Исследование решений непрерывно–дискретной модели распространения ВИЧ–инфекции

Н.В. Перцев

Институт математики им. С.Л. Соболева,
Омский филиал

РГ по биоматематике, ИВМ РАН

Москва, 2015 г.

1. Мотивация и цель работы.

ВИЧ–инфекция — одно из опасных социально значимых заболеваний.

Важнейшая задача — предотвращение распространения ВИЧ–инфекции среди населения регионов РФ.

В докладе представлен вариант модели распространения ВИЧ–инфекции, учитывающей:

а) несколько групп индивидуумов и несколько регионов РФ;

б) скачкообразные изменения численностей групп в дискретные моменты времени.

<u>ЦЕЛЬ РАБОТЫ:</u> нахождение соотношений на параметры модели, при которых получаемые решения интерпретируются как

- **искоренение ВИЧ–инфекции,**
- **низкий уровень числа ВИЧ–инфицированных индивидуумов.**

В основу работы положена модель распространения ВИЧ-инфекции, разработанная А.А. Романюхой и Е.А. Носовой, и многомерный вариант этой модели, предложенный Н.В. Перцевым с соавторами (см. Список литературы).

2. Базовая модель и некоторые свойства ее решений.

Население регионов РФ — индивидуумы старше 14 лет, представим в виде групп

$$\boldsymbol{S}: \quad \boldsymbol{S}_{11}, \ldots, \boldsymbol{S}_{1\ell}, \ \ldots, \ \boldsymbol{S}_{m1}, \ldots, \boldsymbol{S}_{m\ell},$$

$$\boldsymbol{I}: \quad \boldsymbol{I}_{11}, \ldots, \boldsymbol{I}_{1\ell}, \ \ldots, \ \boldsymbol{I}_{m1}, \ldots, \boldsymbol{I}_{m\ell}.$$

В группы $\boldsymbol{S}$ входят восприимчивые к ВИЧ индивидуумы старше 14 лет, проживающие в нескольких регионах и различающиеся по уровню социальной дезадаптации (адаптации).

Группы $\boldsymbol{I}$ используются для описания ВИЧ–инфицированных индивидуумов с учетом указанной специфики.

Всего регионов $\boldsymbol{m}$, отдельных групп $\boldsymbol{\ell}$, общее число групп $\boldsymbol{n = m\,\ell}$.

Обозначим через $x_i(t)$, $y_j(t)$ численности индивидуумов групп S, I в момент времени t, $1 \leqslant i, j \leqslant n$ (используется «сквозная» нумерация групп).

Система уравнений базовой модели в покомпонентной форме

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = \sum_{k=1, k\neq i}^{n} \gamma_{ki} x_k(t) - \sum_{k=1}^{n} \gamma_{ik} x_i(t) - \sum_{j=1}^{n} \beta_{ij} y_j(t) x_i(t) + f_{S_i}(t), \tag{1}$$

$$\frac{dy_i(t)}{dt} = \sum_{k=1, k\neq i}^{n} \alpha_{ki} y_k(t) - \sum_{k=1}^{n} \alpha_{ik} y_i(t) + \sum_{j=1}^{n} \beta_{ij} y_j(t) x_i(t), \quad t \geqslant 0, \tag{2}$$

$$x_i(0) = x_i^{(0)} \geqslant 0, \quad y_i(0) = y_i^{(0)} \geqslant 0, \quad 1 \leqslant i \leqslant n, \tag{3}$$

$$\gamma_{jk} \geqslant 0,\ k \neq j,\ \gamma_{jj} > 0, \quad \alpha_{jk} \geqslant 0,\ \alpha_{jj} > 0, \quad \beta_{ij} \geqslant 0,\ \beta_{i1} + \cdots + \beta_{in} > 0,$$

функции $f_{S_j}(t)$ неотрицательны, непрерывны и ограничены на $[0, \infty)$.

