

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 مدل‌های 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 و کنترل بهینه در حل مسایل مربوط به زیست‌شناسی و پزشکی است [۱ و ۲]. پروفیسور 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 قرار گرفته و تخمین زده شوند که از بین روش‌های تخمین پارامتر روش مشاهده و ارزیابی پیشنهاد شد [۳ و ۴]. 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

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

در این مقاله ساخت مدل پایه اچ آی وی (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 هزینه های درمان، مدل کنترلی مورد نظر، به مساله کنترل بهینه تبدیل شد. در نهایت این مدل با روش گستره سازی به وسیله نرم افزارهای Lingo و Matlab حل شد.

۲ تئوری

در مدل پایه اچ آی وی پارامترهای مجهولی وجود دارند که باید مورد محاسبه قرار گرفته و تخمین زده شوند. از بین روش های تخمین پارامتر، روش مشاهده و ارزیابی مورد استفاده قرار گرفته است. پس از مشخص کردن کامل مدل ارایه شده با استفاده از تخمین پارامترهای مربوط به آن اثر دارو را بر جمعیت ویروس ها بررسی می شود. چنین بررسی می تواند با استفاده از مدل های کنترلی انجام گیرد که از دو مدل کنترلی برای درمان بهینه بیماری استفاده شده است. طبعاً به دلیل هزینه های 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 سلول های CD4+T و اچ آی وی را در سیستم ایمنی نشان می دهد.

در مدل پایه آلودگی اچ آی وی، سه گونه مولکولی سلول های CD4+T سالم (x_1)، سلول های آلوده (x_2) و بار ویروسی (x_3) در نظر گرفته شد.

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= s - dx_1 - \beta x_1 x_3 \\ \dot{x}_2 &= \beta x_1 x_3 - \mu_1 x_2 \\ \dot{x}_3 &= kx_2 - \mu_2 x_3 \end{aligned} \quad (1)$$

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

$$\begin{aligned} \theta_1 &= s & \theta_2 &= -d & \theta_3 &= -\beta \\ \dot{y}_1 &= \theta_1 + \theta_2 y_1 + \theta_3 y_1 y_2 \end{aligned} \quad (2)$$

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

$$k\dot{x}_r = k\beta x_1 x_r - k\mu_1 x_r \quad (3)$$

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

$$kx_r = \dot{x}_r + \mu_r x_r \Rightarrow k\dot{x}_r = \ddot{x}_r + \mu_r \dot{x}_r \quad (4)$$

در نهایت از معادله (۳) و (۴)، $\ddot{x}_r$ به صورت زیر به دست آمد.

$$\ddot{x}_r = (-\mu_1 - \mu_r)\dot{x}_r - (\mu_1 \mu_r)x_r + (k\beta)x_1 x_r \quad (5)$$

که در آن $\theta_1 = k\beta$ می باشد، و در نهایت به معادله زیر رسیدیم.

$$\ddot{y}_r = \theta_1 \dot{y}_r + \theta_2 y_r + \theta_3 y_1 y_r \quad (6)$$

بنابراین مدل (۱) به شکل زیر تبدیل شد.

$$\begin{aligned} \dot{y}_1 &= \theta_1 + \theta_2 y_1 + \theta_3 y_1 y_r \\ \ddot{y}_r &= \theta_4 \dot{y}_r + \theta_5 y_r + \theta_6 y_1 y_r \end{aligned} \quad (7)$$

که در آن

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

ϑ یک نگاشت یک به یک برای $\beta \neq 0$ ، $\mu_1 \neq \mu_r$ تعریف شد. برای اغلب بیماری های اچ آی وی مشخص شده که $\beta \neq 0$ است.

در این مورد نگاشت وارون پذیر زیر را داریم:

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

با توجه به نگاشت بالا μ_1 و μ_r از حل دستگاه $\begin{cases} \mu_1 + \mu_r = -\theta_4 \\ \mu_1 \mu_r = -\theta_5 \end{cases}$ به دست می آید، فرض این که $\mu_r > \mu_1$ باشد.

