مجله تحقیق در عملیات و کاربردهای آن، سال دهم، شماره اول (پیاپی ۳۶)، بهار ۹۲، ص ص ۸۷-۷۹
شاپا ۷۲۸۶-۲۲۵۱

تخمین پارامترهای مدل ریاضی HIV/AIDS با استفاده از مشاهده و حل مدل کنترلی به روش گسسته‌سازی

سیده اعظم اسلامی‌راد*[۱]، محمد هادی فراهی[۲]
۱- فارغ التحصیل کارشناسی ارشد دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، گروه ریاضی کاربردی، مشهد، ایران
۲- استاد دانشگاه فردوسی مشهد، گروه ریاضی، مشهد، ایران

رسید مقاله: ۹ مهر ۱۳۹۱
پذیرش مقاله: ۲۳ بهمن ۱۳۹۱

چکیده

ساخت مدل پایه بیماری ایدز، تخمین پارامترهای این مدل و اثر دارو درمانی در روند جلوگیری از پیشرفت این بیماری موثر می‌باشد. این مقاله، ارایه و تحلیل یکی از مدل های بیماری ایدز و تعریف تابع هدف برای کنترل بیماری، هزینه‌های ناشی از درمان و نیز اثرات جانبی دارو را مورد ارزیابی قرار می‌دهد. در این مدل برای تخمین پارامترها از روش مشاهده و ارزیابی استفاده شد و پس از مشخص کردن مدل ارایه شده اثر دارو بر جمعیت ویروس‌ها بررسی شد. چنین بررسی می‌تواند با استفاده از مدل‌های کنترلی انجام گیرد که در این تحقیق از مدل دو کنترلی آلودگی استفاده شد. به این ترتیب مسایل کنترل درمان در واقع مسایل کنترل بهینه خواهند بود.

کلمات کلیدی: ایدز، تابع هدف، کنترل بهینه، روش گسسته‌سازی.

۱ مقدمه

امروزه با توجه به رشد روز افزون جمعیت در جوامع بشری و کمبود امکانات زندگی، بهینه‌سازی جایگاه ویژه‌ای در بین جوامع پیدا کرده است. یکی از کاربردهای بهینه‌سازی وکنترل بهینه در حل مسایل مربوط به زیست شناسی و پزشکی است [۱و۲]. پروفسور ایکسیا نخستین فردی بود که با توجه به اهمیت بیماری ایدز به ارایه و تحلیل یکی از مدل‌های بیماری ایدز پرداخت. در این مدل پارامترهای مجهولی وجود دارند که باید مورد محاسبه قرارگرفته و تخمین زده شوند که از بین روش‌های تخمین پارامتر روش مشاهده و ارزیابی پیشنهاد شد [۳و۴]. بدخشان و همکاران [۵] روش گسسته‌سازی را برای حل مسایل کنترل بهینه استفاده کردند. هم‌چنین حیدری و

* عهده دار مکاتبات
آدرس الکترونیکی: saislami@yahoo.com

[Downloaded from jamlu.lahijan.iau.ir on 2026-10-31]

همکاران [۶] یک مدل کنترلی را جهت بیشینه کردن تعداد سلول های سالم و کمینه کردن هزینه‌های درمان و کاهش اثرات جانبی ارایه نمودند.

در این مقاله ساخت مدل پایه اچ‌آی‌وی (HIV) و تخمین پارامترهای این مدل و اثر دارو درمانی در روند جلوگیری از پیشرفت ایدز مورد بررسی قرار گرفت. این موضوع با مدل کردن پیشرفت بیماری به صورت یک مساله کنترلی انجام شد و در ادامه به منظور کمینه کردن هزینه‌های درمان، مدل کنترلی مورد نظر، به مساله کنترل بهینه تبدیل شد. در نهایت این مدل با روش گسسته‌سازی به وسیله نرم افزارهای Lingo و Matlab حل شد.

