

ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ НА ОСНОВЕ СТОХАСТИЧЕСКИХ РЕКУРРЕНТНЫХ УРАВНЕНИЙ*

Н. В. Перцев, В. Н. Леоненко (Омск)

Введение

Одним из инструментов исследования принципов передачи и развития социально значимых заболеваний (туберкулез, СПИД и др.) являются математические модели, описывающие распространение, развитие, лечение и предотвращение этих заболеваний. Для построения моделей обычно используются системы нелинейных дифференциальных уравнений. Такие модели допускают аналитическое исследование и позволяют обрабатывать реальные данные с целью выявления основных закономерностей динамики социально значимых заболеваний (см., например, [1, 2]). Вместе с тем, применение дифференциальных уравнений для моделирования социально значимых заболеваний имеет некоторые ограничения: возникают сложности с интерпретацией решений в связи с непрерывностью переменных; зачастую не учитывается дискретность времени, связанная с суточным ритмом жизни индивидуумов и стохастическая природа контактов, приводящих к заражению восприимчивых индивидуумов. Для учета перечисленных факторов может быть использован подход, основанный на применении стохастических рекуррентных уравнений, численных методов Монте-Карло и соответствующих программ для высокопроизводительных ЭВМ. Такой подход описан, в частности, в работах [3, 4] при исследовании динамики распространения туберкулеза в регионах России.

Целью настоящей работы является построение стохастической имитационной модели, описывающей распространение ВИЧ-инфекции в неоднородной популяции и проведение вычислительных экспериментов по исследованию статистических характеристик численностей изучаемых групп населения в зависимости от вариации параметров модели.

Уравнения модели

В основу модели положены идеи и подход, предложенные в [1, 2]. В этих работах структура населения регионов России рассматривается с точки зрения степени социальной дезадаптации индивидуумов.

Следуя [1, 2], население некоторого региона представим в виде групп индивидуумов A_i , $i = 1, 2, \dots, 8$. Обозначим через $x_i(t)$ численность индивидуумов группы A_i в момент времени $t = 0, 1, 2, \dots, T$, $i = 1, 2, \dots, 8$. Система уравнений модели имеет вид:

$$\begin{aligned}x_1(t) &= \hat{x}_1(t) - u_{12}(t) - u_{15}(t) + u_{21}(t) + f_1(t); \\x_2(t) &= \hat{x}_2(t) - u_{21}(t) - u_{23}(t) - u_{24}(t) - u_{26}(t) + u_{12}(t) + u_{32}(t) + u_{42}(t) + f_2(t); \\x_3(t) &= \hat{x}_3(t) - u_{32}(t) - u_{37}(t) + u_{23}(t); \\x_4(t) &= \hat{x}_4(t) - u_{42}(t) - u_{48}(t) + u_{24}(t); \\x_5(t) &= \hat{x}_5(t) + u_{15}(t) + u_{65}(t); \\x_6(t) &= \hat{x}_6(t) - u_{65}(t) + u_{26}(t) + u_{76}(t) + u_{86}(t); \\x_7(t) &= \hat{x}_7(t) - u_{76}(t) + u_{37}(t); \\x_8(t) &= \hat{x}_8(t) - u_{86}(t) + u_{48}(t); \\x_i(0) &= x_i^{(0)}, \quad i = 1, 2, \dots, 8; \quad t = 1, 2, \dots, T.\end{aligned}$$

* Работа поддержана РФФИ (проект № 09-01-00098-а) и СО РАН (проект № 26).

В этой системе уравнений A_1 – социально адаптированные индивидуумы, восприимчивые к ВИЧ, A_2 – восприимчивые к ВИЧ индивидуумы с высоким риском развития патологии, A_3 – восприимчивые к ВИЧ индивидуумы с установленным хроническим алкоголизмом, A_4 – восприимчивые к ВИЧ индивидуумы с установленной наркотической зависимостью, A_5 – социально адаптированные индивидуумы, инфицированные ВИЧ, A_6 – инфицированные ВИЧ индивидуумы с высоким риском развития патологии, A_7 – инфицированные ВИЧ индивидуумы с установленным хроническим алкоголизмом, A_8 – инфицированные ВИЧ индивидуумы с установленной наркотической зависимостью.

