

ОБ ОДНОЙ МОДЕЛИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ/СПИД

© Е.А. Плужникова, А.И. Шиндяпин (A. Shindiapin)

Ключевые слова: моделирование, дифференциальные уравнения с запаздыванием, корректность задачи Коши.

Предложена и исследуется модель распространения ВИЧ/СПИД, учитывающая возможность передачи болезни от матери к ребенку, представляющая собой систему дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом. Получены утверждения о корректности задачи Коши, о неотрицательности решений.

Основным в распространении ВИЧ-инфекции безусловно является передача болезни при половом контакте зараженного человека с восприимчивым к заражению партнером. Такой путь передачи инфекции называют горизонтальным распространением. Однако специалисты отмечают и высокую долю вертикальной передачи в распространении болезни [1–4]. Вертикальной называется передача ВИЧ/СПИДа от инфицированной матери к ребенку. Вертикальная передача может произойти во время беременности (через плаценту), при родах (через контакт с кровью матери) или при грудном вскармливании (через материнское молоко). По некоторым данным приблизительно 20 % детей инфицированных родителей заболевают СПИДом на первом году жизни, и большинство из них умирает в возрасте четырех лет [5]. У большей части тех 80 % детей, которые не заболели в первые годы жизни, признаки ВИЧ-инфекции развиваются в школьном возрасте (7–9 лет) или в юности. Высокий риск вертикальной передачи заставляет учитывать этот фактор при моделировании динамики распространения СПИДа. Воздействие вертикального распространения ВИЧ-инфекции особенно значимо в Африке [1], где велика доля бедных людей, уровень грамотности низок, а качество медицинского обслуживания невысокое. В [2] отмечается, что при лечении инфицированных детей противовирусными препаратами вероятность достижения ими совершеннолетия и половой активности существенно возрастает. Предлагаемая ниже модель позволяет, в т. ч., оценить влияние существенного увеличения детской антивирусной терапии на распространение ВИЧ в долгосрочной перспективе.

Рассматриваемые в литературе модели, учитывающие вертикальную передачу ВИЧ, представляют собой системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Авторы пытаются найти оптимальное сочетание адекватности применяемой модели реальным процессам и простоты используемого математического аппарата. В нашей модели мы используем ряд параметров, предложенных в [2]. Но в отличие от этой и других работ здесь учитывается влияние фактора запаздывания на развитие эпидемии, что повышает точность математического описания распространения СПИДа. При моделировании динамики изменения численности взрослых ВИЧ-инфицированных и здоровых людей надо учиты-

вать подростков, достигающих в данный момент времени t совершеннолетия. Численность таких подростков определяется количеством рожденных здоровых и инфицированных младенцев в момент $t - \tau$ (для многих стран можно принять τ равным 15 годам). А это количество зависит, в свою очередь, от количества здоровых и инфицированных матерей в момент $t - \tau$. Отметим, что возникающие таким образом уравнения с запаздыванием широко изучаются и часто применяются для описания многих биологических процессов.

Приведем основные предположения, позволяющие формализовать динамику распространения СПИДа. Рассмотрим достаточно замкнутую популяцию людей и разделим все взрослое население (возраста не ниже τ) на четыре группы. Пусть S – количество здоровых людей в момент времени t ; U – ВИЧ-инфицированных на ранних стадиях болезни (на стадии инкубации, первичных проявлений, на латентной стадии), не подверженных лечению; I – количество зараженных ВИЧ на ранних стадиях, получающих антивирусную терапию; A – больных СПИДом на поздних стадиях (на стадии вторичных заболеваний и на терминальной стадии);

$$N = S + U + I.$$

Введем следующие обозначения: b_0 – коэффициент рождаемости (количество рождающихся в единицу времени младенцев на одного взрослого человека); e_1, e_2 – доля ВИЧ-инфицированных среди новорожденных от инфицированных не получавших и получавших антивирусное лечение родителей; ρ_0 – доля больных СПИДом на ранних стадиях подростков возраста τ среди всех подростков того же возраста, инфицированных при рождении; η_0 – доля получающих лечение среди инфицированных детей; μ_0 – коэффициент смертности в младенческом и подростковом (менее τ лет) возрасте (доля умерших в единицу времени детей); μ – коэффициент смертности во взрослом возрасте от причин, не связанных с заболеванием СПИД; δ – коэффициент смертности больных СПИДом (количество умерших больных в единицу времени, отнесенное к общему количеству больных СПИД на поздних стадиях); c_1, c_2 – количество половых партнеров в единицу времени одного среднестатистического представителя

