

## کنترل بهینه واکسیناسیون روی مدل SIR از بیماری های اپیدمیک

دکتر علاءالدین ملک<sup>۱\*</sup>، محمد رضا محقق<sup>۲</sup>

۱. عضو هیئت علمی دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران، (نویسنده مسئول)

۲. دانشجوی دکتری ریاضی کاربردی، دانشکده علوم ریاضی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

### چکیده

مطالعه اپیدمی بیماری ها و کنترل آن یکی از مباحث به روز است که تأثیر آن بر زندگی بشر بر اهمیت آن می افزاید. در این مقاله ابتدا با در نظر گرفتن یک مدل ریاضی برای بیماری های اپیدمیک SIR در قسمت بعد آن کنترلی تحت عنوان واکسیناسیون را طوری در نظر می گیریم که تعداد افراد بیمار را کاهش و افراد ریکاور یافته را افزایش دهد سپس جواب بهینه مدل را بررسی می کنیم. در این حالت، سیستم زودتر به حالت پایداری می رسد که این نکته مهمی در درمان بیماری های واگیردار است.

**واژه های کلیدی:** کنترل بهینه، اپیدمی، واکسیناسیون، درمان، مدل ریاضی

## مقدمه

بیماری‌های واگیردار بخش مهمی از زندگی مدرن است. اپیدمی ایدز و طغیان بیماری‌های شبیه ویروس سیاه<sup>۱</sup> برای اکثر مردم نگران‌کننده است.

شیوع و اثرات بیشتر بیماری‌ها هر سال میلیون‌ها نفر قربانی می‌گیرد. به عنوان نمونه می‌توان از بیماری سارس<sup>۲</sup> در سال ۲۰۰۳-۲۰۰۲ و همچنین آنفولانزای نوع A در سال ۲۰۱۰ که بسیاری از کشورها را درگیر خود کرده بود نام برد. بنا بر هشدار سازمان بهداشت جهانی<sup>۳</sup> با مقاوم شدن گونه‌های مختلف باکتری‌ها در برابر آنتی‌بیوتیک‌ها و تنوع گونه‌های جهش‌یافته ویروس‌ها، بیماری‌های مسری همچنان بزرگ‌ترین چالش پیش روی بشر در قرن جاری خواهد بود (۱).

یکی از پدیده‌های بسیار مهم در طبیعت، پدیده انتشار مسری - هر چیزی که قابلیت سرایت و انتقال از فردی به فرد دیگر را داشته باشد- است. عصر کنونی، عصر ارتباطات و انتقال اطلاعات است. با نگاهی به پیرامون خود، نقش این پدیده را بهتر درک خواهیم کرد. انتقال اطلاعات توسط پست الکترونیک، اینترنت و شبکه‌های اجتماعی، انتشار اخبار، شایعه و یا بیماری واگیردار بین افراد جامعه و یا انتشار ویروس بین شبکه‌های رایانه‌ای و حتی انتقال پالس‌های عصبی در بین نورون‌های مغز، همگی نشان از اهمیت بالای این پدیده و نقش ویژه آن در تحولات زندگی روزمره دارد.

مدل‌بندی ریاضی بیماری‌های واگیردار، ابزاری ضروری و کاربردی برای مطالعه محدوده متنوعی از این بیماری‌ها است. هدف اساسی مدل‌بندی ریاضی، مطالعه شیوع و انتشار بیماری‌ها در فضای اطراف و در زمان است به طوری که فهمیدن مکانیزم انتقال بیماری و ویژگی‌های تأثیرگذار آن، افراد را قادر به پیش‌بینی‌هایی درباره بیماری و در نتیجه طراحی استراتژی‌های کنترل بیماری می‌کند.

فایده دیگر مدل‌بندی اپیدمیولوژیکی، قابل استفاده بودن آن برای ارزیابی حدس‌های کمی و مقداری است. به طور مثال مدل‌ها می‌توانند این ادعا را بررسی کنند که یک برنامه واکسیناسیون دومرحله‌ای برای سرخک به ایمنی جمعیت مورد نظر منجر خواهد شد؛ در حالی که واکسیناسیون یک‌مرحله‌ای چنین نتیجه‌ای نخواهد داشت.

