



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI PADOVA



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

DIPARTIMENTO D'INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

Corso di Laurea in Ingegneria dell'Informazione

Tesi di Laurea Triennale

**ANALISI E CONTROLLO DELLA RISPOSTA  
ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA DA  
INFEZIONE DA HIV**

*Relatrice:*

PROF.SSA MARIA ELENA VALCHER

*Laureanda:*

LINDA TREVISAN

1217291

Anno Accademico 2022/2023

16 marzo 2023



## Sommario

Questa tesi si propone di descrivere e analizzare l'andamento, la progressione e la risposta alla terapia della malattia dell'HIV attraverso modelli matematici, in particolare di modificarne l'evoluzione attraverso sistemi di controllo dinamico.

Dopo una breve descrizione e trattazione della malattia, andremo a descrivere il modello matematico utilizzato di cui ricaveremo un punto di equilibrio in corrispondenza ad un ingresso costante. Di seguito sarà proposta la sua conversione in forma di stato con relativa funzione di trasferimento e, infine, la progettazione di un controllore che permetta il soddisfacimento di determinate specifiche.

# Indice

<b>1</b>	<b>L'HIV: cos'è, come si trasmette, quali sono le terapie</b>	<b>2</b>
1.1	Cenni storici ed eziologia del virus . . . . .	2
1.2	Le fasi della malattia . . . . .	3
1.3	Le modalità di trasmissione . . . . .	4
1.4	Le terapie . . . . .	5
1.5	Uno sguardo alla situazione italiana ed europea: i dati del 2021 . . . .	6
<b>2</b>	<b>Modellizzazione matematica del sistema fisico</b>	<b>9</b>
2.1	Descrizione del modello fisico . . . . .	9
2.2	I punti di equilibrio . . . . .	11
2.3	La linearizzazione del Sistema e F.D.T. del sistema linearizzato . . . .	12
<b>3</b>	<b>Stabilità del sistema</b>	<b>14</b>
3.1	Definizioni di stabilità . . . . .	14
3.2	Analisi della stabilità del modello . . . . .	15
3.3	La risposta al gradino delle F.D.T. . . . .	17
<b>4</b>	<b>Sintesi del controllore</b>	<b>18</b>
4.1	Le specifiche di progetto . . . . .	18
4.2	Progetto del controllore . . . . .	19
	<b>Bibliografia</b>	<b>26</b>

# Capitolo 1

## L'HIV: cos'è, come si trasmette, quali sono le terapie

### 1.1 Cenni storici ed eziologia del virus

Riportata per la prima volta nel 1981 a New York, la Sindrome dell'Immunodeficienza Acquisita (AIDS, *Acquired Immune Deficiency Syndrome*) è una patologia ad eziologia virale caratterizzata da una grave compromissione della risposta immunitaria, le cui manifestazioni cliniche sono costituite dalla comparsa di infezioni e sporadiche forme di tumori maligni. Essa rappresenta lo stadio clinico terminale dell'infezione causata dal virus HIV (Human Immunodeficiency Virus).

L'HIV appartiene ai virus retrovirali a RNA, ovvero virus dotati di un solo filamento che attraverso l'enzima della trascrittasi inversa, sono in grado di trasformare il proprio patrimonio genetico da RNA a un doppio filamento di DNA. Questo DNA va ad inserirsi nella cellula infetta cominciando successivamente a duplicarsi.

Attualmente esistono due tipologie di HIV, HIV-1 e HIV-2, che hanno struttura genomica pressoché simile, si differenziano maggiormente nella regione che codifica la glicoproteina del rivestimento esterno. L'HIV-2 presenta una latenza più lunga compromettendo il sistema immunitario in tempi più lunghi. Differiscono, inoltre, per la distribuzione delle regioni di diffusione: l'HIV-1 è diffuso in tutto il mondo e rappresenta la forma più virulenta, l'HIV-2, invece, è diffuso perlopiù nelle zone dell'Africa Occidentale.

Le principali cellule bersaglio del virus sono i linfociti T di tipo CD4+ che sono fondamentali nella risposta immunitaria a svariati tipi di agenti oncogeni e patogeni, aumentando il rischio di infezioni da parte di virus, funghi e protozoi. Essi conducono a malattie che spesso non infettano le persone sane ma solamente persone con un sistema immunitario compromesso.

## 1.2 Le fasi della malattia

Il decorso della malattia si può articolare in tre fasi.

- **Infezione primaria:** rappresenta il periodo immediatamente successivo al contagio. Nelle prime settimane di Infezione gli anticorpi specifici contro l'HIV non si sono ancora formati, per cui il test per la diagnosi di sieropositività risulta negativo. L'intervallo di tempo che va dal contagio alla positivizzazione del test viene definito "periodo finestra", mentre la comparsa degli anticorpi viene definita "sierconversione". In questo periodo si osserva una elevata replicazione virale, che man mano si riduce in seguito alla attivazione di una specifica risposta immunitaria; per tale motivo in questa fase il soggetto risulta particolarmente infettante. L'infezione acuta decorre molto spesso in modo del tutto asintomatico, mentre a volte si può manifestare con un quadro clinico aspecifico che insorge circa 3-6 settimane dopo il contagio. In questo caso i sintomi possono essere simili a quelli di una sindrome influenzale: febbre, mal di gola, malessere generale, stanchezza, sudorazioni, ingrossamento delle ghiandole linfatiche.
- **Fase asintomatica:** L'infezione da HIV è caratterizzata da un lungo periodo di latenza clinica, durante il quale non si ha alcun sintomo o segno di malattia. Durante questa fase la replicazione del virus nelle cellule del sangue è assente o molto bassa, mentre invece si mantiene sempre attiva a livello delle ghiandole linfonodali. Non si ha quindi una latenza biologica dell'infezione; infatti, la persistenza di replicazione negli organi linfoidi provoca una lenta ma graduale perdita di linfociti CD4+. La durata di questa fase è molto variabile e dipende da vari fattori, in particolar modo l'uso di una terapia antiretrovirale. In assenza di trattamento, nella maggior parte dei pazienti, la malattia decorre mediamente in 8-10 anni.
- **AIDS:** Fase finale della malattia, l'organismo è fortemente compromesso dal diffondersi del virus. La persona affetta è in questa fase quando la concentrazione di linfociti CD4 è minore di  $200\text{cell}/\text{mm}^3$ . L'organismo può sviluppare patologie opportunistiche, ovvero patologie infettive o neoplastiche determinate da agenti comunemente presenti nell'ambiente, che non sono patogeni per soggetti il cui sistema immunitario non è compromesso.

## 1.3 Le modalità di trasmissione

L'HIV può essere trasmesso principalmente in tre modalità.

- Attraverso rapporti sessuali non protetti: l'infezione avviene attraverso il contatto diretto delle mucose con i fluidi corporei in cui l'HIV raggiunge concentrazioni elevate come il sangue e il liquido seminale. Il rischio di trasmissione è più elevato se nell'individuo infetto è presente un'alta carica virale o severa immunodeficienza. Non è possibile stimare il rischio di trasmissione dopo una singola esposizione individuale. Si stima però che il rischio sia più alto nei rapporti omosessuali (70%) che in quelli eterosessuali (15%).
- Attraverso la via parenterale: dovuta allo scambio di siringhe e trasfusione di sangue ed emoderivati. Questo tipo di modalità è molto più rischiosa della precedente (75% per lo scambio di aghi, 90% per la trasfusione) e rappresentava la via di trasmissione più comune negli anni '80. Negli anni successivi, grazie ad uno screening del sangue e degli emoderivati, la percentuale di trasmissione per trasfusione ha raggiunto percentuali di contagio molto basse; la modalità, invece, dovuta allo scambio di siringhe è ancora comune negli individui che abusano di sostanze per via endovenosa.
- Attraverso la trasmissione verticale da madre infetta al figlio: l'infezione può avvenire durante la gestazione, nel momento del parto e con l'allattamento al seno. Senza alcun intervento medico, la probabilità di trasmettere la malattia al figlio è del 40%; questa scende all'1-2% se si attuano delle misure preventive quali la somministrazione di un farmaco antivirale (la zidovudina) alla madre durante la gravidanza e al neonato nelle prime sei settimane di vita, e sostituendo il latte artificiale con quello materno. Questo tipo di trasmissione è molto comune in Africa dove, a causa delle mancate diagnosi e della scarsa accessibilità alla terapia antiretrovirale, la percentuale di trasmissione materno-fetale è del 35%. In Europa circa del 14%.

