УДК 519.876.2: 611.018.4

Марценюк В. П., Кучвара О. М.

ЗАДАЧА ОПТИМАЛЬНОЇ ВАКЦИНАЦІЇ В МОДЕЛІ СПІВІСНУВАННЯ ДВОХ ШТАМІВ ВІРУСУ

У статті розглянуто теоретичні основи оптимального керування в задачах математичної епідеміології. Описано побудову оптимального керування для задачі оптимальної вакцинації при співіснуванні двох штамів вірусу на основі принципу максимуму Понтрягіна. Запропоновано чисельний підхід побудови оптимального керування з використанням прямого методу.

Ключові слова: *математична епідеміологія, оптимальне керування, співіснування штамів вірусу, вакцинація.*

В статье рассмотрены теоретические основы оптимального управления в задачах математической эпидемиологии. Описано построение оптимального управления для задачи оптимальной вакцинации при сосуществовании двух штаммов вируса на основе принципа максимума Понтрягина. Предложен численный подход построения оптимального управления с использованием прямого метода.

Ключевые слова: *математическая эпидемиология, оптимальное управление, сосуществование штаммов вируса, вакцинация.*

The theoretical foundations of optimal control problems in mathematical epidemiology are described in the article. The construction of optimal control for the problem of optimal vaccination with coexistence of two strains based on Pontryagin maximum principle is depicted. A numerical approach of optimal control of building using the direct method is proposed.

Key words: *mathematical epidemiology, optimal control, the coexistence of strains of the virus, vaccination.*

Постановка проблеми. Грип та гострі распіраторні захворювання й надалі залишаються однією з найактуальніших медичних та соціальних проблем у силу високого рівня захворюваності, виникнення різних штамів вірусу, ризику розвитку складних ускладнень, загострень хронічних хвороб. Тому актуальним є знаходження шляхів дієвої вакцинації за умов існуванні різних штамів вірусу.

Метою статті є застосування загальної методології оптимального керування для отримання розв'язку задачі оптимальної вакцинації при співіснуванні двох штамів вірусу.

Теоретичні основи оптимального керування в задачах математичної епідеміології. У задачах оптимального керування математичної епідеміології розглядають, як правило, таку множину керувань:

$$U = \{u(t): a \le u(t) \le b, \quad t_0 \le t \le t_f, \quad u(t) - вимірна\}.$$

Тут $a, b, t_f > 0$.

Припускається, що стан системи $x(t) \in R^n$ при заданому керуванні $u \in U$ визначається системою звичайних диференціальних рівнянь:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x, u), \qquad (1)$$
$$x(t_0) = x_0$$

де $f : R \times R^n \times R \to R^n$ є неперервною і має неперервні перші частинні похідні відносно x та u. Оскільки припускається, що $u(t)$ є вимірною та обмеженою, то права частина системи (1) є неперервною відносно x і лише вимірною відносно t для фіксованого x. Отже, розв'язки (1) є абсолютно неперервними функціями, що задовольняють (1) майже скрізь. За таких умов існування розв'язку (1) $x(t,u)$ доведене в роботах [1; 2].

Задача оптимального керування містить критерій якості $J[u]$ вигляду:

$$J[u]=\int_{t_0}^{t_f} L(t,x,u)dt+\phi(x(t_f))$$

де L -- задана дійснозначна функція і ϕ -- неперервно диференційована дійснозначна функція. Метою є знаходження керування $u^* \in U$, такого що

$$J[u^*]=\inf_{u\in U} J[u]. \quad (2)$$

Після того, як описано модель та визначено критерій якості, у теорії оптимального керування ставлять ряд задач [3; 4]:

– доведення існування оптимального керування;
– опис побудови оптимального керування;
– доведення єдиності оптимального керування;
– чисельне обчислення оптимального керування;
– дослідження залежності оптимального керування від параметрів моделі.

Достатні умови існування оптимального керування для задачі (1)-(2) без термінальної складової в критерії якості наведено в роботах [5; 3].

Теорема 1. Розглядається задача оптимального керування (1)-(2) на фіксованому інтервалі $[t_0,t_f]$. Припустимо, що:

1) існує стала $M>0$ така, що $\|x(t,u)\|\le M$ для всіх $u\in U$ та $t_0\le t\le t_f$;

2) L є напівнеперервною знизу;

3) множина $D^+=\{(y^0,y):\exists v\in U,\ y=f(t,x,v),\ y^0\ge L(t,x,v)\}$ є опуклою для $(t,x)\in[t_0,t_f]\times\{|x|\le M\}$.

