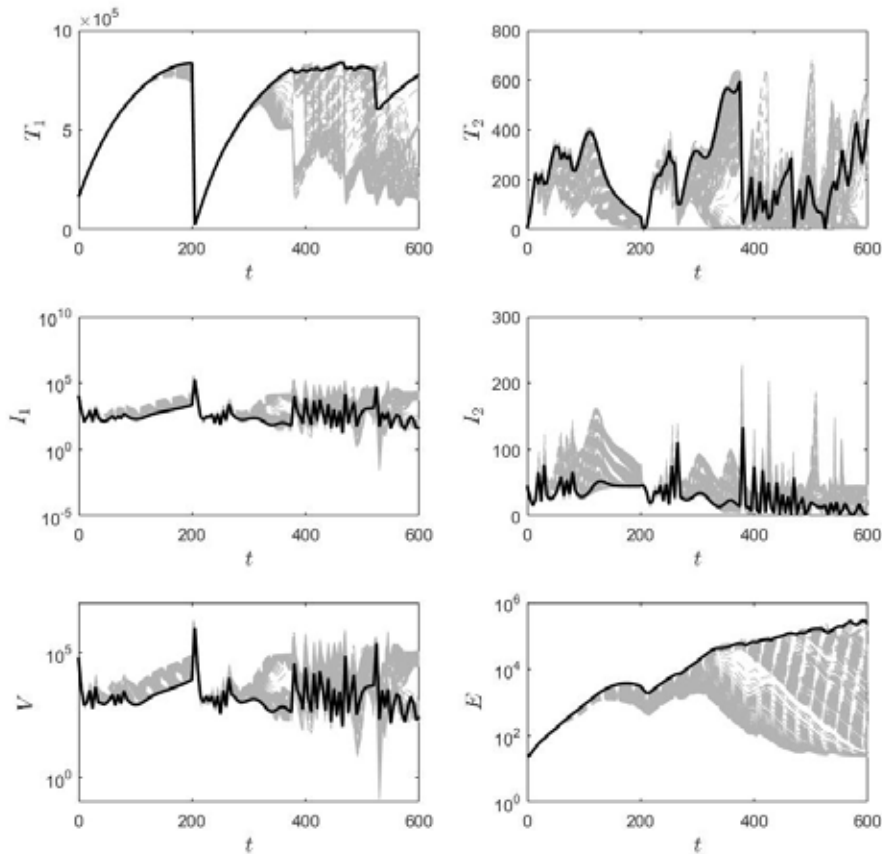


Рис. 2. Графики фазовых переменных T_1 , T_2 , I_1 , I_2 , V , E . Черная линия – управляемая динамика (8) при субоптимальном структурно-прерываемом сценарии без возмущений, серые линии – траектории управляемой динамики (8) при возмущенных субоптимальных структурно-прерываемых сценариях
 Fig. 2. Graphs of phase variables T_1 , T_2 , I_1 , I_2 , V , E . Black line denotes controlled dynamics (8) under the suboptimal structured treatment interruption scenario without perturbations, gray lines are trajectories of controlled dynamics (8) under perturbed structured treatment interruption scenarios

Применение вторым игроком стратегии $v^{[1]}$ приводит к возмущению терапевтического сценария: эффективность лекарственной терапии снижается до минимального значения. Управления второго игрока моделируют такой фактор, как недостаточная приверженность пациента к терапии: пациент в один из периодов P нарушает схему ПАРТ, пропуская при-

ем лекарственных препаратов C раз. Обозначим через V_C множество всех управлений второго игрока, удовлетворяющих условиям (15)–(16), а через \tilde{U}_C – множество структурно-прерываемых сценариев, получаемых путем возмущения сценария $u^*(\cdot)$ действием $v(\cdot) \in V_C$, т. е.

$$\tilde{U}_C = \{\tilde{u}^*(\cdot) \mid \tilde{u}^*(\cdot) = u^*(\cdot) \times v(\cdot), v(\cdot) \in V_C\}.$$

