

ИССЛЕДОВАНИЕ ДИНАМИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ВИЧ

М.А. Лапшова

Самарский государственный аэрокосмический университет имени академика С.П. Королёва (национальный исследовательский университет) (СГАУ), Самара, Россия

В данной статье рассматривается динамическая модель вируса иммунодефицита человека. Получено нулевое приближение медленного интегрального многообразия. Рассчитаны условия для стабилизации состояния больного ВИЧ в зависимости от функций, отражающих разный характер вмешательства врачей в процесс лечения.

Ключевые слова: метод интегральных многообразий, устойчивость особых точек, условия стабилизации, бифуркация Андронова-Хопфа.

На сегодняшний день существует много болезней, приводящих к смерти, и одна из самых распространенных – это вирус иммунодефицита человека (ВИЧ). ВИЧ – это медленно прогрессирующее вирусное заболевание иммунной системы, приводящее к ослаблению иммунной защиты от инфекций. Последняя стадия ВИЧ – это синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД), при котором концентрация иммунных клеток настолько низкая, что организм не способен бороться с вирусом. Исследование этой инфекции очень важно, ведь с момента начала эпидемии ВИЧ заразились почти 60 миллионов человек и 25 миллионов человек умерли от СПИДа.

Исследование математической модели позволяет определить динамику развития вируса и борьбы клеток реакции организма с ним в зависимости от функции, которая характеризует вмешательство врачей, например, прививки.

Изучаемую модель распространения вируса описывает система дифференциальных уравнений [1]:

$$\dot{x}(t) = \alpha - \lambda xv - dx - f(y, v)x, \quad (1)$$

$$\dot{y}(t) = \lambda xv - ay, \quad (2)$$

$$\dot{v}(t) = ky - uv, \quad (3)$$

$$\dot{z}(t) = \mu v - bz, \quad (4)$$

где $x(t)$ – концентрация здоровых CD4+T иммунных клеток, $y(t)$ – концентрация инфицированных клеток, а $v(t)$ – концентрация свободных частиц вируса, $z(t)$ – концентрация ядов, выделяемая вирусами, α – коэффициент концентрации произведенных иммунных клеток, d – показатель смертности, λ отражает уровень заражения здоровых клеток вирусом, a – смертность инфицированных клеток, параметры k и u характеризуют воспроизводство и гибель вирусных частиц, μ и b – распространение и гибель токсинов. Все параметры системы неотрицательны. Функция f отражает защиту иммунных клеток от вторжения вирусных частиц, она может зависеть от концентрации зараженных клеток и от концентрации частиц вируса. В зависимости от этого и от характера выпуклости этой

функции, динамика решений системы различна. Нашей задачей является исследование основных случаев.

Система (1)-(4) является многомасштабной по времени. Уравнение (3) – быстрая фаза (цикл соответствует 12 часам), (4) – самая быстрая фаза (цикл соответствует 3-4 часам).

Поэтому можно ввести малые положительные параметры ε_1 и ε_2 , чтобы представить систему (1)-(4) в сингулярно возмущенной форме:

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= \alpha - \lambda xv - dx - f(y, v)x, \\ \dot{y}(t) &= \lambda xv - ay, \\ \varepsilon_1 \dot{v}(t) &= ky - uv, \\ \varepsilon_1 \varepsilon_2 \dot{z}(t) &= \mu v - bz;\end{aligned}\quad (5)$$

Медленные поверхности $v = ky/u$ и $z = \mu ky/ub$ устойчивы, следовательно, можно произвести редукцию системы и вместо системы (5) рассмотреть ее проекцию на медленное интегральное многообразие [2], ограничиваясь при этом его нулевым приближением. В результате получаем систему:

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= \alpha - \beta xy - dx - f(y, v)x, \\ \dot{y}(t) &= \beta xy - ay,\end{aligned}\quad (6)$$

где $\beta = k\lambda/u$ - степень инфицированности.

Для случая функция $f(y) = y^2$ установлены условия, при которых состояние зараженного человека можно стабилизировать. Случай отсутствия вируса в организме отвечает стационарной точке с координатами $(\alpha/d, 0)$. В этом случае концентрация здоровых клеток увеличивается и стабилизируется на значении, существенно превышающем концентрацию клеток зараженных, см. рисунок 1.

