

Развитие модели распространения туберкулеза
на основе дифференциальных уравнений
с запаздыванием

Н.В.Перцев

Омский филиал Института математики
им. С.Л. Соболева СО РАН

Работа поддержана

Междисциплинарным интеграционным проектом Сибирского отделения РАН
«Дифференциально–разностные и интегродифференциальные уравнения.
Приложения к задачам естествознания» (проект N.80, 2012–2014 г.г.)

1. *Постановка задачи.* На протяжении последних 10 лет в ИВМ РАН и др. организациях проводятся работы по моделированию социально значимых заболеваний.

Одно из таких заболеваний — туберкулез органов дыхания. Базовая схема распространения этого заболевания:

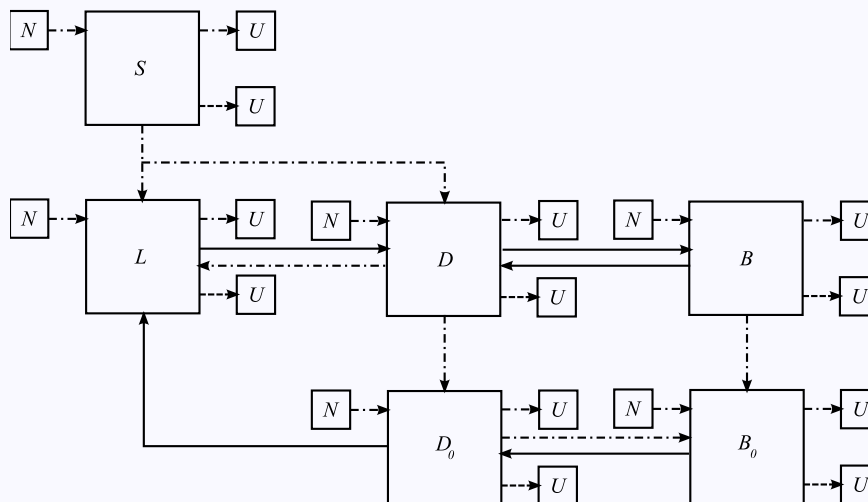


Рис. 1. Схема переходов индивидуумов между группами восприимчивых — S , инфицированных — L и больных — D, D_0, B, B_0 , индивидуумы других регионов — N, U .

Введем агрегированную переменную T , которая включает в себя всех больных индивидуумов групп D, D_0, B, B_0 .

Вариант модели 0:

$$dS/dt = -\beta S T - \mu S + g_S(t) + f_S(t),$$

$$dL/dt = (1 - p)\beta S T + rT - (\mu + \gamma + \alpha T)L + g_L(t) + f_L(t),$$

$$dT/dt = p\beta S T + (\gamma + \alpha T)L - (\mu + \nu + r)T + f_T(t),$$

+ неотрицательные начальные данные.

Не развернутые факторы.

1. Приток молодежи: $g_S(t)$, $g_L(t)$.
2. Продолжительность времени после инфицирования: p , $1 - p$.
3. Миграционный обмен регионов: $f_S(t)$, $f_L(t)$, $f_T(t)$.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ:

- ● построение модели с учетом «развертывания» указанных факторов,
- исследование свойств решений модели,
- возможное применение модели к анализу реальных данных с последующим прогнозированием.

2. Учет притока молодежи в явной форме. Обозначим:

τ_0 — конкретный возраст, например 16 лет,

t_0 — фиксированный момент времени, в который появилось $M(t_0)$ новых индивидуумов,

$U(t_0, t)$ — количество индивидуумов из числа $M(t_0)$, которые дожили от t_0 до $t \leq t_0 + \tau_0$ и не были инфицированы микобактериями туберкулеза, $U(t_0, t_0) = M(t_0)$.

Уравнение для $U(t_0, t)$:

$$dU/dt = -(\eta(t - t_0) + \varphi(t - t_0)T)U, \quad t_0 < t < t_0 + \tau_0,$$

$\eta(t - t_0)$ — интенсивность гибели молодых индивидуумов,

$\varphi(t - t_0)T(t)$ — интенсивность инфицирования молодых индивидуумов (в зависимости от возраста $s = t - t_0$).

Решая последнее уравнение, находим, что

$$U(t_0, t) = M(t_0) \exp\left(- \int_{t_0}^t (\eta(a-t_0) + \varphi(a-t_0)T(a)) da\right), \quad t \geq t_0.$$

Фиксируя текущее t и полагая $t_0 = t - \tau_0$, находим

$$U(t - \tau_0, t) = M(t - \tau_0) \sigma(\tau_0) \exp\left(- \int_0^{\tau_0} \varphi(s)T(t + s - \tau_0) ds\right),$$

где $\sigma(\tau_0) = \exp\left(- \int_0^{\tau_0} \eta(s) ds\right)$ — доля индивидуумов, доживших до возраста τ_0 .