Слагаемые $f_i(t) \geq 0, i = 1, 2$, отражают приток населения в соответствующие группы за промежуток времени $(t-1, t]$ и представляют собой некоторые случайные процессы с заданными вероятностными характеристиками. Случайные величины $\hat{x}_j(t)$ означают количество индивидуумов группы A_j , доживших от момента времени $t-1$ до момента времени t ; случайные величины $u_{jk}(t)$ описывают количество индивидуумов, переходящих из группы A_j в группу A_k в течение промежутка времени $(t-1, t]$. Законы распределения этих величин задаются следующим образом. При фиксированном $x_j(t-1) \geq 0$ величина $\hat{x}_j(t)$ имеет биномиальное распределение с параметрами $x_j(t-1), \rho_j$, где $0 < \rho_j < 1$ – вероятность дожития индивидуума группы A_j от момента времени $t-1$ до момента времени $t, j = 1, \dots, 8$. При фиксированном $\hat{x}_1(t) \geq 0$ величина $u_{12}(t)$ имеет биномиальное распределение с параметрами $\hat{x}_1(t), \lambda_{12}$, где $\lambda_{12} \in [0; 1)$ – вероятность перехода индивидуума группы A_1 в группу A_2 . При фиксированных $\hat{x}_1(t) - u_{12}(t) \geq 0, \hat{x}_3(t) \geq 0, \hat{x}_6(t) \geq 0, \hat{x}_7(t) \geq 0, \hat{x}_8(t) \geq 0$ величина $u_{15}(t)$ имеет биномиальное распределение с параметрами $\hat{x}_1(t) - u_{12}(t), \mu_{15}(t)$, где

$$\mu_{15}(t) = 1 - \prod_{j=5}^8 (1 - r_{1j})^{\hat{x}_j(t)}$$

означает вероятность инфицирования индивидуума группы A_1

за счёт контактов с индивидуумами групп A_5, A_6, A_7, A_8 . Константа r_{1j} задает вероятность контакта одного индивидуума группы A_1 с одним индивидуумом группы A_j за промежуток времени $(t-1, t], 0 \leq r_{1j} < 1, j = 5, \dots, 8$. Случайный вектор $(u_{21}(t), u_{23}(t), u_{24}(t), \hat{x}_2(t) - u_{21}(t) - u_{23}(t) - u_{24}(t))$ описывается мультиномиальным законом распределения, содержащим параметры $(\hat{x}_2(t); \lambda_{21}, \lambda_{23}, \lambda_{24}, 1 - \lambda_{21} - \lambda_{23} - \lambda_{24})$, где $\hat{x}_2(t) \geq 0$ фиксировано, $\lambda_{21}, \lambda_{23}, \lambda_{24} \in [0; 1)$ – вероятности переходов индивидуума группы A_2 в группу A_1, A_3, A_4 соответственно, $\lambda_{21} + \lambda_{23} + \lambda_{24} < 1$. Величина $u_{26}(t)$ при фиксированных $\hat{x}_2(t) - u_{21}(t) - u_{23}(t) - u_{24}(t) \geq 0, \hat{x}_5(t) \geq 0, \hat{x}_6(t) \geq 0, \hat{x}_7(t) \geq 0, \hat{x}_8(t) \geq 0$ имеет биномиальное распределение с параметрами $\hat{x}_2(t) - u_{21}(t) - u_{23}(t) - u_{24}(t),$

$$\mu_{26}(t) = 1 - \prod_{j=5}^8 (1 - r_{2j})^{\hat{x}_j(t)}$$

где константа r_{2j} означает вероятность контакта одного ин-

дивидуума группы A_2 с одним индивидуумом группы A_j за промежуток времени $(t-1, t], 0 \leq r_{2j} < 1, j = 5, \dots, 8$. Аналогичным образом определяются оставшиеся случайные величины.

Вектор начальных численностей $(x_1^{(0)}, x_2^{(0)}, x_3^{(0)}, x_4^{(0)}, x_5^{(0)}, x_6^{(0)}, x_7^{(0)}, x_8^{(0)})$ имеет неотрицательные компоненты и описывается некоторым заданным законом распределения.