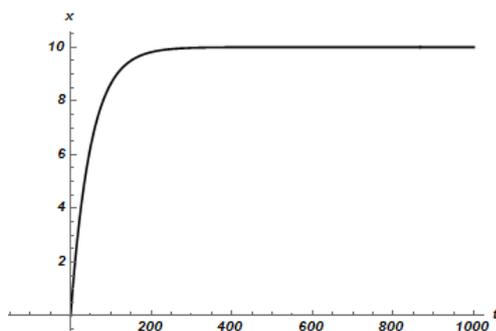


Рис. 1. Концентрации здоровых клеток при отсутствии вируса

При наличии инфицированных частиц особая точка имеет координаты $\left(\frac{a}{\beta}, \frac{-a\beta + \psi}{2a}\right)$, где $\psi = \sqrt{-4a^2d + 4a\alpha\beta + a^2\beta^2}$. Переменная y должна быть вещественная, это условие обеспечивает неравенство:

$$\alpha\beta > ad. \quad (7)$$

В этом случае состояние больного может быть стабилизировано при некотором дополнительном условии, налагаемом на параметры системы:

$$\left(\frac{\alpha\beta}{a}\right)^2 < 4\left(-2ad + 2\alpha\beta + \frac{a\beta^2}{2} - \frac{1}{2}\beta\psi\right) \quad (8)$$

При таких параметрах точка является устойчивым фокусом. На рисунках 2 и 3 представлены графики решений и фазовый портрет в окрестности особой точки (0,267; 0,226), построенной для значений параметров $\beta = 3; a = 0,8; \alpha = 0,2; d = 0,02$, удовлетворяющих условиям (7) и (8). Из рисунка 2 видно, что при таких условиях концентрации здоровых (сплошная кривая) и зараженных клеток (пунктирная кривая) представляют собой затухающие колебания с последующей стабилизацией. Количество здоровых клеток превышает количество зараженных после установления равновесия.

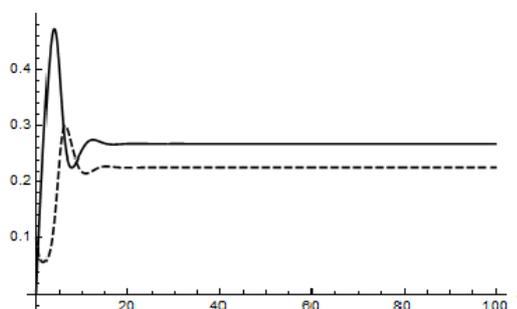


Рис. 2. Концентрации здоровых (сплошная линия) и зараженных (пунктирная линия) клеток для $f(y) = y^2$ при выполнении условий (7), (8)

При значениях параметров, удовлетворяющим неравенствам

$$\left(\frac{\alpha\beta}{a}\right)^2 > 4\left(-2ad + 2\alpha\beta + \frac{a\beta^2}{2} - \frac{1}{2}\beta\psi\right),$$

$$\frac{1}{2}\sqrt{8ad - 8\alpha\beta - 2a\beta^2 + \frac{\alpha^2\beta^2}{a^2} + 2\beta\psi} < \frac{\alpha\beta}{2a}, \quad (9)$$

точка $\left(\frac{a}{\beta}, \frac{-a\beta + \psi}{2a}\right)$ является устойчивым узлом.

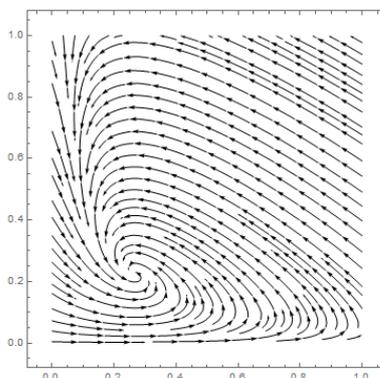


Рис. 3. Фазовый портрет при условиях стабилизации (7), (8)

На рисунках 4 и 5 представлены графики решений и фазовый портрет системы в окрестности особой точки $(0,100; 0,557)$, значения параметров:

$$\beta = 3; a = 0,3; \alpha = 0,2; d = 0,02 .$$

Из рисунка 4 видно, что концентрация здоровых (сплошная кривая) и инфицированных (пунктирная кривая) клеток сначала возрастает, но далее число инфицированных клеток продолжает свой рост и стабилизируется, в то время как количество здоровых клеток уменьшается и стабилизируется одновременно с зараженными. Таким образом, при выполнении условий (9) хотя состояние больного, зараженного вирусом, будет и стабилизировано, но инфицированных клеток больше, чем здоровых. Этот случай отвечает тяжелому состоянию больного.