Tutte le altre modalità di trasmissione sono solitamente molto rare: il virus è presente in lacrime e saliva ma ad oggi non è stato dimostrato alcun caso di trasmissione dopo l'esposizione a questi liquidi biologici. La puntura di insetti ematofagi, i servizi igienici e gli oggetti di uso comune non sono una via di contagio da HIV.

## 1.4 Le terapie

Ad oggi non esistono terapie in grado di eradicare completamente l'infezione da HIV. Esistono, però, farmaci capaci di inibire la letalità dell'infezione. Questi sono farmaci antiretrovirali il cui scopo è quello di ridurre la morbosità e mortalità del virus e insieme quello di ridurre la trasmissibilità. L'obiettivo della terapia è inoltre quello di far condurre alla persona infetta una vita pressoché normale, con una ridotta incidenza delle infezioni dovute all'AIDS. Va infatti ricordato che non esistono farmaci in grado di guarire completamente dall'infezione. Anche per tale motivo, una diagnosi tempestiva è di vitale importanza per l'efficacia della terapia medica, a prescindere dalla conta dei linfociti T CD4+.

La terapia è costituita dall'azione contemporanea di più farmaci antiretrovirali. Essa viene comunemente denominata HAART (dall'inglese *Highly Active AntiRetroviral Therapy*).

Tra i farmaci antiretrovirali si possono citare:

- *inibitori dell'integrasi (INSTI)*: inibiscono l'integrazione del genoma dell'HIV nel DNA della cellula ospite, limitando così la replicazione virale.
- *inibitori della trascrittasi inversa (RTI)*: suddivisi in nucleosidici e non nucleosidici, inibiscono in maniera competitiva l'enzima trascrittasi inversa, interrompendo la sintesi delle catene di DNA.
- *inibitori della proteasi (IP)*: inibiscono la proteasi virale, enzima cruciale per la maturazione delle particelle di HIV.
- *inibitori del legame, la fusione e l'entrata del virus*: bloccano l'entrata del virus inibendo il recettore Cc5 della cellula ospite.



## 1.5 Uno sguardo alla situazione italiana ed europea: i dati del 2021

Nel novembre 2022 è stato pubblicato dall'ECDC (*European Centre for Disease Prevention and Control*) e dall'Istituto europeo della WHO (*World Health Organization*) il rapporto annuale sulle nuove diagnosi di HIV e AIDS in tutto il territorio europeo al 31 dicembre 2021. I dati raccolti appartengono a 43 Paesi. Nel 2020 e nel 2021 la sorveglianza delle nuove diagnosi di infezione da HIV e il Registro Nazionale AIDS hanno risentito dell'epidemia da COVID-19 che potrebbe aver comportato una sottodiagnosi o una sottonotifica dei casi.

Nel 2021, nella Regione europea dell'OMS sono state individuate 106.508 nuove diagnosi di HIV (l'incidenza di 12 casi per 100.000 abitanti).

La percentuale e l'incidenza dei casi per macroarea è così ripartita:

- 78% nei Paesi dell'Est (32,4 per 100.000 abitanti)
- 16% nei Paesi dell'Ovest (3,9 per 100.000 abitanti)
- 6% negli Stati centrali (3,1 per 100.000 abitanti)

Nella Figura 1.1 si può vedere l'incidenza di infezione di ogni Paese registrata nel 2021.

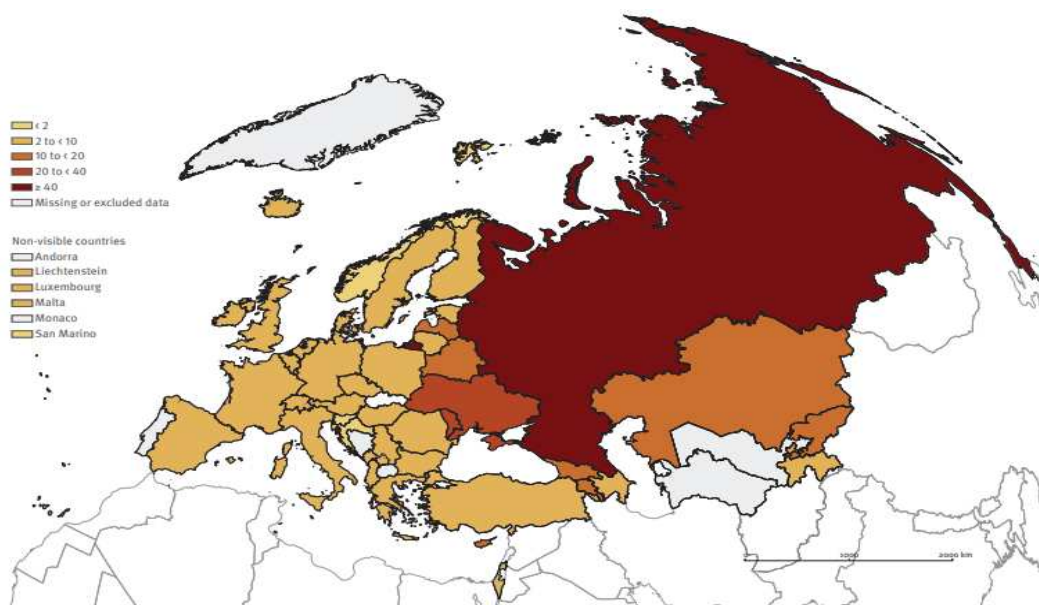


Figura 1.1: Incidenza media dei Paesi europei

Comparando questi dati con quelli del 2020, si può notare un aumento dei casi che sono comunque il 24% in meno rispetto al 2019, quindi al periodo pre Covid.

Nel 2021, tra le nuove diagnosi di HIV, il rapporto maschi/femmine è di 1,7. La maggior parte delle nuove diagnosi da HIV è avvenuta per persone di fascia d'età compresa tra 30 e 39 anni (38%), mentre tra i giovani ed adolescenti, la fascia di età si estende dai 15 ai 24 anni, la percentuale di nuovi casi è stata del 6%.

La principale modalità di trasmissione è attraverso rapporti eterosessuali (58%), segue la modalità di trasmissione attraverso droghe iniettive (23%) e per effetto di rapporti omosessuali (10%). Meno di mezzo punto percentuale per la trasmissione verticale madre-figlio. Il restante 9% non sa come l'ha contratto o l'informazione è andata persa.

Un ritardo nella diagnosi (infetti con una conta di CD4 minore di  $350\text{cell}/\text{mm}^3$ ) cresce con il crescere dell'età e il 63% è dovuto a infezione da rapporti eterosessuali.

Per quanto riguarda l'AIDS i nuovi casi nel 2021 nella regione europea sono stati 8194, il 73% dei quali è stato diagnosticato nei Paesi dell'Europa orientale. Tra il 2012 e il 2021, il numero di nuovi casi di AIDS è diminuito del 59%.

In Italia la situazione è mediamente migliore rispetto a quella Europea: i nuovi casi registrati nel 2021 sono stati 1770 con un'incidenza di 3 nuove diagnosi ogni 100.000 abitanti. I nuovi casi sono in costante diminuzione dal 2012, diminuzione che appare più evidente a partire dal 2018. Si è rilevato un leggero aumento rispetto ai dati del 2020, ma va sempre ricordato che questi hanno risentito della pandemia da Covid-19, come si può evincere dalla Figura 1.2.

