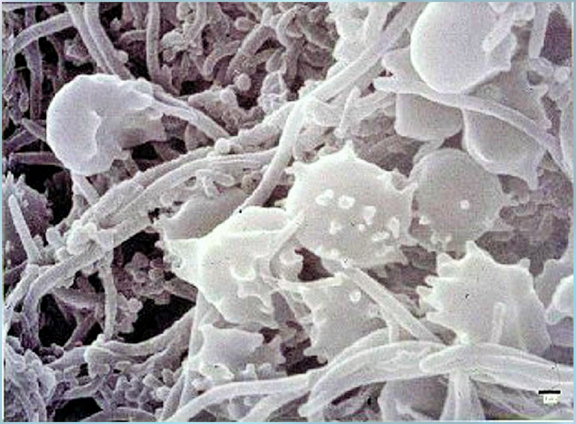
Поиск стратегии лечения в математической модели взаимодействия популяции микробов и антибиотика

Е. М. Зилонова, д.ф.-м.н., профессор А. С. Братусь

Московский Государственный Университет имени М.В. Ломоносова.
Факультет Вычислительной математики и кибернетики.
Кафедра системного анализа

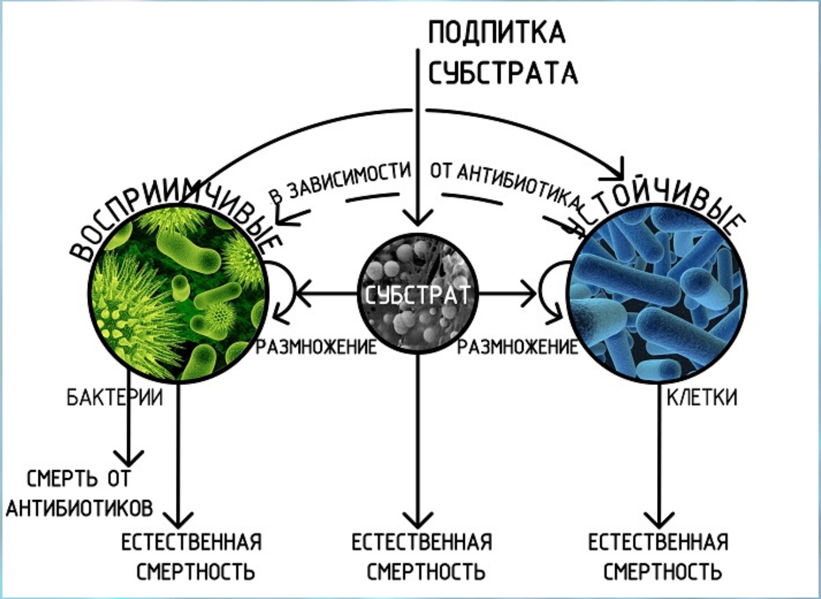
2015 г.

Микробные биопленки



Было отмечено, что микробные биопленки могут снижать чувствительность к антибиотикам и антимикробным препаратам.

Постановка задачи. Общая схема



Постановка задачи

$$\left\{\begin{aligned}
\overbrace{\dot{\mathbf{B}}_s}^{\text{восприимчивые}} &= \overbrace{f(S)B_s}^{\text{рост клеток}} - \overbrace{k_1(h)f(S)B_s}^{\text{смерть от антибиотика}} - \\
&- \overbrace{k_l f(S)B_s}^{\text{восприимчивые}\to\text{устойчивые}} - \overbrace{d_1 B_s}^{\text{смерть}} + \overbrace{k_2(h)B_p}^{\text{устойчивые}\to\text{восприимчивые}}, \\
\overbrace{\dot{\mathbf{B}}_p}^{\text{устойчивые}} &= \overbrace{f_1(S)B_p}^{\text{рост клеток}} + \overbrace{k_l f(S)B_s}^{\text{восприимчивые}\to\text{устойчивые}} - \\
&- \overbrace{k_2(h)B_p}^{\text{устойчивые}\to\text{восприимчивые}} - \overbrace{d_2 B_p}^{\text{смерть}}, \\
\overbrace{\dot{\mathbf{S}}}^{\text{субстрат}} &= \overbrace{S^0}^{\text{подпитка субстрата}} - \overbrace{d_3 S}^{\text{смерть}} - \overbrace{\alpha f(S)B_s}^{\text{на рост восприимчивых клеток}} - \\
&- \overbrace{\alpha_1 f_1(S)B_p}^{\text{на рост устойчивых клеток}}, \\
\overbrace{\dot{\mathbf{h}}}^{\text{антибиотик}} &= \overbrace{-\gamma h}^{\text{смерть}} + \overbrace{u(t)}^{\text{управление}}, \qquad u \in [0, R].
\end{aligned}\right.$$