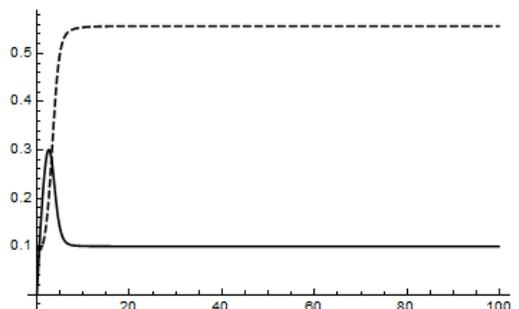


Рис. 4. График концентрации здоровых и зараженных клеток для $f(y) = y^2$ при условиях (9)

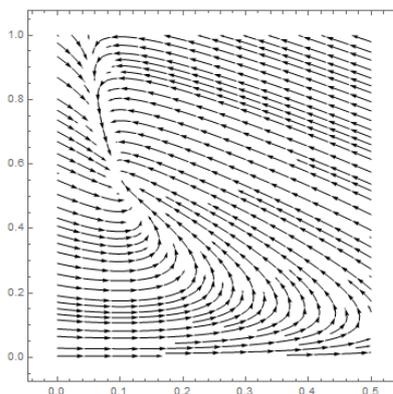


Рис. 5. Фазовый портрет при условиях стабилизации (9)

По теореме Коробейникова [3], точка $\left(\frac{a}{\beta}, \frac{-a\beta + \psi}{2a}\right)$ глобально неустойчива. При $\alpha = 0$ и при выполнении условия:

$$\left(\frac{\alpha\beta}{a}\right)^2 < 4\left(-2ad + 2\alpha\beta + \frac{a\beta^2}{2} - \frac{1}{2}\beta\psi\right) \quad (10)$$

в системе наблюдается бифуркация Андронова-Хопфа [4, 5]. Например, при значениях параметров

$$\beta = -0,645; a = 0,8; \alpha = 0; d = 0,1$$

точка $(-1,24; 0,386)$ является циклом (рисунок 6). Условие (10) выполняется только при отрицательных значениях концентрации клеток, но физически это невозможно.

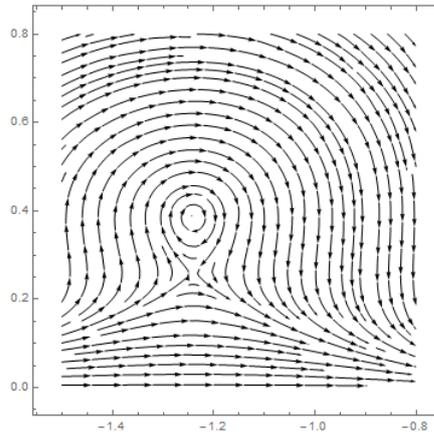


Рис. 6. Фазовый портрет при $\alpha = 0$ и условии (10)

Во втором случае функция имеет вид $f(y) = \frac{cy}{1 + \gamma y}$. Отсутствие вируса в организме отвечает стационарной точке $\left(\frac{\alpha}{d}, 0\right)$. Как и в первом случае, концентрация здоровых клеток увеличивается и стабилизируется. При наличии инфицированных клеток особая точка имеет координаты

$$\left(\frac{a}{\beta}, \frac{1}{2a\beta\gamma}(-ac - a\beta - ad\gamma + \alpha\beta\gamma + \xi)\right),$$

где $\xi = \sqrt{-4a\beta(ad - \alpha\beta)\gamma + (ac + a\beta + ad\gamma - \alpha\beta\gamma)^2}$.