Выражение

$$\exp\left(- \int_0^{\tau_0} \varphi(s)T(t + s - \tau_0) ds\right)$$

отражает долю неинфицированных молодых индивидуумов, достигших τ_0 лет.

Обозначим $\rho(t) = dM/dt$ — скорость рождения новых индивидуумов.

Полагаем, что скорости притоков молодежи в группы S и L таковы:

$$g_S(t) = \rho(t - \tau_0)\sigma(\tau_0) \exp\left(-\int_0^{\tau_0} \varphi(s)T(t + s - \tau_0)ds\right),$$

$$g_L(t) = \rho(t - \tau_0)\sigma(\tau_0) \left(1 - \exp\left(-\int_0^{\tau_0} \varphi(s)T(t + s - \tau_0)ds\right)\right).$$

Заметим, что эти функции содержат запаздывающую переменную $T(t + s - \tau_0)$, так как $t - \tau_0 \leq t + s - \tau_0 \leq t$.

Вариант модели 1:

$$dS/dt = -\beta S T - \mu S + f_S(t) + \\ + \rho(t - \tau_0)\sigma(\tau_0) \exp\left(-\int_0^{\tau_0} \varphi(s)T(t + s - \tau_0)ds\right),$$

$$dL/dt = (1 - p)\beta S T + rT - (\mu + \gamma + \alpha T)L + f_L(t) + \\ + \rho(t - \tau_0)\sigma(\tau_0)\left(1 - \exp\left(-\int_0^{\tau_0} \varphi(s)T(t + s - \tau_0)ds\right)\right),$$

$$dT/dt = p\beta S T + (\gamma + \alpha T)L - (\mu + \nu + r)T + f_T(t),$$

+ неотрицательные начальные данные.

Получили систему интегро-дифференциальных уравнений запаздывающего типа.

3. Учет продолжительности времени после инфицирования индивидуумов. Предположения:

- Первично-инфицированные взрослые индивидуумы проходят последовательно стадии L_1, \dots, L_n , в течение которых велики шансы на развитие заболевания (переход в группу T).
- Контакты индивидуумов стадий L_1, \dots, L_n с больными индивидуумами не оказывают прямого влияния на развитие заболевания (не вызывают переход в группу T).
- Не заболевшие индивидуумы, покидающие стадию L_n , пополняют группу L .

Длительности стадий L_1, \dots, L_n обозначаем τ_1, \dots, τ_n .

Идея построения уравнений для групп L_1, \dots, L_n .

Пусть V — группа индивидуумов, которая пополняется со скоростью $\psi(t)$ (заданная непрерывная функция).

Индивидуумы пребывают в этой группе не более, чем τ единиц времени, и могут покидать ее с интенсивностью λ под влиянием некоторых факторов, не зависимо от времени пребывания в группе.

Интегральное представление численности группы:

$$V(t) = \int_0^{\tau} e^{-\lambda a} \psi(t - a) da.$$

Если преобразовать последнюю формулу, то

$$V(t) = \int_0^\tau e^{-\lambda a} \psi(t - a) da = e^{-\lambda t} \int_{t-\tau}^t e^{\lambda s} \psi(s) ds.$$

Дифференцируя $V(t)$, получаем уравнение

$$dV(t)/dt = \psi(t) - \lambda V(t) - e^{-\lambda \tau} \psi(t - \tau).$$

Последнее слагаемое — скорость оттока индивидуумов из группы V по окончании времени пребывания τ .

Рассмотрим для определенности случай $n = 2$.

Скорость притока в группу L_1 зададим так:

$$\psi_1(t) = \beta S(t)T(t) + f_{L_1}(t).$$

Численность группы L_1 :

$$\begin{aligned} L_1(t) &= \int_0^{\tau_1} e^{-(\mu+\gamma_1)a} \psi_1(t-a) da = \\ &= \int_0^{\tau_1} e^{-(\mu+\gamma_1)a} (\beta S(t-a)T(t-a) + f_{L_1}(t-a)) da. \end{aligned}$$

Параметр γ_1 — интенсивность развития заболевания у индивидуумов группы L_1 , другими словами, это интенсивность перехода индивидуумов группы L_1 в группу T .