۲ تئوری

در مدل پایه اچ‌آی‌وی پارامترهای مجهولی وجود دارند که باید مورد محاسبه قرار گرفته و تخمین زده شوند. از بین روش‌های تخمین پارامتر، روش مشاهده و ارزیابی مورد استفاده قرارگرفته است. پس از مشخص کردن کامل مدل ارایه شده با استفاده از تخمین پارامترهای مربوط به آن اثر دارو را بر جمعیت ویروس‌ها بررسی می‌شود. چنین بررسی می‌تواند با استفاده از مدل‌های کنترلی انجام گیرد که از دو مدل کنترلی برای درمان بهینه بیماری استفاده شده است. طبعا به دلیل هزینه‌های ناشی از درمان و نیز اثرات جانبی دارو، باید برای هر مدل کنترلی یک تابع هدف نیز تعیین نمود. به این ترتیب مسایل کنترل درمان در واقع مسایل کنترل بهینه خواهند بود.

۲-۱ مدل سه بعدی اچ آی وی و تخمین پارامترهای آن

برای مدل سه بعدی اچ آی وی، معادله دیفرانسیلی در نظر گرفته شده، که عمل متقابل سلول‌های CD4+T و اچ-آی‌وی را در سیستم ایمنی نشان می‌دهد.

در مدل پایه آلودگی اچ‌آی‌وی، سه گونه مولکولی سلول‌های CD4+T سالم (x_1)، سلول‌های آلوده (x_2) و بار ویروسی (x_3) در نظر گرفته شد.

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= s - dx_1 - \beta x_1 x_3 \\ \dot{x}_2 &= \beta x_1 x_3 - \mu_1 x_2 \\ \dot{x}_3 &= k x_2 - \mu_2 x_3 \end{aligned} \qquad (۱)$$

از نظر علم بالینی، سه متغیر بالا می‌تواند اندازه‌گیری شده اما هزینه اندازه‌گیری سلول‌های آلوده x_2 خیلی بالا می‌باشد، از این رو متغیر x_2 از مدل (۱) حذف می‌شود. اگر اندازه بار ویروسی و سلول سالم CD4+T شمارش شده در پلاسمای خون در ابتدای آلودگی موجود باشد، $y_1 = x_1$ و $y_2 = x_3$ می‌گردد، و معادله به صورت زیر می‌شود.

$$\begin{aligned} &\theta_1 = s \qquad \theta_2 = -d \qquad \theta_3 = -\beta \\ &\dot{y}_1 = \theta_1 + \theta_2 y_1 + \theta_3 y_1 y_2 \end{aligned} \qquad (۲)$$

برای حذف x_2، ابتدا (۲) را در k ضرب کردیم.

[Downloaded from jamlu.lahijan.iau.ir on 2026-10-31]

$$k\dot{x}_2 = k\,\beta x_1 x_3 - k\,\mu_1 x_2 \qquad (۳)$$

و سپس از معادله (۳)، kx_2 را بر حسب x_3 و $\dot{x}_3$ پیدا کرده و از آن نسبت به زمان مشتق گرفتیم:

$$kx_2 = \dot{x}_3 + \mu_2 x_3 \quad \Rightarrow \quad k\dot{x}_2 = \ddot{x}_3 + \mu_2 \dot{x}_3 \qquad (۴)$$

در نهایت از معادله (۳) و (۴) ، $\ddot{x}_3$ به‌صورت زیر به‌دست آمد.

$$\ddot{x}_3 = (-\mu_1 - \mu_2)\dot{x}_3 - (\mu_1\mu_2)x_3 + (k\beta)x_1 x_3 \qquad (۵)$$

که در آن $\theta_4 = -\mu_1 - \mu_2$ ، $\theta_5 = -\mu_1\mu_2$ و $\theta_6 = k\beta$ می‌باشد، و در نهایت به معادله زیر رسیدیم.

$$\ddot{y}_2 = \theta_4 \dot{y}_2 + \theta_5 y_2 + \theta_6 y_1 y_2 \qquad (۶)$$

بنابراین مدل (۱) به شکل زیر تبدیل شد.

