

# Бифуркация в динамической модели распространения туберкулеза с учетом локальных и индивидуальных контактов

К.С. Тельнова<sup>1</sup>, Е.А. Щепаккина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Самарский национальный исследовательский университет им. академика С.П. Королева, Московское шоссе 34А, Самара, Россия, 443086

**Аннотация.** В работе исследуется сингулярно возмущенная динамическая модель распространения туберкулеза с учетом локальных и индивидуальных контактов. Применение геометрической теории сингулярных возмущений позволило исследовать особенности протекания бифуркации в данной модели. Определены условия стабилизации эпидемиологических состояний на основе подбора необходимого лечения и профилактических мер.

## 1. Введение

В настоящей работе исследуется сингулярно возмущенная динамическая модель распространения туберкулеза с учетом локальных и индивидуальных контактов. Многоуровневая структура контактов подразумевает, что люди подвержены риску заражения в результате тесных контактов в обобщенном домохозяйстве (кластерах), а также повседневных (случайных) контактов в общей популяции. Эпидемиологические шкалы времени используются для редукции модели, а методы геометрической теории сингулярных возмущений применяются для обоснования корректности полученных результатов.

## 2. Модель распространения туберкулеза с учетом локальных и индивидуальных контактов

Туберкулез передается воздушно-капельным путем. Распространяясь в виде капель, туберкулезная палочка живет в воздухе около двух часов, и поэтому считается, что большинство случаев заражения – это результат длительных контактов с носителями инфекции, а случайные контакты с инфицированными лицами (с активной формой заболевания) редко приводят к распространению туберкулеза. Период перехода в активную форму заражения называют латентным или скрытым, так как инфицированные лица становятся заразными после некоторого временного периода. Обычно он длится от нескольких месяцев до десятков лет. Следует отметить, что переход к активной форме туберкулеза у большинства инфицированных не происходит вовсе. Средняя протяженность инфекционного периода, с другой стороны, составляет несколько месяцев. В странах с доступным лечением этот показатель уменьшается. Другими словами, этот период является относительно коротким.

В рамках данной работы исследуется модель распространения туберкулеза с учетом как локальных, так и индивидуальных контактов. При построении модели предполагается, что все население поделено на кластеры. Учитывается также приток молодежи  $\Lambda$  в популяцию. В

данных предположениях математическая модель распространения эпидемии туберкулеза имеет вид [1]:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \Lambda - \mu \cdot S + \beta_1 \cdot S \cdot \frac{I}{N}, \\ \frac{dE}{dt} = \beta_1 \cdot S \cdot \frac{I}{N} - (\mu + k + r_1) \cdot E + \beta_2 \cdot E \cdot \frac{I}{N} + \beta_3 \cdot R \cdot \frac{I}{N}, \\ \frac{dI}{dt} = k \cdot E + \beta_2 \cdot E \cdot \frac{I}{N} - (\mu + d + r_2) \cdot I, \\ \frac{dR}{dt} = r_2 \cdot I + r_1 \cdot E - \mu \cdot R - \beta_3 \cdot R \cdot \frac{I}{N}. \end{cases} \quad (1)$$

Здесь  $S$  – восприимчивые к инфекции, но еще не инфицированные индивиды;  $E$  – носители латентной инфекции, то есть индивиды, в чьем организме присутствуют возбудители туберкулеза, но клинические признаки болезни отсутствуют;  $I$  – инфицированные индивиды с клиническими проявлениями туберкулеза;  $R$  – излечившиеся индивиды, прошедшие курс лечения и восстановившиеся после заболевания. Параметры  $\beta_1, \beta_2, \beta_3$  характеризуют скорость передачи инфекции для соответствующих кластеров;  $\mu$  – показатель естественной смертности в кластере;  $k$  характеризует скорость развития болезни;  $d$  – количество умерших от туберкулеза;  $r_1, r_2$  – показатели излечения для латентного кластера и инфекционного кластера, соответственно; число  $N = S + E + I + R$  представляет общую численность населения. В модели (1) не предполагается различий между людьми, а передача болезни зависит от скорости инфицирования.