1- e bola  
2- SARS  
3- WHO

افزون بر اهداف و مزیت‌های فراوان مدل‌های ریاضی، آن‌ها دارای محدودیت‌هایی نیز هستند. نخستین و واضح‌ترین محدودیت این است که تمام آن‌ها نوعی ساده‌سازی از واقعیت‌ها هستند. مدل‌های ساده دارای مزیت پارامترهای کمی هستند؛ اما بسیار خام و غیرواقعی بودن از ایرادهای آن به شمار می‌رود. ممکن است مدل‌های پیچیده واقعی‌تر باشند؛ اما شامل پارامترهای بسیاری هستند که در نظر گرفتن تمام آن‌ها محاسبات را سخت و پیچیده خواهد کرد. هنر فرمول‌بندی اپیدمیولوژی، ساخت انتخاب‌های مناسب برای فرمول‌بندی مدل‌هاست به طوری که علاوه بر ساده بودن به اندازه کافی قابلیت پاسخ دادن به سؤالات پیش آمده را داشته باشد.

### کنترل بهینه

در این بخش می‌خواهیم تابع  $u(t)$  را بیابیم که مینیمم مقدار تابع  $J(u) = \int_{t_i}^{t_f} F(x(t), u(t), t) dt$  را بدهد که  $x$  جواب منحصر به فرد معادله دیفرانسیل  $\dot{x}(t) = f(x(t), u(t))$  و  $x(t_i) = x_i \in [t_i, t_f]$  است. (۲)

### قضیه

فرض کنید  $F(x(t), u(t), t)$  و  $f(x(t), u(t))$  توابع پیوسته مشتق‌پذیر روی هر یکی از مؤلفه‌هایشان باشند. فرض کنید که  $u^* \in C[t_i, t_f]$  یک کنترل بهینه برای تابع صورت به زیر تعریف شده است، باشد.

اگر  $u \in C[t_i, t_f]$  آنگاه  $J(u) = \int_{t_i}^{t_f} F(x(t), u(t), t) dt$

که  $x$  نشان‌دهنده جواب منحصر به فرد معادله دیفرانسیل

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \text{ و } x(t_i) = x_i \in [t_i, t_f]$$

است.

اگر  $x^*$  نشان دهنده حالت متناظر با ورودی  $u^*$  باشد آنگاه  $p^* \in C^1[t_i, t_f]$  موجود است به گونه ای که

$$\frac{\partial F}{\partial x}(x^*(t), u^*(t), t) + p^*(t) \frac{\partial f}{\partial x}(x^*(t), u^*(t)) = -\dot{p}^*(t) \quad p^*(t_f) = 0 \quad t \in [t_i, t_f]$$

$$\frac{\partial F}{\partial u}(x^*(t), u^*(t), t) + p^*(t) \frac{\partial f}{\partial u}(x^*(t), u^*(t)) = 0 \quad t \in [t_i, t_f]$$

(۳).

### اصل مینیمم پونتریاگین

تابع هامیلتون نین را به صورت زیر تعریف می کنیم:

$$H(p(t), x(t), u(t), t) = F(x(t), u(t), t) + f(x(t), u(t))$$

### قضیه

فرض کنید  $F(x(t), u(t), t)$  و  $f(x(t), u(t))$  توابع پیوسته مشتق پذیر روی هر یک از مؤلفه هایشان باشند. فرض کنید که  $u^* \in C[t_i, t_f]$  یک کنترل بهینه برای تابع که به صورت به زیر تعریف شده است باشد.

$$J = \int_{t_i}^{t_f} F(x(t), u(t), t) dt \quad \text{اگر } u \in C[t_i, t_f]$$

که  $x$  نشان دهنده جواب منحصر به فرد معادله دیفرانسیل

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \quad \text{و } (t_i) = x_i t \in [t_i, t_f]$$

است.

اگر  $x^*$  نشان دهنده حالت متناظر با ورودی  $u^*$  باشد آنگاه  $p^* \in C^1[t_i, t_f]$  موجود است، به طوری که

$$\frac{\partial F}{\partial x}(x^*(t), u^*(t), t) = -\dot{p}^*(t) \quad p^*(t_f) = 0 \quad t \in [t_i, t_f]$$

$$\frac{\partial H}{\partial u}(x^*(t), u^*(t), t) = 0 \quad t \in [t_i, t_f]$$

(۳).

### قضیه

فرض کنید  $F(x(t), u(t), t)$  و  $f(x(t), u(t))$  توابع پیوسته مشتق‌پذیر روی هر یک از مؤلفه‌هایشان باشند. فرض کنید که  $u^* \in C[t_i, t_f]$  یک کنترل بهینه برای تابع به صورت زیر تعریف شده است، باشد.

$$J = \int_{t_i}^{t_f} F(x(t), u(t), t) dt \text{ آنگاه } u \in C[t_i, t_f] \text{ اگر}$$

که  $x$  نشان‌دهنده جواب منحصر به فرد معادله دیفرانسیل

$$\dot{x}(t) = f(x(t), u(t)) \text{ و } (t_i) = x_i t \in [t_i, t_f]$$

است.