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \theta_1 + \theta_2 y_1 + \theta_3 y_1 y_2 \\ \ddot{y}_2 &= \theta_4 \dot{y}_2 + \theta_5 y_2 + \theta_6 y_1 y_2 \end{aligned} \qquad (۷)$$

که در آن

$$\vartheta = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \\ \theta_3 \\ \theta_4 \\ \theta_5 \\ \theta_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} s \\ -d \\ -\beta \\ -\mu_1 - \mu_2 \\ -\mu_1\mu_2 \\ k\,\beta \end{bmatrix}$$

ϑ یک نگاشت یک به یک برای $\beta \neq 0$, $\mu_1 \neq \mu_2$ تعریف شد. برای اغلب بیماری‌های اچ‌آی‌وی مشخص شده که $\beta \neq 0$ است.

در این مورد نگاشت وارون‌پذیر زیر را داریم:

$$\begin{bmatrix} s \\ d \\ \beta \\ \mu_1 \\ \mu_2 \\ k \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \theta_1 \\ -\theta_2 \\ -\theta_3 \\ \dfrac{-\theta_4 - \sqrt{\theta_4^2 + 4\theta_5}}{2} \\ \dfrac{-\theta_4 + \sqrt{\theta_4^2 + 4\theta_5}}{2} \\ -\dfrac{\theta_6}{\theta_3} \end{bmatrix}$$

با توجه به نگاشت بالا μ_1 و μ_2 از حل دستگاه $\begin{cases} \mu_1 + \mu_2 = -\theta_4 \\ \mu_1\mu_2 = -\theta_5 \end{cases}$ به‌دست می‌آید، فرض این‌که $\mu_2 > \mu_1$ باشد.

[Downloaded from jamlu.lahijan.iau.ir on 2026-10-31]

می‌توان با مدل (۱) یک سیستم کنترل (دارو درمانی) برای کنترل بیماری ابداع و طبیعت بیماری را در بازه زمانی [۰،۱۰۰۰] روز پیش‌بینی و کنترل نمود.

۲-۲ مدل دو کنترلی آلودگی اچ‌آی‌وی

مدل دو کنترلی آلودگی اچ‌آی‌وی سبب جلوگیری از آلودگی سلول‌های سالم و نیز جلوگیری از افزایش ویروس‌ها می‌گردد. در این مدل از تأثیر دو نوع دارو در روند پیشرفت ایدز استفاده می‌شود. یکی از این داروها مهارکننده آنزیم پروتئاز می‌باشد، که از تولید ویروس توسط CD4+T آلوده جلوگیری می‌کند. بنابراین برای نشان دادن تأثیر دارو در مدل (۱) کافی است ضریب $(1-u_2)$ برای kx_2 قرار دهیم که $0 \le u_2(t) \le 1$. دارویی دیگر، داروی مهارکننده آنزیم نسخه‌بردار معکوس می‌باشد که آن را با ضریب $1-u_1$ برای x_1x_3 اعمال می‌کنیم که $0 \le u_1(t) \le 1$است. با این توضیحات مدل دو کنترل آلودگی اچ‌آی‌وی به صورت زیر شکل می‌گیرد:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= s - dx_1 - \beta x_1 x_3 (1-u_1) \\ \dot{x}_2 &= \beta x_1 x_3 (1-u_1) - \mu_1 x_2 \\ \dot{x}_3 &= k x_2 (1-u_2) - \mu_2 x_3 \end{aligned} \qquad (8)$$

۲-۳ حل مدل با استفاده از روش گسسته‌سازی

با توجه به معادله (۸) دربازه زمانی [۱۲۹,۱۰۰۰] روز مساله بهینه‌سازی مدل کنترلی عبارتست از:

$$Min \int_{129}^{1000} \left\{ \left|\dot{x}_1 - \left(s - dx_1 - \beta x_1 x_3 (1-u_1)\right)\right| + \left|\dot{x}_2 - \left(\beta x_1 x_3 (1-u_1) - \mu_1 x_2\right)\right| + \left|\dot{x}_3 - \left(k x_2 (1-u_2) - \mu_2 x_3\right)\right| \right\} dt$$

$$x_1(t), x_2(t), x_3(t) \ge 0 \qquad 0 \le u_1(t), u_2(t) \le 1 \qquad \forall t \in [129, 1000]$$

$$x_1(129) = 363, \quad x_2(129) = 57, \quad x_3(129) = 2886$$

روش گسسته‌سازی برای حل مساله کنترل بهینه‌سازی فوق با استفاده از قاعده ذوزنقه مرکب منجر به مساله بهینه-سازی غیر خطی زیر شده است.