Система уравнений базовой модели в векторной форме

$$\frac{dx(t)}{dt} = Ax(t) - D(x(t))By(t) + f_S(t), \tag{4}$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = Ly(t) + D(x(t))By(t), \quad t \geqslant 0, \tag{5}$$

$$x(0) = x^{(0)}, \quad y(0) = y^{(0)}, \tag{6}$$

$$x(t) = (x_1(t), \ldots, x_n(t))^T, \; y(t) = (y_1(t), \ldots, y_n(t))^T, \; f_S(t) = (f_{S_1}(t), \ldots, f_{S_n}(t))^T,$$

$$A = (a_{ij}), \quad a_{ii} = -\sum_{k=1}^{n} \gamma_{ik} < 0, \quad a_{ik} = \gamma_{ki} \geqslant 0, \quad 1 \leqslant i, k \leqslant n, \; k \neq i,$$

$$L = (\ell_{ij}), \quad \ell_{ii} = -\sum_{k=1}^{n} \alpha_{ik} < 0, \quad \ell_{ik} = \alpha_{ki} \geqslant 0, \quad 1 \leqslant i, k \leqslant n, \; k \neq i,$$

$$B = (\beta_{ij}), \quad D(x(t)) = \mathrm{Diag}(x_1(t), \ldots, x_n(t)).$$

Используем следующие определения (более детально, см. Дополнение 1).

- **Неравенства между векторами из R^n понимаются покомпонентно.**

- **Пусть для квадратной матрицы $S = (s_{ij})$ выполнены условия:**

  1) элементы $s_{ij} \leqslant 0$ для всех $i \neq j$,

  2) S^{-1} существует и неотрицательна.

  Такая матрица S называется невырожденной М–матрицей.

УТВЕРЖДЕНИЕ 1. Пусть существует $f^{(*)} \in R^n$, $f^{(*)} > 0$, такой, что

$$f_S(t) \leqslant f^{(*)}, \ 0 \leqslant t < \infty.$$

Обозначим: $u^{(*)} = (-A)^{-1} f^{(*)} > 0$, $H^{(*)} = \big(h_{ij}^{(*)}\big) = -\big(L + D(u^{(*)})B\big)$, $h_{ij}^{(*)} \leqslant 0, i \neq j$.

Примем, что $x^{(0)} \leqslant u^{(*)}$ и $H^{(*)}$ является невырожденной М–матрицей.

Тогда для решения $x(t)$, $y(t)$ задачи Коши (4)–(6) имеют место соотношения

$$0 \leqslant x(t) \leqslant u^{(*)}, \quad 0 \leqslant y(t) \leqslant \eta\, e^{-\gamma t}, \quad 0 \leqslant t < \infty, \tag{7}$$

где $\eta \in R^n$, $\eta > 0$, $\gamma \in R$, $\gamma > 0$ представляют собой решение некоторой системы неравенств (см. Дополнение 2).

В частности, если $H^{(*)}$ — неразложимая матрица, то:

$(-\gamma) = \lambda_* < 0$ — перронов корень матрицы $(-H^{(*)})$,

$\eta = \eta^{(*)} > 0$ — соответствующий правый собственный вектор, «растянутый» с учетом компонент начального вектора $y^{(0)}$.

3. Модифицированная модель
и некоторые свойства ее решений.

Полагаем, что численности групп индивидуумов могут меняться скачкообразно.

Изменения могут происходить в некоторые дискретные моменты времени и обусловлены следующими факторами:

• сезонная миграция индивидуумов;

• резкое изменение социально-экономических условий, направление на лечение хронических алкоголиков и наркоманов, выявление и постановка на учет ВИЧ-инфицированных индивидуумов;

• инфицирование индивидуумов при их кратковременном пребывании в других регионах;

• появление индивидуумов, достигших 14 лет, которые были ВИЧ–инфицированы при рождении;

• и пр.

Пусть последовательность $\{t_k, \delta(t_k), \varepsilon(t_k)\}$ описывает скачкообразное изменение численностей групп индивидуумов групп S, I в некоторые моменты времени t_k:

$$0 < t_1 < t_2 < \ldots < t_k < \ldots, \quad k = 1, 2, \ldots, \tag{8}$$

$$\delta(t_k) = (\delta_1(t_k), \ldots, \delta_n(t_k))^T, \quad \varepsilon(t_k) = (\varepsilon_1(t_k), \ldots, \varepsilon_n(t_k))^T. \tag{9}$$

Каждая компонента векторов $\delta(t_k)$, $\varepsilon(t_k)$ может принимать как неотрицательные, так и отрицательные значения, но оба вектора вместе не являются нулевыми.