Тоді існує оптимальне керування $u^*\in U$

Опис побудови оптимального керування для задачі (1)-(2) дає принцип максимуму Понтрягіна з термінальною складовою [6; 7]:

Теорема 2. Нехай $u^*\in U$ -- оптимальне керування в задачі (1)-(2). Тоді існує спряжена функція $\lambda: R\to R^n$ така, що $x(t,u^*)$, u^*, λ задовольняють систему:

$$\frac{dx(t)}{dt}=f(t,x,u^*),$$
$$x(t_0)=x_0 \quad (3)$$

та спряжену систему:

$$\frac{d\lambda(t)}{dt}=-\frac{\partial H}{\partial x}=-L_x(t,x,u^*)-\lambda^T f_x(t,x,u^*),$$
$$\lambda(t_f)=\phi'(x(t_f)),\quad \textit{умова трансвертальності} \quad (4)$$

де функція Гамільтона-Понтрягіна H задається як:

$$H(t,x,u)=L(t,x,u)+\lambda^T f(t,x,u) \quad (5)$$

Модель співіснування двох штамів вірусу. Розглядається модель співіснування двох штамів вірусу, запропонована в роботі [12]. У моделі припускається, що вакцинація застосовується до вразливих осіб. При цьому вважаємо, що обсяг вакцинації є функцією від часу $u(t)$. Тобто $u(t)$ – це частка вразливих індивідуумів, які піддаються вакцинації за одиницю часу в момент часу t. Таким чином, ми приходимо до системи керування:

$$\begin{aligned} S'&=\mu(N-S)-(\beta_1 I_1+\beta_2 I_2)S-u(t)S,\\ I_i'&=\beta_i S I_i-(\mu+\alpha_i)I_i,\\ R_i'&=\alpha_i I_i-(\mu+\sigma_j\beta_j I_j)R_i,\\ Y_i'&=\theta_i\beta_i R_i I_i-(\mu+\alpha_i)Y_i,\quad i,j=1,2,\ i\ne j, \end{aligned} \quad (6)$$

із відповідними початковими умовами:

$$S(0)=S_0,\ I_i(0)=I_{i,0},\ R_i(0)=R_{i,0},\ Y_i(0)=Y_{i,0}. \quad (7)$$

Біологічно значимою областю для (1), (2) є:

$$\Omega = \left\{(S, I_1, I_2, R_1, R_2, Y_1, Y_2) \in R_+^7 \middle| S + I_1 + I_2 + R_1 + R_2 + Y_1 + Y_2 \le N\right\},$$

що накладає фазові обмеження:

$$S \ge 0,\ I_1 \ge 0,\ I_2 \ge 0,\ R_1 \ge 0,\ R_2 \ge 0,\ Y_1 \ge 0,\ Y_2 \ge 0,. \tag{8}$$

$$S + I_1 + I_2 + R_1 + R_2 + Y_1 + Y_2 \le N. \tag{9}$$

Множина керування U задається як:

$U = \{u(t) : 0 \le u(t) \le 1,\quad 0 \le t \le t_f,\quad u(t) - \text{вимірна}\}$.

Тут t_f – кінцевий час керування.

Зазначимо, що модель (1) $u(t) \equiv 0$ прогнозує сценарій без вакцинації. Коли він є неприйнятним, то вводиться програма вакцинації. Критерієм якості в такому випадку є функціонал:

$$J[u] = \int_0^{t_f} (I_1(t) + I_2(t) + Y_1(t) + Y_2(t) + \frac{1}{2} W u^2(t)) dt.$$

Тут W є ваговим коефіцієнтом для вакцинації. Отже, метою є визначення оптимального керування $u^* \in U$, що задовольняє:

$$J[u^*] = \inf_{u \in U} J[u]. \tag{10}$$

На основі теореми 1 ми бачимо, що оптимальне керування в задачі (6)-(10) існує, оскільки підінтегральний вираз у критерії якості є опуклою функцією, а траєкторія системи належить простору L^∞.