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

۲-۲ مدل دو کنترلی آلودگی اچ آی وی

مدل دو کنترلی آلودگی اچ آی وی سبب جلوگیری از آلودگی سلول های سالم و نیز جلوگیری از افزایش ویروس ها می گردد. در این مدل از تأثیر دو نوع دارو در روند پیشرفت ایدز استفاده می شود. یکی از این داروها مهارکننده آنزیم پروتئاز می باشد، که از تولید ویروس توسط $CD4+T$ آلوده جلوگیری می کند. بنابراین برای نشان دادن تأثیر دارو در مدل (۱) کافی است ضریب $(1-u_1)$ برای kx_1 قرار دهیم که $0 \leq u_1(t) \leq 1$. دارویی دیگر، داروی مهارکننده آنزیم نسخه بردار معکوس می باشد که آن را با ضریب $1-u_2$ برای x_1x_2 اعمال می کنیم که $0 \leq u_2(t) \leq 1$ است. با این توضیحات مدل دو کنترلی آلودگی اچ آی وی به صورت زیر شکل می گیرد:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= s - dx_1 - \beta x_1 x_2 (1-u_1) \\ \dot{x}_2 &= \beta x_1 x_2 (1-u_1) - \mu x_2 \\ \dot{x}_3 &= kx_2 (1-u_2) - \mu x_3\end{aligned}\quad (8)$$

۳-۲ حل مدل با استفاده از روش گستره سازی

با توجه به معادله (۸) در بازه زمانی [۱۲۹،۱۰۰۰] روز مساله بهینه سازی مدل کنترلی عبارتست از:

$$\begin{aligned}Min \int_{129}^{1000} \left\{ \left| \dot{x}_1 - (s - dx_1 - \beta x_1 x_2 (1-u_1)) \right| + \left| \dot{x}_2 - (\beta x_1 x_2 (1-u_1) - \mu x_2) \right| + \left| \dot{x}_3 - (kx_2 (1-u_2) - \mu x_3) \right| \right\} dt \\ x_1(t), x_2(t), x_3(t) \geq 0 \quad 0 \leq u_1(t), u_2(t) \leq 1 \quad \forall t \in [129, 1000] \\ x_1(129) = 363, \quad x_2(129) = 57, \quad x_3(129) = 2886\end{aligned}$$

روش گستره سازی برای حل مساله کنترل بهینه سازی فوق با استفاده از قاعده دوزنقه مرکب منجر به مساله بهینه سازی غیر خطی زیر شده است.

$$\begin{aligned}Min \quad h \quad \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^n \frac{1}{n} (S_{ij} + R_{ij}) \\ S_{1j} - R_{1j} = \frac{n}{1000-129} (x_{1j+1} - x_{1j}) - s + dx_{1j} + \beta(1-u_{1j})x_{1j}x_{2j}, \\ S_{2j} - R_{2j} = \frac{n}{1000-129} (x_{2j+1} - x_{2j}) - \beta(1-u_{1j})x_{1j}x_{2j} + \mu x_{2j}, \\ S_{3j} - R_{3j} = \frac{n}{1000-129} (x_{3j+1} - x_{3j}) - kx_{2j}(1-u_{2j}) + \mu x_{3j}, \\ x_{1j}, x_{2j}, x_{3j} \geq 0. \\ 0 \leq u_{1j}, u_{2j} \leq 1 \quad \forall j = 1, 2, \dots, n \\ x_{11} = 363 \quad x_{21} = 57 \quad x_{31} = 2886\end{aligned}$$

۲-۴ کمینه کردن هزینه‌های درمان توسط دارو در مساله کنترلی

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

$$J(x_1, u_1, u_r) = \int_t^{t_f} \left[x_1(t) - \frac{1}{\gamma} (\alpha_r u_1^r + \alpha_r u_r^r) \right] dt$$

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

$$\text{Max} \quad \int_{129}^{1000} \left[x_1(t) - \frac{1}{\gamma} (\alpha_r u_1^r + \alpha_r u_r^r) \right] dt$$

s.t.

$$\dot{x}_1 = s - dx_1 - \beta x_1 x_r (1 - u_1),$$

$$\dot{x}_r = \beta x_1 x_r (1 - u_1) - \mu_1 x_r,$$

$$\dot{x}_r = k x_r (1 - u_r) - \mu_r x_r,$$

$$x_1(t), x_r(t), x_r(t) \geq 0 \quad 0 \leq u_1(t), u_r(t) \leq 1 \quad \forall t \in [129, 1000]$$

$$x_1(129) = 363 \quad x_r(129) = 57 \quad x_r(129) = 2886$$

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

$$\text{Max} \quad \frac{h}{\gamma} \sum_{j=1}^n \left[\left(x_{1j} - \frac{1}{\gamma} \alpha_r u_{1j}^r \right) + \left(x_{1j+1} - \frac{1}{\gamma} \alpha_r u_{1j+1}^r \right) + \left(x_{rj} - \frac{1}{\gamma} \alpha_r u_{rj}^r \right) + \left(x_{rj+1} - \frac{1}{\gamma} \alpha_r u_{rj+1}^r \right) \right]$$

s.t.