Каждый фиксированный промежуток времени $[a, b)$ либо не содержит точек t_k, либо содержит конечное число этих точек и, кроме того, $\lim_{k\to\infty} t_k = +\infty$.

Обозначим $t_0 = 0$ и рассмотрим систему (4), (5) на промежутках $t \in [t_{k-1}, t_k]$, $k = 1, 2, \ldots,$ дополняя ее начальными данными при $t = t_{k-1}$.

Под $dx(t)/dt$, $dy(t)/dt$ будем понимать правосторонние производные.

Уравнения модифицированной модели имеют следующий вид.

Пусть $t \in [t_0, t_1]$:

$$x^{(1)}(t_0) = x^{(0)},\ \ y^{(1)}(t_0) = y^{(0)}, \tag{10}$$

$$\frac{dx^{(1)}(t)}{dt} = Ax^{(1)}(t) - D(x^{(1)}(t))By^{(1)}(t) + f_S(t), \tag{11}$$

$$\frac{dy^{(1)}(t)}{dt} = Ly^{(1)}(t) + D(x^{(1)}(t))By^{(1)}(t), \quad t_0 \leqslant t < t_1, \tag{12}$$

$$x^{(1)}(t_1) = x^{(1)}(t_1 - 0), \quad y^{(1)}(t_1) = y^{(1)}(t_1 - 0). \tag{13}$$

Пусть $t \in [t_1, t_2]$:

$$x^{(2)}(t_1) = x^{(1)}(t_1) + \delta(t_1) \geqslant 0, \quad y^{(2)}(t_1) = y^{(1)}(t_1) + \varepsilon(t_1) \geqslant 0. \tag{14}$$

$$\frac{dx^{(2)}(t)}{dt} = Ax^{(2)}(t) - D(x^{(2)}(t))By^{(2)}(t) + f_S(t), \tag{15}$$

$$\frac{dy^{(2)}(t)}{dt} = Ly^{(2)}(t) + D(x^{(2)}(t))By^{(2)}(t), \quad t_1 \leqslant t < t_2, \tag{16}$$

$$x^{(2)}(t_2) = x^{(2)}(t_2 - 0), \quad y^{(2)}(t_2) = y^{(2)}(t_2 - 0). \tag{17}$$

И так далее ....

УТВЕРЖДЕНИЕ 2. Пусть выполнены условия Утверждения 1. Тогда

$$0 \leqslant x^{(1)}(t) \leqslant u^{(*)}, \quad 0 \leqslant y^{(1)}(t) \leqslant \eta\, e^{-\gamma(t-t_0)}, \quad t \in [t_0, t_1], \tag{18}$$

где вектор η и параметр γ указаны в неравенствах (7).

Примем, что для каждого $k = 1, 2, \ldots,$ верно

$$0 \leqslant x^{(k)}(t_k - 0) + \delta(t_k) \leqslant u^{(*)}, \quad y^{(k)}(t_k - 0) + \varepsilon(t_k) \geqslant 0. \tag{19}$$

Тогда имеют место оценки

$$0 \leqslant x^{(k)}(t) \leqslant u^{(*)}, \quad 0 \leqslant y^{(k)}(t) \leqslant \eta^{(k)}\, e^{-\gamma(t-t_{k-1})}, \quad t \in [t_{k-1}, t_k], \quad k = 1, 2, \ldots, \tag{20}$$

где вектор $\eta^{(k)} > 0$ зависит от $y^{(k)}(t_{k-1})$ и параметра γ.

4. Заключение.

В рамках модели проблема сдерживания распространения или полного искоренения ВИЧ–инфекции сводится к анализу матрицы $\boldsymbol{H}^{(*)} = -\Big(\boldsymbol{L} + \mathrm{Diag}\big(\boldsymbol{u}^{(*)}\big)\boldsymbol{B}\Big)$, которая должна быть невырожденной М–матрицей.