Но значения концентраций клеток должны быть вещественными. С учетом этого условия стабилизации состояния инфицированного принимают вид

$$\frac{d}{2} + \frac{\alpha\beta}{2a} + \frac{\xi}{2a\gamma} + \frac{c\alpha}{\gamma\eta} > \frac{cda}{\eta} + \frac{c}{2\gamma} + \frac{c\alpha\beta + c^2a}{\gamma\eta}, \quad (11)$$

где $\eta = 2a\beta - ac - a\beta - ad\gamma + \alpha\beta\gamma + \xi$,

и $\alpha\beta - (ac + a\beta - \xi) / \gamma - acd / \beta(1 + \gamma)^2 +$

$$+ \frac{c\alpha\gamma - ac}{\gamma(1 + \gamma)^2} - \frac{ac^2 + c\xi}{\beta\gamma(1 + \gamma)^2} > ad.$$

На рисунках 7 и 8 представлены графики решений и фазовый портрет системы в окрестности особой точки (1,852; 0,317). Эти условия выполняются при значениях параметров: $\beta = 0,216; a = 0,4; \alpha = 0,2; d = 0,02; c = 0,1; \gamma = 2$.

Как видно из рисунка 7, концентрация здоровых клеток и концентрация зараженных клеток стабилизируются одновременно после нескольких периодов затухающих колебаний. Число здоровых клеток преобладает над количеством инфицированных клеток. В этом случае человек продолжает жить и чувствует себя удовлетворительно.

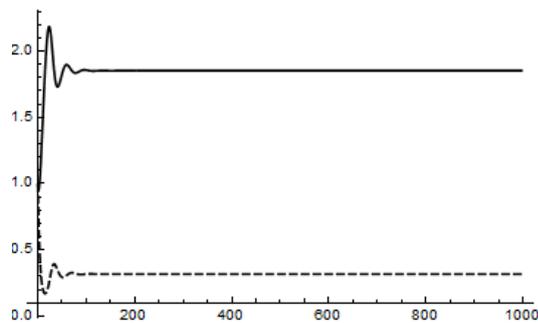


Рис. 7. Концентрации здоровых и зараженных клеток для $f(y) = \frac{cy}{1 + \gamma y}$ при условиях стабилизации (11)

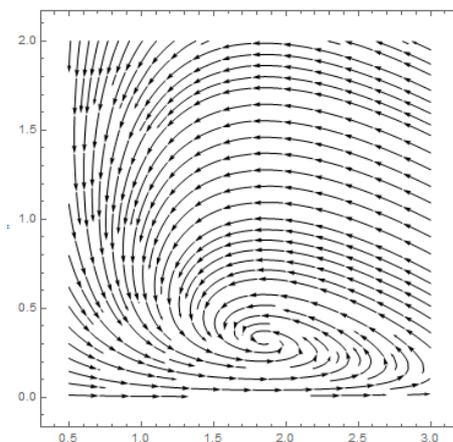


Рис. 8. Фазовый портрет для $f(y) = \frac{cy}{1 + \gamma y}$ при условиях стабилизации (11)

Для функции $f(y) = \frac{cy^2}{1 + \gamma y}$ особые точки: $\left(\frac{\alpha}{d}, 0\right)$, соответствующая случаю, когда концентрация зараженных клеток равна нулю, и $\left(\frac{a}{\beta}, \frac{-a\beta - a\delta\gamma + \alpha\beta\gamma + \varphi}{2(ac + a\beta\gamma)}\right)$,

где $\varphi = \sqrt{-4(ad - \alpha\beta)(ac + a\beta\gamma) + (a\beta + a\delta\gamma - \alpha\beta\gamma)^2}$.

Условия стабилизации второй точки имеют вид:

$$\begin{aligned} & (2a^2c^2d - a^2c^2\beta - a^2c\beta^2 - a^2c^2\delta\gamma + ac^2\alpha\beta\gamma - a^2c\beta^2\gamma + \\ & + 3ac\alpha\beta^2\gamma - a^2cd^2\gamma^2 - a^2cd\beta\gamma^2 + acd\alpha\beta\gamma^2 + \\ & + ac\alpha\beta^2\gamma^2 + a\alpha\beta^3\gamma^2 - ad\alpha\beta^2\gamma^3 + \alpha^2\beta^3\gamma^3 + ac^2\varphi + \\ & + ac\beta\varphi + ac\delta\gamma\varphi + ac\beta\gamma\varphi + \alpha\beta^2\gamma^2\varphi) / (a(c + \beta\gamma)) \times \\ & \times (2ac + a\beta\gamma - a\delta\gamma^2 + \alpha\beta\gamma^2 + \gamma\varphi) > 0 \end{aligned}$$