اگر  $x^*$  نشان‌دهنده حالت متناظر با ورودی  $u^*$  باشد آنگاه  $p^* \in C^1[t_i, t_f]$  موجود است به طوری که

$$\frac{\partial F}{\partial x}(x^*(t), u^*(t), t) = -\dot{p}^*(t) \quad p^*(t_f) = 0 \quad t \in [t_i, t_f]$$

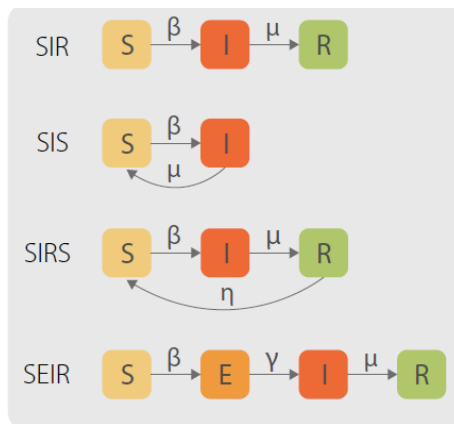
و برای هر  $t \in [t_i, t_f]$  آنگاه داریم

$$H(p^*(t), x^*(t), u(t), t) \geq H(p^*(t), x^*(t), u^*(t), t)$$

(۳).

### مدل‌های اپیدمی

در این بخش مدل‌های ساده‌ای از SIR و SEIR را در نظر می‌گیریم.



مدل های ریاضی بر اساس سیستم مستعد به بیماری<sup>۱</sup>، S، ناقلین بیماری<sup>۲</sup>، I و ایمنی یافته از بیماری<sup>۳</sup>، R، نوشته می شوند. به طور مثال مدل اپیدمی SIR بدین صورت است که جمعیت خاصی در مرحله اول و پیش از ورود بیماری، مستعد ابتلا به بیماری هستند. با ورود اولین مورد بیماری به جمعیت، در مرحله دوم ابتلا به بیماری وجود دارد و در مرحله سوم مبتلایان به بیماری بعد از بهبودی وارد مرحله ایمنی یافتگی از بیماری می شوند بدین معنی که تا پایان عمر هرگز بیمار نمی شوند و یا دست کم یک دوره ایمنی یافتگی از بیماری را خواهند داشت. از این نوع می توان به بیماری سرخک، سرخچه، آبله مرغان و ... اشاره کرد.

SIS مدلی است که بیماران پس از بهبودی هیچ گونه ایمنی در برابر بیماری ندارند و باز هم مستعد ابتلا به بیماری خواهند بود، همانند سل، ذات الریه، مننژیت و ... (۴)؛ البته در بعضی از مدل ها مراحل همچون دوره نهفتگی بیماری E وجود دارد که در آن بیماری پس از انتقال به شخص، وارد مرحله نهفتگی می شود که از این نوع می توان به ایدز اشاره کرد.

در پارامترهایی که در این مدل ها استفاده می شود سرعت تماس B، سرعت تولد b، سرعت مرگ d، گنجایش محیط، KC، سرعت ایمنی یافتگی r است؛ البته پارامترهای دیگری هم وجود دارند که بر اساس نیاز مدل، وارد فرمول بندی می شوند. این مقادیر بر اساس آزمایش ها و نمونه گیری ها در جمعیت های مختلف محاسبه شده اند و مقادیری ثابت هستند (۵).

$$\dot{S}(t) = A - (\mu + u(t))S(t) - \frac{\beta S(t)I(t)}{1 + \alpha_1 S(t) + \alpha_2 I(t)}$$

$$\dot{I}(t) = \frac{\beta S(t)I(t)}{1 + \alpha_1 S(t) + \alpha_2 I(t)} - (\mu + \alpha + \gamma)I(t)$$

$$\dot{R}(t) = \gamma I(t) - \mu R(t) + u(t)S(t)$$

$$S(0) = S_0$$

$$I(0) = I_0$$

$$R(0) = R_0$$

1- susceptible

2- infection

3- recovered

که در آن  $S(t)$  افرادی مستعد به بیماری و  $I(t)$  افراد بیمار و  $R(t)$  افراد ریکاوریافته هستند،  $\mu$  نرخ مرگ و میر طبیعی جمعیت،  $\alpha$  نرخ مرگ و میر به علت بیماری،  $\beta$  نرخ انتقال  $\alpha_1$  و  $\alpha_2$  ضرایب بازدارندگی،  $\gamma$  نرخ ریکاوریافتن افراد بیمار است (۶).