Застосуємо теорему 2 для отримання необхідних умов оптимальності. Функція Гамільтона-Понтрягіна має вигляд:

$$\begin{aligned} H = {} & I_1 + I_2 + Y_1 + Y_2 + \frac{1}{2} W u^2 + \lambda_1(\mu(N - S) - (\beta_1 I_1 + \beta_2 I_2) S - u(t) S) + \\ & + \lambda_2(\beta_1 S I_1 - (\mu + \alpha_1) I_1) + \lambda_3(\beta_2 S I_2 - (\mu + \alpha_2) I_2) + \\ & + \lambda_4(\alpha_1 I_1 - (\mu + \sigma_2 \beta_2 I_2) R_1) + \lambda_5(\alpha_2 I_2 - (\mu + \sigma_1 \beta_1 I_1) R_2) + \\ & + \lambda_6(\theta_1 \beta_1 R_1 I_1 - (\mu + \alpha_1) Y_1) + \lambda_7(\theta_2 \beta_2 R_2 I_2 - (\mu + \alpha_2) Y_2). \end{aligned}$$

Отже, із теореми 2 маємо спряжену систему:

$$\begin{aligned} & \frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial S} = \lambda_1(\mu + \beta_1 I_1 + \beta_2 I_2 + u^*) - \lambda_2 \beta_1 I_1 - \lambda_3 \beta_2 I_2, \\ & \frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial I_1} = -1 + \lambda_1 \beta_1 S - \lambda_2(\beta_1 S - (\mu + \alpha_1)) - \lambda_4 \alpha_1 + \lambda_5 \sigma_1 \beta_1 R_2 - \lambda_6 \theta_1 \beta_1 R_1, \\ & \frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial I_2} = -1 + \lambda_1 \beta_2 S - \lambda_3(\beta_2 S - (\mu + \alpha_2)) + \lambda_4 \sigma_2 \beta_2 R_1 - \lambda_5 \alpha_2 - \lambda_7 \theta_2 \beta_2 R_2, \\ & \frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial R_1} = \lambda_4(\mu + \sigma_2 \beta_2 I_2) - \lambda_6 \theta_1 \beta_1 I_1, \\ & \frac{d\lambda_5}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial R_2} = \lambda_5(\mu + \sigma_1 \beta_1 I_1) - \lambda_7 \theta_2 \beta_2 I_2, \\ & \frac{d\lambda_6}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial Y_1} = -1 + \lambda_6(\mu + \alpha_1), \\ & \frac{d\lambda_7}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial Y_2} = -1 + \lambda_7(\mu + \alpha_2). \end{aligned} \tag{11}$$

На множині $\{t : 0 < u^*(t) < 1\}$ маємо $\left.\frac{\partial H}{\partial u}\right|_{u=u^*} = 0$, а саме:

$$\left.\frac{\partial H}{\partial u}\right|_{u=u^*} = W u^* - \lambda_1 S = 0$$

Звідси:

$$u^*(t) = \frac{\lambda_1(t)S(t)}{W}.$$

У цілому, використавши верхнє та нижнє обмеження на керування $u^*(t)$, бачимо, що оптимальне керування може бути виражене як:

$$u^*(t) = \min\left\{1, \left(\frac{\lambda_1(t)S(t)}{W}\right)^+\right\}. \quad (12)$$

Тут введене позначення $(x)^+ = \begin{cases} x, & x \ge 0 \\ 0, & x < 0 \end{cases}$

Отже, виходячи з теореми 1, оптимальне керування в задачі (6)-(10) може бути побудовано в результаті розв'язку такої крайової задачі:

$$\frac{dS}{dt} = \mu(N-S) - (\beta_1 I_1 + \beta_2 I_2)S - \min\left\{1, \left(\frac{\lambda_1(t)S(t)}{W}\right)^+\right\}S,$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta_i S I_i - (\mu + \alpha_i)I_i,$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \alpha_i I_i - (\mu + \sigma_j \beta_j I_j)R_i,$$

$$\frac{dY_i}{dt} = \theta_i \beta_i R_i I_i - (\mu + \alpha_i)Y_i, \quad i, j = 1,2, i \ne j,$$

$$S(0) = S_0, \; I_i(0) = I_{i,0}, \; R_i(0) = R_{i,0}, \; Y_i(0) = Y_{i,0},$$

$$\frac{d\lambda_1}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial S} = \lambda_1(\mu + \beta_1 I_1 + \beta_2 I_2 + \min\left\{1, \left(\frac{\lambda_1(t)S(t)}{W}\right)^+\right\}) - \lambda_2\beta_1 I_1 - \lambda_3\beta_2 I_2,$$