Алгоритм статистического моделирования

На каждом временном отрезке численности групп индивидуумов вычисляются путём прямого моделирования случайных величин, входящих в систему стохастических рекуррентных уравнений, и последующего вычисления значений $x_i(t)$ по значениям $x_i(t-1)$, $i=1,2,\dots,8$. Для генерации используемых случайных величин применяются вычислительные методы и датчик случайных чисел, описанные в работах [5, 6].

Разработанный алгоритм реализован в виде комплекса моделирующих программ на языке C++ для персональных и высокопроизводительных ЭВМ. Параллельная версия программы создана на основе интерфейса MPI. Процедура распараллеливания основана на распределённом моделировании реализаций с последующим усреднением результатов. Для проведения расчётов использовались мощности Сибирского суперкомпьютерного центра (г. Новосибирск).

Оценки для математических ожиданий изучаемых переменных

Для применения построенной модели и планирования вычислительных экспериментов необходимо иметь априорную информацию о поведении решений системы стохастических уравнений в зависимости от набора параметров. Такую информацию можно получить с помощью анализа системы уравнений для математических ожиданий $m_i(t) = Ex_i(t)$ численностей соответствующих групп населения. Предполагая существование $Ef_1(t), Ef_2(t)$ и $m_i(0), i=1,2,\dots,8$, получаем, что система уравнений для математических ожиданий имеет вид:

$$\begin{aligned} m_1(t) &= (1 - \lambda_{12})\rho_1 m_1(t-1) + \lambda_{21}\rho_2 m_2(t-1) - Eu_{15}(t) + Ef_1(t); \\ m_2(t) &= \lambda_{12}\rho_1 m_1(t-1) + (1 - \lambda_{21} - \lambda_{23} - \lambda_{24})\rho_2 m_2(t-1) + \lambda_{32}\rho_3 m_3(t-1) + \\ &+ \lambda_{42}\rho_4 m_4(t-1) - Eu_{26}(t) + Ef_2(t); \\ m_3(t) &= \lambda_{23}\rho_2 m_2(t-1) + (1 - \lambda_{32})\rho_3 m_3(t-1) - Eu_{37}(t); \\ m_4(t) &= \lambda_{24}\rho_2 m_2(t-1) + (1 - \lambda_{42})\rho_4 m_4(t-1) - Eu_{48}(t); \\ m_5(t) &= \rho_5 m_5(t-1) + \lambda_{65}\rho_6 m_6(t-1) + Eu_{15}(t); \\ m_6(t) &= (1 - \lambda_{65})\rho_6 m_6(t-1) + \lambda_{76}\rho_7 m_7(t-1) + \lambda_{86}\rho_8 m_8(t-1) + Eu_{26}(t); \\ m_7(t) &= (1 - \lambda_{76})\rho_7 m_7(t-1) + Eu_{37}(t); \\ m_8(t) &= (1 - \lambda_{86})\rho_8 m_8(t-1) + Eu_{48}(t); \\ m_i(0) &= Ex_i^{(0)}, i=1,2,\dots,8; t=1,2,\dots,T. \end{aligned}$$

В силу нелинейности модели невозможно установить явный вид выражений для $Eu_{15}(t), Eu_{26}(t), Eu_{37}(t), Eu_{48}(t)$, однако их можно оценить сверху, используя неравенство Йенсена для математических ожиданий выпуклых функций от случайных величин. Применяя далее метод монотонных операторов [7], нетрудно построить систему верхних оценок для $m_i(t)$, которая позволяет исследовать возможные варианты динамики переменных $x_i(t)$, $i=1,2,\dots,8$. Система верхних оценок для $m_1(t), m_2(t), \dots, m_8(t)$ может быть представлена в виде двух подсистем, первая из которых содержит только переменные $m_1(t), m_2(t), m_3(t), m_4(t)$, а именно:

$$\begin{pmatrix} m_1(t) \\ m_2(t) \\ m_3(t) \\ m_4(t) \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} b_{11} & b_{12} & 0 & 0 \\ b_{21} & b_{22} & b_{23} & b_{24} \\ 0 & b_{32} & b_{33} & 0 \\ 0 & b_{42} & 0 & b_{44} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} m_1(t-1) \\ m_2(t-1) \\ m_3(t-1) \\ m_4(t-1) \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} Ef_1(t) \\ Ef_2(t) \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix};$$