Одной из самых важных характеристик в биологических моделях является основное репродуктивное число, определяемое как среднее число вторичных случаев, продуцируемое типичными инфицированными индивидами (в восприимчивой популяции). Для (1) эта характеристика имеет вид:

$$\mathfrak{R}_0^{HM} = \frac{\beta_1}{(\mu + d + r_2)} \cdot \frac{k}{(k + \mu + r_1)} = Q_0 \cdot \frac{k}{(k + \mu + r_1)}, \quad Q_0 = \frac{\beta_1}{\gamma}, \quad \gamma = \mu + d + r_2,$$

где  $Q_0$  представляет собой число вторичных латентно инфицированных, полученных с помощью обычного инфицированного индивида в течение среднего инфекционного периода  $1/\gamma$ , в то время как  $f = k / (k + \mu + r_1)$  показывает вероятность выживания при переходе от скрытой к активной инфекционной стадии.

Будем предполагать, что только особи, имеющие длительные и частые контакты с инфицированными людьми, имеют больший риск заражения туберкулезом. Особи, вновь инфицированные, образуют кластеры, то есть группы лиц, регулярно и тесно контактирующих с индивидами с активной формой туберкулеза.

Обозначим средний размер кластера константой  $n$ , риск заражения туберкулезом в кластере – параметром  $\beta$ . Через  $N_1(t) = n \cdot I(t)$  обозначим численность населения неинфицированных людей, где  $N_1$  включает в себя две субпопуляции: восприимчивые,  $S_1$ , и латентно инфицированные,  $E_1$ , то есть

$$N_1(t) = n \cdot I(t) = S_1(t) + E_1(t).$$

Индивидов, в момент  $t$  не принадлежащих к кластеру, обозначим через  $N_2$ . Данная популяция включает в себя чувствительных ( $S_2$ ) и латентно инфицированных ( $E_2$ ) лиц. Для упрощения исследования не будем учитывать субпопуляцию переболевших лиц.

Предположим, что за единицу времени в кластер  $S_1$  переходят  $n \cdot k \cdot E_2 (S_2 / N_2)$  особей. С другой стороны, за единицу времени в кластер  $E_1$  переходят  $n \cdot k \cdot E_2 (E_2 / N_2)$  особей. Скорость, с которой кластеры оказываются неактивными (или вымирают) равна  $\gamma \cdot I$ , так как

инфицированные особи излечиваются или умирают с этой скоростью. Будем считать, что в кластер  $S_2$  за единицу времени возвращается  $n \cdot \gamma \cdot I \cdot S_1 / N_1$  особей, а в кластер  $E_2$  -  $n \cdot \gamma \cdot I \cdot E_1 / N_1$  особей. Предположим, что уровень распространения особей с активной формой туберкулеза низкий, тогда  $N_1 \ll N_2$ , а значит можно пренебречь рождаемостью в популяции  $N_1$ .

С учетом данных предположений модель (1) принимает вид

$$\begin{cases} \frac{dS_1}{dt} = -(\beta + \gamma) \cdot S_1 + \frac{S_2}{N_2} \cdot n \cdot k \cdot E_2, \\ \frac{dE_1}{dt} = \beta \cdot S_1 - \gamma \cdot E_1 + \frac{E_2}{N_2} \cdot n \cdot k \cdot E_2, \\ \frac{dI}{dt} = k \cdot E_2 - \gamma \cdot I, \\ \frac{dS_2}{dt} = \Lambda - \mu \cdot S_2 + \gamma \cdot S_1 - \frac{S_2}{N_2} \cdot n \cdot k \cdot E_2, \\ \frac{dE_2}{dt} = \gamma \cdot E_1 - (\mu + k) \cdot E_2 - \frac{E_2}{N_2} \cdot n \cdot k \cdot E_2. \end{cases} \quad (2)$$

Основное репродуктивное число системы (2) имеет вид:

$$\mathfrak{R}_0^c = \frac{\beta \cdot n}{(\beta + \gamma)} \cdot \frac{k}{(\mu + k)} = Q_0 \cdot f, \quad Q_0 = \beta \cdot n / (\beta + \gamma).$$

Здесь  $Q_0$  — ожидаемое число инфекций, производимое одним инфицированным индивидом в его кластере. Следует отметить, что среди инфицированных лиц только часть  $f = k / (\mu + k)$  выживет в латентный период.