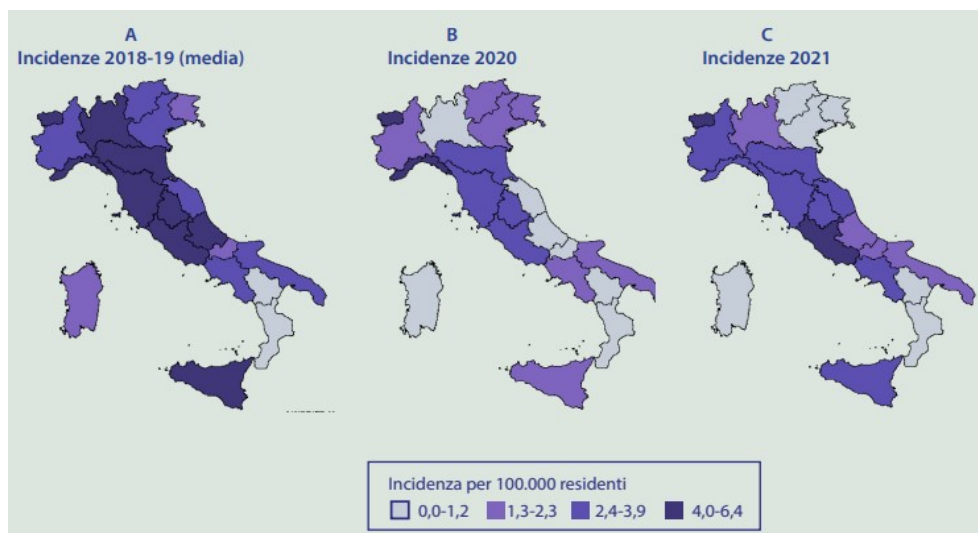


Figura 1.2: Incidenza media degli ultimi 3 anni

L'incidenza più elevata di nuove diagnosi HIV si riscontra nella fascia di età 30-39 anni (7,3 nuovi casi ogni 100.000 residenti), a seguire nella fascia 25-29 anni (6,6 nuovi casi ogni 100.000 residenti). In queste fasce di età l'incidenza negli uomini è

3-4 volte superiore a quelle nelle donne. In generale, i maschi rappresentano il 79,5% dei nuovi casi.

La maggior parte delle nuove diagnosi è dovuta alla trasmissione sessuale (83,5%), il 39,5% dei quali dovuto a rapporti omosessuali tra uomini.

Un dato molto preoccupante è la tardiva diagnosi dell'infezione, in costante aumento dal 2015: nel 2021, il 44,5% delle nuove diagnosi di infezione da HIV è stato diagnosticato tardivamente con un numero di linfociti CD4 inferiore a  $200\text{cell}/\text{mm}^3$  e il 63,2% con un numero inferiore a  $350\text{cell}/\text{mm}^3$ .

Per quanto riguarda i dati sulle persone con una diagnosi di AIDS conclamata, nel 2021 sono stati diagnosticati 382 nuovi casi con un'incidenza dello 0,6 persone con una incidenza dello 0,6 %, in costante diminuzione nel tempo. Il 76,4% delle persone diagnosticate con AIDS non aveva ricevuto una terapia antiretrovirale prima della diagnosi. Tra le patologie di esordio si possono citare: candidosi (polmonare ed esofagea), linfomi (Burkitt, immunoblastico, cerebrale), encefalopatia da HIV, micobatteriosi e una percentuale minore di *Pneumocystis jirovecii*, toxoplasmosi cerebrale, sarcoma di Kaposi e tubercolosi.

# Capitolo 2

## Modellizzazione matematica del sistema fisico

### 2.1 Descrizione del modello fisico

In questo capitolo ci proponiamo di analizzare un modello semplificato del contagio da HIV in una data popolazione. Il modello di infezione può essere analizzato attraverso l'evoluzione di tre variabili di stato:  $T$  la numerosità delle cellule sane,  $T^*$  la numerosità delle cellule infette e  $v$  la numerosità delle cellule di virus libero per millimetro cubo.

La Figura (2.1) mostra la dinamica del virus: le cellule CD4+ sane vengono prodotte da una sorgente a frequenza costante  $s$  e muoiono con una frequenza  $d$ . Esse possono venire in contatto con il virus con una frequenza che è proporzionale al prodotto tra la loro numerosità e la quantità di cellule di virus libero. La costante di proporzionalità  $\beta$  rappresenta l'efficacia del processo di infezione. Le cellule infette muoiono con una frequenza  $\mu_2$  mentre le cellule di virus libero con una frequenza  $\mu_1$ .

Per il nostro modello consideriamo la presenza di soli due farmaci antiretrovirali: l'effetto del trattamento con RTI (*inibitori della trascrittasi inversa*), che si può considerare come una costante riduzione delle frequenze di infezione, e i PI (*inibitori della proteasi*), che invece incidono sulla frequenza con cui le cellule infette producono il virus.

Al fine di rappresentare possibili mutevolezze del sistema stesso, supponiamo, inoltre, di avere un disturbo  $z$  sulle cellule del sistema immunitario. Indichiamo con  $\beta$  e  $k$  le variabili di controllo che modellano l'effetto dei medicinali sulle rispettive frequenze di infezione del virus.

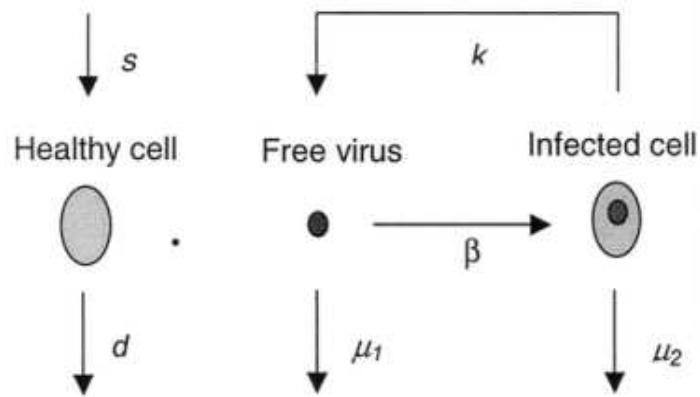


Figura 2.1:

Il modello sopra descritto è rappresentato dalle seguenti equazioni dinamiche, in cui il tempo  $t$  è misurato in giorni:

$$\begin{cases} \dot{T} = s - dT - \beta T v + z \\ \dot{T}^* = \beta T v - \mu_2 T^* \\ \dot{v} = k T^* - \mu_1 v \end{cases} \quad (2.1)$$

La prima equazione del sistema descrive il fatto che la numerosità delle cellule sane dipenda dalla loro frequenza di produzione, dalla frequenza di morte delle stesse, dal numero di cellule infette dal virus e da eventuali disturbi. La seconda asserisce che la numerosità di cellule infette dipenda dal numero di cellule sane in cui il virus riesce a penetrare e dal tasso di morte di queste. Mentre la terza modella il fatto che le cellule di virus libero dipendano dall'effetto dei medicinali e dal loro tasso di morte.

## 2.2 I punti di equilibrio

Per progettare un sistema di controllo, è necessario innanzitutto conoscere i punti di equilibrio delle equazioni differenziali che lo descrivono. Un punto di equilibrio ad ingresso costante per un sistema dinamico è un punto in corrispondenza del quale, assunto che l'ingresso che lo sollecita rimanga costante, l'evoluzione del sistema è stazionaria. In questi punti il sistema dovrà poi essere linearizzato.