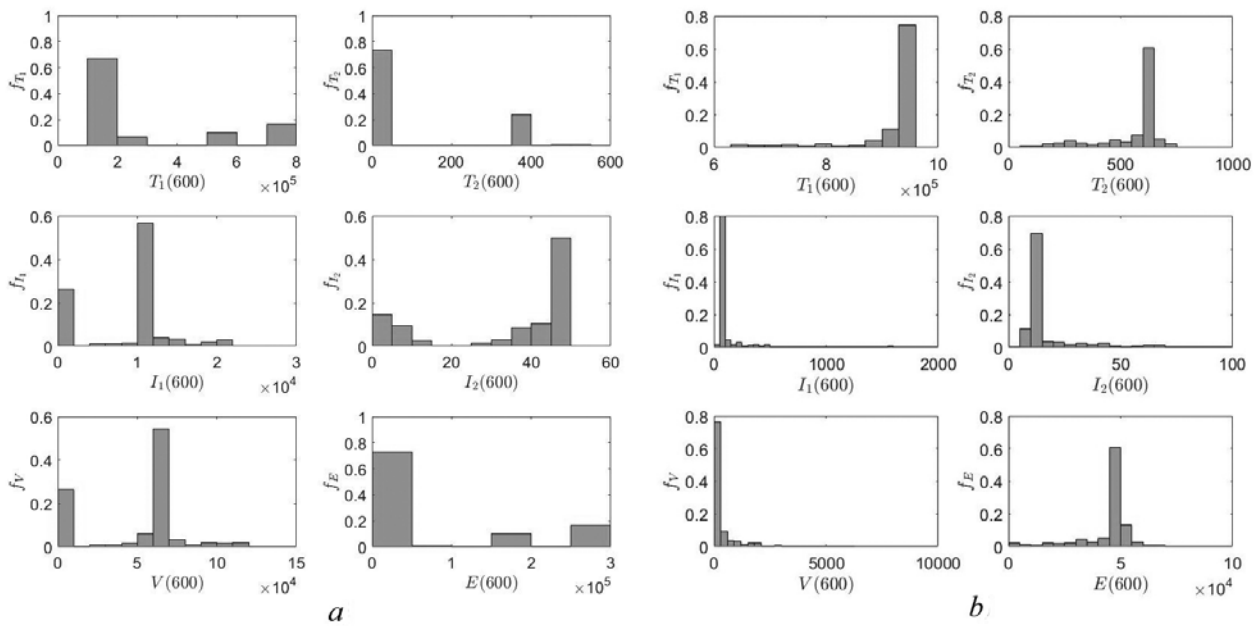


Рис. 3. Гистограммы распределения значений фазовых переменных T_1 , T_2 , I_1 , I_2 , V , E в момент времени $T=600$ дней при а) при возмущенных субоптимальных структурно-прерываемых сценариях, б) возмущенных субоптимальных игровых структурно-прерываемых сценариях
 Fig. 3. Frequency distribution histograms of values of the phase variables T_1 , T_2 , I_1 , I_2 , V , E at time $T = 600$ days under а) perturbed structured treatment interruption scenarios, б) perturbed game structured treatment interruption scenarios

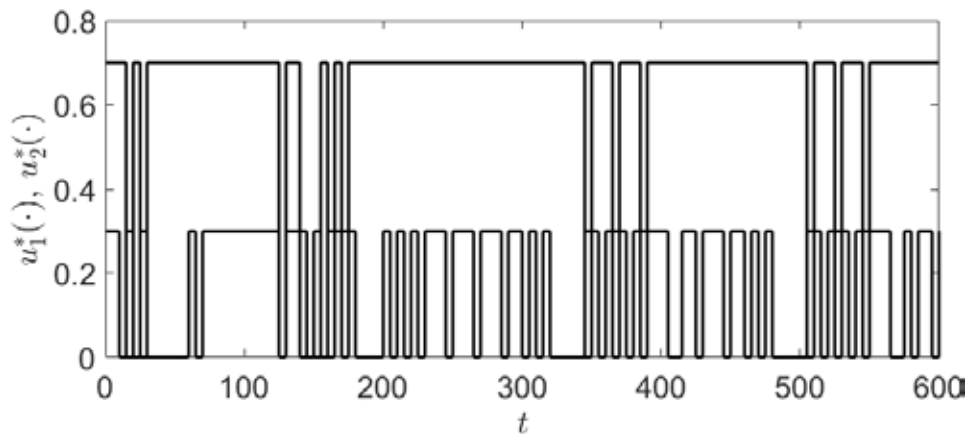


Рис. 4. Субоптимальный игровой структурно-прерываемый сценарий с четырехдневными интервалами прерывания, 20-дневными периодами управления и 600-дневным расчетным периодом. Время в сутках
 Fig. 4. Suboptimal game structured treatment interruption scenario with four day treatment intervals, 20 day control periods, and 600 day control horizon. Time is measured in days

На рис. 2 изображены графики фазовых траекторий ВИЧ-модели (8) при возмущенных сценариях $\tilde{u}^*(\cdot) \in \tilde{U}_1$ (серые линии). Гистограммы распределений значений фазовых переменных в момент времени $T = 600$ дней изображены на рис. 3а. Из рис. 2, 3а видно, что сценарий $u^*(\cdot)$ является чувствительным уже к одиночному пропуску лекарств на расчетном периоде $[t_0, T]$.