### واکسیناسیون بهینه

متغیر کنترل  $u(t)$  را درصد افراد مستعد که در هر واحد زمانی واکسینه می‌شوند در نظر می‌گیریم.

$$U_{ab} = \{u| (t) \text{ is measurable, } 0 \leq u(t) \leq u_{\max} < \infty, t \in [0, t_{\text{end}}]\}$$

مجموعه بالا، مجموعه کنترل قابل قبول است (۷).

اکنون تابع هدف را به صورت زیر در نظر می‌گیریم:

$$J(u) = \int_0^{t_{\text{end}}} \left[ A_1 S(t) + A_2 I(t) + \frac{1}{2} \tau u^2(t) \right] dt$$

در این صورت مسئله کنترل بهینه به صورت زیر می‌شود:

$$J(u) = \int_0^{t_{\text{end}}} \left[ A_1 S(t) + A_2 I(t) + \frac{1}{2} \tau u^2(t) \right] dt$$

$$\dot{S}(t) = A - (\mu + u(t))S(t) - \frac{\beta S(t)I(t)}{1 + \alpha_1 S(t) + \alpha_2 I(t)}$$

$$\dot{I}(t) = \frac{\beta S(t)I(t)}{1 + \alpha_1 S(t) + \alpha_2 I(t)} - (\mu + \alpha + \gamma)I(t)$$

$$\dot{R}(t) = \gamma I(t) - \mu R(t) + u(t)S(t)$$

$$S(0) = S_0$$

$$I(0) = I_0$$

$$R(0) = R_0$$

**قضیه:** اگر مسئله کنترل بهینه بالا را با شرایط اولیه در نظر بگیریم، آنگاه یک کنترل بهینه  $u^*(t)$

وجود دارد به طوری که  $J(u^*(t)) = \min_{u \in U} J(u(t))$  (۸).

**قضیه:** فرض کنیم  $S^*(t)$ ،  $I^*(t)$  و  $R^*(t)$  پاسخ‌های بهینه متناظر با متغیر کنترل بهینه  $u^*(t)$  برای مسئله کنترل بهینه باشد؛ آنگاه متغیرهای الحاقی  $\lambda_1$ ،  $\lambda_2$  و  $\lambda_3$  در شرایط زیر صدق می‌کنند:

$$\begin{aligned}\frac{d\lambda_1}{dt} &= -A_1 + \lambda_1(t)(\mu + u(t) + \Lambda_1) - \lambda_2(t)\Lambda_1 - \lambda_3(t)u(t) \\ \frac{d\lambda_2}{dt} &= -A_2 - \lambda_1(t)\Lambda_2 + \lambda_2(t)(\Lambda_2 - (\mu + \alpha + \gamma)) - \lambda_3(t)\gamma \\ \frac{d\lambda_3}{dt} &= \lambda_3(t)\mu \\ \Lambda_1 &= \frac{\beta I(1 + \alpha_2 I)}{(1 + \alpha_1 S(t) + \alpha_2 I(t))^2} \\ \Lambda_2 &= \frac{\beta S(1 + \alpha_2 S)}{(1 + \alpha_1 S(t) + \alpha_2 I(t))^2} \\ \lambda_i(t_{end}) &= 0 \quad i = 1, 2, 3.\end{aligned}$$

$$u^*(t) = \max\left(\min\left(\frac{(\lambda_1(t) - \lambda_3(t))S^*(t)}{\tau}, u_{max}\right), 0\right)$$

**اثبات:**

برای بدست آوردن معادلات و شرایط ترانزورسالیته از قضیه هامیلتونین استفاده می‌کنیم. همچنین با استفاده از قضیه مینیمم پونتریاگین  $u^*(t)$  به آسانی محاسبه می‌گردد.