В работе [2] показано, что благодаря существенному различию в динамиках болезни и популяций [3-5] и тому факту, что скорости процессов имеют разные порядки, система (2) может быть приведена к сингулярно возмущенной форме:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{d\tau} = B \cdot (1 - x_1) + (1 - m) \cdot y_1 - n \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2}, \\ \frac{dx_2}{d\tau} = (1 - m) \cdot y_2 - (1 + B) \cdot x_2 - n \cdot \frac{x_2^2}{x_1 + x_2}, \\ \varepsilon \cdot \frac{dy_1}{d\tau} = -y_1 + n \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2}, \\ \varepsilon \cdot \frac{dy_2}{d\tau} = m \cdot y_1 - (1 - m) \cdot y_2 + n \cdot \frac{x_2^2}{x_1 + x_2}, \\ \varepsilon \cdot \frac{dy_3}{d\tau} = x_2 - (1 - m) \cdot y_3. \end{cases} \quad (3)$$

Здесь

$$\begin{aligned} \tau = k \cdot t, \quad dt = \frac{d\tau}{k}, \quad x_1 = \frac{S_2}{\Omega}, \quad x_2 = \frac{E_2}{\Omega}, \quad y_1 = \frac{\beta + \gamma}{k} \cdot \frac{S_1}{\Omega}, \\ y_2 = \frac{\beta + \gamma}{k} \cdot \frac{E_1}{\Omega}, \quad y_3 = \frac{\beta + \gamma}{k} \cdot \frac{I}{\Omega}, \quad \varepsilon = \frac{k}{\beta + \gamma}, \quad m = \frac{\beta}{\beta + \gamma}, \quad B = \frac{\mu}{k}, \end{aligned}$$

$\varepsilon$  — малый параметр,  $\Omega$  — общая численность населения.

В системе (3)  $x_1$  — безразмерная популяция восприимчивых к инфекции лиц, не принадлежащих к кластеру;  $x_2$  — безразмерная популяция латентно инфицированных лиц, не

принадлежащих к кластеру;  $y_1$  – безразмерная популяция восприимчивых людей в кластере;  $y_2$  – безразмерная популяция латентно инфицированных, а  $y_3$  – безразмерная популяция инфицированных лиц, принадлежащих кластеру.

Для качественного анализа системы (3) был применен метод инвариантных многообразий [6], который позволил существенно упростить исследуемую систему без потери основных свойств качественной динамики ее решений [2].

### 3. Основные результаты

Вырожденная система для системы (3) имеет вид:

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{d\tau} = B \cdot (1 - x_1) + (1 - m) \cdot y_1 - n \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2}, \\ \frac{dx_2}{d\tau} = (1 - m) \cdot y_2 - (1 + B) \cdot x_2 - n \cdot \frac{x_2^2}{x_1 + x_2}, \\ 0 = -y_1 + n \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2}, \\ 0 = m \cdot y_1 - (1 - m) \cdot y_2 + n \cdot \frac{x_2^2}{x_1 + x_2}, \\ 0 = x_2 - (1 - m) \cdot y_3. \end{cases} \quad (4)$$

Три последних уравнения системы (4) задают нулевое приближение медленного инвариантного многообразия системы (3), так называемую медленную поверхность [6]. Они дают следующие выражения:

$$\begin{aligned} y_1(t) &= n \cdot \frac{x_1(t) \cdot x_2(t)}{x_1(t) + x_2(t)}, \\ y_2(t) &= n \cdot \frac{x_2(t)}{x_1(t) + x_2(t)} \cdot \frac{Q_0 \cdot x_1(t) + n \cdot x_2(t)}{1 - m}, \\ y_3(t) &= \frac{x_2(t)}{(1 - m)}. \end{aligned} \quad (5)$$

Так как собственные числа  $\lambda_1 = -1$ ,  $\lambda_{2,3} = -1 + m$ , матрицы Якоби быстрой подсистемы (3) отрицательны, медленное инвариантное многообразие системы (5) является устойчивым, следовательно, редуцированная система

$$\begin{cases} \frac{dx_1}{d\tau} = B \cdot (1 - x_1) - Q_0 \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2}, \\ \frac{dx_2}{d\tau} = Q_0 \cdot \frac{x_1 \cdot x_2}{x_1 + x_2} - (1 + B) \cdot x_2, \end{cases} \quad (6)$$

где  $Q_0 = n \cdot m = \beta \cdot n / (\beta + \gamma)$  – число вторичных инфекций, производимое одним инфицированным индивидом в популяции, где каждый восприимчив, наследует все важнейшие свойства качественной динамики исходной системы.