$$Min \quad h \sum_{i=1}^{3} \sum_{j=1}^{n} \frac{1}{n} \left(S_{ij} + R_{ij}\right)$$

$$S_{1j} - R_{1j} = \frac{n}{1000-129} \left(x_{1j+1} - x_{1j}\right) - s + dx_{1j} + \beta(1-u_{1j}) x_{1j} x_{3j},$$

$$S_{2j} - R_{2j} = \frac{n}{1000-129} \left(x_{2j+1} - x_{2j}\right) - \beta(1-u_{1j}) x_{1j} x_{3j} + \mu_1 x_2 j,$$

$$S_{3j} - R_{3j} = \frac{n}{1000-129} \left(x_{3j+1} - x_{3j}\right) - k x_{2j} \left(1-u_{2j}\right) + \mu_2 x_{3j},$$

$$x_{1j}, x_{2j}, x_{3j} \ge 0.$$

$$0 \le u_{1j}, u_{2j} \le 1 \qquad \forall \ j = 1,2,...,n$$

$$x_{11} = 363 \qquad x_{21} = 57 \qquad x_{31} = 2886$$

[Downloaded from jamlu.lahijan.iau.ir on 2026-10-31]

۲-٤ کمینه کردن هزینه‌های درمان توسط دارو در مساله کنترلی

با توجه به [۱-۲] تابع هدفی به‌صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$J(x_1,u_1,u_2)=\int_{t_0}^{t_f}\left[x_1(t)-\frac{1}{2}(\alpha_2u_1^2+\alpha_1u_2^2)\right]dt$$

که α_1 و α_2 برابر و مساوی ۱۰۰ فرض شد. هدف، بیشینه‌سازی تابع J، یعنی بیشینه‌سازی تعداد سلول‌های لنفولیست T یا همان $CD4+T$ و کمینه کردن هزینه‌های درمان با دو نوع داروی ذکر شده است. بنابراین مساله کنترل بهینه در بازه زمانی [۱۰۰۰، ۱۲۹] به شکل زیر می‌باشد:

$$Max \quad \int_{129}^{1000}\left[x_1(t)-\frac{1}{2}\left(\alpha_1u_1^2+\alpha_1u_2^2\right)\right]dt$$

$$s.t.$$

$$\dot{x}_1=s-dx_1-\beta x_1x_3(1-u_1),$$
$$\dot{x}_2=\beta x_1x_3(1-u_1)-\mu_1x_2,$$
$$\dot{x}_3=kx_2(1-u_2)-\mu_1x_3.$$
$$x_1(t),x_2(t),x_3(t)\geq 0 \qquad 0\leq u_1(t),u_2(t)\leq 1 \qquad \forall t\in[129,1000]$$
$$x_1(129)=363 \qquad x_2(129)=57 \qquad x_3(129)=2886$$

شکل گسسته مساله کنترل بهینه فوق، با اعمال قاعده ذوزنقه مرکب می‌شود:

$$Max \quad \frac{h}{2}\sum_{j=1}^{n}\left[\left(x_{1j}-\frac{1}{2}\alpha_1u_{1j}^2\right)+\left(x_{1j+1}-\frac{1}{2}\alpha_1u_{1j+1}^2\right)+\left(x_{1j}-\frac{1}{2}\alpha_1u_{2j}^2\right)+\left(x_{1j+1}-\frac{1}{2}\alpha_1u_{2j+1}^2\right)\right]$$

$$s.t.$$

$$S_{1j}-R_{1j}=\frac{n}{1000-129}\left(x_{1j+1}-x_{1j}\right)-s+dx_{1j}+\beta\left(1-u_{1j}\right)x_{1j}x_{3j},$$
$$S_{2j}-R_{2j}=\frac{n}{1000-129}\left(x_{2j+1}-x_{2j}\right)-\beta\left(1-u_{1j}\right)x_{1j}x_{3j}+\mu_1x_{2j},$$
$$S_{3j}-R_{3j}=\frac{n}{1000-129}\left(x_{3j+1}-x_{3j}\right)-kx_{2j}\left(1-u_{2j}\right)+\mu_1x_{3j},$$
$$\sum_{i=1}^{3}\sum_{j=1}^{n}\left(S_{ij}+R_{ij}\right)\leq\varepsilon,$$
$$x_{1j},x_{2j},x_{3j}\geq 0,$$
$$x_{11}=363 .$$