### نتایج عددی

برای حل این مسئله از روش شبه‌گوس سایدل<sup>۱</sup> که توسط گومل<sup>۲</sup> توسعه یافته است استفاده می‌کنیم (۹). نتایج عددی توسط برنامه متلب با پارامترهای زیر به صورت شکل‌های زیر به دست می‌آید:

1- Guss- Sidel-Like  
2- Gumel



$$S(0) = 1000, I(0) = 200, R(0) = 10, \mu = 0.5, \alpha = 0.01, \alpha_1 = 0.01, \alpha_2 = 0.01, \beta = 0.01, \tau = 10^4, A_1 = 200, A_2 = 200, \gamma = 0.003$$

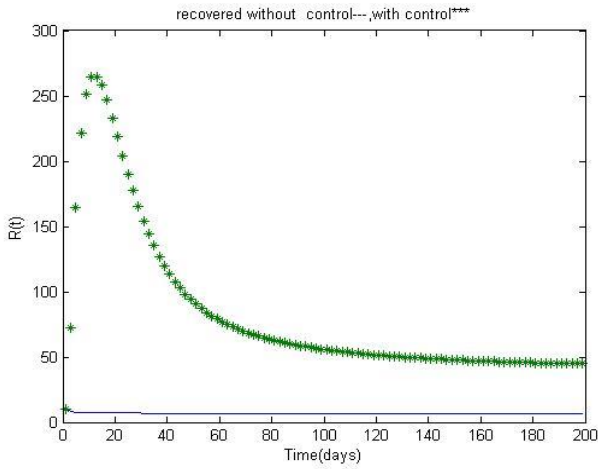


Fig.1

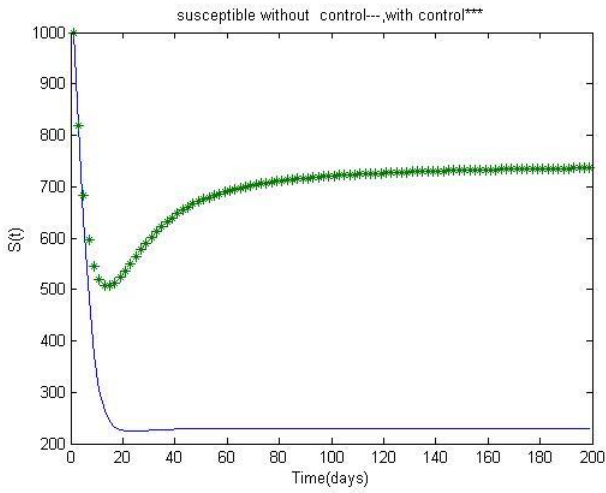


Fig.2

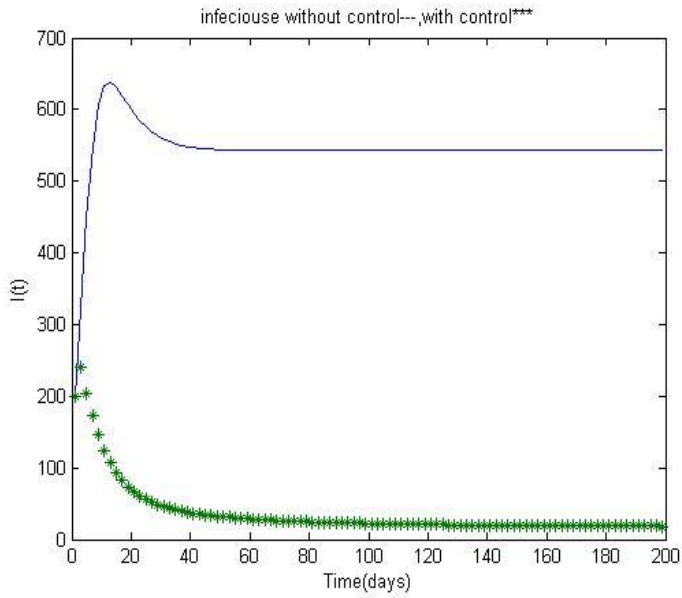


Fig.3

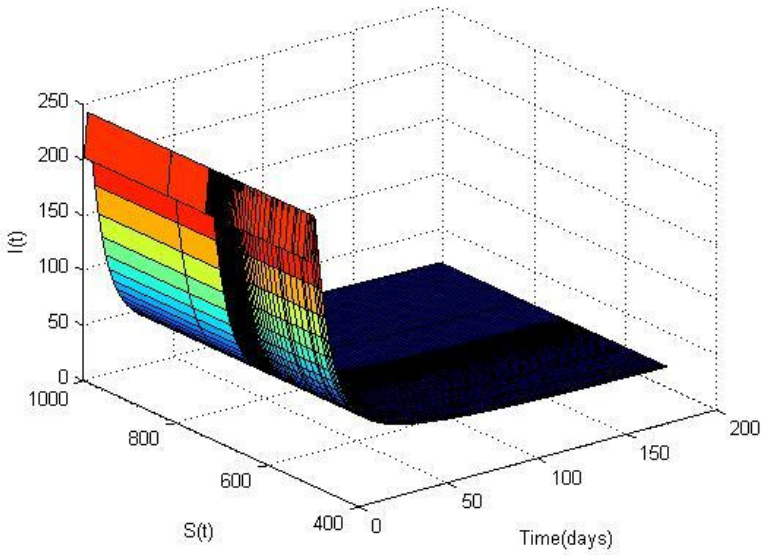


Fig.4

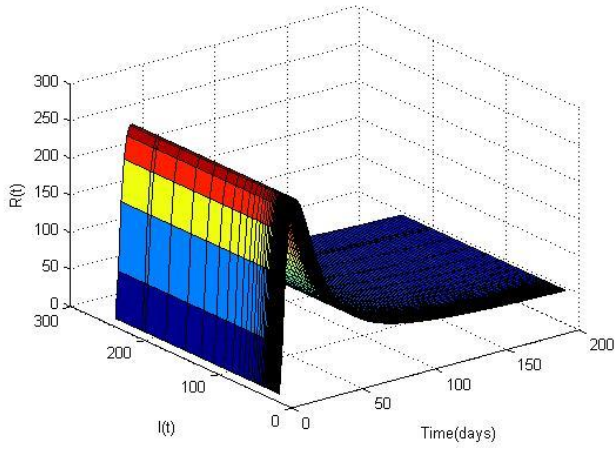


Fig.5

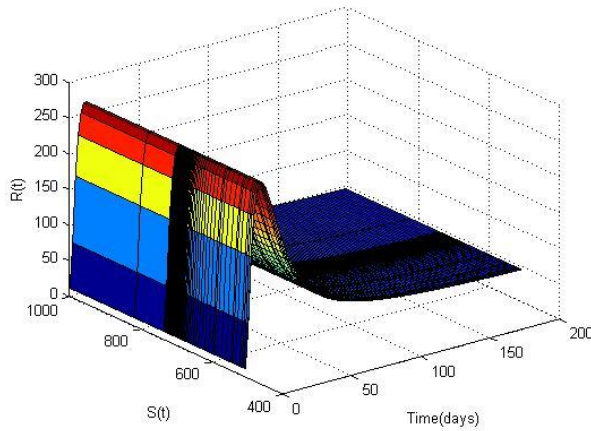


Fig.6

### نتیجه گیری

نتایج عددی نشان می‌دهد که استراتژی واکسیناسیون تعداد بیماران مستعد را کاهش و تعداد ریکاور یافتگان را افزایش می‌دهد. نکته مهم این است که تغییرات در همان روزهای آغازین واکسیناسیون محسوس است و پس از گذشت تقریباً یک ماه، تغییرات کامل شده و سیستم به حالت پایداری می‌رسد.

## منابع

1. S.P. Sethi, P.W. Staats, Optimal control of some simple deterministic epidemic models, *J. Oper. Res. Soc.* (1978) 129–136.