Очевидно, что основное репродуктивное число  $\mathfrak{R}_0^c = Q_0 \cdot k / (\mu + k)$  является бифуркационным параметром для динамической модели (6).

Система (6) имеет два положения равновесия  $P_1$  и  $P_2$ :

$$P_1(1, 0), P_2\left(\frac{B}{Q_0 - 1}, -\frac{B - B^2 + BQ_0}{(1 + B)(Q_0 - 1)}\right).$$

Наша цель – найти такие условия на параметры системы, при которых популяции инфицированных и латентно инфицированных будет являться минимальным. С физической точки зрения это означает подбор методов лечения и профилактических мероприятий. С математической точки зрения это будет означать, что мы заинтересованы в том, чтобы особые точки исследуемой модели были устойчивыми, а их координаты – как можно меньше.

Заметим, что координаты точки  $P_1$  отвечают следующей ситуации в реальной жизни: все лица чувствительны к туберкулезу, но не находятся ни в активной, ни в латентной форме. То есть с точки зрения эпидемиологии это является наиболее благоприятной ситуацией. Значит, если эта точка будет глобально асимптотически устойчива, то это будет самый благоприятный исход.

Запишем матрицу Якоби системы (6):

$$J = \begin{pmatrix} -B - Q_0 \cdot \frac{x_2^2}{(x_1 + x_2)^2} & -Q_0 \cdot \frac{x_1^2}{(x_1 + x_2)^2} \\ Q_0 \cdot \frac{x_2^2}{(x_1 + x_2)^2} & -(1 + B) + Q_0 \cdot \frac{x_1^2}{(x_1 + x_2)^2} \end{pmatrix}, \quad (7)$$

которая в точке  $P_1(1,0)$  имеет вид:

$$J_{P_1} = \begin{pmatrix} -B & -Q_0 \\ 0 & -(1 + B) + Q_0 \end{pmatrix}.$$

Собственные числа последней матрицы равны  $\lambda_1 = -B$ ,  $\lambda_2 = -1 - B + Q_0$ . Для асимптотической устойчивости точки  $P_1$  необходимым и достаточным является выполнение условия  $Q_0 < 1 + B$ . Это условие может быть записано через основное репродуктивное число:

$$\mathfrak{R}_0^c \leq 1.$$

Матрица Якоби (7) в точке равновесия  $P_2$  имеет вид

$$J_{P_2} = \begin{pmatrix} \frac{B^2 - B(Q_0 - 2) + (Q_0 - 1)^2}{Q_0} & \frac{(1 + B)^2}{Q_0} \\ \frac{(1 + B - Q_0)^2}{Q_0} & \frac{(1 + B)(1 + B - Q_0)}{Q_0} \end{pmatrix}.$$

Для асимптотической устойчивости состояния равновесия  $P_2$  необходимо и достаточно, чтобы след этой матрицы был отрицательным, а определитель – положительным, то есть:

$$\begin{cases} B^2 - B(Q_0 - 2) + (Q_0 - 1)^2 + (1 + B)(Q_0 - 1 - B) > 0, \\ (B^2 - B(Q_0 - 2) + (Q_0 - 1)^2)(1 + B)(Q_0 - 1 - B) + (1 + B)^2(Q_0 - 1 - B)^2 > 0. \end{cases}$$

Последняя система после ряда преобразований может быть записана как

$$\begin{cases} (Q_0 - 1)Q_0 > 0, \\ (1 + B)(Q_0 - 1 - B)(Q_0 - 1)Q_0 > 0, \end{cases}$$

что равносильно неравенству  $Q_0 > 1 + B$ .