Задача оптимального управления

Рассматривается задача оптимального управления с целью минимизации к фиксированному моменту времени T общего числа как резистентных, так и восприимчивых бактерий:

$$J(u(\cdot), T) = B_s^2(T) + B_p^2(T) \to \min_{u \in [0,R]}$$

Использовался **Принцип максимума Понтрягина**.
Получен был следующий вид управлений:

$$u(t) = \begin{cases} R, & \text{если } \psi_4(t) > 0, \\ 0, & \text{если } \psi_4(t) < 0, \\ [0, R], & \text{если } \psi_4(t) = 0 \end{cases}$$

Переход к дозированному лечению

Обычно используется лечение в форме **таблеток или же капсул**, что означает прием препарата несколько раз в день через определенные промежутки времени.

$$u(t) = \begin{cases} v(t) \in [0, R], & n\tau \leq t < n\tau + \triangle\, t \\ 0, & n\tau + \triangle\, t \leq t < (n+1)\tau \end{cases}$$

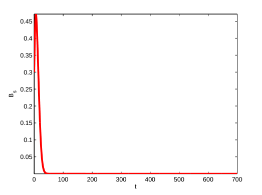
где $t \in [0, T]$, $n = \overline{0, [\frac{T}{\tau}]}$, $v(t)$ – исходное управление.
$\tau = 1$ час, 2 часа, 3 часа и т.д.
По-прежнему выполнен Принцип максимума Понтрягина:

$$u^*(t) = \begin{cases} \begin{cases} R, & n\tau \leq t < n\tau + \triangle\, t, \\ 0, & n\tau + \triangle\, t \leq t < (n+1)\tau, \end{cases} & \psi_4(t) > 0, \\ 0, \quad \psi_4(t) < 0, \end{cases}$$

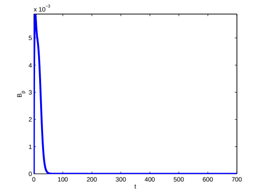
Задача решалась численно с помощью **модифицированных методов последовательных приближений** и **метода игольчатой линеаризации**.

Результаты модифицированного по времени метода последовательных приближений

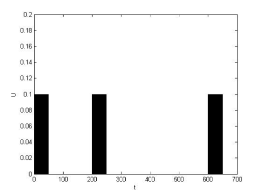
Производится прием препарата раз в час и **R=0.1**.



а)



б)

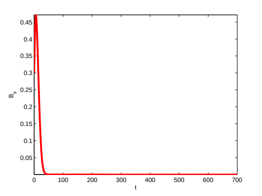


в)

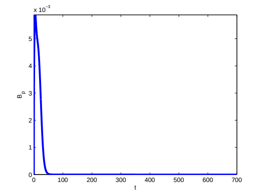
а) Концентрация восприимчивых клеток B_s в зависимости от времени.
b) Концентрация персистеров B_p в зависимости от времени.
в) Полученное управление $u(t)$ в зависимости от времени.

Результаты метода игольчатой линеаризации

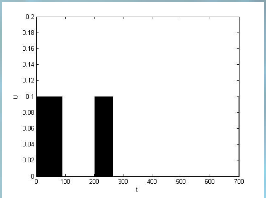
Производится прием препарата раз в час и **R=0.1**.



а)



б)



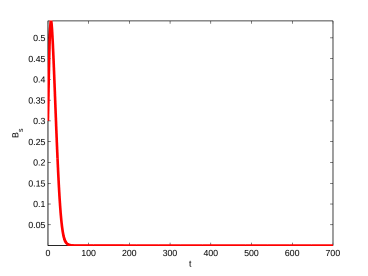
в)

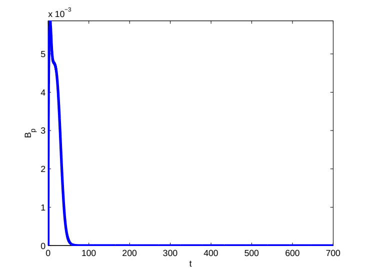
а) Концентрация восприимчивых клеток B_s в зависимости от времени.

b) Концентрация персистеров B_p в зависимости от времени.

в) Полученное управление $u(t)$ в зависимости от времени.