2. H. Gaff, E. Schaefer, Optimal control applied to vaccination and treatment strategies for various epidemiological models, *Math. Biosci. Eng.* 6 (2009) 469.
3. E. Asano, L.J. Gross, S. Lenhart, L.A. Real, Optimal control of vaccine distribution in a rabies metapopulation model, *Math. Biosci. Eng.* 5 (2008) 219–238.
4. R. Morton, K.H. Wickwire, on the optimal control of a deterministic epidemic, *Adv. Appl. Probab.* (1974) 622–635.
5. U. Ledzewicz, H. Schättler, on optimal singular controls for a general SIR model with vaccination and treatment, *Discr. Contin. Dyn. Syst.* (2011) 981–990.
6. C. Castilho, Optimal control of an epidemic through educational campaigns, *Electron. J. Differ. Equat.* (2006) 1–11.
7. Karnik, P. Dayama, Optimal control of information epidemics, *Proc. IEEE Commun. Syst. Networks Conf.* (2012) 1–7.
8. H. Behncke, Optimal control of deterministic epidemics, *Opt. Contr. Appl. Meth.* 21 (2000) 269-285
9. Q. Zhu, X. Yang, L.X. Yang, C. Zhang, Optimal control of computer virus under a delayed model, *Appl. Math. Comput.* 218 (2012) 11613–11619.