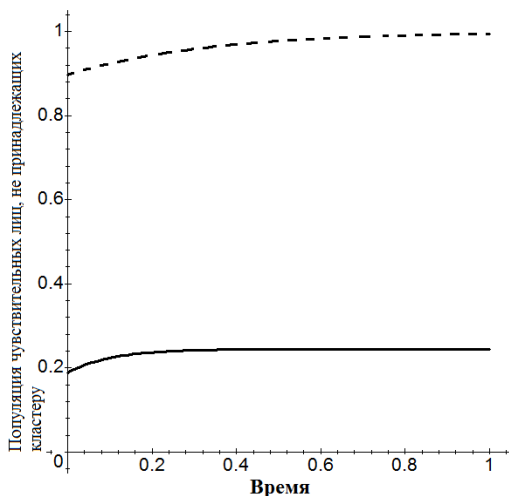
**Теорема.** Пусть основное репродуктивное число  $\mathfrak{R}_0^c \leq 1$ . Тогда безрецидивная особая точка  $P_1(1,0)$  является глобально асимптотически устойчивой. Если  $\mathfrak{R}_0^c > 1$ , то точка  $P_1(1,0)$  неустойчива, а особая точка

$$P_2 \left( \frac{B}{Q_0 - 1}, -\frac{B - B^2 + BQ_0}{(1 + B)(Q_0 - 1)} \right)$$

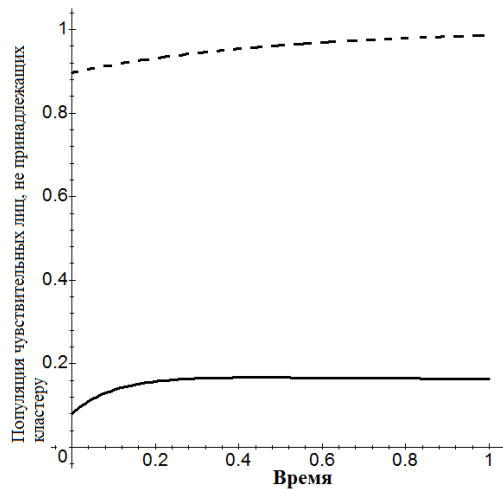
глобально асимптотически устойчива.

Напомним, что безрецидивная особая точка определяет отсутствие инфекции в рассматриваемой популяции. Несмотря на то, что особая точка  $P_2$  отвечает ситуации, когда инфицированные лица в популяции есть, но по отношению к количеству восприимчивых к инфекции лиц для типичных значений параметров количество латентно инфицированных лиц мало. Таким образом, ситуация, когда  $P_2$  будет асимптотически устойчивой, будет вполне приемлемой. То есть латентно инфицированные особи будут присутствовать, но их будет не так много, поэтому эпидемический порог не будет достигнут.

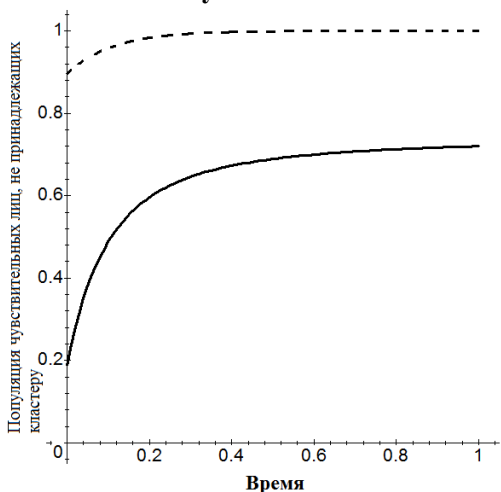
На рисунках 1-3 приведены графики функции  $x_1 = x_1(t)$  системы (3) при  $\varepsilon = 0,005$  и при разных значениях параметра  $B$ . Рисунок 4 демонстрирует графики функции  $x_1 = x_1(t)$  редуцированной системы (6) при  $B=9$ . Значения остальных параметров для всех рисунков такие:  $\mu = 60^{-1}$ ,  $\beta = 2$ ,  $\Lambda = \mu \times 10^5$ ,  $n = 20$ ,  $\gamma = 1$ . На рисунках 1-4 пунктиром и сплошной линией изображены графики функции  $x_1 = x_1(t)$  с разными начальными условиями.