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

$$S_{rj} - R_{rj} = \frac{n}{1000 - 129} (x_{rj+1} - x_{rj}) - \beta (1 - u_{1j}) x_{1j} x_{rj} + \mu_1 x_{rj},$$

$$S_{rj} - R_{rj} = \frac{n}{1000 - 129} (x_{rj+1} - x_{rj}) - k x_{rj} (1 - u_{rj}) + \mu_r x_{rj},$$

$$\sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^n (S_{ij} + R_{ij}) \leq \varepsilon,$$

$$x_{1j}, x_{rj}, x_{rj} \geq 0,$$

$$x_{11} = 363.$$

۳ نتایج

۳-۱ نتایج عددی و رسم نمودارهای مدل سه بعدی اچ آی وی

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

$$\dot{X}_1 = 7 - 0.007X_1 - 0.00000042163X_1X_2$$

$$\dot{X}_2 = 0.00000042163X_1X_2 - 0.0999X_2$$

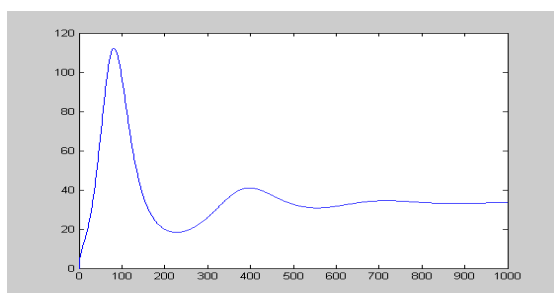
$$\dot{X}_3 = 90.67X_2 - 0.2X_3$$

برای به دست آوردن جواب در بازه $[0, 1000]$ ، مدل سه بعدی اچ آی وی به روش رانگ - کوتای مرتبه چهارم به وسیله نرم افزار مطلب حل شد.

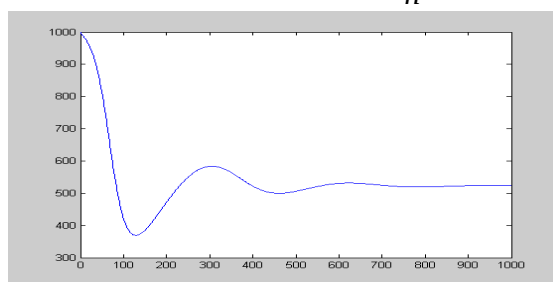
نقاط اولیه در مدل (۱) فرض شد:

$$X_1(0) = 1000, X_2(0) = 0, X_3(0) = 7000 \text{ معادله سوم}, X_4(0) = 0 \text{ معادله دوم}, X_5(0) = 0 \text{ معادله اول}$$

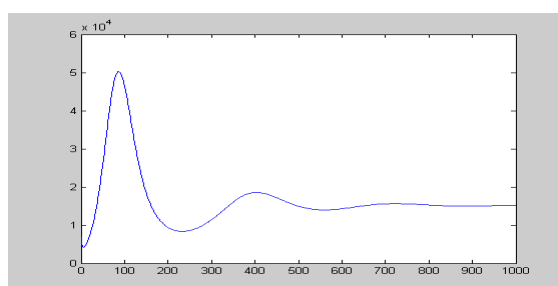
که در آن $h = \frac{1000 - 0}{n}$ ، نتایج به دست آمده برای $n = 1000$ در شک ل ۱ رسم شده است.