[Downloaded from jamlu.lahijan.iau.ir on 2026-10-31]

۳ نتایج

۳-۱ نتایج عددی و رسم نمودارهای مدل سه بعدی اچ‌آی‌وی

پس از تخمین پارامترهای مدل (۱)، مدل به‌صورت زیر تبدیل شد.

$$\dot{x}_1 = ۷ - ۰/۰۰۷x_1 - ۰/۰۰۰۰۰۰۴۲۱۶۳x_1x_3$$

$$\dot{x}_2 = ۰/۰۰۰۰۰۰۴۲۱۶۳x_1x_3 - ۰/۰۹۹۹x_2$$

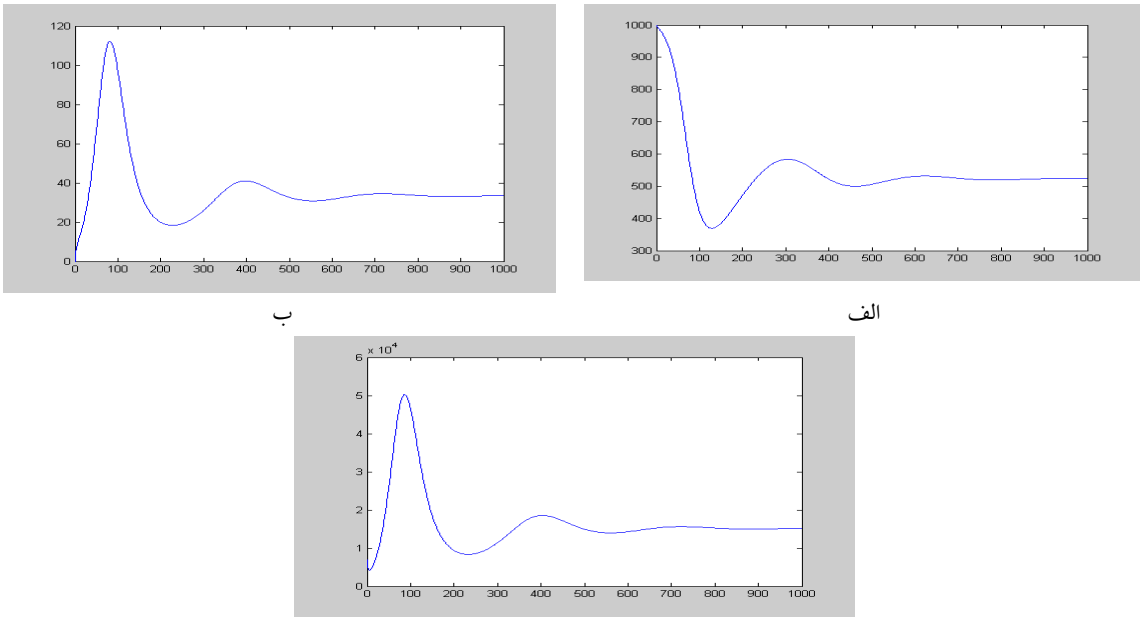
$$\dot{x}_3 = ۹۰/۶۷x_2 - ۰/۲x_3$$

برای به‌دست آوردن جواب در بازه $[۰، ۱۰۰۰]$، مدل سه بعدی اچ‌آی‌وی به‌روش رانگ - کوتای مرتبه چهارم به وسیله نرم افزار مطلب حل شد.

نقاط اولیه در مدل (۱) فرض شد:

معادله اول $x_1(۰) = ۱۰۰۰$، معادله دوم $x_2(۰) = ۰$، معادله سوم $x_3(۰) = ۷۰۰۰$

که در آن $h = \frac{۱۰۰۰ - ۰}{n}$، نتایج به‌دست آمده برای $n = ۱۰۰۰$ در شکل ۱ رسم شده است.