Результаты. Прием препарата раз в час. R=0.1



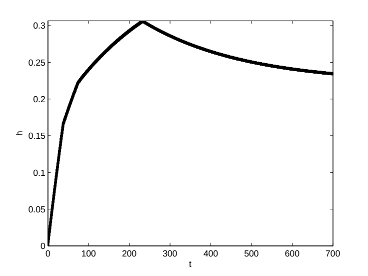


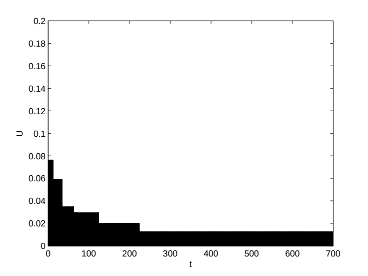
а) б)

а) Концентрация восприимчивых клеток B_s в зависимости от времени.

b) Концентрация персистеров B_p в зависимости от времени.

Результаты. Прием препарата раз в час. R=0.1



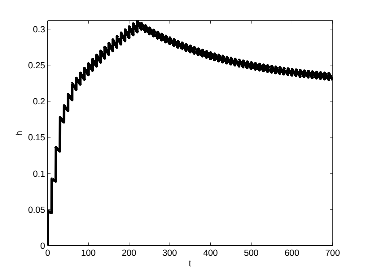


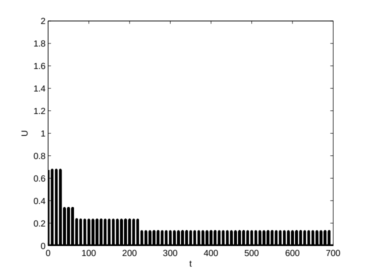
в) г)

в) Концентрация антибиотика h в зависимости от времени.

г) Полученное управление $u(t)$ в зависимости от времени.

Результаты. Прием препарата раз в 10 часов. R=1





а) б)

а) Концентрация антибиотика h в зависимости от времени.
б) Полученное управление $u(t)$ в зависимости от времени.

Функционал того же порядка, что и при частой подаче мелкими дозами.

Учет ограничения на суммарную концентрацию антибиотика

Добавим интегральное ограничение на переменную $h(t)$:

$$\int_0^T h(t)dt \leq Q,$$

где Q – некоторая константа, отвечающая максимально возможной концентрации антибиотика в организме.

Для решения задачи введем вспомогательную функцию $q(t) = \int_0^t h(t)dt, \quad \dot{q}(t) = h(t)$. Вводим штрафную функцию:

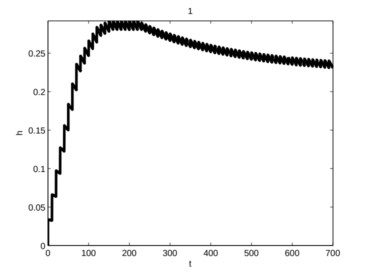
$$\phi(q(T)) = \begin{cases} 0, & q(T) \leq Q \\ \lambda(q(T) - Q)^2, & q(T) > Q \end{cases}$$

И добавляем ее в функционал:

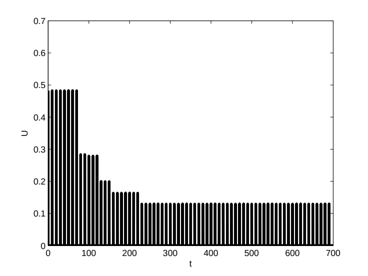
$$J = B_s^2(T) + B_p^2(T) + \phi(q(T)).$$

Учет ограничения на суммарную концентрацию антибиотика

Прием препарата раз в 10 часов. $R = 1$. $Q = 182$.



а)



б)

а) Концентрация антибиотика h в зависимости от времени.

б) Полученное управление $u(t)$ в зависимости от времени.

Выводы

- Показана эффективность постепенного уменьшения дозы антибиотика в процессе лечения.
- Показано, что при приеме препарата бо́льшими дозами на бо́льших разумных интервалах во времени можно добиться тех же результатов, что и при частом приеме мелкими дозами.
- Введение интегрального ограничения на антибиотик не меняет принципиально закон управления системой, но позволяет регулировать суммарную концентрацию препарата.

Список литературы

1. Patrick De Leenheer, Cogan N. G. Failure of antibiotic treatment in microbial populations. J. Math. Biol. 2009. № 59. P. 563–579.
2. Cogan N. G. Effects of persister formation on bacterial response to dosing. J. Theor. Biol. 2006. № 238. P. 694-703.
3. Моисеев Н. Н. Численные методы в теории оптимальных систем. 1971.
4. Васильев Ф. П. Методы оптимизации. 2002.
5. Крылов И. А, Черноусько Ф. Л. Алгоритм метода последовательных приближений для задач оптимального управления. Журнал вычислительной математики и физики. 1972. Т. 12, № 1. С. 14–34.
6. Срочко В. А. Итерационные методы решения задач оптимального управления. Москва, ФИЗМАТЛИТ. 2000.

Конец

Спасибо за внимание!