популяции U, I , соответственно; β_1, β_2 – вероятность заражения ВИЧ-вирусом при одном половом акте с не получающим и, соответственно, получающим антивиральную терапию инфицированным партнером; σ – доля людей в популяции U , обратившихся в течение единицы времени за антивиральным лечением; v_1, v_2 – статистические вероятности перехода СПИДа в поздние стадии за единицу времени для популяций U, I , соответственно. Все перечисленные характеристики считаем постоянными. Кроме того, в модели предполагается, что больные СПИДом на поздних стадиях не являются источником распространения ВИЧ. Далее, мы принимаем, что инфицированные при рождении дети, не получающие антивиральные препараты, умирают, не достигнув совершеннолетия. В сделанных предположениях динамика распространения ВИЧ/СПИДа описывается следующей системой дифференциальных уравнений с запаздывающим аргументом:

$$\begin{cases} S' = b_0 e^{-\mu_0 \tau} (S(t-\tau) + (1-\varepsilon_1)U(t-\tau) + (1-\varepsilon_2)I(t-\tau)) - \mu S - c_1 \beta_1 \frac{U}{N} S - c_2 \beta_2 \frac{I}{N} S, \\ U' = c_1 \beta_1 \frac{U}{N} S + c_2 \beta_2 \frac{I}{N} S - (\mu + \sigma + v_1)U, \\ I' = b_0 \eta_0 \rho_0 e^{-\mu_0 \tau} (\varepsilon_1 U(t-\tau) + \varepsilon_2 I(t-\tau)) + \sigma U - (\mu + v_2)I, \\ A' = b_0 \eta_0 (1-\rho_0) e^{-\mu_0 \tau} (\varepsilon_1 U(t-\tau) + \varepsilon_2 I(t-\tau)) + v_1 U + v_2 I - \delta A, \\ S(\xi) = \varphi_1(\xi), U(\xi) = \varphi_2(\xi), I(\xi) = \varphi_3(\xi), \text{ если } \xi \in [-\tau, 0], \end{cases} \quad (1)$$

где $t \in [0, +\infty)$, функции $\varphi_1(\xi), \varphi_2(\xi), \varphi_3(\xi)$ считаем заданными. В дальнейшем будем рассматривать только первые три уравнения системы (1), т. к. эти уравнения не содержат четвертой неизвестной функции A .

Рассмотрим задачу Коши для системы уравнений (1) с начальными условиями:

$$S(0) = S_0, U(0) = U_0, I(0) = I_0. \quad (2)$$

Обозначим $P = (\tau, b_0, \mu_0, \mu, \varepsilon_1, \varepsilon_2, c_1, c_2, \beta_1, \beta_2, v_1, v_2, \sigma, \eta_0, \rho_0, S_0, U_0, I_0, \varphi_1, \varphi_2, \varphi_3)$ – набор параметров задачи (1, 2). Под локальным решением задачи (1,2) понимаем вектор-функцию $X_{P,T} = (S(t), U(t), I(t))$, определенную на некотором конечном отрезке $[0, T]$, удовлетворяющую системе (1) почти всюду на этом отрезке, а также отвечающую начальным условиям (2). Глобальным решением называем вектор-функцию X_P , заданную на всей полуоси, сужение которой на всякий отрезок $[0, T]$ будет локальным решением.

Обозначим R^n – n -мерное евклидово пространство с нормой $\|\cdot\|$, $C^n_{[a,b]}$ – пространство непрерывных вектор-функций $x : [a, b] \rightarrow R^n$ с нормой $\|x\| = \max_{t \in [a, b]} |x(t)|$. Используя результаты [6], можно доказать корректность предложенной модели.

Теорема 1. *При любых значениях набора $P \in R^{18} \times C^3_{[-\tau, 0]}$ параметров задача Коши (1,2) имеет глобальное решение X_P , причем любое локальное решение является его сужением. Если для произвольной последовательности $P_i \in R^{18} \times C^3_{[-\tau, 0]}$ выполнено $P_i \rightarrow P$, то для соответствующих решений задачи Коши при любом T имеем $\max_{t \in [0, T]} |X_{P_i}(t) - X_P(t)| \rightarrow 0$.*

Теорема 2. *Если $S_0 > 0, U_0 > 0, I_0 > 0$ и $\varphi_1(\xi) > 0, \varphi_2(\xi) > 0, \varphi_3(\xi) > 0$ при любом $\xi \in [-\tau, 0)$, то решения*

$S(t), U(t), I(t)$ задачи (1,2) будут положительными для всякого момента времени t .