$$\begin{aligned}
 b_{11} &= (1 - \lambda_{12})\rho_1, b_{12} = \lambda_{21}\rho_2; \\
 b_{21} &= \lambda_{12}\rho_1, b_{22} = (1 - \lambda_{21} - \lambda_{23} - \lambda_{24})\rho_2, b_{23} = \lambda_{32}\rho_3, b_{24} = \lambda_{42}\rho_4; \\
 b_{32} &= \lambda_{23}\rho_2, b_{33} = (1 - \lambda_{32})\rho_3; \\
 b_{42} &= \lambda_{24}\rho_2, b_{44} = (1 - \lambda_{42})\rho_4.
 \end{aligned}$$

Принимая, что $Ef_1(t), Ef_2(t)$ ограничены для всех $t = 1, 2, \dots, T, \dots$, решения $m_1(t), \dots, m_4(t)$ первой подсистемы можно оценить сверху константами $\tilde{m}_1, \dots, \tilde{m}_4$ и подставить эти оценки в уравнения второй подсистемы:

$$\begin{pmatrix} m_5(t) \\ m_6(t) \\ m_7(t) \\ m_8(t) \end{pmatrix} \leq \begin{pmatrix} P_1 Q_{15} + \rho_5 & P_1 Q_{16} + \lambda_{65} \rho_6 & P_1 Q_{17} & P_1 Q_{18} \\ P_2 Q_{25} & P_2 Q_{26} + (1 - \lambda_{65}) \rho_6 & P_2 Q_{27} + \lambda_{76} \rho_7 & P_2 Q_{28} + \lambda_{86} \rho_8 \\ P_3 Q_{35} & P_3 Q_{36} & P_3 Q_{37} + (1 - \lambda_{76}) \rho_7 & P_3 Q_{38} \\ P_4 Q_{45} & P_4 Q_{46} & P_4 Q_{47} & P_4 Q_{48} + \rho_8 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} m_5(t-1) \\ m_6(t-1) \\ m_7(t-1) \\ m_8(t-1) \end{pmatrix},$$

$$P_1 = (1 - \lambda_{12})\rho_1 \tilde{m}_1, P_2 = (1 - \lambda_{21} - \lambda_{23} - \lambda_{24})\rho_2 \tilde{m}_2, P_3 = (1 - \lambda_{32})\rho_3 \tilde{m}_3,$$

$$P_4 = (1 - \lambda_{42})\rho_4 \tilde{m}_4, Q_{ij} = \rho_j \ln \frac{1}{1 - r_{ij}}, i = 1, \dots, 4, j = 5, \dots, 8.$$

Элементы матрицы C второй подсистемы неотрицательны. Это позволяет применить критерий асимптотической устойчивости нулевого решения системы линейных разностных уравнений [8]: если все главные миноры матрицы $I - C$ положительны (т.е. $I - C$ является невырожденной М-матрицей), то $m_i(t) \rightarrow 0$ при $t \rightarrow \infty, i = 5, 6, 7, 8$. Выполнение этого критерия для матрицы $I - C$ обеспечивает полное искоренение инфекции: с течением времени численности групп A_5, A_6, A_7, A_8 стремятся к нулю с вероятностью 1.

Результаты вычислительных экспериментов

На рис. 1, 2 приведены статистические оценки математических ожиданий общей численности восприимчивых ($x_1(t) + x_2(t) + x_3(t) + x_4(t)$) и инфицированных ($x_5(t) + x_6(t) + x_7(t) + x_8(t)$) индивидуумов (соответственно) для двух наборов параметров. Усреднение проводилось с помощью стандартных формул математической статистики по выборкам из 1000 реализаций.