ب



الف



ج

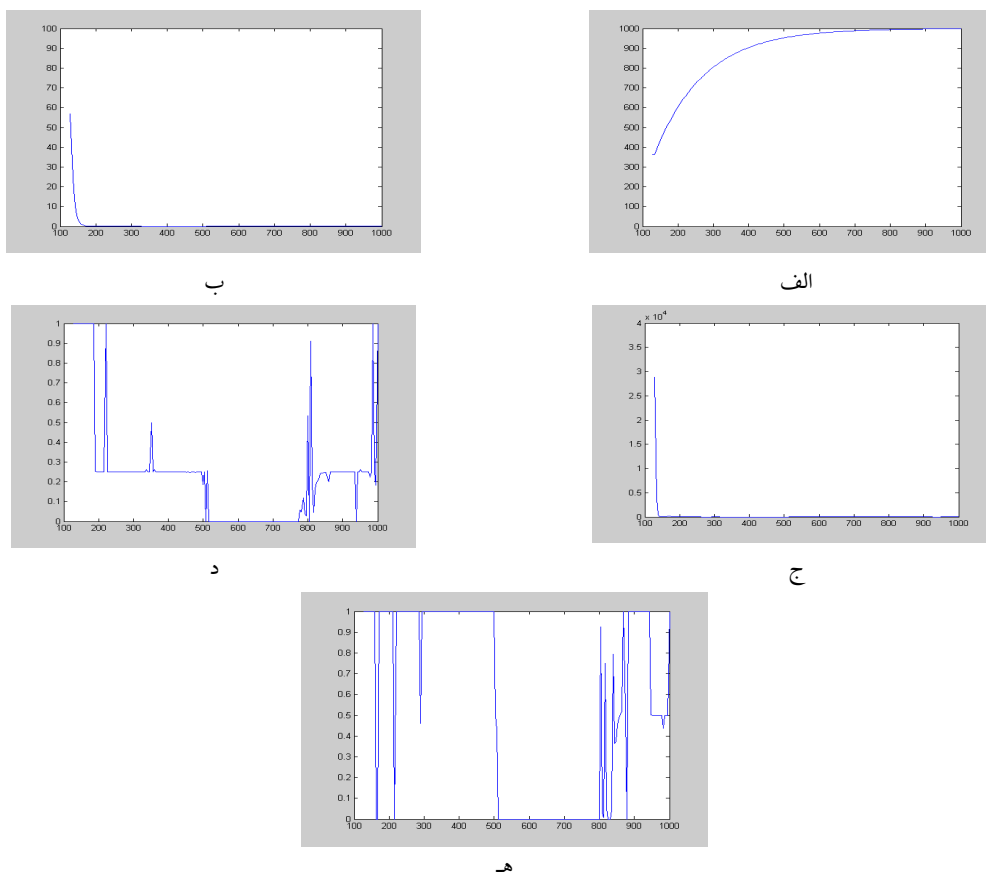
شکل ۱. نتایج حاصل از مدل سه بعدی اچ آی وی. (الف) سلول های سالم CD4+ T (ب) سلول های عفونی CD4+ T (ج) بار ویروسی

۳-۲ حل مدل با استفاده از روش گسسته سازی

در مدل دو کنترلی آلودگی اچ آی وی، درمان زمانی شروع می گردد که در نبود دارو، تعداد سلول های CD4+T به مقدار کمینه خود رسیده باشد، این مقدار کمینه با توجه به جواب مدل پایه آلودگی اچ آی وی در $X_1(129) = 363$ می باشد. بنابراین بازه درمان را در $[1000, 129]$ ، نظر می گیریم.

توجه کنید که در $t = 129$ تعداد سلول‌های $CD4+T$ عفونی (آلوده) و همچنین میزان بار ویروس به صورت $x_p(129) = 28860, x_i(129) = 57$ می‌باشد (شکل ۱-ب و ج).