$$\frac{d\lambda_2}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial I_1} = -1 + \lambda_1\beta_1 S - \lambda_2(\beta_1 S - (\mu + \alpha_1)) - \lambda_4\alpha_1 + \lambda_5\sigma_1\beta_1 R_2 - \lambda_6\theta_1\beta_1 R_1,$$

$$\frac{d\lambda_3}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial I_2} = -1 + \lambda_1\beta_2 S - \lambda_3(\beta_2 S - (\mu + \alpha_2)) + \lambda_4\sigma_2\beta_2 R_1 - \lambda_5\alpha_2 - \lambda_7\theta_2\beta_2 R_2,$$

$$\frac{d\lambda_4}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial R_1} = \lambda_4(\mu + \sigma_2\beta_2 I_2) - \lambda_6\theta_1\beta_1 I_1,$$

$$\frac{d\lambda_5}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial R_2} = \lambda_5(\mu + \sigma_1\beta_1 I_1) - \lambda_7\theta_2\beta_2 I_2,$$

$$\frac{d\lambda_6}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial Y_1} = -1 + \lambda_6(\mu + \alpha_1),$$

$$\frac{d\lambda_7}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial Y_2} = -1 + \lambda_7(\mu + \alpha_2),$$

$$\lambda_k(t_f) = 0, \quad k = \overline{1,7}.$$

Теорема 3. Для досить малого значення t_f розв'язок системи (13) є єдиним.

Доведення. Припустимо, навпаки, що існують два розв'язки (13), а саме:

$$X^* = (S^*, I_1^*, I_2^*, R_1^*, R_2^*, Y_1^*, Y_2^*, \lambda_1^*, \lambda_2^*, ..., \lambda_7^*) \text{ і}$$

$$X^{**} = (S^{**}, I_1^{**}, I_2^{**}, R_1^{**}, R_2^{**}, Y_1^{**}, Y_2^{**}, \lambda_1^{**}, \lambda_2^{**}, ..., \lambda_7^{**}).$$

Праві частини системи (13) є Ліпшицевими функціями аргументів $S, I_1, I_2, R_1, R_2, Y_1, Y_2, \lambda_1, \lambda_2, ..., \lambda_7$. Звідси існує стала $C > 0$ така, що:

$$\left\| X^*(t) - X^{**}(t) \right\| \le \int_0^{t_f} C(\left\| X^*(s) - X^{**}(s) \right\|)ds. \quad (14)$$

Застосовуючи до (14) теорему про середнє значення, маємо, що існує момент часу $\xi : 0 \le \xi \le t_f$ такий, що:

$$\left\| X^*(t) - X^{**}(t) \right\| \le t_f C(\left\| X^*(\xi) - X^{**}(\xi) \right\|).$$

при всіх $t \in [0, t_f]$. Якщо ж виберемо t_f таким, що $t_f < \frac{1}{C}$, то отримуємо суперечність.

Чисельне обчислення оптимального керування. Методи чисельного розв'язку задач оптимального керування можна класифікувати як на прямі, так і на непрямі [8; 9]. Ці методи відрізняються підходами для пошуку розв'язку задачі оптимального керування. Непрямі методи намагаються розв'язати крайову задачу необхідних умов оптимальності. На противагу, прямі методи не вимагають безпосередньої побудови необхідних умов. Прямі методи не будують спряжену систему, систему керування, та умови трансверсальності. Вивчаючи оптимальне керування, використовуються обидва підходи. Головним недоліком використання непрямих методів є те, що навіть знаючи апріорі допустимий стан та керування, немає гарантії, що обчислений розв'язок покращить відомий. Більше того, непрямий метод потребує початкових наближених значень для спряжених змінних, а чисельний розв'язок спряженої системи на практиці є слабо обумовленою задачею [10].

Із цієї причини ми використали прямий метод, запропонований в роботі [11], який дозволяє знайти чисельні розв'язки задач, що мають навіть загальніші від (1)-(2) постановки.