Determiniamo i punti di equilibrio ad ingresso costante del sistema preso da noi in considerazione in (2.1) assumendo che gli ingressi  $\beta$  e  $k$  siano costanti e di valore  $\bar{\beta}$  e  $\bar{k}$  rispettivamente e il disturbo  $z$  nullo. Le equazioni da studiare saranno quindi:

$$0 = s - dT - \bar{\beta}Tv \quad (2.2)$$

$$0 = \bar{\beta}Tv - \mu_2 T^* \quad (2.3)$$

$$0 = \bar{k}T^* - \mu_1 v \quad (2.4)$$

Con semplici calcoli si può arrivare alle sue soluzioni. In particolare, dall'ultima equazione si può ricavare che  $T^* = \frac{\mu_1}{\bar{k}}v$ . Sostituendo questo risultato nella seconda, si ottiene che  $v = 0$  oppure  $T = \frac{\mu_1 \mu_2}{\bar{k} \bar{\beta}}$ . Nel caso in cui  $\bar{v} = 0$ , si ottiene  $\bar{T}^* = 0$  e  $\bar{T} = \frac{s}{d}$ . Nel caso in cui  $\bar{T} = \frac{\mu_1 \mu_2}{\bar{k} \bar{\beta}}$ ,  $\bar{v} = \frac{\bar{k}s}{\mu_1 \mu_2} - \frac{d}{\bar{\beta}}$ . Per finire  $\bar{T}^* = \frac{s}{\mu_2} - \frac{\mu_1 d}{\bar{k} \bar{\beta}}$ .

I punti di equilibrio in corrispondenza di  $\beta(t) = \bar{\beta}$ ,  $k(t) = \bar{k}$  e  $z = 0$  sono dunque due,  $x_{eq,1}$  e  $x_{eq,2}$ , e sono rispettivamente descritti dalle seguenti terne di valori costanti:

$$\begin{cases} \bar{T} = \frac{s}{d} \\ \bar{T}^* = 0 \\ \bar{v} = 0 \end{cases} \quad \begin{cases} \bar{T} = \frac{\mu_1 \mu_2}{\bar{k} \bar{\beta}} \\ \bar{T}^* = \frac{s}{\mu_2} - \frac{\mu_1 d}{\bar{k} \bar{\beta}} \\ \bar{v} = \frac{\bar{k}s}{\mu_1 \mu_2} - \frac{d}{\bar{\beta}} \end{cases} \quad (2.5)$$

## 2.3 La linearizzazione del Sistema e F.D.T. del sistema linearizzato

A questo punto dobbiamo linearizzare il nostro sistema intorno ai punti di equilibrio ad ingresso costante trovati precedentemente. Si vuole trovare un sistema lineare che approssimi bene il comportamento dinamico del sistema non lineare vicino alla configurazione di equilibrio. Per l'analisi e il controllo di sistemi dinamici lineari si hanno a disposizione metodologie più semplici, rispetto al caso non lineare.

Scelgo  $x_{eq,2}$  come punto di equilibrio ad ingresso costante attorno a cui linearizzare il sistema, che da qui in avanti chiameremo semplicemente  $x_{eq}$ .

Possiamo definire il nostro sistema nel seguente modo:

$$\begin{cases} \dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \\ y(t) = c(x(t)) \end{cases} \quad (2.6)$$

dove indichiamo con  $x(t) = (x_1, x_2, x_3) = (T - \bar{T}, T^* - \bar{T}^*, v - \bar{v})$  il vettore di stato del sistema lineare, con  $u(t) = (u_1, u_2, u_3) = (\beta - \bar{\beta}, k - \bar{k}, z - \bar{z})$  il vettore degli ingressi costanti e con  $y(t)$  il vettore delle uscite. Per il caso preso in esame consideriamo come variabili di ingresso i medicinali RTI e PI, che verranno somministrati in base al livello di virus nel sangue, in modo da mantenerlo costante. La concentrazione di HIV nel sangue sarà invece l'output del nostro sistema.

Denoteremo con  $x_{eq}$  il punto di equilibrio del sistema e con  $u_{eq}$  l'ingresso costante.

Se  $x_{eq}$  è un punto di equilibrio per  $u = u_{eq}$  allora  $f(x_{eq}, u_{eq}) = 0$ .

Quindi,  $f(x(t), u(t))$  si approssima come:

$$f(x, u) \approx f(x_{eq}, u_{eq}) + \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{x=x_{eq}, u=u_{eq}} (x - x_{eq}) + \left. \frac{\partial f}{\partial u} \right|_{x=x_{eq}, u=u_{eq}} (u - u_{eq}) \quad (2.7)$$

Avendo imposto  $f(x_{eq}, u_{eq}) = 0$ , diventerà:

$$f(x, u) \approx \left. \frac{\partial f}{\partial x} \right|_{x=x_{eq}, u=u_{eq}} (x - x_{eq}) + \left. \frac{\partial f}{\partial u} \right|_{x=x_{eq}, u=u_{eq}} (u - u_{eq}) \quad (2.8)$$

In generale quindi, il modo per esprimere le equazioni lineari dello spazio di stato è:

$$\dot{x}(t) = Ax(t) + Bu(t) \quad (2.9)$$

$$y(t) = Cx(t) \quad (2.10)$$

dove  $A$  è la matrice dinamica Jacobiana i cui elementi sono le derivate parziali prime

di  $f(x(t))$  rispetto al vettore  $x(t)$ ; la matrice degli ingressi  $B$  i cui elementi sono le derivate parziali prime di  $f(x(t))$  rispetto al vettore degli ingressi  $u(t)$ ; ed infine  $C$  la matrice dell'uscita del sistema. Le matrici  $A$ ,  $B$  e  $C$  saranno rispettivamente:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \frac{\partial f_1}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2}{\partial x_3} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1} & \frac{\partial f_3}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3}{\partial x_3} \end{bmatrix}_{x=x_{eq}, u=u_{eq}} = \begin{bmatrix} -d - \bar{\beta}\bar{v} & 0 & -\bar{\beta}\bar{T} \\ \bar{\beta}\bar{v} & -\mu_2 & \bar{\beta}\bar{T} \\ 0 & \bar{k} & -\mu_1 \end{bmatrix}_{x=x_{eq}, u=u_{eq}}$$

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial u_1} & \frac{\partial f_1}{\partial u_2} & \frac{\partial f_1}{\partial u_3} \\ \frac{\partial f_2}{\partial u_1} & \frac{\partial f_2}{\partial u_2} & \frac{\partial f_2}{\partial u_3} \\ \frac{\partial f_3}{\partial u_1} & \frac{\partial f_3}{\partial u_2} & \frac{\partial f_3}{\partial u_3} \end{bmatrix}_{x=x_{eq}, u=u_{eq}} = \begin{bmatrix} -\bar{T}\bar{v} & 0 & 1 \\ \bar{T}\bar{v} & 0 & 0 \\ 0 & \bar{T}^* & 0 \end{bmatrix}_{x=x_{eq}, u=u_{eq}}$$

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}$$

Ci rimane da trovare ora la funzione di trasferimento del sistema, ovvero una funzione che caratterizza il comportamento di un sistema lineare tempo-invariante nel dominio delle trasformate di Laplace, mettendo in relazione l'ingresso e l'uscita. Consideriamo allora la trasformata di Laplace di (2.9) e di (2.10); esse sono rispettivamente:

$$X(s) = (sI - A)^{-1}x(0) + (sI - A)^{-1}BU(s) \quad (2.11)$$

$$Y(s) = CX(s) \quad (2.12)$$

dove  $I$  è la matrice identità.

La funzione di trasferimento  $G(s)$  che si ottiene dal rapporto tra la trasformata di Laplace dell'uscita e quella d'ingresso, dunque, sarà:

$$G(s) = \frac{Y(s)}{U(s)} = C(sI - A)^{-1}B \quad (2.13)$$



# Capitolo 3

## Stabilità del sistema

### 3.1 Definizioni di stabilità

La stabilità di un sistema è una proprietà fondamentale per lo studio delle sue caratteristiche e per la successiva progettazione di un controllore. Esistono principalmente due tipi di stabilità: la *la stabilità interna* e quella *esterna*:

- Per la prima, nel caso di un sistema lineare strettamente proprio come quello considerato in (2.9) e in (2.10), dove  $x(t) = (T - \bar{T}, T^* - \bar{T}^*, v - \bar{v})$ , il punto di equilibrio di riferimento è  $\bar{0}$  e si dice che  $\bar{0}$  è *asintoticamente stabile* se per  $u = 0$ ,  $x(t) \rightarrow 0$  per  $t \rightarrow \infty$ . Se  $\bar{0}$  è asintoticamente stabile allora anche tutto il sistema lo è, e ne consegue che tutti gli autovalori  $\lambda_i$  della matrice  $A$  sono a parte reale strettamente negativa.
- La seconda, invece, viene anche identificata come stabilità *BIBO* (*Bounded Input Bounded Output*), ovvero la capacità del sistema di mantenere uscite forzate limitate in corrispondenza di ingressi limitati (e condizioni iniziali nulle). Lo studio della stabilità BIBO viene fatto attraverso l'analisi della F.D.T.: il sistema è BIBO stabile se e solo se i poli della sua F.D.T. sono tutti a parte reale negativa.

