

## **ДИНАМИКА ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА С АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВЫМ ВАРИАНТОМ ВОЗБУДИТЕЛЯ**

© 2019 г. *А.Н. Герасимов*

ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения РФ

[andr-gerasim@yandex.ru](mailto:andr-gerasim@yandex.ru)

Работа выполнена при поддержке РФФИ. Код проекта № 15-07-06947.

DOI: 10.1134/S0234087919030080

Рассмотрена система «паразит-хозяин» с двумя вариантами возбудителя инфекционного заболевания, имеющих полный перекрестный иммунитет, причем один из вариантов может с некоторой вероятностью переходить в другой. Данная система соответствует эпидемическому процессу возбудителя инфекционного возбудителя, имеющего антибиотикоустойчивый вариант. Исследован характер поведения решений. Доказано, что для основного случая имеется единственное нетривиальное стационарное решение, являющееся глобальным аттрактором. Получена скорость экспоненциального приближения малых отклонений к стационарному решению.

Ключевые слова: система паразит-хозяин, математические модели в эпидемиологии, антибиотикоустойчивые варианты возбудителя.

### **THE DYNAMICS OF THE EPIDEMIC PROCESS WITH ANTIBIOTIC-RESISTANT VARIANT OF THE PATHOGEN**

*A.N. Gerasimov*

Sechenov University

The system of "parasite-host" with two different infectious agents with a full cross-protection, and one of the options may vary in other. This system corresponds to the epidemic process of pathogen infectious agent having antibiotic-persistent option. The character of the behavior of solutions was studied. It is proved that the main case is a unique non-trivial steady-state solution, which is a global attractor. For small deviations obtained exponential speed reduction ratio deviations morbidity two options.

Keywords: host-parasite system, mathematical models in epidemiology, epidemic process model, antibiotic-resistant variants of the pathogen.

## 1. Введение

В последние годы все больше внимания уделяется проблеме антибиотикоустойчивых вариантов возбудителей [1]. Ввиду широкого и не всегда оправданного использования антибиотиков возбудители вырабатывают устойчивость к ним, причем появление антибиотикоустойчивых вариантов идет быстрее, чем разработка новых антибиотиков. Доля случаев заболевания, вызванная антибиотикоустойчивыми вариантами, растет, что вызывает существенные сложности в лечении больных.

Для анализа ситуации используются в том числе и математические модели [2-6]. Однако недостатком имеющихся работ является то, что в подавляющем большинстве их авторы концентрируются на конкретной ситуации с данным заболеванием в данной популяции, пытаются подобрать параметры модели, описывающие имеющуюся динамику, и получить прогноз. В этой ситуации представляет интерес исследовать ситуацию в целом, проанализировав динамику общей модели без жесткой привязки к конкретным значениям параметров [7].

## 2. Модель эпидемического процесса с антибиотикоустойчивым и антибиотикочувствительным вариантами возбудителя

**2.1. Описание модели.** Пусть имеется два варианта возбудителя, второй из которых устойчив к некоторому используемому антибиотику. Механизм устойчивости может быть разный – как наличие специфического гена, так и плазида.

Так как любые дополнительные гены (включая внехромосомные элементы) – это дополнительная нагрузка, то при отсутствии антибиотиколечения контагиозность (заразительность) устойчивого варианта должна быть ниже.

Появление антибиотикоустойчивого варианта возможно в виде маловероятной мутации.

Жизненный цикл возбудителя инфекционного заболевания включает в себя несколько стадий:

- 1) нахождение в организме хозяина, при котором число микробов (бактерий или вирусов вначале растет, а потом, после включения специфического иммунитета, падает и сходит до нуля);
- 2) нахождение во внешней среде;
- 3) внедрение в организм нового восприимчивого хозяина.

Наибольшее число микробов (бактерий или вирионов) – на первом этапе, поэтому основных мутаций надо ожидать именно там. Наименьшее чис-

ло – на третьем, сразу после прохождения барьеров неспецифического иммунитета и внедрения в организм. В связи с этим мы будем считать, что после внедрения возбудителя в организм нового хозяина он «получает» один из двух вариантов. При этом вероятность мутации из неустойчивого в устойчивый штамм на этапе заболевания зависит от того, проводилось ли антибиотиколечение или нет.

В рамках рассматриваемой задачи будем считать, что заболевание вызывает устойчивый пожизненный иммунитет с перекрестным иммунитетом между двумя вариантами, а также что популяция хозяев гомогенна, не имеет возрастной и пространственной структуры, бесконечно велика и не имеет каких-то подгрупп и различий.

Так как все члены популяции идентичны и могут быть в одном из четырех состояний: «восприимчивый», «инфицированный чувствительным вариантом», «инфицированный устойчивым вариантом» и «переболевший (невосприимчивый)», то текущее состояние системы полностью задается долями популяции, находящимися в любых трех из них.

Пусть  $I_1$  и  $I_2$  – доля инфицированных восприимчивым и невосприимчивым к антибиотику вариантами, а  $S$  – доля восприимчивой части популяции. Тогда динамика системы задается уравнениями:

$$\begin{cases} dI_1 / dt = \alpha_1 S I_1 - \beta_1 I_1 - m I_1, \\ dI_2 / dt = \alpha_2 S I_2 - \beta_2 I_2 + m I_1, \\ dS / dt = -S(\alpha_1 I_1 + \alpha_2 I_2) + \gamma(1 - S), \end{cases} \quad (1)$$

где  $\alpha_i$  ( $i=1,2$ ) – интенсивность потока заражения соответствующим вариантом,  $m$  – вероятность мутации,  $\gamma$  – интенсивность потока обновления.