Рассмотрим теперь для системы (8) результаты численного построения субоптимального игрового структурно-прерываемого сценария $u^*(t)$, $t \in [0, 600]$ с параметрами (12), множествами допустимых управлений первого и второго игрока (13)–(14) и дополнительными ограничениями на управления второго игрока (15)–(16) при $C = 1$.

На рис. 4, 5 изображены графики субоптимального игрового сценария $u^*(\cdot)$ и графики фазовых траекторий ВИЧ-модели при сценарии u^* (черная линия). Из рис. 5 видно, что игровой сценарий $u^*(\cdot)$ к окончанию расчетного периода $T = 600$ дней переводит модель (8) в состояние с благоприятной для пациента динамикой, однако данное состояние не является состоянием из области притяжения состояния (10). Значение функционала качества (11) в момент $T = 600$ дней $\gamma^* = 6.37730 \cdot 10^{10}$. На рис. 3б приведены гистограммы распределений значений фазовых переменных в момент времени $T = 600$ дней при возмущенных субоптимальных игровых структурно-прерываемых сценариях. Из гистограмм видно, что достоинством построенного субоптимального

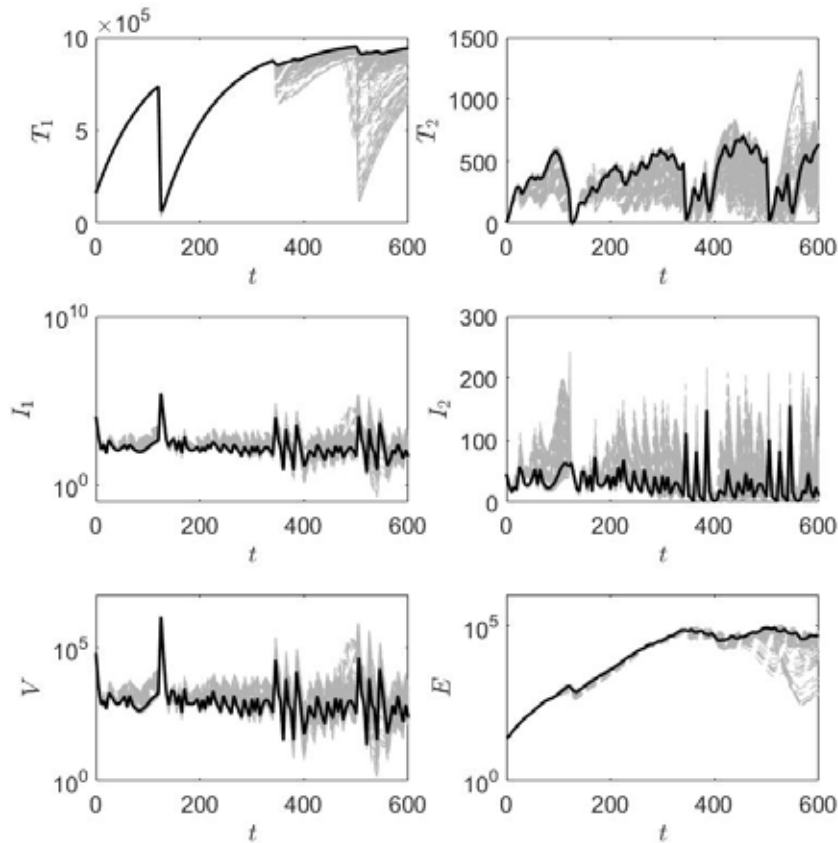


Рис. 5. Графики фазовых переменных T_1 , T_2 , I_1 , I_2 , V , E . Черная линия – управляемая динамика (8) при субоптимальном игровом структурно-прерываемом сценарии без возмущений, серые линии – траектории управляемой динамики (8) при возмущенных субоптимальных игровых структурно-прерываемых сценариях
 Fig. 5. Graphs of phase variables T_1 , T_2 , I_1 , I_2 , V , E . Black line denotes controlled dynamics (8) under the suboptimal game structured treatment interruption scenario without perturbations, gray lines are trajectories of controlled dynamics (8) under perturbed game structured treatment interruption scenarios

игрового сценария $u^*(\cdot)$ является его устойчивость к одиночным пропускам лекарств на расчетном периоде $[t_0, T]$.

Выводы и рекомендации

В статье обобщен метод нахождения субоптимальных структурно-прерываемых сценариев для конфликтно-управляемых моделей динамики ВИЧ.

