

## کنترل بیماری هپاتیت سی با استفاده از نظریه کنترل بهینه و بررسی پایداری به کمک ماتریس نسل بعدی

محمود محمدی\*، الهام محمدی  
دانشگاه قم، دانشکده علوم پایه، گروه ریاضی

دریافت ۹۷/۱۲/۲۲ پذیرش ۹۸/۰۹/۰۵

### چکیده

هدف از این مقاله ارائه روشی برای کنترل بیماری هپاتیت سی برای یک جمعیت همگن، براساس نظریه کنترل بهینه و ماتریس نسل بعدی است. ابتدا مدل مربوط به بیماری هپاتیت سی را به کمک پارامترها و متغیرهای از پیش تعیین شده با استفاده از مقاله یوان و یانگ [۲۰] در نظر می‌گیریم. مدل مورد نظر یک مدل اپیدمیولوژی از نوع *SEIR* است که بلوک‌های نام‌برده هر کدام نشان‌گر یک حالت از حالت‌های ممکن برای یک فرد است. به منظور تعیین پایداری سیستم، عدد بازتولید اساسی آن را به دست می‌آوریم [۲۱]، [۲۲]. در ادامه با استفاده از نظریه کنترل بهینه، هر یک از حالات عفونی را برای کنترل شیوع بیماری بررسی می‌کنیم و با حل مسئله کنترلی و مقایسه نتایج به دست آمده تعیین می‌کنیم که کدامیک از کنترل‌های اعمال شده در کاهش شیوع بیماری نقش مهم‌تری ایفا می‌کند. در پایان با ارائه مثال عددی به تشریح بیش‌تر روش می‌پردازیم.

**واژه‌های کلیدی:** بیماری هپاتیت سی، کنترل بهینه، اصل بیشینه پونتریاگین، عدد بازتولید اساسی، بیماری مزمن.

### مقدمه

هپاتیت سی نوعی عفونت است که عمدتاً کبد را تحت تأثیر قرار می‌دهد. ویروس هپاتیت سی *HCV* علت این بیماری است. هپاتیت سی اغلب هیچ علائمی ندارد، اما عفونت مزمن موجب زخم شدن کبد می‌شود و پس از چند سال به سیروز کبد می‌انجامد. در برخی موارد، افراد مبتلا به سیروز کبد دچار نارسایی کبد، سرطان کبد یا عروق متورم شده مری و معده می‌شوند که تحقیقات نشان داده است که مورد آخر می‌تواند منجر به خون‌ریزی تا حد مرگ شود. افراد اغلب از طریق تماس خونی ناشی از استعمال درون وریدی مواد مخدر، تجهیزات پزشکی ضد عفونی نشده و تزریق خون به هپاتیت سی مبتلا می‌شوند. به صورت تخمینی ۱۳۰ تا ۱۷۰ میلیون نفر در سراسر جهان به هپاتیت سی مبتلا هستند. دانشمندان در دهه ۱۹۷۰ تحقیقات خود را در مورد *HCV* آغاز کردند و در ۱۹۸۹ وجود این بیماری را تأیید کردند. این ویروس به‌عنوان عامل بیماری در سایر حیوانات شناخته نشده است. اینترفرون و ریبویرین داروهای استاندارد برای *HCV* هستند. بین ۵۰ تا ۸۰ درصد افرادی که با این داروها تحت معالجه قرار می‌گیرند، درمان می‌شوند. کسانی که به سیروز یا سرطان کبد دچار می‌شوند، ممکن است به پیوند کبد نیاز پیدا کنند، ولی متأسفانه پس از پیوند اغلب این ویروس عود می‌کند. هیچ واکسنی برای هپاتیت سی وجود ندارد. هپاتیت سی تنها در ۱۵ درصد

موارد به علائم حاد منجر می‌شود. علائم اغلب غیرملموس و نامشخص هستند، از جمله کاهش اشتها، خستگی، تهوع، دردهای مفصلی یا عضلانی، و کاهش وزن. در برخی موارد در مرحله حاد بیماری، علامت زردی نیز دیده می‌شود. عفونت در ۵۰-۱۰ درصد افراد و بیش از سایرین در بانوان جوان، بدون درمان بهبود می‌یابد. بین ۱۳۰ تا ۱۷۰ میلیون نفر و یا ۳ درصد جمعیت جهان، مبتلا به هپاتیت مزمن سی هستند. برخی نتایج در مورد شیوه‌های درمان این بیماری امیدوار کننده نشان داده‌اند [۲۳] ترکیبی از استراتژی‌های پیش‌گیرانه مانند برنامه‌های تبادل سرنگ و درمان دارویی، خطر ابتلا به هپاتیت سی را در افرادی که به‌صورت داخل وریدی مصرف می‌کنند، کاهش می‌دهد [۲۴].

## تشریح بیماری

هشتاد درصد افرادی که در معرض این ویروس قرار می‌گیرند، به عفونت مزمن دچار می‌شوند. اکثر افراد در دهه‌های نخستین عفونت، تقریباً هیچ علامت مشخصی ندارند، اگرچه هپاتیت سی مزمن می‌تواند با خستگی همراه باشد. چنان‌که گفته شد، هپاتیت سی در میان افرادی که برای چندین سال به این بیماری مبتلا بوده‌اند، علت اصلی سیروز کبد و سرطان کبد است. بین ۳۰-۱۰ درصد از افرادی که بیش از ۳۰ سال مبتلا بوده‌اند، به سیروز کبد دچار می‌شوند. سیروز کبد در افرادی که هم‌چنین به هپاتیت بی یا *HIV* مبتلا بوده‌اند، معتادان الکلی و مردان شایع‌تر است. افرادی که به سیروز کبد مبتلا می‌شوند، با خطری ۲۰ برابر بیش‌تر با میزان ۳-۱ درصد در سال، در معرض ابتلا به سرطان کبد هستند. در معتادان به الکل، خطر ابتلا ۱۰۰ برابر بیش‌تر است. هپاتیت سی علت ۲۷ درصد از موارد سیروز کبد و ۲۵ درصد از موارد سرطان کبد است. سیروز کبد می‌تواند منجر به فشار خون بالا در رگ‌های متصل به کبد، تجمع مایعات در شکم، خون‌ریزی یا کبودی، رگ‌های بزرگ شده (به‌ویژه در مری و معده)، زردی (زرد شدن پوست)، و آسیب مغزی شود. هپاتیت سی هم‌چنین در موارد نادر با سندروم شوگرن (نوعی اختلال در سیستم دفاعی بدن)، کم‌تر شدن پلاکت‌های خون به‌میزان کم‌تر از حد طبیعی، بیماری مزمن پوستی، دیابت، و لنفومای غیر هوچکینی همراه است.