شکل ۱. نتایج حاصل از مدل سه بعدی اچ‌آی‌وی. (الف) سلول‌های سالم CD4+ T (ب) سلول‌های عفونی CD4+ T (ج) بار ویروسی

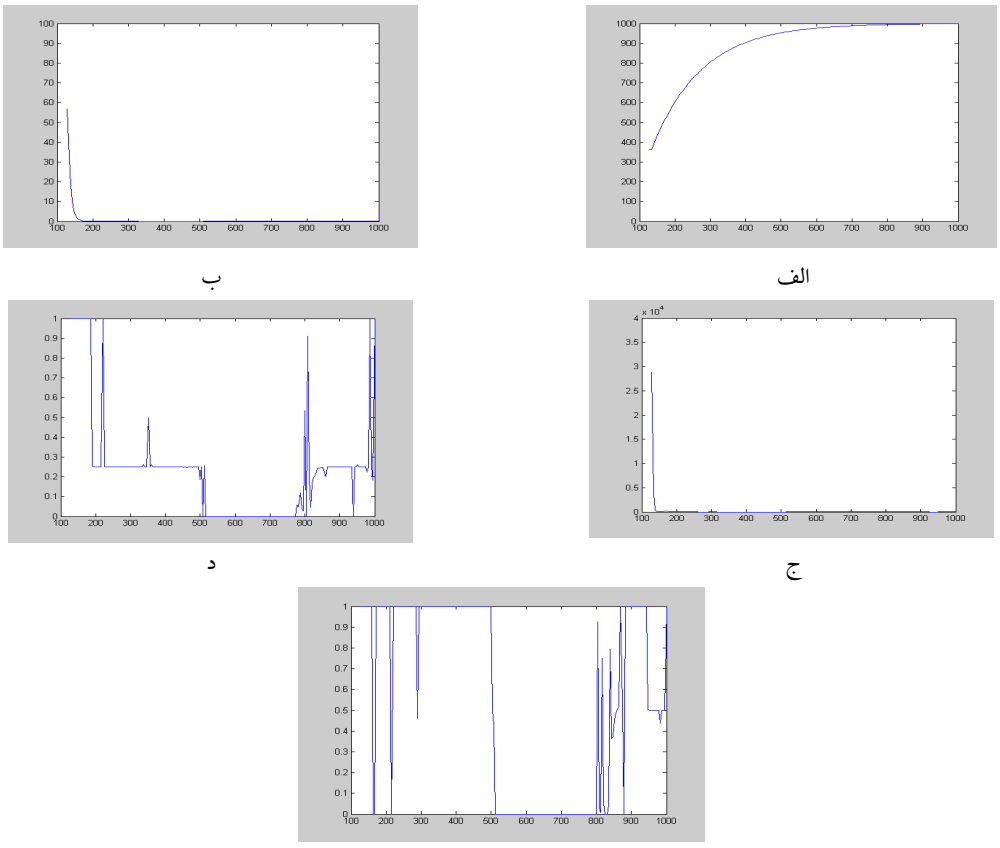
۳-۲ حل مدل با استفاده از روش گسسته‌سازی

در مدل دو کنترلی آلودگی اچ‌آی‌وی، درمان زمانی شروع می‌گردد که در نبود دارو، تعداد سلول‌های CD4+T به مقدار کمینه خود رسیده باشد، این مقدارکمینه با توجه به جواب مدل پایه آلودگی اچ‌آی‌وی در $x_1(۱۲۹) = ۳۶۳$ می‌باشد. بنابراین بازه درمان را در $[۱۲۹، ۱۰۰۰]$، نظر می‌گیریم.

[Downloaded from jamlu.lahijan.iau.ir on 2026-10-31]

توجه کنید که در $t = ۱۲۹$ تعداد سلول‌های CD4+T عفونی (آلوده) و همچنین میزان بار ویروس به‌صورت $x_۳(۱۲۹) = ۲۸۸۶۰, x_۲(۱۲۹) = ۵۷$ می‌باشد (شکل ۱- ب و ج).

با فرض $h = \frac{۱۰۰۰ - ۱۲۹}{n}$، نتایج $x_۱$ ، $x_۲$ ، $x_۳$ وکنترل u در شکل ۲ آمده است.