В заключение отметим, что система (1) имеет следующие точки равновесия:

1) при любых значениях параметров точкой равновесия является $(S, U, I) = (0, 0, 0)$;

2) если $\mu = b_0 e^{-\mu_0 \tau}$ и имеет место одно из равенств:

$$\Delta = \begin{vmatrix} c_1 \beta_1 & c_2 \beta_2 \\ b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_1 e^{-\mu_0 \tau} + \sigma & b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_2 e^{-\mu_0 \tau} - (\mu + v_2) \end{vmatrix} = 0$$

или

$$(\mu + \sigma + v_1)(b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_2 e^{-\mu_0 \tau} - (\mu + v_2)) = \Delta \neq 0,$$

то точка равновесия $(S, U, I) = (N, 0, 0)$, где N – любое число;

3) при $\mu \neq b_0 e^{-\mu_0 \tau}$ и

$$\frac{(\mu + \sigma + v_1)(b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_2 e^{-\mu_0 \tau} - (\mu + v_2))}{b_0 e^{-\mu_0 \tau} ((1-\varepsilon_1)(\mu + v_2) + (1-\varepsilon_2)\sigma + b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_1 e^{-\mu_0 \tau}) + b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_2 e^{-\mu_0 \tau} (\mu + \sigma + v_1 - b_0 e^{-\mu_0 \tau})} = \frac{(\mu + \sigma + v_1)(\mu + v_2)}{\Delta_1 + \Delta_2},$$

где

$$\Delta_1 = b_0 e^{-\mu_0 \tau} \begin{vmatrix} 1 & \varepsilon_1 \\ \mu + v_2 & \mu \eta_0 \rho_0 \varepsilon_1 - \sigma \varepsilon_2 \end{vmatrix}$$

и

$$\Delta_2 = \begin{vmatrix} \sigma + v_1 & 1 \\ \mu v_1 & b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_2 e^{-\mu_0 \tau} - v_2 \end{vmatrix},$$

точка равновесия определяется формулами:

$$S = b_0 e^{-\mu_0 \tau} ((1-\varepsilon_1)(\mu + v_2) + (1-\varepsilon_2)\sigma + b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_1 e^{-\mu_0 \tau}) + b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_2 e^{-\mu_0 \tau} (\mu + \sigma + v_1 - b_0 e^{-\mu_0 \tau}) - (\mu + \sigma + v_1)(\mu + v_2),$$

$$U = (\mu + v_2 - b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_2 e^{-\mu_0 \tau})(\mu - b_0 e^{-\mu_0 \tau}),$$

$$I = (\mu - b_0 e^{-\mu_0 \tau})(b_0 \eta_0 \rho_0 \varepsilon_1 e^{-\mu_0 \tau} + \sigma).$$

ЛИТЕРАТУРА

1. Program for appropriate technology in health // Preventing HIV/AIDS in low-resource settings, OutLook. 2001. V. 19. P. 3.
2. Kgosimore M. and Lungu E.M. The effects of vertical transmission on the spread of HIV/AIDS in the presence of treatment // SAMS: Symposium on Mathematics of Finance and Industry. 2003. V. 12. P. 17.
3. Kgosimore M. and Lungu E.M. The effects of vaccination and treatment on the spread of HIV/AIDS // Journal of Biological Systems, World Scientific Publishing Company. 2004. P. 19.

4. *Busenburg S., Cooke K. and Thieme H.* Demographic change and persistence of HIV/AIDS in a heterogeneous population. *SIAM // Journal of App. Math.* 1991. V. 51. № 4. P. 1030–1052.
5. *Chakraborty R., Morel A., Sutton J.K., Appay V., Ripley R.M., Dong T., Rostron T., Ogola S., Palakudy T., Musoke R., D'Agostino A., Ritter M. and Rowland-Jones S.* Correlates of delayed disease progression in HIV-1-infected Kenyan children // *Journal of Immunol.* 2005. V. 174. P. 18–25.
6. *Бурлаков Е.О., Жуковский Е.С., Shindiapin A.* О корректности дифференциальных уравнений с запаздыванием // *Дифференциальные уравнения и топология: Междунар. конф., посвященная 100-летию со дня рождения Л.С. Понтрягина.* М., 2008. С. 104–105.

БЛАГОДАРНОСТИ: Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 07-01-00305), SIDA/SAREC –

The Department for Research Cooperation at the Swedish International Development Cooperation Agency.

Поступила в редакцию 20 сентября 2008 г.

Pluzhnikova E.A., Shindiapin A.I. About one model of HIV/AIDS spreading. The article offers and researches in the model of HIV/AIDS spreading, taking into account the opportunity of disease transmission from mother to a child, representing the system of differential equations with retarded argument. The confirmations of correctness of Cauchy problem regarding non-negativity of solutions have been received.

Key words: modelling, differential equations with retardation, Cauchy problem correctness.