Уравнения (1) является обобщением известной модели Кермака – МакКендрика (в частности, [8]) динамики системы «паразит-хозяин» для инфекционных заболеваний с напряженным пожизненным иммунитетом. В ней  $1/\beta$  – средняя продолжительность заболевания (точнее, периода времени от инфицирования до прекращения выделения возбудителя),  $1/\gamma$  – средняя продолжительность жизни, а  $R=\alpha/\beta$  задает контактное число, являющееся аналогом «basic ratio index» в популяционных моделях, т.е. отношение рождаемости и смертности при максимально благоприятных условиях. Контактное число  $R$  равно среднему количеству лиц, инфицируемых одним инфицированным. Если  $R < 1$ , то активности механизма передачи для данных условий недостаточно, чтобы возбудитель мог «укорениться» в данной популяции, и заносные случаи хотя и могут вызывать цепочки повторных случаев, однако приводят к прекращению циркуляции возбудителя, так как даже при отсут-

ствии коллективного иммунного статуса заболеваемость будет экспоненциально уменьшаться. Если же  $R > 1$ , то занос возбудителя в популяцию из восприимчивых особей приводит к массовой заболеваемости, так как заболеваемость будет расти до тех пор, пока в популяции не сформируется достаточно высокий уровень коллективного иммунного статуса, при котором значительная часть популяции будет уже невосприимчива из-за того, что она инфицирована или уже переболела.

При  $R > 1$  у системы Кермака – Мак-Кендрика имеется единственное нетривиальное стационарное решение  $S = 1/R$ ,  $I = (\gamma/\beta)(R-1)/R$ , к которому стремятся все решения с ненулевой начальной долей инфицированных.

В рассматриваемом случае система Кермака – Мак-Кендрика обобщена на случай двух вариантов возбудителя, поток интенсивности выздоровления для антибиотикочувствительного варианта будет  $\beta_1 + m$ , где второй член соответствует выздоровлению со сменой выделяемого варианта на антибиотикоустойчивый, и  $R_1 = \alpha_1 / (\beta_1 + m)$ .

Так как продолжительность жизни больше продолжительности заболевания, то  $\beta_i > \gamma$ ,  $i = 1, 2$ .

Данная версия основных уравнений динамики справедлива, если доля инфицированных, подвергнутых антибиотиколечению, в течение времени не меняется (но она может быть различной для двух вариантов возбудителя).

Антибиотикоустойчивость означает, что (в условиях хотя бы частичного лечения) средняя продолжительность заболевания больше, т.е.  $\beta_1 < \beta_2$ . Т.к. антибиотикоустойчивость – дополнительная геномная нагрузка, то  $\alpha_1 < \alpha_2$ .

Из-за того что антибиотиколечению подвергается часть заболевших  $\theta$ , представленная выше система может быть также представлена как

$$\begin{cases} dI_1 / dt = \alpha_1 S I_1 - (\beta_1^+ \theta_1 + \beta_1^- (1 - \theta_1)) I_1 - (m^+ \theta_1 + m^- (1 - \theta_1)) I_1, \\ dI_2 / dt = \alpha_2 S I_2 - (\beta_2^+ \theta_2 + \beta_2^- (1 - \theta_2)) I_2 + (m^+ \theta_1 + m^- (1 - \theta_1)) I_1, \\ dS / dt = -S(\alpha_1 I_1 + \alpha_2 I_2) + \gamma(1 - S), \end{cases} \quad (2)$$

где  $\theta_i$ ,  $i = 1, 2$  – доля больных соответствующим вариантом, подвергающаяся лечению антибиотиком,  $1/\beta_i^+$ ,  $i = 1, 2$ , равно средней продолжительности заболевания соответствующим вариантом при лечении антибиотиком, а  $1/\beta_i^-$ ,  $i = 1, 2$  – при отсутствии лечения,  $\beta^+$ ,  $\beta^-$  – вероятность мутации при лечении антибиотиком и без него.

Аналогичным образом в этой системе  $\alpha_i = (\alpha_i^+ \theta_i + \alpha_i^- (1 - \theta_i))$ ,  $i = 1, 2$ .

Переход от системы (1) к системе (2) может быть необходим при рассмотрении динамики в условиях меняющегося охвата антибиотиколечением, т.е. когда  $\theta_i$ ,  $i = 1, 2$ , является функцией времени.

Областью, в которой задаются уравнения системы (1) и (2), является  $U = \{ \langle S, I_1, I_2 \rangle \in R^3 : S \geq 0, I_1 \geq 0, I_2 \geq 0, S + I_1 + I_2 \leq 1 \}$ .

**Теорема 1.** Решения системы (1), заданные на множестве  $T$ , непрерывно зависят от начальных условий и их можно неограниченно продолжать по времени в положительную сторону.

**Доказательство.** Т.к. на  $U$   $|dI_1 / dt| \leq \alpha_1 + \beta_1 + m$ ,  $|dI_2 / dt| \leq \alpha_2 + \beta_2 + m$ ,  $|dS / dt| \leq \alpha_1 + \alpha_2 + \gamma$ , т.е. производные равномерно ограничены константой, то из этого следует непрерывная зависимость от начальных условий.

Для окончания доказательства достаточно проверить, что решения не выходят за пределы множества  $U$ . Для этого изучим величины производных на границах множества.

Если  $I_1 = 0$ , то  $dI_1 / dt = 0$ . Если  $I_2 = 0$ , то  $dI_2 / dt = m \cdot I_1 \geq 0$ . Если  $S = 0$ , то  $dS / dt = \gamma > 0$ . И, наконец, если  $S + I_1 + I_2 = 1$ , то сложив три уравнения системы (1), получаем

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt}(I_1 + I_2 + S) &= -\beta_1 \cdot I_1 - \beta_2 \cdot I_2 + \gamma \cdot (1 - S) = \\ &= \gamma \cdot (1 - I_1 - I_2 - S) - (\beta_1 - \gamma) \cdot I_1 - (\beta_2 - \gamma) \cdot I_2 = -(\beta_1 - \gamma) \cdot I_1 - (\beta_2 - \gamma) \cdot I_2, \end{aligned}$$

а т.к.  $\beta_i > \gamma$ ,  $i = 1, 2$ , то  $\frac{d}{dt}(I_1 + I_2 + S) \leq 0$ , что завершает доказательство.