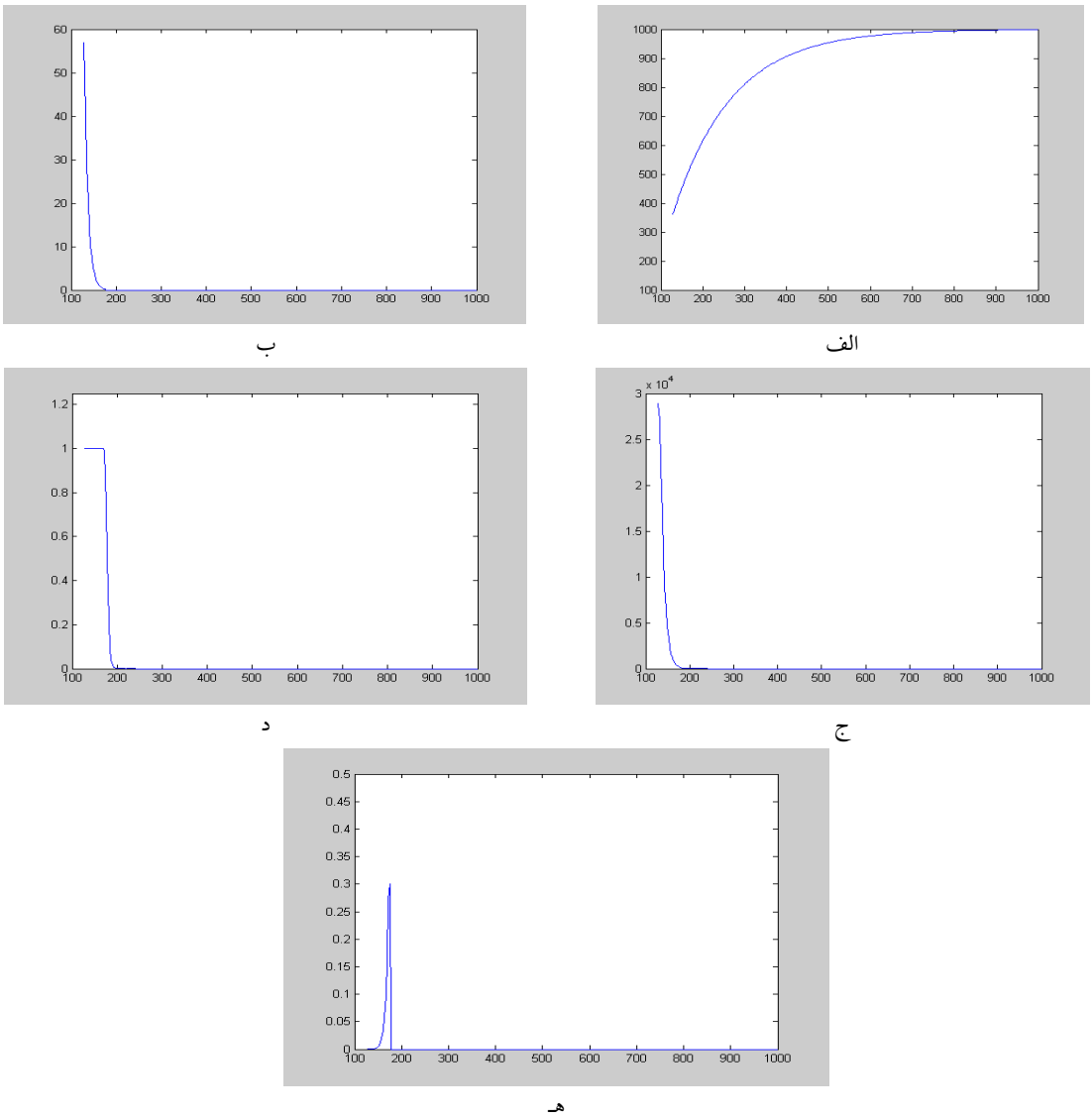


شکل ۲. نتایج حاصل از حل مدل با استفاده از روش گسسته‌سازی. (الف) سلول‌های سالم CD4+T $(x_۱)$ (ب) سلول‌های عفونی CD4+T $(x_۲)$ (ج) بار ویروسی $(x_۳)$ (د) تابع کنترل $(u_۱)$ (ه) تابع کنترل $(u_۲)$

۳-۳ کمینه کردن هزینه‌های درمان توسط دارو در مساله کنترلی

نتایج به‌دست آمده از نرم افزار *Lingo* با $n = ۳۰۰$ و $\varepsilon = ۱۰^{-۳}$، برای مسیرهای $x_۱$ ، $x_۲$ ، $x_۳$ وکنترل u در شکل ۳ آمده است.