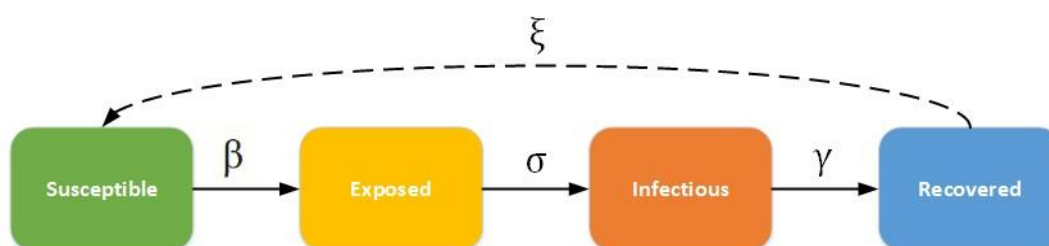
ویروس هپاتیت سی یک ویروس *RNA* کوچک پوشینه‌دار تک زنجیره‌ای مثبت است. این ویروس عضو جنس "هپاسی ویروس" در خانواده "فلاوی ویریده" است. *HVC* هفت ژنوتایپ اصلی دارد. در ایالات متحده آمریکا، ژنوتایپ ۱ در ۷۰ درصد موارد عامل بیماری است، و هر یک از دیگر ژنوتایپ‌ها ۱ درصد موارد را ناشی می‌شوند. در آمریکا و اروپا نیز ژنوتایپ ۱ شایع‌ترین نوع است. راه اصلی سرایت بیماری در کشورهای توسعه یافته‌استعمال درون وریدی مواد مخدر *IDU* است. در کشورهای در حال توسعه، راه‌های اصلی عبارتند از تزریق خون، شیوه‌ها و درمان‌های پزشکی غیر ایمن. علت سرایت در ۲۵ درصد موارد نامعلوم باقی می‌ماند. ولی تعداد زیادی از این موارد احتمالاً به‌علت استعمال درون وریدی مواد مخدر هستند. ویروس هپاتیت سی در ۵۰ تا ۸۰ درصد مبتلایان به این ویروس موجب به‌وجود آمدن عفونت مزمن می‌شود. حدود ۴۰ تا ۸۰ درصد این عفونت‌ها با درمان از بین می‌روند. در موارد نادر، این عفونت می‌تواند بدون درمان از بین برود. افرادی که دچار هپاتیت سی مزمن هستند باید از مصرف الکل و داروهایی که موجب تولید سم در کبد می‌شوند خودداری کنند، این افراد هم‌چنین باید برای هپاتیت آ و هپاتیت ب واکسینه شوند. افراد مبتلا به سیروز کبدی باید به‌منظور تشخیص سرطان کبد آزمایش‌های فراصوتی انجام دهند.

در حال حاضر آزمایش ویروس هپاتیت سی دو مرحله‌ای، گران و ناخوشایند است و به‌طور گسترده در دسترس نیست یا به‌طور کلی در سطح جهان صرفه اقتصادی ندارد اما سیستم جدید آزمایش آنتی‌ژن ویروس هپاتیت سی که

به وسیله محققان دانشگاه ارواین آمریکا ابداع شده است، نسبت به آزمایش‌های فعلی مقرون به صرفه تر و از حساسیت و ویژگی بهبود یافته چشم‌گیری دارد. در پژوهشی دیگر بررسی‌های محققان بیمارستان تورنتو کانادا نشان می‌دهد که یک رژیم دارویی ساده ۱۲ هفته‌ای قادر به درمان عفونت هپاتیت سی است. نتایج اولیه این آزمایش روی ۹۹ درصد بیماران موفقیت‌آمیز بوده است. این رژیم، ترکیب دو داروی سوفوسبوویر<sup>۱</sup> و ولپاتاسیر<sup>۲</sup> است و روزی یک بار به بدن تزریق می‌شود. در این دسته از مدل‌ها، افراد دوره طولانی انکوباسیون "رده در معرض" را تجربه می‌کنند، به طوری که فرد آلوده، اما هنوز عفونی نشده است.

### مدل بیماری هپاتیت سی

در این بخش مدل مورد نظر برای این بیماری را در نظر می‌گیریم و تا حدودی مدل این بیماری را تشریح می‌کنیم.



شکل ۱. نمودار نحوه انتقال افراد از یک حالت به حالتی دیگر

نمودار *SEIR* یا *SEIRS* در شکل ۱ نشان می‌دهد چگونه افراد از طریق هر بلوک در مدل حرکت می‌کنند و خط چین نشان می‌دهد که مدل *SEIR* چگونه یک مدل *SEIRS* (حساس-در معرض-عفونی-ایمن شده-حساس) است که در آن افراد بهبود یافته ممکن است مجدداً حساس شوند (بهبودی، ایمنی مادام‌العمر را تضمین نمی‌کند). به عنوان مثال، صدف مرغ، روتوویروس، مالاریا و یا حتی بیماری‌های برونرفته از قبیل تب خونریزی دهنده دنگ، بیماری‌هایی هستند که مدت زمان انکوباسیون آنها طول می‌کشد در واقع در این نوع بیماری‌ها ایمنی موقت در فرد به وجود می‌آید و فرد نمی‌تواند پاتوژن را به دیگران انتقال دهد.