Постановка задачі оптимального керування для прямого методу. Розглядається система керування для фазових координат $x(t) \in R^n$, вектора керувань $u(t) \in R^m$ і невідомих параметрів $p \in R^{n_p}$:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x, u, p), \quad x(t_0) = x_0 \tag{15}$$

Накладаються обмеження на стан системи, керування та параметри у вигляді рівностей:

$$c(t, x, u, p) = 0, \quad t \in [t_0, t_f], \tag{16}$$

де $c(t, x, u, p) \in R^{n_c}$, у вигляді нерівностей:

$$d(t, x, u, p) \le 0, \quad t \in [t_0, t_f], \tag{17}$$

де $d(t, x, u, p) \in R^{n_d}$, обмеження на стан системи в кінцевий момент часу та параметри у вигляді рівностей:

$$\psi(x(t_f) p) = 0, \tag{18}$$

де $\psi(x(t_f), p) \in R^{n_\psi}$, у вигляді нерівностей:

$$\gamma(x(t_f) p) \le 0, \tag{19}$$

де $\gamma(x(t_f), p) \in R^{n_\gamma}$.

Задача полягає у знаходженні керування $u(t) \in R^m$ та параметрів $p \in R^{n_p}$, що мінімізують критерій якості:

$$J[u, p] = \int_{t_0}^{t_f} L(t, x, u, p) dt + \phi(x(t_f), p)$$

тобто:

$$J[u^*, p^*] = \inf_{u, p \in (16)-(19)} J[u, p] \tag{20}$$

Зауважимо, що хоча в постановці задачі (15)-(20) вважається, що t_f – фіксований, вона може бути пристосована до задачі оптимальної швидкодії. Це можна зробити, нормалізуючи часову змінну t і поклавши невідомий кінцевий час як параметр.

Висновки. У роботі вивчено питання існування та єдиності розв'язку задач керування математичної епідеміології.

На основі необхідних умов оптимальності побудовано крайову задачу для знаходження оптимальних режимів вакцинації в моделі співіснування двох вірусів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lukes D. L. DifferentialEquations: ClassicaltoControlled / D. L. Lukes. – NewYork : AcademicPress, 1982.
2. Piccinini L. C. Ordinary Differential Equations in R^n / L. C. Piccinini, G. Stampacchia, G. Vidossich. – Springer-Verlag, New York, 1984.
3. Macki J. Introduction to Optimal Control Theory / J. Macki, A. Strauss. – Springer-Verlag, New York, 1982.

4. Sethi S. P. Optimal Control Theory: Applications to Management Science and Economics / S. P. Sethi, G. L. Thompson. – Kluwer, Boston, 2nd edition, 2000.
5. Fleming W. H. Deterministic and Stochastic Optimal Control / W. H. Fleming, R. W. Rishel. – Springer Verlag, New York, 1975.
6. Kamien M. I. Dynamic Optimization, North-Holland / M. I. Kamien, N. L. Schwartz. – Amsterdam, 1991.
7. Понтрягин Л. С. Математическая теория оптимальних процессов / Л. С. Понтрягин, В. Г. Болтянский, Р. В. Гамкрелидзе, Е. Ф. Мищенко. – М. : Наука, 1969.
8. Betts J. T. Practical Methods for Optimal Control Using Nonlinear Programming, SIAM Society for Applied and Industrial Mathematics / J. T. Betts. – Philadelphia.
9. Von Stryk O. Direct and Indirect methods for trajectory optimization / O. von Stryk, R. Bulirsch // Annals of Operations Research. – Vol. 37. – P. 357–373.
10. Bryson Jr, A. E.; Ho, Y.-C. (1975). Applied Optimal Control, John Wiley & Sons, New York.
11. Fabien B. C. Some Tools for the Direct Solution of Optimal Control Problems / B. C. Fabien, Advances in Engineering Software. – Vol. 29. – P. 45–61.
12. Об условиях асимптотической устойчивости в SIR-моделях математической эпидемиологии / В. П. Марценюк, И. Е. Андрущак, А. М. Кучвара // Проблемы управления и информатики. – 2011. – № 6. – С. 125–133.

 Дата надходження статті до редколегії 11.02.2013 р.

МАРЦЕНЮК Василь Петрович – доктор технічних наук, професор Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль.
Коло наукових інтересів: програмні системи в медичних дослідженнях, медична інформатика.

КУЧВАРА Олеся Миколаївна – асистент кафедри медичної інформатики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль.
Коло наукових інтересів: програмні системи в медичних дослідженнях, медична інформатика.