[Downloaded from jamlu.lahijan.iau.ir on 2026-10-31]



شکل ۳. نتایج به‌دست آمده از نرم افزار *Lingo* با $n = ۳۰۰$ و $\varepsilon = ۱۰^{-۳}$، برای مسیرهای $x_۱$ ، $x_۲$ ، $x_۳$ وکنترل u به منظور کمینه کردن هزینه‌های درمان. (الف) سلول‌های سالم $CD4+T$ ($x_۱$) (ب) سلول‌های عفونی $CD4+T$ ($x_۲$) (ج) بار ویروسی ($x_۳$) (د) تابع کنترل ($u_۱$) (ه) تابع کنترل ($u_۲$)

٤ نتیجه‌گیری

وضعیت سلول‌های سالم، سلول‌های عفونی و پیشرفت ویروسی در بازه زمانی $T = ۱۰۰۰$ بررسی شد. در نبود دارو، سلول‌های سالم از مقدار اولیه ۱۰۰۰ با ورود ویروس اچ آی وی به بدن کاهش پیدا کرده و به حدود ۵۰۰ رسیده و ثابت ماند، ولی با ورود دارو و تاثیر آن، سلول‌های سالم افزایش یافته و به حداکثر مقدار خود که همان ۱۰۰۰ است رسید. در مورد سلول‌های عفونی از مقدار اولیه صفر با ورود ویروس اچ‌آی‌وی به حداکثر مقدار خود رسید و در نهایت به مقدار ۳۰ رسیده و ثابت ماند، ولی با تاثیر دارو تعداد سلول‌های عفونی کاهش یافته و به صفر رسید.

[Downloaded from jamlu.lahijan.iau.ir on 2026-10-31]

تعداد ویروس‌ها در مرحله اولیه برابر ۷۰۰۰ شد که با ورود ویروس اچ‌آی‌وی به‌شدت افزایش یافته و بالاخره در مقداری در حدود ۱۵۰۰۰ متوقف می‌شوند، ولی با ورود دارو به بدن تعداد ویروس‌ها کاهش‌یافته و به صفر می‌رسد که نشان‌دهنده این حقیقت است که ارایه و تحلیل مدل بیماری ایدز و تعریف تابع هدف، برای کنترل بیماری، کاهش هزینه‌های ناشی از درمان و نیز کاهش اثرات جانبی دارو بسیار جامع، مفید و ضروری است.

منابع

[1] Kirschner, D., Lenhart, S., Serbin, S., (1997). Optimal Control of the Hemotherapy of HIV. Journal of Mathematical Biology, 35, 776-792.

[2] Fister, K. R., Lenhart, S., (1998). Optimizing Chemotherapy in an HIV Model. Journal of Differential Equations, 32, 1-12.

[3] Xia, X., (2003). Estimation of HIV/AIDS Parameters. Automatica, 39, 1983-1988.

[4] Xia, X., (2007). Modelling of HIV Infection: Vaccine Readiness, Drug Effectiveness and Therapeutical Failures. Journal of Process Control, 17, 253-260.

[5] Badakhshan, K. P., Kamyad, A. V., (2007). Numerical Solution of Nonlinear Optimal Control Problems Using Nonlinear Programming. Applied Mathematics and Computation, 187(2), 1511-1519.

[6] Heydari, A., Farahi, M. H., Heydari, A. A., (1995). Optimizing Chemotherapy in an HIV Model by a Pair of Optimal Control. Proceeding of 23rd IAR Workshop on Advanced Control and Diagnosis UK, 123-126.

[Downloaded from jamlu.lahijan.iau.ir on 2026-10-31]