Заметим, что если в какой-то момент времени  $t_0$   $I_1(t_0) = I_2(t_0) = 0$ , то  $I_1(t) \equiv I_2(t) \equiv 0$ , а  $S(t)$  – монотонно возрастающая функция, стремящаяся к единице.

## 2.2. Динамика решений при контактных числах, меньших или равных единице

**Теорема 2.** Если  $R_1 \leq 1$ , то  $I_1(t)$  – или тождественно равно нулю, или строго монотонно убывающая функция, стремящаяся к нулю.

**Доказательство.** Так как  $S + I_1 + I_2 \leq 1$ , то  $S \geq 1 - I_1$  и

$$\frac{dI_1}{dt} \leq \alpha_1(1 - I_1)I_1 - \beta_1 I_1 - m I_1 \leq (\beta_1 + m)(1 - I_1)I_1 - (\beta_1 + m)I_1 = -(\beta_1 + m)(I_1)^2,$$

что завершает доказательство.

**Теорема 3.** Если  $R_1 \leq 1$ ,  $R_2 \leq 1$ , то  $I_2(t) \rightarrow 0$  – или тождественно равно нулю, или строго монотонно убывающая функция, стремящаяся к нулю.

**Доказательство.** Так как  $S + I_1 + I_2 \leq 1$ , то  $S \geq 1 - I_2$  и  $dI_2 / dt = \alpha_2 S I_2 - \beta_2 I_2 + m I_1 \leq \alpha_2 (1 - I_2) I_2 - \beta_2 I_2 + m I_1$ , а из условий теоремы  $\alpha_2 \leq \beta_2$ , то  $dI_2 / dt \leq \beta_2 (1 - I_2) I_2 - \beta_2 I_2 + m I_1 = -\beta_2 (I_2)^2 + m I_1$ , где  $I_1(t) \rightarrow 0$ , что завершает доказательство.

Теоремы 2 и 3 соответствует небольшой заразности возбудителя, который не может вызвать в данной популяции массовую постоянную заболеваемость и заносы которого приводят к самопроизвольной элиминации.

### 2.3. Динамика решений при антибиотикоустойчивом варианте, имеющем большее контактное число

**Теорема 4.** Если  $R_1 \leq R_2$ ,  $R_2 > 1$ , то для любого решения с  $I_2(0) \neq 0$ ,  $I_1(t) \rightarrow 0$ ,  $S(t) \rightarrow \beta_2 / \alpha_2$ ,  $I_2(t) \rightarrow (\gamma / \beta_2)(1 - \beta_2 / \alpha_2)$ .

**Доказательство.** Из первого уравнения системы (1) следует, что  $I_1(t) = 0$  или не равно нулю ни в один момент времени, или равно нулю тождественно. Во втором случае при  $I_1(t) \equiv 0$  система (1) превращается в систему Кермака – Мак-Кендрика с одним возбудителем, для которого положения теоремы доказаны.

В случае  $I_1(t) > 0$  из второго уравнения системы (1) также следует,  $I_2(t) > 0$  для  $t > 0$ .

Если  $I_1(t) \rightarrow 0$ , то положения теоремы следует из устойчивости стационарного решения системы Кермака – Мак-Кендрика.

Пусть  $I_1(t)$  не стремится к нулю. Тогда существует  $\varepsilon > 0$  такое, что можно найти сколь угодно большое  $T$  такое, что  $I_1(T) > \varepsilon$ .

Тогда, разделив первое уравнение системы (1) на  $I_1$  и проинтегрировав по времени, получим  $\alpha_1 \int_1^T S(t) dt - (\beta_1 + m)(T - 1) = \ln I_1(T) - \ln I_1(1)$ , откуда

$$\int_1^T S(t) dt = \frac{T-1}{R_1} + \frac{\ln I_1(T) - \ln I_1(1)}{\alpha_1} \geq \frac{T-1}{R_1} + \frac{\ln I_1(\varepsilon) - \ln I_1(1)}{\alpha_1} \quad (3)$$

Разделив второе уравнение системы (1) на  $I_2$  и проинтегрировав по времени, получим  $\ln I_2(T) - \ln I_2(1) = \alpha_2 \int_1^T S(t) dt - \beta_2(T - 1) + m \int_1^T (I_1(t) / I_2(t)) dt$  или с учетом неравенства (3):

$$\ln I_2(T) - \ln I_2(1) = \alpha_2 \left( \frac{T-1}{R_1} + \frac{\ln I_1(\varepsilon) - \ln I_1(1)}{\alpha_1} \right) - \beta_2(T - 1) + m \int_1^T \frac{I_1(t)}{I_2(t)} dt .$$

Т.к.  $R_1 \leq R_2$ , то  $\alpha_2 \frac{T-1}{R_1} - \beta_2(T-1) \geq 0$ ,  $T > 1$  и

$$\ln I_2(T) - \ln I_2(1) \geq \alpha_2 \frac{\ln I_1(\varepsilon) - \ln I_1(1)}{\alpha_1} + m \int_1^T \frac{I_1(t)}{I_2(t)} dt.$$

Однако величина  $\ln I_2(T) - \ln I_2(1)$  не может превосходить  $-\ln I_2(1)$ , следовательно, и интеграл от положительной функции  $\int_1^T (I_1(t) / I_2(t)) dt \leq c$ , т.е. равномерно ограничен сверху некоторой константой. Но  $I_1, I_2$  – положительные функции, не превосходящие единицы, следовательно,

$$\int_1^T I_1(t) dt \leq \int_1^T (I_1(t) / I_2(t)) dt \text{ и } \int_1^T I_1(t) dt \leq c.$$

Но так как производная по времени от положительной функции  $I_1(t)$  равномерно ограничена, то из равномерной ограниченности интеграла  $\int_1^T I_1(t) dt$  следует, что  $I_1(t) \rightarrow 0$ , что и завершает доказательство теоремы.