پژوهش‌های متعددی وجود دارد که مربوط به اپیدمی جمعیت‌های با الگوی جمعیتی فعال به‌ویژه در مورد معادلات دیفرانسل معمولی است که به‌طور معمول فرض می‌شود فرایندهای مربوط به اپیدمی یا شدت عفونت به‌وسیله ترکیب سازی، مدل‌سازی می‌شوند. دریک و ون دم در مقاله خود مدل انتقال بیماری همگانی *SEIRS* را مورد بحث قرار داده‌اند که در آن جمعیت متغیر بوده است و نرخ‌های آنکه افراد مستعدپذیرش عفونی می‌شوند به‌وسیله یک تابع غیرخطی عمومی ارائه شده است. مدل دیگر در [۱۳] وجود دارد که در آن نرخ تماس مؤثر، یک تابع دلخواه از تعداد کل جمعیت است. نرخ انتقالی که در این‌جا از آن استفاده شده است این اجازه را می‌دهد که امکان تولید عفونت ثانویه فراهم شود که از طریق تماس با دو فرد با دو نوع عفونت متفاوت از هم انجام می‌گیرد. که عبارتند از:

### افراد با عفونت حاد و افراد با عفونت مزمن

1. Sofosbuvir  
2. Velpatasvir

مرجع [۱۲] را در نظر بگیرید که عمدتاً روی محاسبات عددی و تأثیر واکسیناسیون در مراحل حاد و مزمن تمرکز دارد. یک مدل بدون حالت در معرض ابتلا که ثبات نسبی تعادل را به دست می‌آورد. در این مقاله فرض شده است که پس از عفونت اولیه یک فرد قبل از آن که عفونی شود در یک دوره پنهان عفونی باقی می‌ماند. حالت‌های عفونی بدین صورت دسته‌بندی می‌شوند:

$S$ : افراد مستعد پذیرش

$E$ : دسته عفونی پنهان

$I$ : افراد عفونی شده حاد

$R$ : افراد عفونی شده مزمن

در اینجا مدلی که آن را مطرح می‌کنیم یک مدل  $SEIR$  و چهار بعدی است. تعداد کمی از بیماری‌ها هستند که تجزیه و تحلیل آنها با حالت مزمن انجام شده باشد در این جا فرض کرده‌ایم که فرد پس از دریافت عفونت در دوره پنهان باقی می‌ماند (فرد درگیر بیماری شده اما خود شخص از عفونت مطلع نیست). این حالت را حالت بیماری نهفته می‌نامیم. این اپیدمی از طریق ارتباط مستقیم افراد منتقل می‌شود. فرض می‌کنیم که یک فرد در حالت در معرض انتقال قرار دارد و پس از آن به مرحله حاد و مزمن وارد شده در نهایت تحت درمان قرار می‌گیرند. در مرحله مزمن افراد پس از بهبودی ایمنی قطعی ندارد و امکان آن که مجدداً حساس شوند وجود دارد. پس داریم:

$$N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + V(t).$$

فرضیات اصلی مدل که از طریق داده‌های آزمایشگاهی [20] به دست آمده‌اند بدین صورت است:

۱. نرخ زایش (تولد) در جمعیت برابر  $b$  که  $b > 0$  و نرخ مرگ و میر برابر  $d$  که  $d > 0$  است.

۲. فرضیات اپیدمیولوژی بدین صورت است:

۳. بیماری در حالت عفونی پنهان قابل انتقال نیست.

۴. مراحل حاد و مزمن متفاوت از یکدیگر هستند بیماران با عفونت حاد یا مزمن توانایی دارند که بیماری را انتقال دهند و هنگامی که یک فرد با یک شخص در معرض ابتلا تماس دارد، احتمالاً آلوده می‌شود و هر یک از آنها به صورت مزمن عفونی شده و به طور متعارف هر فرد سرایت دهنده با نرخ  $\beta$  که  $\beta > 0$  و  $\gamma$  که  $\gamma > 0$  در واحد زمان با دیگران ارتباط برقرار می‌کند و تعداد تماس‌هایی که یک فرد مستعد پذیرش در واحد زمان با دیگران دارد برابر  $\beta \frac{S}{N}$  و  $\gamma \frac{S}{N}$  است. از این رو در حالت کلی نرخ شیوع واگیر به طور حاد و به طور مزمن به ترتیب برابر  $\beta \frac{SI}{N}$  و  $\gamma \frac{SV}{N}$  است.

۵.  $\epsilon$  و  $k$  به ترتیب نرخ پیشرفت به مرحله حاد از مرحله در معرض بیماری و نرخ پیشرفت به مرحله مزمن است و  $\alpha$  که  $(\alpha > 0)$  نرخ بازبازی به مرحله مزمن است.

۶. مرحله حاد عفونت کوتاه و اغلب بدون علامت است و در طول این زمان درمان ممکن نیست.

۷. مقدار مرگ ناشی از این بیماری نادیده گرفته می‌شود.

با استفاده از فرضیات ۱-۶ مدل بیماری بدین صورت به دست می‌آید:

$$\begin{cases} \dot{S}(t) = bN - (\beta I + \gamma V) \frac{S}{N} - dS + \alpha V, \\ \dot{E}(t) = (\beta I + \gamma V) \frac{S}{N} - dE - \epsilon E, \\ \dot{I}(t) = \epsilon E - (d + k)I, \\ \dot{V}(t) = kI - (d + \alpha)V. \end{cases} \quad (1)$$

تغییرات در جمعیت با استفاده از این رابطه محاسبه می‌شود:

$$\dot{N}(t) = (b - d)N.$$

قرار می‌دهیم:

$$r = b - d,$$

داریم:

$$\dot{N}(t) = rN,$$

$$N = N_0 e^{rt},$$

در واقع  $r$  به‌عنوان نرخ افزایش جمعیت شناخته می‌شود و اگر  $r = 0$  یعنی  $b = d$  و در نتیجه افزایش جمعیت وجود ندارد و در جامعه به نوعی برابری در نرخ مرگ و میر به‌وجود آمده است (در این جا فرض می‌کنیم که  $N_0 = 1$ ).

اکنون قرار می‌دهیم:

$$S = \frac{S}{N} \text{ و } e = \frac{E}{N} \text{ و } i = \frac{I}{N} \text{ و } v = \frac{V}{N}.$$

از این‌رو، این برابری در نرخ مرگ و میر و تولد در سیستم (۲) واضح است:

$$\begin{cases} \dot{s}(t) = b(1 - s) - (\beta i + \gamma v)s + \alpha v, \\ \dot{e}(t) = (\beta i + \gamma v)s - (\epsilon + b)e, \\ \dot{i}(t) = \epsilon e - (k + b)i, \\ \dot{v}(t) = ki - (\alpha + b)v, \\ s + e + i + v = 1. \end{cases} \quad (2)$$

فرض کنیم  $e = 1 - s - i - v$  با جای‌گذاری مقدار  $e$  در معادلات دوم و سوم سیستم (۲) داریم:

$$\begin{cases} \dot{s}(t) = b(1 - s) - (\beta i + \gamma v)s + \alpha v, \\ \dot{i}(t) = \epsilon(1 - s - i - v) - (k + b)i, \\ \dot{v}(t) = ki - (\alpha + b)v, \\ e = 1 - s - i - v, \\ s(0) = s_0, i(0) = i_0, v(0) = v_0. \end{cases} \quad (3)$$

که  $S_0$  یک ثابت مثبت و  $i_0$  و  $v_0$  ثابت‌های نامنفی‌اند. اگر تنها سیستم (۳) را در نظر بگیریم و قرار دهیم

$$e = 1 - s - i - v,$$

دینامیک سیستم را به‌صورت دیگر به‌دست می‌آوریم.