La stabilità interna implica quella esterna.

## 3.2 Analisi della stabilità del modello

In questa sezione ci proponiamo di analizzare la stabilità del modello del sistema fisico visto nella sezione 2.1. Assumiamo quindi di avere a disposizione i seguenti valori numerici per i parametri del sistema fisico modellato:

Descrizione variabile	Variabile	Valore
frequenza cellule morte	$d$	0.02 <i>al giorno</i>
frequenza nascita cellule	$s$	10 <i>al giorno</i>
freq. morte cellule di virus libere	$\mu_1$	2.4 <i>al giorno</i>
frequenza morte cellule infette	$\mu_2$	0.24 <i>al giorno</i>
efficacia effetto infezione	$\bar{k}$	100 <i>per cellula</i>
efficacia effetto infezione	$\bar{\beta}$	$2.4 \cdot 10^{-5}$ <i>per cellula</i>

Sostituendo i valori numerici, il punto di equilibrio  $x_{eq}$  per i valori d'ingresso  $u_{eq} = (u_1, u_2) = (2.4 \cdot 10^{-5}, 100)$  diventa:

$$(\bar{T}, \bar{T}^*, \bar{v}) = \left( \frac{\mu_1 \mu_2}{\bar{k} \bar{\beta}}, \frac{s}{\mu_2} - \frac{\mu_1 d}{\bar{k} \bar{\beta}}, \frac{\bar{k} s}{\mu_1 \mu_2} - \frac{d}{\beta} \right) = (240, 21.6667, 902.7778) \quad (3.1)$$

Mentre le matrici  $A$  e  $B$  diventano rispettivamente:

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} -0.04166 & 0 & -0.0058 \\ 0.0217 & -0.24 & 0.0058 \\ 0 & 100 & -2.4 \end{bmatrix}$$

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} -2.1667 \cdot 10^5 & 1 \\ 2.1667 \cdot 10^5 & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$$

Ricaviamo ora le funzioni di trasferimento tra gli ingressi ( $\beta$  e il disturbo  $z$ ) e l'uscita  $v$ , supponendo di dover utilizzare il solo medicinale RTI (quindi consideriamo  $k = 0$ ). La F.D.T. si ricava da:

$$G(s) = C(sI - A)^{-1}B \quad (3.2)$$

dove  $I$  è la matrice identità di grandezza  $3 \times 3$ . Ha senso fare quest'operazione in quanto  $(sI - A)$  è sempre invertibile.

Chiamiamo  $B_1$  la prima colonna della matrice  $B$  relativa all'ingresso  $\beta$  e  $B_z$  l'ultima colonna della matrice  $B$  corrispondente al disturbo  $z$ . Le rispettive funzioni di trasferimento saranno quindi:

$$G_1(s) = C(sI - A)^{-1}B_1 = \frac{2.17 \cdot 10^7(s + 0.02)}{(s + 2.64)(s^2 + 0.04s + 0.005)} \quad (3.3)$$

$$G_z(s) = C(sI - A)^{-1}B_z = \frac{2.17}{(s + 2.64)(s^2 + 0.04s + 0.005)} \quad (3.4)$$

La stabilità BIBO dei sistemi lineari espressi da una F.D.T., come detto poc'anzi nella sezione 3.1, è legata alla posizione dei poli, ovvero le radici complesse del denominatore della  $G(s)$  in una rappresentazione irriducibile: se questi sono tutti a parte reale negativa allora il sistema è BIBO stabile.

Il metodo di Routh-Hurwitz consente di ricavare informazioni sui poli della  $G(s)$  senza calcolare esplicitamente gli zeri dell'equazione caratteristica. Nel nostro caso i denominatori delle due F.D.T. in due rappresentazioni irriducibili delle medesime sono uguali e il loro calcolo è reso ancora più semplice in seguito al raccoglimento del fattore  $(s + 2.64)$  il cui zero è un polo reale negativo. Per  $(s^2 + 0.04s + 0.005)$ , essendo un polinomio di secondo grado, è necessario semplicemente applicare il criterio di Cartesio il quale afferma che ad ogni permanenza di segno nei coefficienti dell'equazione corrisponde una radice a parte reale negativa e ad ogni variazione una radice a parte reale positiva. Nel nostro caso i coefficienti sono tutti positivi quindi non ci sono variazioni di segno tra gli stessi, per cui possiamo sicuramente affermare che le radici dell'equazione saranno entrambe a parte reale negativa, ed in particolare saranno anche complesse coniugate. Inoltre, non sono presenti zeri a fase non minima. Posso quindi concludere che il sistema è BIBO stabile e a fase minima.

### 3.3 La risposta al gradino delle F.D.T.

Riportiamo le rispettive risposte al gradino delle F.D.T. trovate in (3.3) e in (3.4), ottenute tramite comandi MATLAB. La risposta al gradino è un modo utile per identificare alcune proprietà dei sistemi dinamici.

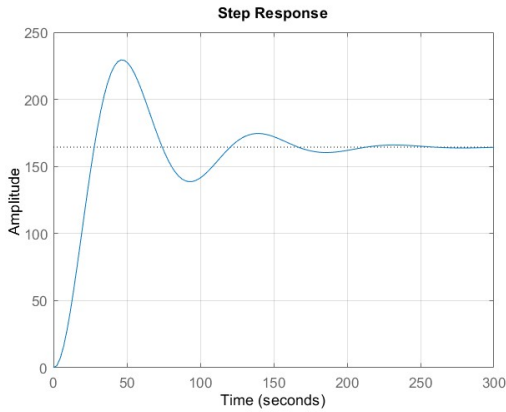


Figura 3.1:  $G_z(s)$

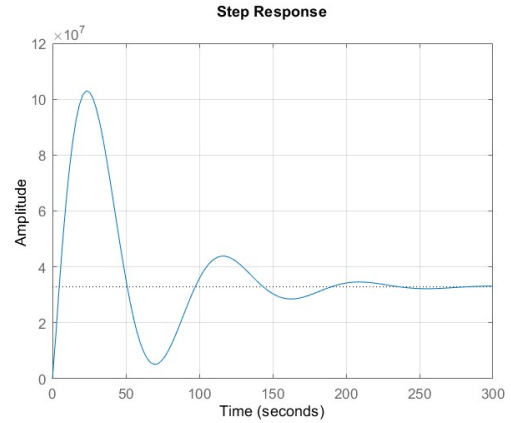


Figura 3.2:  $G_1(s)$

Come è possibile evidenziare, per entrambi i casi, le F.D.T. si stabilizzano ad un valore finale per  $t \rightarrow +\infty$ , verificando ancora una volta la stabilità BIBO delle F.D.T. corrispondenti. Sono entrambe funzioni del terzo ordine, con la  $G_1(s)$  avente uno zero stabile, la  $G_z(s)$  invece non ne presenta nessuno.

# Capitolo 4

## Sintesi del controllore

In questo capitolo andremo a sintetizzare un controllore stabilizzante per il nostro sistema, che vada a rispettare alcune specifiche di progetto ottenendo le prestazioni desiderate.