**2.4. Динамика решений при антибиотикоустойчивом варианте, имеющем меньшее контактное число.** Осталось рассмотреть оставшийся наиболее интересный случай  $R_1 > R_2$ ,  $R_1 > 1$ .

Для начала найдем у системы (2) ненулевое стационарное решение  $\check{I}_1, \check{I}_2, \check{S}$ . При равных нулю производных, поделив первое уравнение системы на  $\check{I}_1$ , получим  $\check{S} = 1 / R_1$ . Сложив уравнения системы (1), для стационарного случая получим  $\beta_1 \check{I}_1 + \beta_2 \check{I}_2 = \gamma(1 - \check{S})$ , откуда из второго уравнения системы получим

$$0 = \alpha_2 \check{S} \check{I}_2 - \beta_2 \check{I}_2 + m \left( -\frac{\beta_2}{\beta_1} \check{I}_2 + \frac{\gamma}{\beta_1} (1 - \check{S}) \right)$$

и

$$0 = \left( \frac{\alpha_2}{R_1} - \beta_2 - \frac{m\beta_2}{\beta_1} \right) \check{I}_2 + m \frac{\gamma}{\beta_1} \frac{R_1 - 1}{R_1}$$

и

$$\check{I}_2 = \left( m \frac{\gamma}{\beta_1} \frac{R_1 - 1}{R_1} \right) / \left( \beta_2 - \frac{\alpha_2}{R_1} + \frac{m\beta_2}{\beta_1} \right) = \left( \frac{m\gamma}{\beta_1\beta_2} \frac{R_1 - 1}{R_1} \right) / \left( 1 - \frac{R_2}{R_1} + \frac{m}{\beta_1} \right).$$

Т.к.  $R_1 > R_2$ , то  $\beta_2 - \alpha_2 / R_1 > 0$  и полученная величина  $\check{I}_2$  положительна.

Сложив два первых уравнения, получим  $\frac{\alpha_2}{R_1} \check{I}_2 - \beta_2 \check{I}_2 + m \check{I}_1 = 0$ , откуда

$$\check{I}_1 = \frac{1}{m} \left( \beta_2 - \frac{\alpha_2}{R_1} \right) \check{I}_2 \quad \text{или} \quad \check{I}_1 = \frac{\beta_2}{m} \left( 1 - \frac{R_2}{R_1} \right) \check{I}_2 \quad \text{и}$$

$$\check{I}_1 = \left( \frac{\gamma}{\beta_1} \frac{R_1 - 1}{R_1} \right) \left( 1 - \frac{R_2}{R_1} \right) \Big/ \left( 1 - \frac{R_2}{R_1} + \frac{m}{\beta_1} \right).$$

В результате имеем

$$\begin{cases} \check{I}_1 = \left( \frac{\gamma}{\beta_1} \frac{R_1 - 1}{R_1} \right) \left( 1 - \frac{R_2}{R_1} \right) \Big/ \left( 1 - \frac{R_2}{R_1} + \frac{m}{\beta_1} \right), \\ \check{I}_2 = \left( m \frac{\gamma}{\beta_1} \frac{R_1 - 1}{R_1} \right) \Big/ \left( \beta_2 - \frac{\alpha_2}{R_1} + \frac{m\beta_2}{\beta_1} \right) = \left( \frac{m\gamma}{\beta_1\beta_2} \frac{R_1 - 1}{R_1} \right) \Big/ \left( 1 - \frac{R_2}{R_1} + \frac{m}{\beta_1} \right), \\ \check{S} = \frac{1}{R_1}. \end{cases} \quad (4)$$

Таким образом, получили нетривиальное стационарное решение с положительными величинами  $\check{I}_1, \check{I}_2, \check{S}$ , сумма которых менее единицы.

Из третьего уравнения системы (4) следует, что доля восприимчивых такая же, как и при присутствии в популяции только первого варианта, то есть наличие антибиотикоустойчивого варианта на долю восприимчивого населения и общую заболеваемость (включая все случаи, вне зависимости от формы заболевания) не влияет.

Соотношение  $\check{I}_1 = \frac{\beta_2}{m} \left( 1 - \frac{R_2}{R_1} \right) \check{I}_2$ , строго говоря, не дает соотношения

между заболеваемостью двумя вариантами возбудителя по двум причинам:

1. Величины  $\check{I}_k$  показывают единомоментное число инфицированных, а не число заразившихся за рассматриваемый промежуток времени (например, год). Число заразившихся пропорционально  $\check{I}_k$  и обратно пропорционально длительности заболевания. Длительность заболевания, в свою очередь, обратно пропорционально скорости выздоровления. Поэтому отношение числа инфицированных первым и вторым вариантом возбудителя будет равно  $\frac{\beta_1 + m}{m} \left( 1 - \frac{R_2}{R_1} \right)$ .

2. В эпидемиологии термин «заболеваемость» закреплен за выявленными случаями заболевания, тогда как у антибиотикоустойчивого и антибиотикочувствительного варианта доля случаев с выраженной характерной симптоматикой может различаться.



Будем далее использовать обозначения  $i_1(t) = I_1(t) - \check{I}_1$ ,  $i_2(t) = I_2(t) - \check{I}_2$ ,  $s(t) = S(t) - \check{S}$ . В этом случае  $i_1(t), i_2(t), s(t)$  будут отклонениями от стационарного решения.