فرض کنیم:

$$\Gamma = \{(s, i, v) \in R^3 \mid s > 0, i \geq 0, v \geq 0, s + i + v \leq 1\},$$

واضح است که  $\Gamma$  یک مجموعه یکنواخت است. این سیستم دارای دو نقطه تعادل است یکی نقطه تعادل بدون

بیماری و دیگری نقطه تعادل اندمیک (بوم‌گیر). در ادامه عدد بازتولید اساسی  $R_0$  را برای مدل محاسبه می‌کنیم تا

دینامیک مدل را مشخص کنیم.

اگر  $R_0 < 1$  تعادل بدون بیماری در  $\Gamma$  به طور کلی پایدار است یعنی بیماری نمی‌تواند شایع باشد و اگر  $R_0 > 1$  تعادل بدون بیماری ناپایدار بوده است و تعادل اندمیک به طور محلی پایدار است و اگر  $R_0 > 1$  و  $\alpha = 0$  و  $\gamma = 0$  تعادلی اندمیک به طور کلی در  $\Gamma^0$  پایدار است یعنی بیماری شایع خواهد شد و در نتیجه اندمیک است. در اینجا با بهره‌گیری از مراجع [۲۰]، [۲۱] و روش ماتریس نسل بعدی عدد بازتولید اساسی بدین صورت به دست می‌آید. در روش ماتریس نسل بعدی ابتدا دو ماتریس  $\Sigma$  و  $T$  را می‌بایم، که اولی ماتریس بخش انتقال است و رشد عفونت‌های جدید را توصیف می‌کند و دومی ماتریس تغییر حالت است و تغییرات در حالت‌ها (مثلاً حذف یک فرد با مرگ یا انتقال فرد به حالت بهبودی یا مرگ) را توصیف می‌کند. با محاسبه شعاع طیفی ماتریس  $T\Sigma^{-1}$  به عدد بازتولید اساسی دست می‌بایم. لازم به ذکر است که عدد بازتولید با استفاده از تفسیر اپیدمیولوژیک نیز قابل محاسبه است.

$$R_0 = \varepsilon \frac{\beta(\alpha+b)+k\gamma}{(\alpha+b)(k+b)(\varepsilon+b)} \quad (۴)$$

### مسئله کنترل بهینه بیماری هپاتیت سی

نوآوری مقاله از این نظر است که در این بخش با استفاده از نظریه کنترل بهینه می‌خواهیم شیوع بیماری هپاتیت سی را کنترل کنیم که این کار با اعمال یک نوع کنترل جدید روی مدل در نظر گرفته شده انجام می‌پذیرد. بدین منظور سه متغیر  $e$ ،  $i$  و  $v$  را در نظر می‌گیریم و مسئله کنترل بهینه را هر بار روی یکی از آنها اعمال می‌کنیم و نتایج را با استفاده از نرم‌افزار به دست می‌آوریم. مسئله کنترل بهینه در حالت کلی بدین صورت است:

$$\begin{aligned} \min J[e, u] &= \bar{\alpha} \int_{t_0}^{t_f} U_1^2(t) dt + (1 - \bar{\alpha}) \left[ \int_{t_0}^{t_f} (e(t) - e_d)^2 dt \right] \\ \begin{cases} \dot{s}(t) &= b(1-s) - (\beta i + \gamma v)s + \alpha v \\ \dot{e}(t) &= (\beta i + \gamma v)s - (\varepsilon + b)e + U_1(t) \\ \dot{i}(t) &= \varepsilon e - (k + b)i \\ \dot{v}(t) &= ki - (\alpha + b)v \\ s(t_0) &= (\tilde{\beta}) \\ e(t_0) &= (\tilde{\alpha}) \\ i(t_0) &= (\tilde{\omega}) \\ v(t_0) &= (\tilde{\lambda}) \end{cases} \quad (۵) \end{aligned}$$

بر اساس اصل بیشینه پونتریاگین تابع همیلتونی را بدین صورت تعریف می‌کنیم:  $\bar{\alpha}$  که در مسئله (۵) مقدار مثبت است.

$$\begin{aligned} H(t, x, v, \Psi_1, \Psi_2) &= -f_0 + \Psi_1 f_1 + \Psi_2 f_2, \\ H &= -([\tilde{\alpha} U_1^2(t) + (1 - \tilde{\alpha})((e(t) - e_d)^2 + (i(t) - i_d)^2 + (v(t) - v_d)^2)] \\ &\quad + \Psi_1(b(1-s) - (\beta i + \gamma v)s + \alpha v) \\ &\quad + \Psi_2((\beta i + \gamma v)s - (\varepsilon + b)e + U_1) \\ &\quad + \Psi_3(\varepsilon e - (k + b)i) + \Psi_4(ki - (\alpha + b)v). \end{aligned}$$

برای حل مسئله کنترل بهینه (۵) از روش پونترباگین استفاده می‌کنیم.

$$\begin{cases} \frac{\partial H}{\partial x_i} = -\dot{\Psi}_i, \\ \frac{\partial H}{\partial U} = 0, \\ \psi_i(t_f) = 0. \end{cases}$$

قابل توجه است که برای حل مسئله متغیر کنترلی را به صورت مجزا و در سه حالت به معادلات دوم، سوم، و چهارم دستگاہ فوق اضافه کرده و مسئله حاصل را حل می‌کنیم. به صورت نمونه برای حالت اول دستگاہ بدین صورت است:

$$\begin{cases} \frac{\partial H}{\partial s_i} = -\dot{\Psi}_1 \\ \frac{\partial H}{\partial e_i} = -\dot{\Psi}_2 \\ \frac{\partial H}{\partial i_i} = -\dot{\Psi}_3 \\ \frac{\partial H}{\partial v_i} = -\dot{\Psi}_4 \end{cases} \Rightarrow \begin{cases} \Psi_1((-b) - (\beta i + \gamma v)) + \Psi_2(\beta i + \gamma v) = -\dot{\Psi}_1 \\ (-2 e(t) + 2e_d)(1 - \tilde{\alpha}) + \Psi_2(-\epsilon - b) + \Psi_3(\epsilon) = -\dot{\Psi}_2 \\ \Psi_1(\beta s) + \Psi_2(\beta s) + \Psi_3(-(\kappa + b)) + \Psi_4 \kappa = -\dot{\Psi}_3 \\ \Psi_1(-\gamma s + \alpha) + \Psi_2(\gamma s) + \Psi_4(-\alpha - b) = -\dot{\Psi}_4 \end{cases}$$