Si puntualizza che i grafici riportati in questo capitolo hanno come unità di misura secondi ( $s$ ) per i tempi e  $rad/s$  per le pulsazioni. Noi invece interpreteremo queste unità come *giorni* per i tempi e  $rad/giorno$  per le pulsazioni.

### 4.1 Le specifiche di progetto

Assumendo come condizione iniziale per il sistema la condizione di equilibrio trovata in (3.1), vogliamo progettare un controllore che rispetti le seguenti specifiche di progetto:

1. vogliamo che il numero di cellule di virus libero a regime (quindi per  $t \rightarrow +\infty$ ) sia pari a  $(v_\infty \pm \Delta_v) = (90.3 \pm 24.38) = (65.92, 114.68)$  e vogliamo assicurare che entro 1 giorno il numero di cellule di virus libero rimanga entro i valori  $(v_\infty \pm \Delta) = (90.3 \pm 40.6) = (49.7, 130.9)$ ;
2. supponiamo inoltre di essere in presenza di una variazione della concentrazione del sistema immunitario dovuta ad un disturbo della forma  $z = 0.01 \sin(\omega_z t)$ , con  $\omega_z \leq 10^{-2}$  rad/giorno. Si desidera inoltre che effetto del disturbo sull'uscita sia minore dell'80%;
3. infine supponiamo di essere in presenza di un rumore nella strumentazione di misurazione della concentrazione del virus nel sangue della forma  $r(t) = 1 \sin(\omega_\nu t)$  con  $\omega_\nu \geq 800$  rad/giorno, si richiede che gli effetti sull'uscita siano inferiori allo 0.5%.

## 4.2 Progetto del controllore

L'obiettivo di questo paragrafo è quello di tradurre le specifiche di progetto in condizioni operative per il nostro sistema, al fine di progettare un controllore adeguato che chiameremo  $C(s)$ .

1. È necessario anzitutto analizzare le specifiche statiche. Si vuole che questo si assesti in un intervallo intorno al valore di equilibrio di ampiezza  $\Delta v = \pm 24.38$ , il cui errore percentuale a regime della risposta al gradino sia

$$e_{\%} = \frac{|\Delta v|}{|v_{\infty} - \bar{v}|} = \frac{24.38}{812.4778} \cdot 100\% = 3\% \quad (4.1)$$

dove  $\bar{v} = 902.7778$ , è il valore iniziale. Come si evince dal calcolo appena sopra, il nostro sistema è di tipo 0 in quanto insegue con errore di regime permanente costante e non nullo il gradino unitario.

Il guadagno statico del sistema ( $\omega = 0$  rad/giorno) sarà  $|C(j\omega 0)G(\omega 0)|_{dB} > 20 \log_{10}(\frac{1}{0.03} - 1) = 30.193_{dB}$ . La sovraelongazione percentuale si può ricavare da:

$$S_{\%} = \frac{G_0}{G_{max} - G_0} \cdot 100\% = \frac{90.3}{812,4778} \cdot 100\% = 11\% \quad (4.2)$$

dove  $G_{max}$  è il valore massimo assunto e  $G_0$  è il valore all'equilibrio che si vuole raggiungere all'infinito. Dalla specifica sulla sovraelongazione si deduce che il sistema in anello chiuso può essere approssimato con un sistema a due poli dominanti in cui si abbia uno smorzamento  $\delta$  che si può ricavare attraverso la formula della sovraelongazione  $S = e^{\frac{\pi\delta}{\sqrt{1-\delta^2}}}$ . Lo smorzamento desiderato dunque sarà:

$$\delta = \sqrt{\frac{\ln S^2}{\pi^2 + \ln S^2}} = 0.5749 \quad (4.3)$$

Ciò equivale a volere un margine di fase di almeno  $\phi_m^* = 57.49^\circ$ . Si richiede inoltre che entro 1 giorno il numero di cellule di virus libero sia contenuto in intervallo  $\delta = \pm 40.6$  dal valore di regime  $v_{\infty} = 90.3$ . Questo scostamento dal valore di regime corrisponde al 5% del modulo di  $|v_{\infty} - \bar{v}| = 812.4778$ . Il tempo di assestamento considerato è di un giorno, quindi  $T_{a5\%} = 1$ . Solitamente dopo che è trascorso un tempo pari a 3 volte la costante di tempo  $\tau$ , la risposta del sistema raggiunge il 95% del valore a regime. In questo caso la costante di tempo si può ricavare da  $e^{-\delta\omega_T^* T_a} = 0.05$ ; passando ai logaritmi si ottiene  $\ln(-\delta\omega_T^* T_a) = \ln(0.05)$ . La pulsazione di taglio minima per il sistema sarà quindi:

$$\omega_T^* = \frac{3}{\delta T_a} = 5.2184 \text{ rad/giorno} \quad (4.4)$$

2. Introducendo un disturbo, lo schema a blocchi del nostro sistema retroazionato può essere così riassunto nella Figura 4.1:

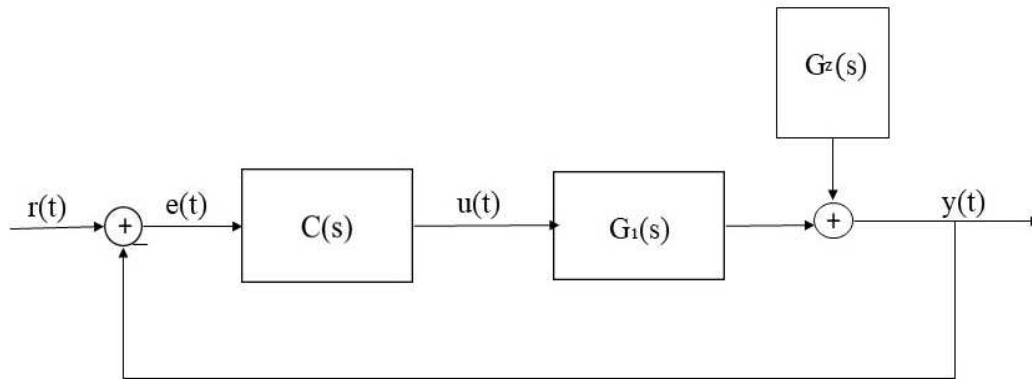


Figura 4.1: Schema a blocchi con l'inserimento del disturbo

dove indichiamo con  $r(t)$  l'ingresso del sistema complessivo, con  $e(t)$  l'ingresso del controllore, con  $u(t)$  l'uscita dopo il controllore e con  $y(t)$  l'uscita del sistema. Sia inoltre  $z(t)$  il disturbo che agisce sul sistema.

Vogliamo trovare la funzione di trasferimento tra il disturbo  $z(t)$  e l'uscita  $y(s)$ , ricorrendo alla trasformata di Laplace.

Così facendo, osservando che

$$Y(s) = C(s)G_1(s)E(s) + G_z(s)Z(s)$$

e che

$$E(s) = R(s) - Y(s),$$

immediatamente otteniamo

$$Y(s) = C(s)G_1(s)[R(s) - Y(s)] + G_z(s)Z(s).$$

Se assumiamo che  $1 + C(s)G_1(s)$  sia diverso da 0, allora giungiamo a:

$$Y(s) = \frac{C(s)G_1(s)}{1 + C(s)G_1(s)}R(s) + \frac{G_z(s)}{1 + C(s)G_1(s)}Z(s)$$

Possiamo immediatamente ricavare la funzione di trasferimento del sistema la cui uscita è legata al disturbo  $Z(s)$ . La chiameremo  $W_z(s)$ :

$$W_z(s) = \frac{Y(s)}{Z(s)} = \frac{G_z(s)}{1 + C(s)G_1(s)} \quad (4.5)$$

essendo l'ampiezza del disturbo  $A_Z = 0.01$  e  $\omega_z < 0.01$  rad/giorno, si richiede che

$$|W_z(s)| \leq \frac{80\%A_Z}{A_Z} = 0.8 \quad (4.6)$$

Essendo inoltre la funzione in bassa frequenza ed essendo il modulo di  $C(j\omega)G_1(j\omega)$  molto maggiore di 1, vale dunque la seguente approssimazione:

$$|W_z(j\omega)| \approx \left| \frac{G_z(j\omega)}{C(j\omega)G_1(j\omega)} \right| \quad (4.7)$$

che ci consente di tradurre la specifica sull'attenuazione del disturbo di processo in una specifica sull'ampiezza della risposta in frequenza della funzione d'anello:

$$|C(j\omega_z)G_1(j\omega_z)| \geq \left| \frac{G_z(j\omega_z)}{0.8} \right| \quad (4.8)$$