Докажем теперь, что полученное решение является глобальным аттрактором.

**Теорема 5.** Если  $R_1 > R_2$ ,  $R_1 > 1$ , и  $I_1(0) \neq 0$ , то  $I_1(t) \rightarrow \check{I}_1$ ,  $I_2(t) \rightarrow \check{I}_2$ ,  $S(t) \rightarrow \check{S}$ . Доказательство приведено в приложении.

**2.5. Динамика малых отклонений от стационарного решения.** Рассмотрим теперь динамику вблизи стационарного решения. Из двух первых уравнений системы (1)

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{I_2}{I_1} \right) = \frac{1}{I_1} \frac{dI_2}{dt} - \frac{I_2}{I_1^2} \frac{dI_1}{dt} = \alpha_2 S \frac{I_2}{I_1} - \beta_2 \frac{I_2}{I_1} + m - \alpha_1 S \frac{I_2}{I_1} + \beta_1 \frac{I_2}{I_1} + m \frac{I_2}{I_1}.$$

Так как  $S \rightarrow \frac{1}{R_1} = \frac{\beta_1 + m}{\alpha_1}$ , то  $\frac{d}{dt} \left( \frac{I_2}{I_1} \right) \rightarrow \left( \frac{\alpha_2}{R_1} - \beta_2 \right) \frac{I_2}{I_1} + m$ , и для малых отклонений от стационарного решения

$$\frac{I_2(t+T)}{I_1(t+T)} - \frac{\check{I}_2}{\check{I}_1} \cong \left( \frac{I_2(t)}{I_1(t)} - \frac{\check{I}_2}{\check{I}_1} \right) e^{(\alpha_2/R_1 - \beta_2)T} = \left( \frac{I_2(t)}{I_1(t)} - \frac{\check{I}_2}{\check{I}_1} \right) e^{-\beta_2(1-R_2/R_1)T} \quad (5)$$

Пусть, к примеру, у антибиотикочувствительного варианта возбудителя контактное число  $R_1 = 10$ . Примем среднюю продолжительность жизни за 70 лет, тогда, если измерять время в годах, то  $\gamma = 1/70$ . Пусть средняя продолжительность заболевания для антибиотикочувствительного варианта (без смены возбудителя) равна 14 дням, для антибиотикоустойчивого – 16, тогда  $\beta_1 = 365.25/14$ ,  $\beta_2 = 365.25/16$ . Пусть для антибиотикоустойчивого варианта контактное число  $R_2 = 9.9$  и вероятность порождения антибиотикоустойчивого варианта у больного – 0.001, т.е.  $m = 0.001\beta_1 = 0.36525/14$ . Тогда из (4) получим

$$\frac{\check{I}_2}{\check{I}_1} = \frac{m}{\beta_2} \left( 1 - \frac{R_2}{R_1} \right)^{-1} = \frac{0.001 \cdot 14}{16} \cdot 100 = \frac{1.4}{16} = 8.75\%.$$

Заметим, что  $I_1(t), I_2(t)$  – доля инфицированных в данный момент времени, однако интенсивность потока инфицирования пропорциональна как этой величине, так и коэффициенту  $\alpha$ . Поэтому соотношение между инфицированными устойчивым и чувствительным вариантами равно

$$\frac{\check{I}_2}{\check{I}_1} = \frac{\alpha_2 m}{\alpha_1 \beta_2} \left(1 - \frac{R_2}{R_1}\right)^{-1} = \frac{R_2 m}{R_1 (\beta_1 + m)} \left(1 - \frac{R_2}{R_1}\right)^{-1} = \frac{m}{\beta_1 + m} \left(\frac{R_1}{R_2} - 1\right)^{-1},$$

т.е. для рассмотренного примера – около 10%.

Из (5) имеем  $\frac{I_2(t+T)}{I_1(t+T)} - \frac{\check{I}_2}{\check{I}_1} \cong \left(\frac{I_2(t)}{I_1(t)} - \frac{\check{I}_2}{\check{I}_1}\right) e^{-(365.25/1600)T}$ , т.е. за 10 лет

отклонения отношений заболеваемости устойчивым и чувствительным вариантами от стационарного уменьшаются примерно в 10 раз.

Заметим, что скорость и характер приближения к стационару для отношения  $I_2(t)/I_1(t)$  отличается от полученного в задаче с одним вариантом возбудителя. Для него собственные числа оператора, задающего динамику линеаризованных отклонений от стационарного решения, равны

$$\lambda_{1,2} = -R\gamma / 2 \pm \sqrt{(R\gamma / 2)^2 - \beta\gamma(R-1)},$$

что дает колебания с уменьшающейся амплитудой, причем скорость экспоненциального затухания больше, чем было получено для  $I_2(t)/I_1(t)$ .

### Заключение

Рассмотрена система, являющаяся обобщением системы Кермака — Мак-Кендрика на случай двух вариантов возбудителя с контактными числами  $R_1 = \alpha_1 / \beta_1$ ,  $R_2 = \alpha_2 / \beta_2$ , из которых первый может переходить во второй. Получено, что:

если  $R_1 \leq 1$ ,  $R_2 \leq 1$ , то заболеваемость монотонно стремится к нулю и оба варианта возбудителя самопроизвольно элиминируются из-за заразности;

если  $R_1 \leq R_2$ ,  $R_2 > 1$ , то первый вариант выводится из популяции, а второй вызывает массовую заболеваемость, которая в динамике стремится к постоянной;

если  $R_1 > R_2$ ,  $R_1 > 1$  то в популяции будет массовая заболеваемость обоими вариантами возбудителя, стремящаяся к постоянной.

Полученные результаты позволяют опередить, насколько будет распространен антибиотикоустойчивый вариант при том или ином варианте применения антибиотиков и насколько быстро произойдет его массовое распространение.