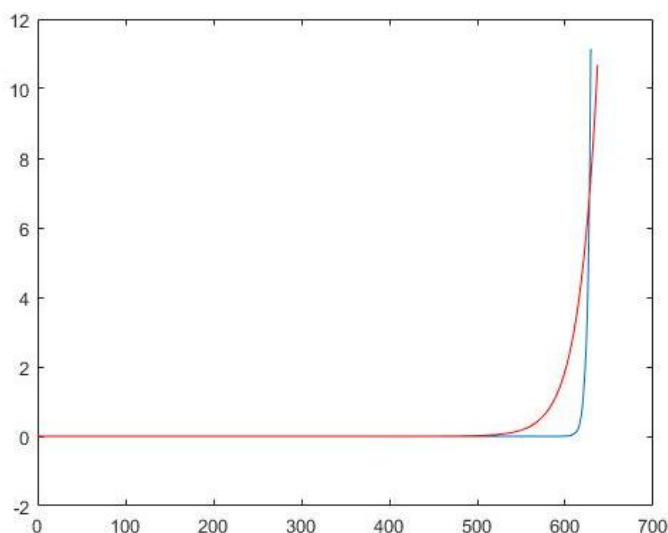
و شرط دوم را بدین صورت می‌نویسیم:

$$-2 U_1 + \Psi_2 = 0 \Rightarrow U_1 = \frac{\Psi_2}{2\tilde{\alpha}}$$

شرط سوم را نیز بدین صورت به دست می‌آوریم:

$$\begin{cases} \psi_1(t_f) = 0 \\ \psi_2(t_f) = 0 \\ \psi_3(t_f) = 0 \end{cases}$$

تابع مطلوب



شکل ۱.

جدول ۱. مقادیر فرضی پارامترها

پارامترها	توضیحات	مقدار فرضی عددی
-----------	---------	-----------------

۱	نرخ زایش	B
۱	نرخ مرگ و میر	d
۱	تعداد جمعیت	N
۴	نرخ پیشرفت به مرحله حاد از مرحله مزمن	$\epsilon$
۲/۵	نرخ پیشرفت به مرحله مزمن	k
۳/۵	نرخ بازیابی به مرحله مزمن	$\alpha$
۱/۵	نرخ انتقال فرد از مرحله حاد به مرحله حساس	$\beta$
۱/۹	نرخ انتقال فرد از مرحله مزمن به مرحله حساس	$\gamma$

### حل مدل و نتایج عددی

قبل از آن که به حل مسئله کنترلی بپردازیم مقدار  $R_0$  را با استفاده از اعداد فرضی بالا و طبق رابطه (۴) داریم:

$$R_0 = 0 \cdot 146031$$

با توجه به تحلیلی که در بخش سوم در این باب انجام شده است این عدد نشان گر آن است که تعادل بدون بیماری در حالت کلی پایدار است. از این رو، با اطمینان از برقراری پایداری محاسبات را با این مقادیر ادامه می‌دهیم. حال به منظور حل معادلات دیفرانسیل به دست آمده دستگاه معادلات (۶) را با مقداردهی بر اساس جدول ۱ و با استفاده از نرم افزار متلب حل می‌کنیم (کنترل زیر برای متغیر  $e$  (حالت اول) در نظر گرفته شده است).

$$\left\{ \begin{array}{l} \Psi_1((-b) - (\beta i + \gamma v)) + \Psi_2(\beta i + \gamma v) = -\dot{\Psi}_1 \\ -[\tilde{\alpha} U_1^2(t_f) + (1 - \tilde{\alpha})(e(t_f) - e_d)^2] + \Psi_2(-\epsilon - b) + \Psi_3(\epsilon) = -\dot{\Psi}_2 \\ \Psi_1(\beta s) + \Psi_2(\beta s) + \Psi_3(-(k + b)) + \Psi_4 k = -\dot{\Psi}_3 \\ \Psi_1(-\gamma s + \alpha) + \Psi_2(\gamma s) + \Psi_4(-\alpha - b) = -\dot{\Psi}_4 \\ b(1 - s) - (\beta i + \gamma v)s + \alpha v = \dot{s}(t) \\ (\beta i + \gamma v)s - (\epsilon + b)e + U_1 = \dot{e}(t) \\ \epsilon e - (k + b)i = \dot{i}(t) \\ ki - (\alpha + b)v = \dot{v}(t) \end{array} \right. \quad (6)$$

#### ۱. مسئله کنترلی روی متغیر $e$

چنان که در قسمت‌های قبلی متغیر  $e$  را تعریف کردیم، این مکانیسم افرادی را که درگیر بیماری شده اند اما علائم بالینی در آن‌ها ظاهر نشده است و فرد هنوز از بیماری خود مطلع نیست، معرفی می‌کند. مسئله کنترلی مربوط به این متغیر بدین صورت تعریف می‌شود:

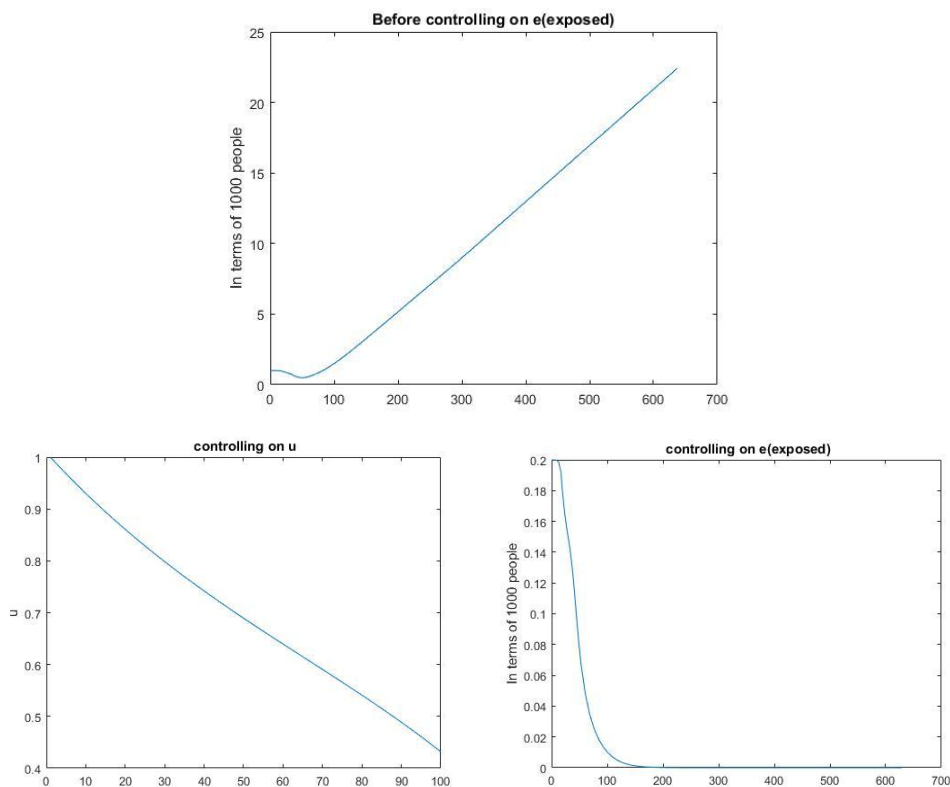
$$\min J[e, u] = \alpha \int_{t_0}^{t_f} U_1^2(t) dt + (1 - \alpha) \int_{t_0}^{t_f} (e(t) - e_d)^2 dt$$

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{s}(t) = b(1 - s) - (\beta i + \gamma v)s + \alpha v \\ \dot{e}(t) = (\beta i + \gamma v)s - (\epsilon + b)e + U_1 \\ \dot{i}(t) = \epsilon e - (k + b)i \\ \dot{v}(t) = ki - (\alpha + b)v \\ e(t_0) = (0) \end{array} \right.$$

شکل ۲ شامل سه نمودار است که نمودار اول نشان گر تغییرات تعداد افراد در معرض بیماری قبل از اعمال کنترل در جمعیت است که چنان که در شکل نمایان است نمودار جمعیت این افراد با افزایش زمان به صورت صعودی است. در

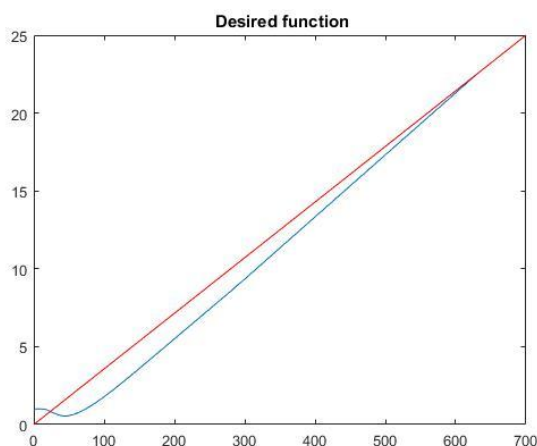


نمودار دوم سمت راست تغییرات افراد بعد از اعمال کنترل نشان داده شده است، که در حال کاهش است. نمودار سمت چپ نیز تغییرات تابع کنترل را نشان می‌دهد. در هر مرحله این سه نمودار برای کنترل‌های مختلف نشان داده شده است.



شکل ۲.

در شکل ۳ نمودار تابع دیزاین (طراحی شده) و تابع اصلی را مشاهده می‌کنید و چنان‌که مشخص است تابع دیزاین تابعی نزدیک به تابع اصلی است چرا که باید انتگرال تفاضل آن‌ها به کمترین مقدار برسد. در هر مرحله این تابع برای متغیری که کنترل شده، ارائه شده است.



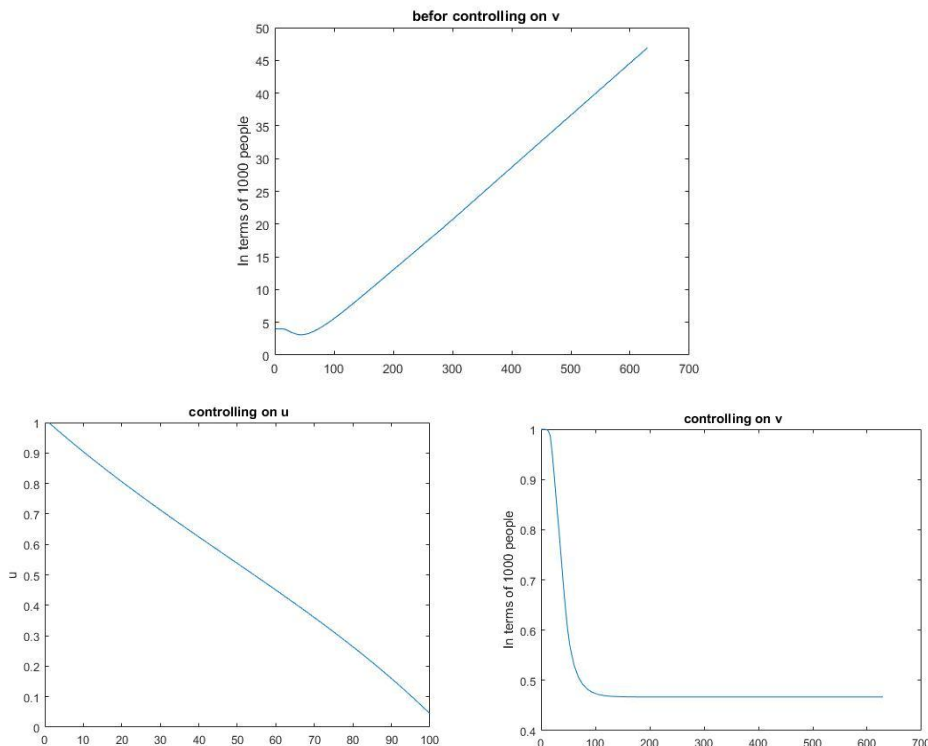
شکل ۳.

تابع خواسته شده:  $f(x) = \frac{x}{28}$

پس از حل مسئله مقدار تابع  $min J[e.u_1]$  برابر با ۰/۹۷۱ است.

### ۲. مسئله کنترلی روی متغیر $v$

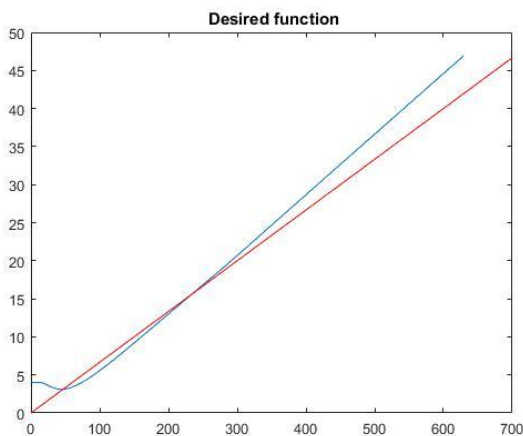
متغیر  $v$  نشان گر افراد عفونی شده مزمین است. کنترل روی این متغیر نیز مانند کنترل روی متغیر قبلی است و مسئله کنترلی آن نیز مشابه است از این‌رو، تنها نتایج حاصل از کنترل آن را بیان می‌کنیم.



شکل ۴.

در شکل ۵ نمودار تابع اصلی و تابع دیزاین مانند مرحله قبل نشان داده شده است.

تابع خواسته شده:  $f(x) = \frac{x}{15}$

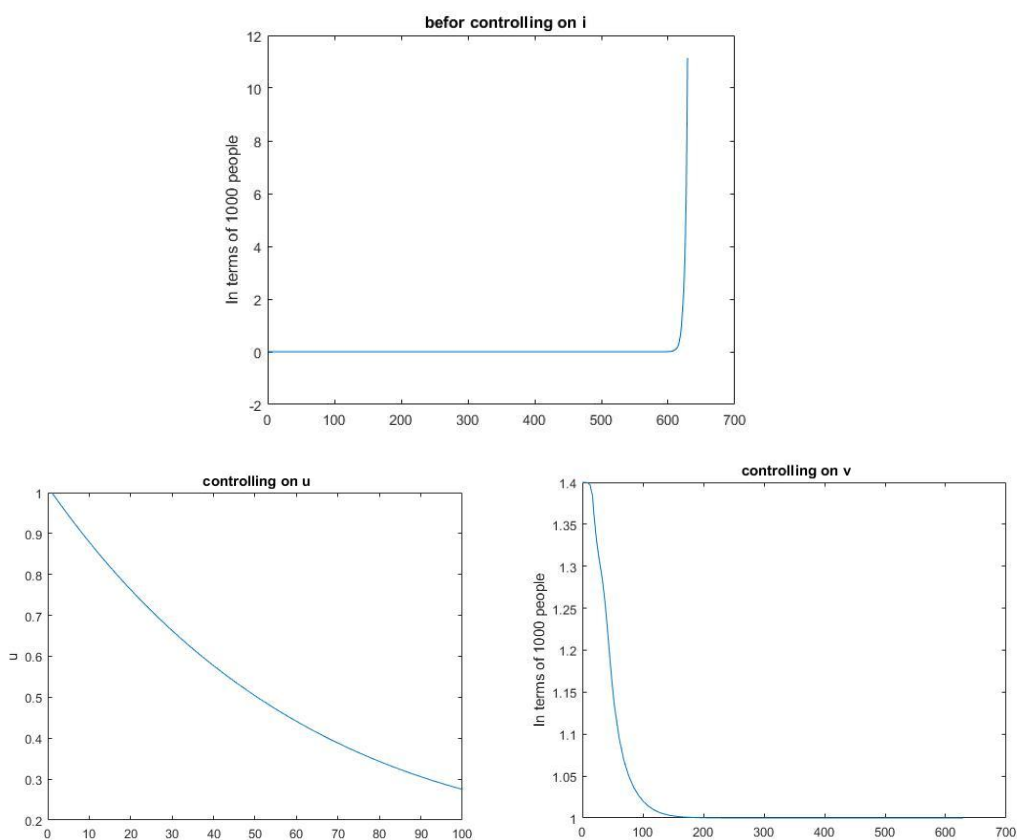


شکل ۵.

پس از حل مسئله مقدار تابع  $minJ[v, u_2]$  برابر با ۰/۳۳۸۰ است.

### ۳. مسئله کنترلی روی متغیر $u$

این متغیر نشان‌گر افرادی که عفونی شده‌اند، است. کنترل روی این متغیر در جلوگیری از شیوع کمک زیادی می‌کند.

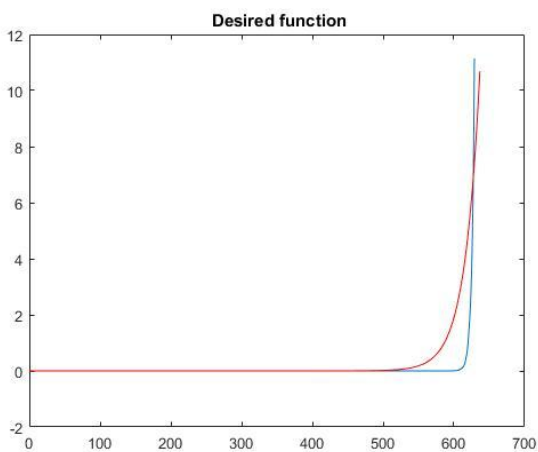


شکل ۶.

تابع دیزاین مربوط به این کنترل نیز بدین صورت است:

$$f(x) = e^{\frac{x}{20}}$$

تابع خواسته شده:



شکل ۷.

پس از حل مسئله مقدار تابع  $min J[i, u_3]$  برابر با ۰/۵۲۰۶ است.

### نتیجه گیری

با به‌دست آوردن مدل بیماری هپاتیت سی به یک سیستم معادلات دیفرانسیل معمولی غیرخطی رسیدیم و با ساده‌سازی سیستم از طریق اعمال تغییر مناسب نتیجه گرفتیم که می‌توان با کنترل بهینه روی برخی از متغیرها که اعمال کنترل روی آنها امکان‌پذیر است به کاهش شیوع تا رسیدن به عدد صفر پیش رفت (تمامی اعداد در نظر گرفته شده در این فصل به صورت فرضی و نزدیک به مقادیر واقعی در نظر گرفته شده‌اند).