Valutando  $|G_z(j\omega_z)|_{dB}$  alla pulsazione desiderata, si ha che è uguale a 44.9452 dB come è possibile vedere nella Figura 4.2 dove sono riportati i diagrammi di Bode della F.D.T. da disturbo  $z$  a uscita  $v$ . Sostituendo quanto appena trovato nella (4.8), otteniamo:

$$|C(j\omega_z)G_1(j\omega_z)| \geq 44.9452 - 20 \log_{10}(0.8) = 46.8382 \text{ dB} \quad (4.9)$$

3. Considerando anche il rumore introdotto dallo strumento di misurazione della concentrazione del virus, l'uscita è legata al rumore di misura dalla funzione di sensitività complementare, cambiata di segno. La chiameremo  $W_1(s)$  e sarà:

$$W_1(s) = \frac{Y(s)}{R(s)} = -\frac{C(s)G_1(s)}{1 + C(s)G_1(s)} \quad (4.10)$$

La funzione di sensitività complementare è una funzione di trasferimento tra gli ingressi significativi e le uscite di interesse.

Per un disturbo in alta frequenza  $\omega_\nu > 800 \text{ rad/giorno}$ , vale l'approssimazione:

$$\left| \frac{Y(j\omega_\nu)}{R(j\omega_\nu)} \right| \approx |C(j\omega_\nu)G_1(j\omega_\nu)| \approx 0.005 = -46.0206 \text{ dB} \quad (4.11)$$

A questo punto è necessario progettare un controllore che vada a soddisfare tutte le richieste che abbiamo tradotto numericamente. Nella Figura 4.3 sono rappresentati i diagrammi di Bode della F.D.T.  $G_1(s)$ .

Si può notare che la pulsazione  $\omega_T$  di taglio dell'asse a 0 dB è  $4.66 \cdot 10^3 \text{ rad/giorno}$



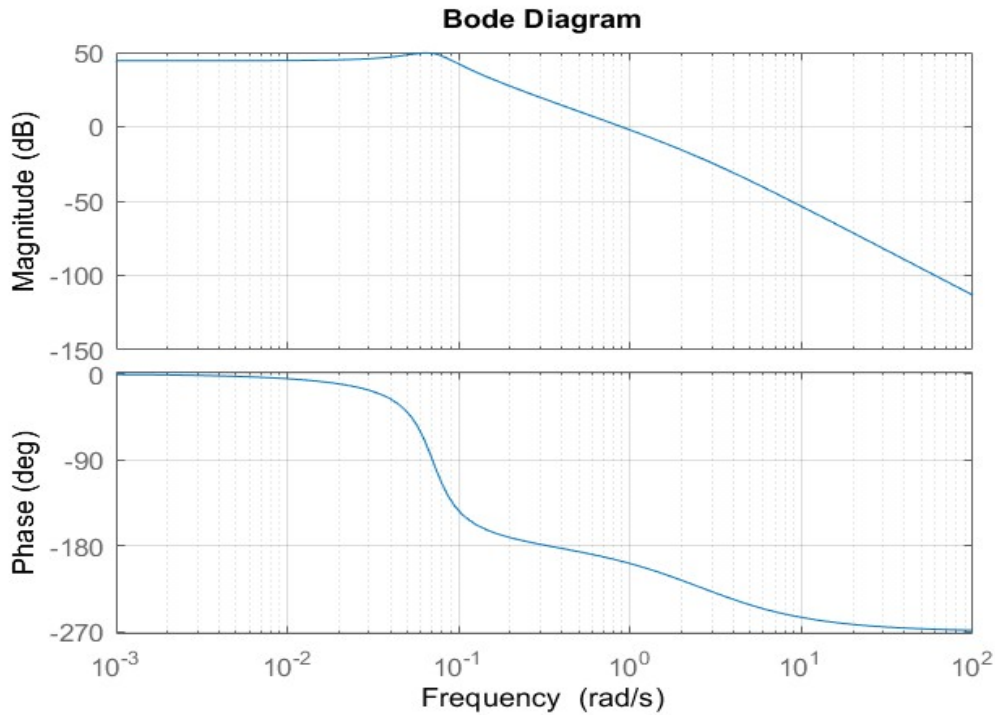


Figura 4.2: Diagramma di Bode di  $G_z(s)$

e il relativo margine di fase  $\Phi_m$  è di 0.0328 gradi. Il nostro obiettivo è quello di portare alla pulsazione di taglio al valore minimo  $\omega_T^* = 5.2184 \text{ rad/giorno}$ , mentre il margine di fase desiderato  $\Phi_m^*$  dovrà essere di almeno 57.49 gradi. Notiamo quindi che dobbiamo spostare la pulsazione di attraversamento di circa 3 decadi più a sinistra e contemporaneamente alzare il margine di fase di circa  $\Phi = 57.5$  gradi.

Non avendo vincoli da rispettare sul guadagno di Bode, un modo per soddisfare tutte le condizioni richieste può essere quello di sintetizzare un controllore formato da un guadagno positivo ma minore di 1, assieme ad una rete anticipatrice, formata da uno zero che precede la pulsazione di taglio desiderata e da un polo posto sufficientemente distante dallo zero affinché non interferisca con le sue prestazioni. La costante proporzionale avrà il compito di abbassare il diagramma delle ampiezze. Lo zero stabile servirà ad incrementare la fase di 90 gradi, portando quindi ad un incremento del margine di fase. Il polo invece avrà il ruolo di rendere il controllore proprio.

Per soddisfare le specifiche richieste, una delle soluzioni potrebbe essere quella di inserire uno zero in  $s = -7$ , un polo in  $s = -100$  e moltiplicare tutto per il fattore  $K_B = 10^{-4}$ . Il controllore  $C(s)$  da inserire sarà quindi:

$$C(s) = K_B C'(s) = 10^{-4} \frac{s+7}{s+100}$$

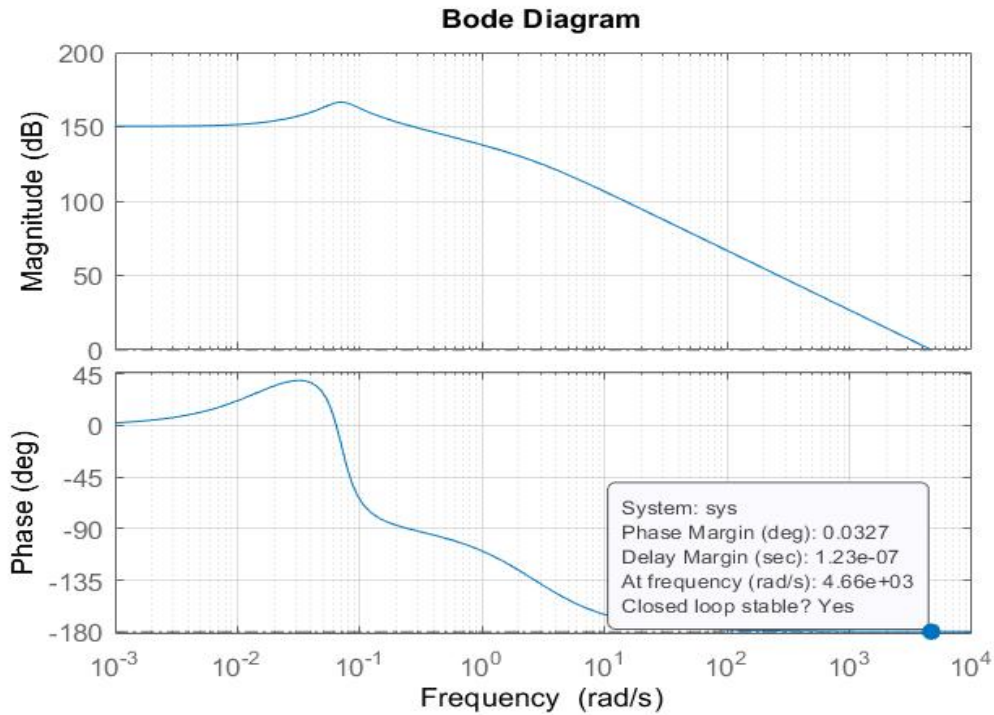


Figura 4.3: Diagrammi di Bode di  $G_1(s)$

Applicando questo controllore alla F.D.T.  $G_1(s)$ , il sistema totale sarà dunque il seguente:

$$C(s)G_1(s) = 10^{-4} \frac{s + 7}{s + 100} \frac{2.17 \cdot 10^7 (s + 0.02)}{(s + 2.64)(s^2 + 0.04s + 0.005)} \quad (4.12)$$

Analizzando i Diagrammi di Bode di  $C(s)G_1(s)$  riportati nella Figura 4.4, possiamo notare che la pulsazione di taglio è ora  $\omega_T = 22.1 \text{ rad/giorni}$ , mentre il margine di fase è  $\Phi_m = 66.8$  gradi. Siamo quindi riusciti a rispettare tutte le specifiche di progetto richieste.

Riportiamo anche la risposta la gradino del sistema retroazionato che abbiamo sintetizzato. Si può notare dalla Figura 4.5 che anche le specifiche sulla sovralongazione vengono rispettate, nonostante la presenza di singolarità vicino alla pulsazione di taglio renda non molto precise le approssimazioni utilizzate nella progettazione del controllore. Otteniamo infatti una sovralongazione  $S_{\%} = 11.2\%$  (di poco superiore a quella desiderata che era dell'11%), l'istante di massima sovralongazione si ha a  $T_m = 0.156$  giorni, mentre il tempo di assestamento  $T_a = 0.406$  giorni quindi di molto minore alla nostra richiesta che era di un giorno.

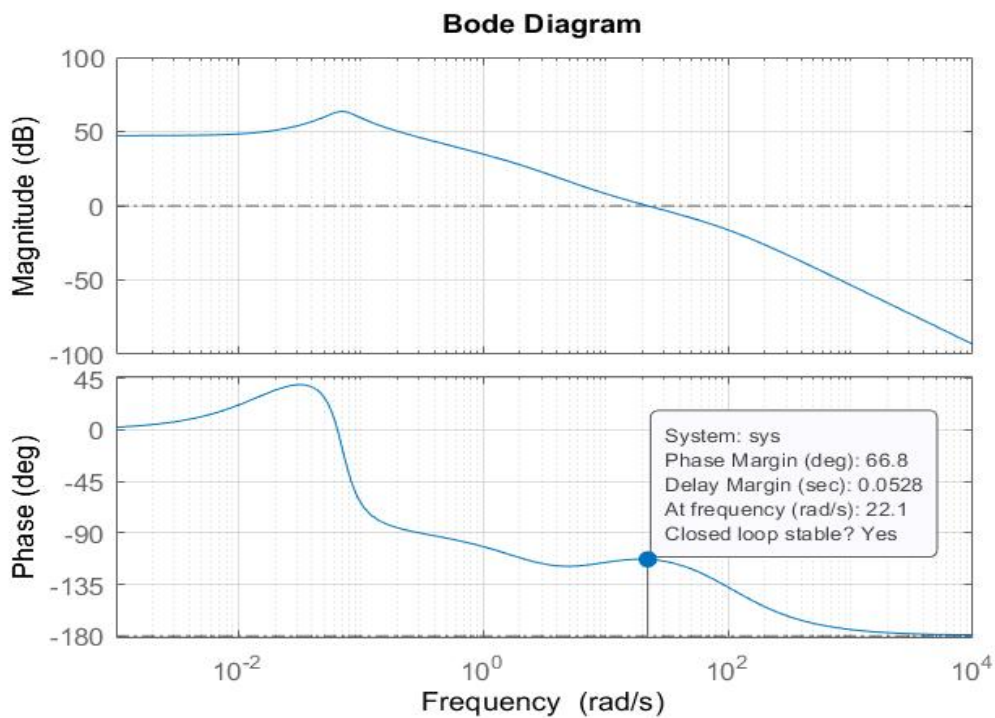


Figura 4.4: Diagrammi di Bode di  $C(s)G_1(s)$

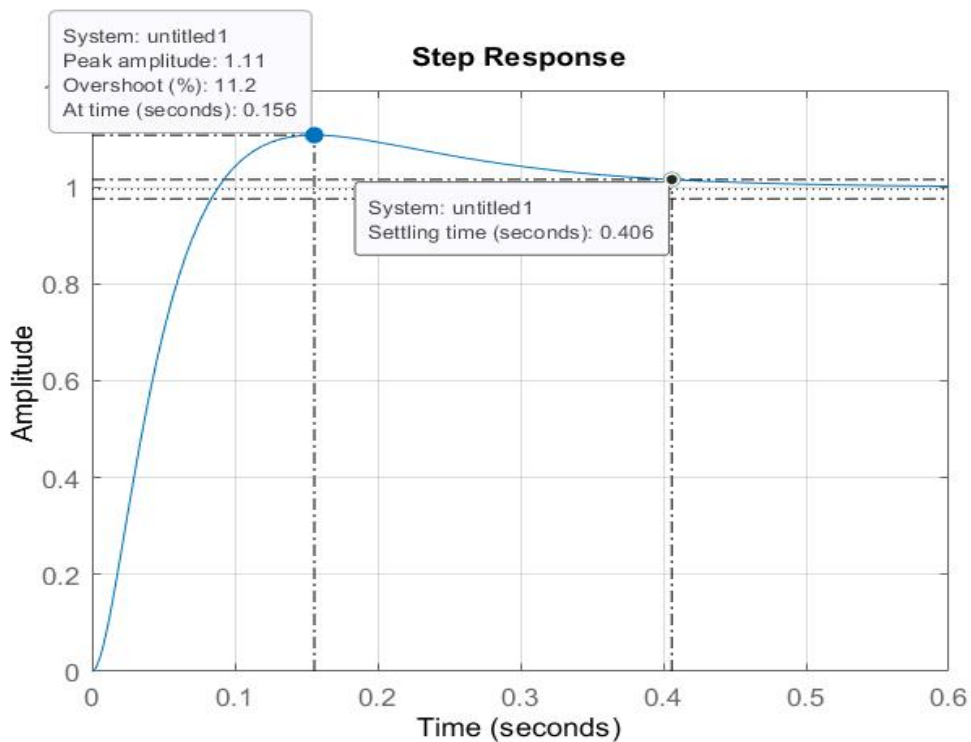


Figura 4.5: Risposta al gradino di  $C(s)G_1(s)$



# Bibliografia

- [1] BORGIA, G., et al., 2015. *Malattie infettive per studenti e medici di medicina generale*. Napoli: EDITRICE IDELSON-GNOCCHI, pp. 258-273.
- [2] <https://www.epicentro.iss.it/aids/>
- [3] EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC), WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), 2022. *HIV/AIDS surveillance in Europe-2021 data*, pp. 15-33.
- [4] ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ (ISS). 2022, *Aggiornamenti delle nuove diagnosi di infezioni da HIV e dei casi di AIDS in Italia al 31 dicembre 2021*, pp. 7-14.
- [5] BISIACCO M., VALCHER M. E., 2015. *Controlli automatici*. Padova: LIBRERIA PROGETTO.
- [6] BISIACCO M., PILLONETTO G., 2014 *Sistemi e modelli*. ESCULAPIO.