### Приложение

**Доказательство** теоремы 5. Т.к. при  $I_1(0) \neq 0$  для положительных времен  $I_1(t) > 0$ ,  $I_2(t) > 0$ , то без ограничения общности будем считать  $I_2(0) > 0$ . Также без ограничения общности будем считать, что и  $S(t) > 0$ ,  $t \geq 0$ .

Если  $I_1(t) \rightarrow 0$ , то решения системы (1) стремятся к решениям системы

с нулевым  $I_1(t)$ . Но это – система «паразит-хозяин» с одним вариантом возбудителя. Если  $R_2 > 1$ , то решения системы стремятся к стационарному решению с  $S(t) \rightarrow 1/R_2$ , а если  $R_2 \leq 1$ , то к тривиальному стационарному решению с  $S(t) \rightarrow 1$ . Но если  $S(t)$  достаточно близко к  $1/R_2$  в первом случае, то из  $R_1 > R_2$  следует, что  $\alpha_1 \cdot S - \beta_1 - m > 0$  и  $I_1(t)$  – возрастающая функция, которая может стремиться к нулю. Во втором случае это будет следовать из  $R_1 > 1$ . Следовательно,  $I_1(t)$  не стремится к нулю и существует  $\varepsilon > 0$  и возрастающая последовательность моментов времени  $T_k, k = 1, \dots, \infty$ , такая, что  $I_1(T_k) > \varepsilon, T_k \rightarrow \infty$ .

Тогда из второго уравнения системы (1) будет также следовать, что  $I_2(T_k) > \varepsilon_1, T_k \rightarrow \infty, \varepsilon_1 > 0$ . Разделив первое уравнение системы (1) на  $I_1$  и проинтегрировав по времени, получим

$$\alpha_1 \int_0^{T_k} S(t)dt - (\beta_1 + m)T_k = \ln I_1(T_k) - \ln I_1(1),$$

откуда  $\alpha_1 \int_0^{T_k} S(t)dt - \alpha_1 T_k \tilde{S} = \ln I_1(T_k) - \ln I_1(1)$ , или

$$\left| \int_0^{T_k} S(t)dt - T_k \tilde{S} \right| \leq \frac{|\ln I_1(0) - \ln \varepsilon|}{\alpha_1}. \tag{6}$$

Сложив все три уравнения системы (1) и проинтегрировав, получим

$$\begin{aligned} & (I_1(T_k) + I_2(T_k) + S(T_k)) - (I_1(0) + I_2(0) + S(0)) = \\ & = \gamma T - \beta_1 \int_0^{T_k} I_1(t)dt - \beta_2 \int_0^{T_k} I_2(t)dt - \gamma \int_0^{T_k} S(t)dt. \end{aligned}$$

Так как левая часть по модулю не превосходит единицы, то

$$\left| \beta_1 \int_0^{T_k} I_1(t)dt + \beta_2 \int_0^{T_k} I_2(t)dt + \gamma \int_0^{T_k} S(t)dt - \beta_1 T_k \tilde{I}_1 - \beta_2 T_k \tilde{I}_2 - \gamma T_k S_2 \right| \leq 1,$$

откуда с учетом неравенства (6) получаем, что для некоторой константы  $c_1$

$$\left| \beta_1 \int_0^{T_k} I_1(t)dt + \beta_2 \int_0^{T_k} I_2(t)dt - \beta_1 T_k \tilde{I}_1 - \beta_2 T_k \tilde{I}_2 \right| \leq c_1. \tag{7}$$

Обозначим  $A_k = \int_0^{T_k} I_1(t)dt - T_k \tilde{I}_1 = \int_0^{T_k} i_1(t)dt$ . Тогда из (7) следует, что

$A_k + \frac{\beta_2}{\beta_1} \int_0^{T_k} i_2(t) dt$  равномерно ограничено по модулю. Проинтегрировав первое уравнение системы (3) по времени, получим, что

$$(\beta_1 + m) A_k - \alpha_1 \int_0^{T_k} (I_1(t)S(t) - \check{I}_1 \check{S}) dt \quad (8)$$

равномерно ограничено по модулю.

Так как  $I_1(t)S(t) = (i_1(t) + \check{I}_1)(s(t) + \check{S}) = \check{I}_1 \check{S} + \check{S} i_1(t) + \check{I}_1 s_1(t) + i_1(t)s_1(t)$  и  $\int_0^{T_k} I_1(t)S(t) dt = \check{I}_1 \check{S} T_k + \check{S} \int_0^{T_k} i_1(t) dt + \check{I}_1 \int_0^{T_k} s(t) dt + \int_0^{T_k} i_1(t)s(t) dt$ , а второй член правой части равенства равен  $\check{S} A_k$ , и из (6) следует, что третий член равномерно ограничен. Следовательно,

$$\int_0^{T_k} I_1(t)S(t) dt - \check{I}_1 \check{S} T_k - \check{S} A_k - \int_0^{T_k} i_1(t)s(t) dt,$$

или

$$\int_0^{T_k} I_1(t)S(t) dt - \check{I}_1 \check{S} T_k - A_k / R_1 - \int_0^{T_k} i_1(t)s(t) dt$$

равномерно ограничено. Поделив выражение (8) на  $\alpha_1$ , получим, что  $\frac{\beta_1 + m}{\alpha_1} A_k - \int_0^{T_k} (I_1(t)S(t) - \check{I}_1 \check{S}) dt = \frac{A_k}{R_1} - \int_0^{T_k} (I_1(t)S(t) - \check{I}_1 \check{S}) dt$  равномерно ограничено. Но это – первые три члена в полученном выражении, следовательно, равномерно ограничен и четвертый член, и

$$\left| \int_0^{T_k} i_1(t)s(t) dt \right| \leq c_2. \quad (9)$$

Сложив первые два уравнения системы (1) и проинтегрировав, получим, что  $\alpha_1 \int_0^{T_k} (I_1(t)S(t) - \check{I}_1 \check{S}) dt - \alpha_2 \int_0^{T_k} (I_2(t)S(t) - \check{I}_2 \check{S}) dt$  равномерно ограничено по модулю, или с учетом (7)

$$\int_0^{T_k} (I_2(t)S(t) - \check{I}_2 \check{S}) dt - \frac{\beta_1 + m}{\alpha_2} A_k \quad (10)$$