Это требование эквивалентно, в частности, выполнению следующих условий:

а) диагональные элементы матрицы $\boldsymbol{H}^{(*)}$ положительны;

б) спектральный радиус матрицы $\boldsymbol{H}_* = \boldsymbol{I} - \big(\mathrm{Diag}(h_{11}^{(*)}, \ldots, h_{nn}^{(*)})\big)^{-1}\boldsymbol{H}^{(*)}$ таков, что

$$\rho(\boldsymbol{H}_*) < 1. \tag{21}$$

Таким образом, возникает показатель $R_0 = \rho(\boldsymbol{H}_*)$, используемый при стандартных исследованиях моделей эпидемических процессов.

Обращаясь к $\boldsymbol{H}^{(*)}$, заметим, что матрица $(-\boldsymbol{L})$ по своей структуре является невырожденной М–матрицей. Поэтому можно потребовать:

- «малость» компонент вектора $\boldsymbol{u}^{(*)} = \big(u_1^{(*)}, \ldots, u_n^{(*)}\big)$, задающего потенциальную численность индивидуумов групп $\boldsymbol{S}$ или

- «малость» элементов матрицы $\boldsymbol{B}$, описывающих интенсивности контактов индивидуумов групп $\boldsymbol{S}$ и $\boldsymbol{I}$.

Обратимся к модели, предложенной А.А. Романюхой и Е.А. Носовой. В этой модели один регион и по четыре группы индивидуумов в S и I:

S_1, I_1 – социально адаптированные, S_2, I_2 – находящиеся в группе риска,

S_3, I_3 – хронические алкоголики, S_4, I_4 – наркозависимые.

<u>Переходы в группах:</u> $S_j \longrightarrow I_j,\ 1 \leqslant j \leqslant 4,$

$$S_1 \longrightarrow S_2,\quad S_2 \longrightarrow S_1 \vee S_3 \vee S_4,\quad S_3 \longrightarrow S_2,\quad S_4 \longrightarrow S_2,$$

$$I_4 \longrightarrow I_2,\quad I_3 \longrightarrow I_2,\quad I_2 \longrightarrow I_1.$$

Изучаемая матрица $H^* =$

$$= \begin{pmatrix} \alpha_{11} - \beta_{11} u_1^{(*)} & -\alpha_{21} - \beta_{12} u_1^{(*)} & -\beta_{13} u_1^{(*)} & -\beta_{14} u_1^{(*)} \\ -\beta_{21} u_2^{(*)} & \alpha_{22} + \alpha_{21} - \beta_{22} u_2^{(*)} & -\alpha_{32} - \beta_{23} u_2^{(*)} & -\alpha_{42} - \beta_{24} u_2^{(*)} \\ -\beta_{31} u_3^{(*)} & -\beta_{32} u_3^{(*)} & \alpha_{32} + \alpha_{33} - \beta_{33} u_3^{(*)} & -\beta_{34} u_3^{(*)} \\ -\beta_{41} u_4^{(*)} & -\beta_{42} u_4^{(*)} & -\beta_{43} u_4^{(*)} & \alpha_{42} + \alpha_{44} - \beta_{44} u_4^{(*)} \end{pmatrix}.$$

Пусть, в частности, $\beta_{31} = \beta_{32} = 0,\quad \beta_{41} = \beta_{42} = 0,\quad \beta_{13} = \beta_{14} = 0.$

Тогда искомое условие сводится к неравенству $u_2^{(*)} < C = const,$ где $u_2^{(*)}$ — потенциальная численность индивидуумов группы риска S_2: для них возможен переход в социально адаптированные или в социально не адаптированные.

Дополнение 1.

Неравенства между векторами из R^n понимаются покомпонентно.

Пусть $S = (s_{ij})$ — $n \times n$ вещественная матрица, элементы которой удовлетворяют условию: $s_{ij} \leqslant 0$ для всех $i \neq j$.