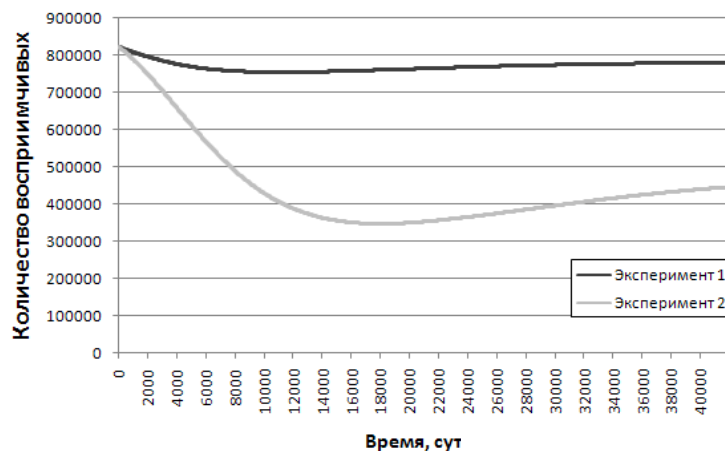


Рис. 1

Для первого набора параметров $I - C$ является невырожденной M -матрицей, что обеспечивает искоренение инфекции (эксперимент 1). Для второго набора параметров указанный для $I - C$ критерий не выполняется, оценка математического ожидания количества инфицированных индивидуумов с течением времени выходит на ненулевой стационарный уровень (эксперимент 2).

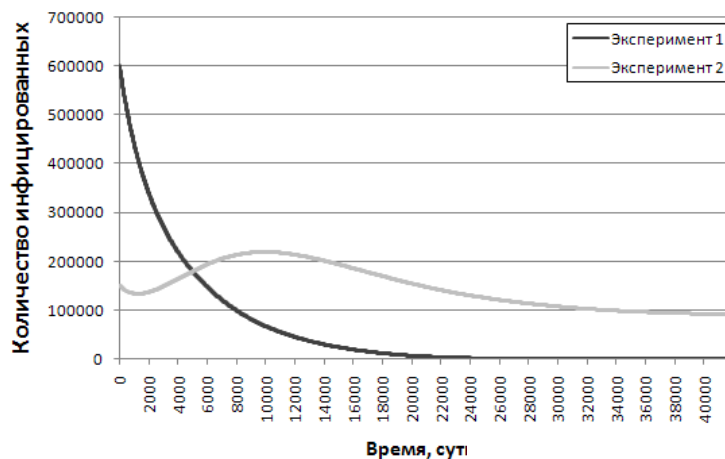


Рис. 2

Заключение

Представленные выше модель, моделирующая программа и аналитический результат допускают естественное обобщение для случая, когда рассматривается произвольное число групп индивидуумов $A_1, A_2, \dots, A_n, A_{n+1}, A_{n+2}, \dots, A_{2n}$, отражающих существенную неоднородность популяции. Использование таких групп позволяет достаточно детально исследовать проблему распространения ВИЧ-инфекции с помощью метода имитационного моделирования.

Литература

1. **Nosova E. A., Romanyukha A. A.** Regional index of HIV infection Risk based on factors of social disadaptation // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling, 2009, Vol. 24. № 4. P. 325–340.
2. **Носова Е. А., Романюха А. А.** Модель распространения ВИЧ-инфекции в результате социальной дезадаптации // Управление большими системами. http://ubs.mtas.ru/forum/index.php?PAGE_NAME=read&FID=7&TID=518.
3. **Перцев Н. В., Романюха А. А., Касаткина В. С.** Нелинейная стохастическая модель распространения туберкулеза // Системы управления и информационные технологии. 2008. № 1.2 (31). С. 246–250.
4. **Pertsev N. V., Leonenko V. N.** Stochastic individual-based model of spread of tuberculosis // Russ. J. Numer. Anal. Math. Modelling. 2009. Vol. 24. № 4. P. 341–360.
5. **Михайлов Г. А., Войтишек А. В.** Численное статистическое моделирование. Методы Монте-Карло. М.: Академия, 2006.
6. **Марченко М. А.** Комплекс программ MONC для распределенных вычислений методом Монте-Карло // Сибирский журнал вычислительной математики. 2004. Т. 7. № 1. С. 43–55.
7. **Красносельский М. А. и др.** Приближённое решение операторных уравнений. М.: Наука, 1969.
8. **Беллман Р.** Введение в теорию матриц. М.: Наука, 1976.