равномерно ограничено по модулю. Тогда из

$$\int_0^{T_k} I_2(t)S(t)dt = \tilde{I}_2\tilde{S}T_k + \tilde{S} \int_0^{T_k} i_2(t)dt + \tilde{I}_2 \int_0^{T_k} s(t)dt + \int_0^{T_k} i_2(t)s(t)dt$$

с учетом того, что третий член разложения равномерно ограничен, а  $\tilde{S} \int_0^{T_k} i_2(t)dt = \frac{1}{R_1} \int_0^{T_k} i_2(t)dt$  с учетом равномерной ограниченности по модулю

$A_k - \frac{\beta_2}{\beta_1} \int_0^{T_k} i_2(t)dt$ , получим, что

$$\left| \int_0^{T_k} i_2(t)s(t)dt - \left( \frac{1}{R_1} \frac{\beta_1}{\beta_2} - \frac{\alpha_1}{\alpha_2} \right) A_k \right| \leq c_3 \tag{11}$$

Заметим, что, так как  $R_1 > R_2, R_1 > 1$ , то  $\frac{1}{R_1} \frac{\beta_1}{\beta_2} - \frac{\alpha_1}{\alpha_2} > 0$ . Поделив третье уравнение системы (1) на  $S(t)$ , получим  $\frac{d}{dt} \ln S = -(\alpha_1 I_1 + \alpha_2 I_2) + \frac{\gamma}{S} - \gamma$ . Т.к.  $S(t)$  – величина в пределах от 0 до 1, то из разложения в ряд Тейлора имеем

$$\frac{1}{S(t)} = 1 - S(t) + \theta(S)S^2(t),$$

где  $\theta(S)$  – положительная функция, ограниченная снизу положительной константой.

Из соотношения (6) видно, что интеграл по времени от  $S(t) - \tilde{S}$  равномерно ограничен. Однако если интеграл от  $\int_0^{T_k} (\theta(S)S^2(t) - \theta(S)\tilde{S}^2)dt$  тоже равномерно ограничен, то из равномерной ограниченности производной по времени от  $S(t)$  следует, что  $S(t) \rightarrow \tilde{S}$ , откуда из первого уравнения следует, что  $I_1(t) \rightarrow \tilde{I}_1$ , после чего то же следует и для  $I_2(t)$ .

Если же  $\int_0^{T_k} (\theta(S)S^2(t) - \theta(S)\tilde{S}^2)dt$  стремится к плюс бесконечности, то из (10) получим, что интеграл от  $\alpha_1 I_1 + \alpha_2 I_2 - \alpha_1 \tilde{I}_1 - \alpha_2 \tilde{I}_2$  при увеличении  $T_k$  стремится к плюс бесконечности. Но тогда из соотношения (7) и того, что  $R_1 > R_2$ , получаем, что  $A_k \rightarrow +\infty$ .

Сложив уравнения системы (1), получим  $\frac{d}{dt} (I_1 + I_2 + S) = \gamma - (\beta_1 I_1 + \beta_2 I_2 + \gamma S)$ , или  $d(i_1 + i_2 + s) / dt = -\beta_1 i_1 - \beta_2 i_2 - \gamma s$ . Умножив на  $i_1 + i_2 + s$ , получаем, что

$$\begin{aligned}
 -\frac{1}{2} \frac{d}{dt} (i_1 + i_2 + s)^2 &= (\beta_1 i_1 + \beta_2 i_2 + \gamma s)(i_1 + i_2 + s) = \\
 &= \beta_1 i_1^2 + \beta_2 i_2^2 + \gamma s^2 + (\beta_1 + \beta_2) i_1 i_2 + (\beta_1 + \gamma) i_1 s + (\beta_2 + \gamma) i_2 s.
 \end{aligned}$$

Проинтегрируем по времени. Так как интеграл от левой части равномерно ограничен, то равномерно ограничен и интеграл от правой части.

Из соотношения (9) интеграл от  $i_1 s$  конечен, из соотношения (11) интеграл от  $i_2 s$  или конечен, или стремится к плюс бесконечности. Если интеграл от  $\beta_1 i_2^2 + \beta_2 i_2^2 + \gamma s^2$  конечен, то в силу равномерной ограниченности производных следует, что решение стремится к стационарному. Следовательно, осталось исследовать случай

$$\int_0^{T_k} i_1(t) i_2(t) dt \rightarrow -\infty. \quad (12)$$

Поделив второе уравнение системы (1) на  $I_2$ , получим  $\frac{d}{dt} \ln I_2 = \alpha_2 S - \beta_2 + m I_1 / I_2$ . Проинтегрируем ее по времени до  $T_k$ . Т.к.  $I_2(T_k) > \varepsilon_1$ ,  $T_k \rightarrow \infty$ ,  $\varepsilon_1 > 0$ , то левая часть равенства равномерно ограничена. Из (5) следует, что

$$\alpha_2 \int_0^{T_k} S dt - \beta_2 T_k + m T_k \frac{\bar{I}_1}{I_2} \text{ равномерно ограничена, поэтому } \int_0^{T_k} \left( \frac{I_1}{I_2} - \frac{\bar{I}_1}{I_2} \right) dt$$

также должен быть ограничен. Но из разложения функции  $f(1+x) = \frac{1}{1+x}$  в