Она называется *невырожденной M–матрицей*, если существует S^{-1} и матрица S^{-1} — неотрицательна (все ее элементы неотрицательны).

Следующие утверждения эквивалентны:

- S является невырожденной M-матрицей;
- все угловые миноры S положительны;
- существует $\xi \in R^n$, $\xi > 0$ такой, что $S\xi > 0$;
- все собственные числа $(-S)$ имеют отрицательные вещественные части;
- диагональные элементы матрицы S положительны и матрица $G = I - Q^{-1}S$ удовлетворяет условию $\rho(G) < 1$, где $Q = \mathrm{diag}(s_{11}, \ldots, s_{nn})$, $\rho(G)$ — спектральный радиус матрицы G;
- (всего около 50 эквивалентных свойств).

Пример невырожденной M–матрицы:

$$S = \begin{pmatrix} 1.5 & -1 & 0 \\ -0.8 & 1.2 & -0.1 \\ 0 & -0.2 & 2 \end{pmatrix}, \quad S\xi > 0, \quad \xi = (1, 1, 1)^T.$$

Дополнение 2.

Запишем

$$\boldsymbol{H}^{(*)} = -(\boldsymbol{L} + \boldsymbol{D}(\boldsymbol{u}^{(*)})\boldsymbol{B}) = \boldsymbol{Q} - \boldsymbol{L}_0, \quad \boldsymbol{Q} = \mathrm{diag}(\ell_{11}, \ldots, \ell_{nn}).$$

В силу принятых обозначений $\ell_{ii} > 0$, $1 \leqslant i \leqslant n$, матрица $\boldsymbol{L}_0$ неотрицательна.

По условию матрица $\boldsymbol{L}_0$ не имеет нулевых строк, $\boldsymbol{Q} - \boldsymbol{L}_0$ является невырожденной M–матрицей.

В оценке (7) искомые $\gamma \in \boldsymbol{R}$, $\boldsymbol{\eta} \in \boldsymbol{R}^n$ удовлетворяют системе неравенств

$$0 < \gamma < \min\{\ell_{11}, \ldots, \ell_{nn}\},$$

$$\boldsymbol{\eta} > 0, \quad \boldsymbol{\eta} \geqslant \boldsymbol{y}^{(0)}, \quad (\boldsymbol{Q} - \boldsymbol{L}_0 - \gamma\,\boldsymbol{I})\boldsymbol{\eta} \geqslant 0.$$

Список литературы.

1. Романюха А.А., Носова Е.А. Модель распространения ВИЧ-инфекции в результате социальной дезадаптации. Управление большими системами. Сборник трудов ИПУ РАН. 2011. N.34. C.227–253.

2. Носова Е.А. Модели контроля и распространения ВИЧ–инфекции // Математическая биология и биоинформатика. 2012. Т.7. N.2. С.632–675.

3. Pertsev N.V., Leonenko V.N. Discrete stochastic model of HIV infection spread within a heterogeneous population // Russian Journal of Numerical Analysis and mathematical Modelling. 2012. V.27. N.5, P.459–477.

4. Перцев Н.В., Пичугин Б.Ю., Пичугина А.Н. Исследование асимптотического поведения решений некоторых моделей эпидемических процессов // Математическая биология и биоинформатика. 2013. Т.8. N.1. С.21–48.

5. Перцев Н.В. Применение М–матриц для построения экспоненциальных оценок решений задачи Коши для некоторых систем линейных разностных и дифференциальных уравнений // Математические труды. 2013. Т.16. N.2. С.111–141.

6. Перцев Н.В. Исследование решений математических моделей эпидемических процессов, обладающих общими структурными свойствами // Сибирский журнал индустриальной математики. 2015. Т.18. N.2(62). С.85–98.

7. Ортега Дж., Рейнболдт В. Итерационные методы решения нелинейных систем уравнений со многими неизвестными. М.: Мир, 1975.

8. Berman A., Plemmons R.J. Nonnegative matrices in the mathematical sciences. New York: Academic Press, 1979.

9. Воеводин В.В., Кузнецов Ю.А. Матрицы и вычисления. М.: Наука, 1984.