با مقایسه نتایج به‌دست آمده در نمودارها و همچنین مقادیر به‌دست آمده از  $minJ[e, u_1]$  و  $minJ[v, u_2]$  و  $minJ[i, u_3]$  در می‌یابیم که با اعمال کنترل روی متغیر  $v$  می‌توان به مطلوب‌ترین نتیجه رسید. به عبارتی دیگر با کنترل تعداد افرادی که در مرحله عفونی شده حاد قرار دارند کاهش شیوع بیش‌تری نسبت به دیگر متغیرها به‌دست می‌آید. کنترل این افراد می‌تواند با استفاده از داروها، اعمال روش‌های درمانی متفاوت، قرنطینه‌سازی این دسته از افراد به‌منظور کاهش شیوع بیماری و یا به‌کار بردن روش‌های پزشکی دیگر که در این حیطه نمی‌گنجد، انجام پذیرد. رتبه‌های بعدی در کنترل شیوع به ترتیب به متغیرهای  $i$  و  $e$  تعلق می‌گیرد که البته کنترل آن نسبت به متغیر  $v$  ضعیف‌تر عمل می‌کند.

نتایج نشان می‌دهند که کنترل روی متغیر  $S$  ضعیف است و پرداختن به آن به نتیجه مطلوبی منجر نمی‌شود. از این‌رو، می‌توان با توجه به امکانات و شرایط در دسترس جامعه مورد نظر، برای کنترل شیوع بررسی‌های لازم را روی سه متغیر  $v$ ،  $i$  و  $e$  انجام داد.

### قدردانی

از داوران محترم که با ارائه نظرات و پیشنهادهای‌شان موجب اصلاح و ارتقاء مقاله شدند، تشکر می‌کنیم.

### منابع

۱. بابایار رازلیقی ب.، "روش برون یابی برای حل عددی یک مدل بیماری عفونی بومی"، مجله پژوهش‌های ریاضی دانشگاه خوارزمی، جلد ۵، شماره ۱ (۱۳۹۸).
1. Martcheva M., Castillo-Chavez C., "Diseases with chronic stage in a population with varying size", *Math., Biosci.*, 182 (2003) 1-25.
2. Reade B., Bowers R., Begon M., Gaskell R., "A model of disease and vaccination for infections with acute and chronic phases", *J. Theoret. Biol.* 190 (1998) 355.
3. Brauer F., Wu J., van den Driessche P., "Mathematical Epidemiology, Springer", Berlin, Germany (2008).
4. El-Sheikh M. M. A., El-Marouf S. A. A., "On stability and bifurcation of solutions of an SEIR epidemic model with vertical transmission", *International Journal of Mathematics and Mathematical Sciences*, vol. 2004, no. 56 (2004) 2971-2987.
5. Thieme H., Castillo-Chavez C., "On the role of variable infectivity in the dynamics of HIV epidemic, *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*", *Lecture Notes in Biomathematics*, vol. 83, Springer, Berlin (1993) 157.
6. Bandy U., "Hepatitis C virus (HCV): a silent epidemic", *Med. Health R.I.* Jun 82 (1999) 223.

7. Busenberg S., Haderler K., "Demography and epidemics", *Math. Biosci.* 101 (1990) 63.
8. Busenberg S., van den Driessche P., "Analysis of a disease transmission model in a population with varying size", *J. Math. Biol.* 28 (1990) 257.
9. Vynnycky E., White R. G., Vynnycky E., White R.G., (eds.), "An Introduction to Infectious Disease Modelling", Oxford: Oxford University Press, 368 (2010).
10. Miller J. C., "Mathematical models of SIR disease spread with combined non-sexual and sexual transmission routes", *Infectious Disease Modelling*, 2, section 2, 1.3 (2017).
11. Derrick W., van den Driessche P., "A disease transmission model in a nonconstant population", *J. Math. Biol.* 31 (1993) 495.
12. Esteva L., Vargas C., "A model for dengue disease with variable human population", *J. Math. Biol.* 38 (1999) 22.
13. Feng Z., Iannelli M., Milnew F.A., "A two-strain tuberculosis model with age of infection", *SIAM J. Appl. Math.* 62 (2002) 1634-1656.
14. Fiedler M., "Additive compound matrices and inequality for eigenvalues of stochastic matrices", *Czechoslovak Math. J.* 99 (1974) 392 .
15. Haderler K., Castillo-Chavez C., "A core group model for disease transmission", *Math. Bioscim*, 128 (1995) 41.
16. Li M. Y., Muldowney J. S., "A geometric approach to the global-stability problems", *SIAM J. Math. Anal.* 27 (1996) 1070.
17. Liu W.-M., van den Driessche P., "Epidemiological models with varying population size and dose-dependent latent period", *Math. Biosci.* 128 (1995) 57.
18. Ma Z., Zhou Y., "Qualitative and Stable Methods of Ordinary Differential Equation", Science Press, Beijing (2003).
19. Ma Z., Zhou Y., Wang W., Jin Z., "Mathematical Model and Research of Epidemic Dynamics", Science Press, Beijing (2004).
20. Yuan J., Yung Z., "Global dynamics of an SEI model with acute and chronic stages", *science direct* (2008).
21. Diekmann O., Heesterbeek J. A. P., Rober M. G., "The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models", *Journal of the royal society interface* (2010).
22. Diekmann O., Heesterbeek J. A. P., Metz J. A. J., "On the definition and computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations", *J. Math. Biol.* 28 (1990) 365-382. doi:10.1007.
23. Halliday J., Klenerman P., Barnes E., "Vaccination for hepatitis C virus: closing in on an evasive target", *Expert review of vaccines* 10 (5): sid., ((2011 May).) 659-72. doi:10.1586/erv.11.55. PMID 21604986 BF00178324.

24. Hagan H., Pouget E. R., Des Jarlais D. C., "A systematic review and meta-analysis of interventions to prevent hepatitis C virus infection in people who inject drugs", *The Journal of infectious diseases* 204 (1): sid., (2011-07-01) 74–83. PMID 21628661.
25. Dahari H., Sainz B., Jr, Perelson A. S., Uprichard S. L., "Modeling subgenomic hepatitis C virus RNA kinetics during treatment with alpha interferon", *Journal of virology*, 83 (2009) 6383-6390. [PMC free article].
26. Dahari H., Major M., Zhang X., Mihalik K., Rice C. M., Perelson A. S., Feinstone S. M., Neumann A. U., "Mathematical modeling of primary hepatitis C infection: noncytolytic clearance and early blockage of virion production", *Gastroenterology* 128 (2005) 1056-1066.