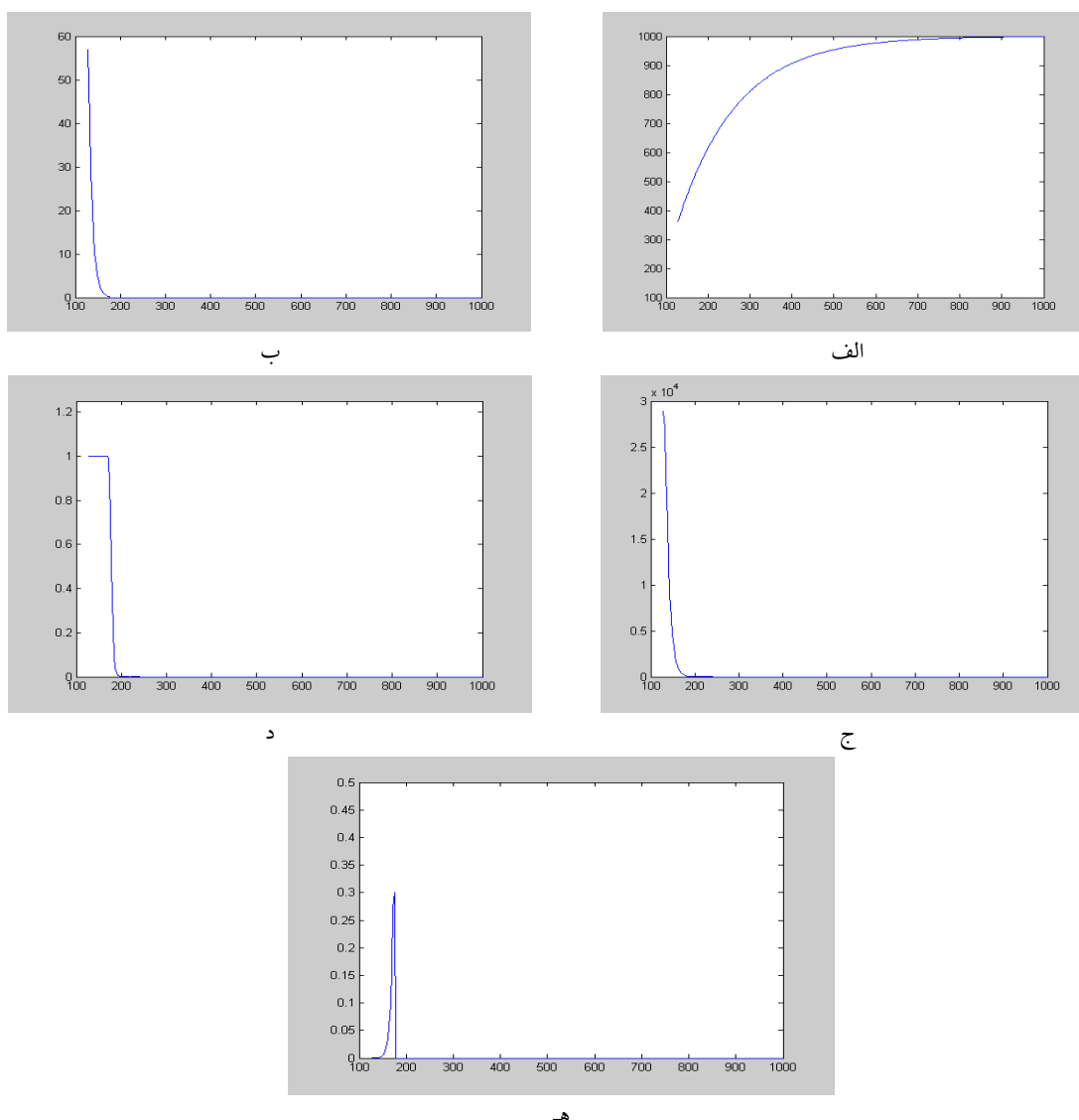
با فرض $h = \frac{1000-129}{n}$ ، نتایج x_1, x_2, x_3 و کنترل u در شکل ۲ آمده است.



شکل ۲. نتایج حاصل از حل مدل با استفاده از روش گسسته‌سازی. (الف) سلول‌های سالم $CD4+T$ (x_1) (ب) سلول‌های عفونی $CD4+T$ (x_2) (ج) بار ویروسی (x_3) (د) تابع کنترل (u_1) (ه) تابع کنترل (u_2)

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

نتایج به دست آمده از نرم افزار Lingo با $n = 300$ و $\epsilon = 10^{-3}$ ، برای مسیرهای x_1, x_2, x_3 و کنترل u در شکل ۳ آمده است.



شکل ۳. نتایج به دست آمده از نرم افزار Lingo با $n = 300$ و $\varepsilon = 10^{-3}$ ، برای مسیرهای X_1 ، X_2 ، X_3 و کنترل U به منظور کمینه کردن هزینه های درمان. (الف) سلول های سالم $CD4+T$ (X_1) (ب) سلول های عفونی $CD4+T$ (X_2) (ج) بار ویروسی (X_3) (د) تابع کنترل (u_1) (ه) تابع کنترل (u_2)

۴ نتیجه گیری

وضعیت سلول های سالم، سلول های عفونی و پیشرفت ویروسی در بازه زمانی $T = 1000$ بررسی شد. در نبود دارو، سلول های 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، سلول های سالم افزایش یافته و به حداکثر مقدار خود که همان ۱۰۰۰ است رسید. در مورد سلول های عفونی از مقدار اولیه صفر با ورود ویروس اچ آی وی به حداکثر مقدار خود رسید و در نهایت به مقدار ۳۰ رسیده و ثابت ماند، ولی با تاثیر دارو تعداد سلول های عفونی کاهش یافته و به صفر رسید.

تعداد ویروس‌ها در مرحله اولیه برابر ۷۰۰۰ شد که با ورود ویروس اچ‌آی‌وی به شدت افزایش یافته و بالاخره در مقداری در حدود ۱۵۰۰۰ متوقف می‌شوند، ولی با ورود دارو به بدن تعداد ویروس‌ها کاهش یافته 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.