и

$$\begin{aligned}
 & - \left(2(a^3(4c^2d + d\gamma^2(\beta - d\gamma)^2 - c(\beta^2 - 2d\beta\gamma + 5d^2\gamma^2)) - \right. \\
 & - \alpha^2\beta^2\gamma^3(\alpha\beta\gamma + \vartheta - a\alpha\beta\gamma(c(5\alpha\beta\gamma + 3\vartheta + \gamma(\alpha\beta\gamma(2\beta - 3d\gamma) + \\
 & + (\beta - 2d\gamma)\vartheta) + a^2(-4c^2\alpha\beta - \gamma^2(-\beta + d\gamma)(-\alpha\beta(\beta - 3d\gamma) + \text{где} \\
 & + d\vartheta + c(-2\alpha\beta\gamma(\beta - 5d\gamma) + (\beta + 3d\gamma)\vartheta))) / (2ac + a\beta\gamma - \\
 & - ad\gamma^2 + \alpha\beta\gamma^2 + \gamma\varphi) > 0, \\
 & \vartheta = \sqrt{\alpha^2\beta^2\gamma^2 + 2a\alpha\beta(2c + \gamma(\beta - d\gamma)) + a^2(-4cd + (\beta - d\gamma)^2)}. \quad (12)
 \end{aligned}$$

На рисунках 9, 10 представлены графики решений системы при значении параметров

$$\beta = 0,216; a = 0,4; \alpha = 0,2; d = 0,02; c = 0,1; \gamma = 2.$$

Особая точка устойчива.

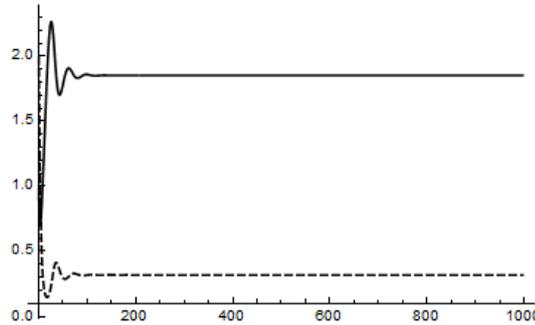


Рис. 9. График концентрации здоровых и зараженных клеток для $f(y) = \frac{cy^2}{1 + \gamma y}$ при условиях стабилизации (12)

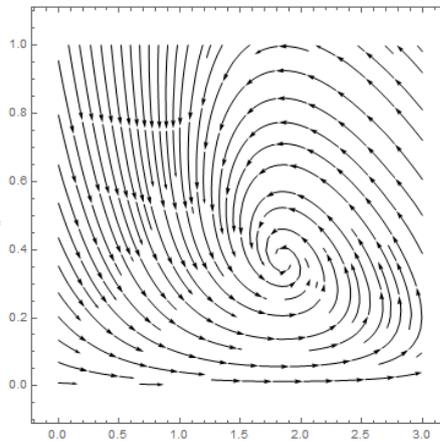


Рис. 10. Фазовый портрет для $f(y) = \frac{cy^2}{1 + \gamma y}$ при условиях стабилизации (12)

Таким образом, во всех рассмотренных случаях состояние зараженного вирусом организма может быть стабилизировано при определенных условиях, которые могут быть достигнуты, например, подбором соответствующего лечения.

Литература

1. Huang, G. HIV evolution and progression of the infection to AIDS / G. Huang, Y. Takeuchi, A. Korobeinikov // *Journal of Theoretical Biology*. – 2012. - Vol. 307. – P. 149-159.
2. Редукция моделей и критические явления в макрокинетике / Соболев В.А., Щепкина Е.А. – М.:ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 320 с.
3. Korobeinikov, A. Global properties of a general predator-prey model with non-symmetric attack and consumption rate / Andrei Korobeinikov // *Dynamical systems series B* – Vol. 14 - P. 1095–1103.
4. Бифуркация рождения цикла и ее приложения / Дж. Е. Марсден, Дэниел Д. Мак-Кракен – М.: Мир, 1980 г. – 368с.
5. Методы анализа нелинейных динамических моделей / Холодниок М., Клич А., Кубичек М., Марек М. – М.: Мир, 1991. – 368 с.