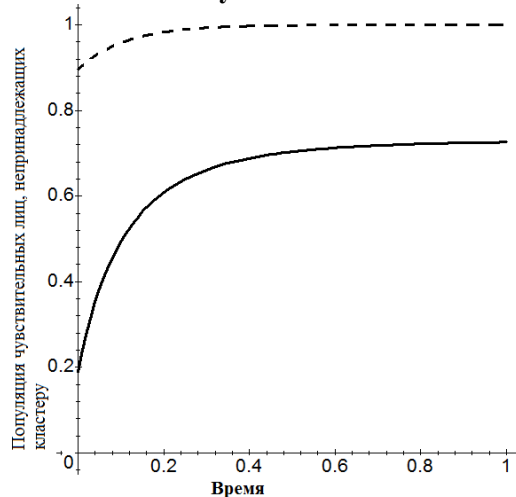
**Рисунок 1.  $B=1$ .**



**Рисунок 2.  $B=2$ .**

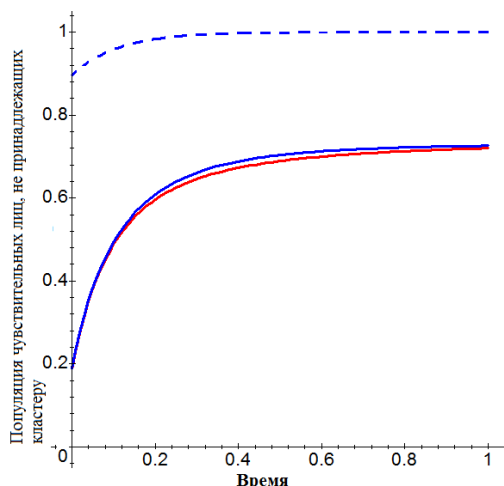


**Рисунок 3.  $B=9$ .**



**Рисунок 4.  $B=9$ .**

На рисунке 5 графики функции  $x_1 = x_1(t)$  исходной системы (синие кривые) и редуцированной системы (красные кривые) изображены одновременно. Данный рисунок наглядно демонстрирует почти полное совпадение (и полное совпадение для пунктирных кривых) данных графиков, что свидетельствует о том, что редукция системы (3) осуществлена корректно.



**Рисунок 5.** Графики функции  $x_1 = x_1(t)$  системы (3) (синие кривые) и системы (6) (красные кривые).

#### 4. Заключение

В работе найдены условия глобальной асимптотической устойчивости безрецидивного положения равновесия в модели распространения туберкулеза. Результаты исследования могут быть использованы для подбора необходимого лечения и профилактических мер борьбы с распространением туберкулеза.

#### 5. Благодарности

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Правительства Самарской области в рамках научного проекта № 16-41-630529.

#### 6. Литература

- [1] Song, B. Tuberculosis models with fast and slow dynamics: the role of close and casual contacts / B. Song, C. Castillo-Chavez, J.P. Aparicio // *Mathematical Biosciences*. – 2002. – Vol. 180. – P. 187-205.
- [2] Тропкина, Е.А. Исследование динамической модели эпидемии туберкулеза / Е.А. Тропкина, Е.А. Щепакина // В сборнике трудов III международной конференции и молодежной школы «Информационные технологии и нанотехнологии (ИТНТ)». – Самара: Новая техника, 2017. – С. 1275-1282.
- [3] Castillo-Chavez, C. Dynamical models of tuberculosis and their applications / C. Castillo-Chavez, B. Song // *Mathematical biosciences and engineering*. – 2004. – P. 361-404.
- [4] Авилов, К.К. Математическое моделирование заболеваемости туберкулезом органов дыхания на территории России и оценка эффективности противотуберкулезных мероприятий – Москва, 2007. – 154 с.
- [5] Авилов, К.К. Математические модели распространения и контроля туберкулеза / К.К. Авилов, А.А. Романюха // *Матем. биология и биоинформатика*. – 2007. – Т. 2. – С. 188-318.
- [6] Соболев, В.А. Редукция моделей и критические явления в макрокинетике / В.А. Соболев, Е.А. Щепакина – Москва: Физматлит, 2010. – 319 с.

## **Bifurcation in a dynamical model of the spread of tuberculosis with local and individual contacts**

**K.S. Telnova<sup>1</sup>, E.A. Shchepakina<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Samara National Research University, Moskovskoe Shosse 34A, Samara, Russia, 443086

**Abstract.** We consider a singularly perturbed dynamical model of the spread of tuberculosis, taking into account local and individual contacts. The use of the geometric theory of singular perturbations allowed us to study a possible bifurcation in this model. The conditions for the stabilization of epidemiological conditions on the basis of the selection of the necessary treatment and preventive measures are determined.