Приведены результаты численного построения субоптимального игрового структурно-прерываемого сценария, устойчивого к одиночным нарушениям лекарственной схемы лечения. Разработанный подход может быть применен к анализу моделей динамики ВИЧ, содержащих факторы неопределенности различной природы.

Литература

1. Введение в задачи моделирования и управления динамикой ВИЧ инфекции / В. А. Черешнев и др. М.; Ижевск : Институт компьютерных исследований, 2016. 230 с.
2. Attarian A., Tran H. An Optimal Control Approach to Structured Treatment Interruptions for HIV Patients: A Personalized Medicine Perspective // *Applied Mathematics*. 2017. Vol. 8. No. 7. P. 934–955.
3. Adams B. M., Banks H. T., Kwon H. D., Tran H. T. Dynamic multidrug therapies for HIV: Optimal and STI control approaches // *Math. Biosci. Eng.* 2004. Vol. 1. No. 2. P. 223–241.
4. Meza M. E. M., Bhaya A. Virus dynamics model subjected to a hybrid on-off control // *J. Biol. Systems*. 2010. Vol. 18. No. 2. P. 339–356.
5. Jang T. S., Kim J., Kwon H. D., Lee J. Hybrid on-off controls for an HIV model based on a linear control problem // *J. Korean Math. Soc.* 2015. Vol. 52. No. 3. P. 469–487.
6. Красовский Н. Н., Субботин А. И. Позиционные дифференциальные игры. М. : Наука, 1976. 456 с.
7. Wu J., Zhang M. A Game Theoretical Approach to Optimal Control of Dual Drug Delivery for HIV Infection Treatment // *IEEE Trans. Syst. Man, and Cybern. B Cybern.* 2010. Vol. 40. No. 3. P. 694–702.
8. Buratto A., Cesaretto R., Zamarchi R. HIV vs. the Immune System: A Differential Game // *Mathematics*. 2015. Vol. 3. No 4. P. 1139–1170.
9. Jang T., Kwon H. D., Lee J. Free terminal time optimal control problem of an HIV model based on a conjugate gradient method // *Bull. Math. Biol.* 2011. Vol. 73. No. 10. P. 2408–2429.

10. An extremal shift method for control of HIV infection dynamics / G. Bocharov, A. V. Kim, A. Krasovskii, V. A. Chereshev, V. Glushenkova, A. Ivanov // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modeling. 2015. Vol. 30. No 1. P. 11–25.

References

1. Introduction to the problems of modeling and control of HIV infection dynamic / V. A. Chereshev et al. M.; Izhevsk : Institute of computer research, 2016. 230 p. (In Russian)
2. Attarian A., Tran H. An Optimal Control Approach to Structured Treatment Interruptions for HIV Patients: A Personalized Medicine Perspective // Applied Mathematics. 2017. Vol. 8. No. 7. P. 934–955.
3. Adams B. M., Banks H. T., Kwon H. D., Tran H. T. Dynamic multidrug therapies for HIV: Optimal and STI control approaches // Math. Biosci. Eng. 2004. Vol. 1. No. 2. P. 223–241.
4. Meza M. E. M., Bhaya A. Virus dynamics model subjected to a hybrid on-off control // J. Biol. Systems. 2010. Vol. 18. No. 2. P. 339–356.
5. Jang T. S., Kim J., Kwon H. D., Lee J. Hybrid on-off controls for an HIV model based on a linear control problem // J. Korean Math. Soc. 2015. Vol. 52. No. 3. P. 469–487.
6. Krasovskii N. N., Subbotin A. I. Positional differential games. M. : Nauka, 1976. 456 p. (In Russian)
7. Wu J., Zhang M. A Game Theoretical Approach to Optimal Control of Dual Drug Delivery for HIV Infection Treatment // IEEE Trans. Syst. Man, and Cybern. B Cybern. 2010. Vol. 40. No. 3. P. 694–702.
8. Buratto A., Cesaretto R., Zamarchi R. HIV vs. the Immune System: A Differential Game // Mathematics. 2015. Vol. 3. No 4. P. 1139–1170.
9. Jang T., Kwon H. D., Lee J. Free terminal time optimal control problem of an HIV model based on a conjugate gradient method // Bull. Math. Biol. 2011. Vol. 73. No. 10. P. 2408–2429.
10. An extremal shift method for control of HIV infection dynamics / G. Bocharov, A. V. Kim, A. Krasovskii, V. A. Chereshev, V. Glushenkova, A. Ivanov // Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modeling. 2015. Vol. 30. No 1. P. 11–25.