ряд Тейлора для  $x > -1$  имеем  $f(1+x) = \frac{1}{1+x} = 1 - x - h(x)x^2$ , где  $h(x)$  – положительная функция. Поэтому

$$\frac{I_1}{I_2} = \frac{I_1}{I_2(1 + I_2 / \bar{I}_2)} = \frac{\bar{I}_1}{I_2} \left( 1 - \frac{I_2}{\bar{I}_2} + h\left(\frac{I_2}{\bar{I}_2}\right) \left(\frac{I_2}{\bar{I}_2}\right)^2 \right) = \frac{\bar{I}_1}{I_2} \left( 1 - \frac{I_2}{\bar{I}_2} \right) + \frac{\bar{I}_1}{I_2} h\left(\frac{I_2}{\bar{I}_2}\right) \left(\frac{I_2}{\bar{I}_2}\right)^2.$$

Интеграл от последнего члена  $\frac{\bar{I}_1}{I_2} h\left(\frac{I_2}{\bar{I}_2}\right) \left(\frac{I_2}{\bar{I}_2}\right)^2$  неотрицателен, так как это неотрицательное выражение.

$$\frac{\bar{I}_1}{I_2} \left( 1 - \frac{I_2}{\bar{I}_2} \right) = \frac{\bar{I}_1 + i_1}{\bar{I}_2} \left( 1 - \frac{\bar{I}_2 + i_2}{\bar{I}_2} \right) = -\frac{\bar{I}_1 + i_1}{\bar{I}_2} i_2 = -\frac{\bar{I}_1}{\bar{I}_2} i_2 - \frac{\bar{I}_1}{\bar{I}_2} i_1 i_2.$$

Однако из (7)  $A_k + \frac{\beta_2}{\beta_1} \int_0^{T_k} i_2(t) dt$  равномерно ограничено, т.к.  $A_k$  равномерно

ограничено или  $A_k \rightarrow +\infty$ , то интеграл от  $-\frac{\tilde{I}_1}{\tilde{I}_2} i_2$  равномерно ограничен или стремится к  $+\infty$ . Из соотношения (12) интеграл от  $-\frac{\tilde{I}_1}{\tilde{I}_2} i_1 i_2$  стремится к  $+\infty$ .

Следовательно, правая часть уравнения  $d(\ln I_2) / dt = \alpha_2 S - \beta_2 + m I_1 / I_2$  при интегрировании до  $T_k$  стремится к  $+\infty$ . Мы пришли к противоречию, следовательно, решение стремится к стационарному, что и завершает доказательство.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брикo Н.И., Миндлина А.А., Полибин Р.В., Соколова Т.В., Цапкова Н.Н. На передовых рубежах эпидемиологии (к 85-летию кафедры эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И.М. Сеченова) // Сеченовский вестник, 2016, 1(23), с.4-12.  
*Briko N.I., Mindlina A.A., Polibin R.V., Sokolova T.V., Tsapkova N.N.* Na peredovykh rubezhakh epidemiologii (k 85-letiiu kafedry epidemiologii i dokazatelnoj meditsiny Perвого MGМУ im. I.M. Sechenova) // Sechenovskij vestnik, 2016, 1(23), s.4-12.
2. Авилoв К.К., Романиуха А.А. Математические модели распространения и контроля туберкулеза (обзор) // Матем. биология и биоинформ., 2007, т.2, вып. 2, с.188–318.  
*Avilov K.K., Romaniukha A.A.* Matematicheskie modeli rasprostraneniia i kontrolya tuberkuleza (obzor) // Matem. Biologii i Bioinform., 2007, t.2, vyp.2, s.188–318.
3. Нoсoвa Е.А., Романиуха А.А. Математическая модель распространения ВИЧ-инфекции и динамики численности групп риска // Матем. моделиров., 2013, т.25, №1, с.45–64.  
*Nosova E.A., Romaniukha A.A.* Mathematical Model of HIV-Infection Transmission and Dynamics in the Size of Risk Groups // MM&CS, 2013, v.5, No.4, p.379-393.
4. Moreno V., Espinoza B., Barley K., Paredes M., Bichara D., Mubayi A., Castillo-Chavez C. The role of mobility and health disparities on the transmission dynamics of Tuberculosis // Theor. Biol. Med. Model., 2017, Jan 28; 14(1).
5. Bornstein K., Hungerford L., Hartley D., Sorkin J.D., Tapia M.D., Sow S.O., Onwuchekwa U., Simon R., Tennant S.M., Levine M.M. Modeling the Potential for Vaccination to Diminish the Burden of Invasive Non-typhoidal Salmonella Disease in Young Children in Mali, West Africa // PLoS Negl Trop Dis., 2017, Feb 9; 11(2).
6. McBryde E.S., Meehan M.T., Doan T.N., Ragonnet R., Marais B.J., Guernier V., Trauer J.M. The risk of global epidemic replacement with drug-resistant Mycobacterium tuberculosis strains // Int. J. Infect Dis., 2017, Feb 2. pii: S1201-9712(17)30034-6.
7. Герасимoв А.Н., Разжевайкин В.Н. Динамика эпидемического процесса в гетерогенной не полностью изолированной популяции с учетом сезонных колебаний активности механизма передачи // ЖВМиМФ, 2008, т. 48, № 8, с.1488-1499.  
*Gerasimov A.N., Razhevaikin V.N.* Epidemic dynamics in a heterogeneous incompletely isolated population with allowance for seasonal variations in the infection rate // Comp. Math. & Math. Phys., 2008, 48:8, p.1406–1417.
8. Anderson R.M., May R.M. Infectious disease of humans and control. Oxford: Oxford University Press, 1991.

Поступила в редакцию 14.09.17

После доработки 09.01.18

Принята к публикации 10.09.18