Скорость притока в группу L_2 :

$$\begin{aligned}\psi_2(t) &= e^{-(\mu+\gamma_1)\tau_1}\psi_1(t - \tau_1) + f_{L_2}(t) = \\ &= e^{-(\mu+\gamma_1)\tau_1}(\beta S(t - \tau_1)T(t - \tau_1) + f_{L_1}(t - \tau_1)) + f_{L_2}(t).\end{aligned}$$

Численность группы L_2 :

$$L_2(t) = \int_0^{\tau_2} e^{-(\mu+\gamma_2)a}\psi_2(t - a)da = \dots$$

Скорость притока в группу L из L_2 :

$$e^{-(\mu+\gamma_2)\tau_2}\psi_2(t - \tau_2).$$

Скорость притока в группу T из групп L_1, L_2 такова:

$$\gamma_1 L_1(t) + \gamma_2 L_2(t).$$

Вариант модели 2:

$$dS/dt = -\beta S T - \mu S + g_S(t) + f_S(t),$$

$$dL/dt = e^{-(\mu+\gamma_2)\tau_2}\psi_2(t-\tau_2) + rT - (\mu+\gamma+\alpha T)L + g_L(t) + f_L(t),$$

$$dT/dt = \gamma_1 \int_0^{\tau_1} e^{-(\mu+\gamma_1)a}\psi_1(t-a)da + \gamma_2 \int_0^{\tau_2} e^{-(\mu+\gamma_2)a}\psi_2(t-a)da +$$
$$+(\gamma + \alpha T)L - (\mu + \nu + r)T + f_T(t),$$

+ неотрицательные начальные данные.

Получили систему интегро-дифференциальных уравнений запаздывающего типа.

4. Исследование модели 2 без учета и с учетом миграционных потоков индивидуумов.

Зафиксируем некоторый регион и примем, что

$$f_S(t) = f_L(t) = f_T(t) \equiv 0,$$

т.е. нет миграционных притоков из других регионов.

Положим, что $\rho(t - \tau_0) \leq \rho^* = \text{const}$ — верхняя оценка скорости рождения индивидуумов.

Модель 2 допускает решение

$$0 \leq S(t) \leq S^* = \rho^* \sigma(\tau_0) / \mu, \quad L(t) = 0, \quad T(t) = 0,$$

которое соответствует отсутствию туберкулеза.

Введем показатель

$$R_0 = \frac{\left(\left(1 + \frac{\gamma}{\mu}\right) k_{1,2} + \frac{\gamma}{\mu} n_{1,2} \right) \frac{\beta}{\mu} S^* + \frac{\gamma}{\mu} J_\varphi S^*}{\frac{r}{\mu} + \left(1 + \frac{\nu}{\mu}\right) \left(1 + \frac{\gamma}{\mu}\right)},$$

где константы таковы:

$$k_{1,2} = \frac{\gamma_1}{\mu + \gamma_1} (1 - e^{-(\mu + \gamma_1)\tau_1}) + e^{-(\mu + \gamma_1)\tau_1} \frac{\gamma_2}{\mu + \gamma_2} (1 - e^{-(\mu + \gamma_2)\tau_2}),$$

$$n_{1,2} = e^{-(\mu + \gamma_1)\tau_1 - (\mu + \gamma_2)\tau_2}, \quad J_\varphi = \int_0^{\tau_0} \varphi(s) ds.$$

Пусть далее верно неравенство

$$R_0 < 1.$$

Можно выписать L^* и T^* такие, что: если начальные данные удовлетворяют неравенствам

$$0 \leq L_0 \leq L^*, \quad 0 \leq S_0(t) \leq S^*, \quad 0 \leq T_0(t) \leq T^*, \quad t < 0,$$

то верны соотношения

$$0 \leq S(t) \leq S^*, \quad 0 \leq L(t) \leq L^*, \quad 0 \leq T(t) \leq T^*, \quad t \geq 0,$$

$$L(t) \rightarrow 0, \quad T(t) \rightarrow 0, \quad t \rightarrow +\infty.$$

Более того, можно записать такой показатель R_* ($R_* > R_0$), что при $R_* < 1$ верно

$$0 \leq L(t) \leq c_1 \exp(-\lambda t), \quad 0 \leq T(t) \leq c_2 \exp(-\lambda t), \quad t \geq 0,$$

где $c_1 > 0$, $c_2 > 0$, $\lambda > 0$ — некоторые константы.

Рассмотрим миграцию индивидуумов в импульсной, например, сезонной форме. Зададим моменты времени

$$0 < t_1 < t_2 < \dots < t_k < \dots$$

в которые происходит «возмущение» решений модели:

$$S(t_k) = S(t_k-0) \pm \Delta S(t_k) \geq 0, \quad L(t_k) = L(t_k-0) \pm \Delta L(t_k) \geq 0,$$

$$T(t_k) = T(t_k - 0) \pm \Delta T(t_k) \geq 0.$$

Если окажется, что

$$S(t_k) \leq S^*, \quad L(t_k) \leq L^*, \quad T(t_k) \leq T^*,$$

то будут верны неравенства

$$S(t) < S^*, \quad L(t) < L^*, \quad T(t) < T^*, \quad t_k < t < t_{k+1}.$$

Возникает теоретическая возможность решения основной задачи — снижение уровня заболеваемости в регионе.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ !