Об уравнениях вирусной динамики COVID-19

Д. В. Алексеев[1]

Рассмотрена простейшая система уравнений вирусной динамики ([1]). Получено аналитическое решение системы. Также получены формулы пиковой вирусной нагрузки и времена достижения максимального и безопасного значений вирусной нагрузки.

Ключевые слова: дифференциальные уравнения, Лотка-Вольтерра, COVID-19.

1. Введение

В данной работе рассматривается простейшая система уравнений вирусной динамики. Получено аналитическое решение системы. Также получены формулы времени достижения и величины максимальной вирусной нагрузки.

Автор выражает благодарность с.н.с. А.В. Галатенко и С.А. Нерсисяну за постановку задачи и помощь в работе.

Исследование выполнено при поддержке Междисциплинарной научно-образовательной школы Московского университета «Мозг, когнитивные системы, искусственный интеллект»

2. Основные понятия и формулировка результата

Введем основные определения.

Пусть $F(t)$ — доля не зараженных клеток по отношению к начальному моменту времени $t = t_0$, таким образом $F(0) = 1$. Пусть $V(t)$ — количество вирионов (вирусная нагрузка) в момент времени t. В работе [1] приводится следующая модель вирусной динамики

$$\begin{cases} \frac{\mathrm{d}F}{\mathrm{d}t} &= -\beta F V \\ \frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t} &= \gamma F V - \delta V \end{cases} \tag{1}$$

[1] *Алексеев Дмитрий Владимирович* — старший научный сотрудник каф. математической теории интеллектуальных систем мех.-мат. ф-та МГУ, e-mail: alekseev@intsys.msu.ru.

Alekseev Dmitriy Vladimirovich — Senior researcher, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Mechanics and Mathematics, Chair of Mathematical Theory of Intellectual Systems.

Здесь β обозначает коэффициент скорости распространения инфекции, γ — скорость репликации вируса в зараженной клетки, δ — скорость гибели зараженных клеток.

Заметим, что система является редуцированной версией системы Лотки-Вольтерра, т.к. в первом уравнении отсутствует член с $a{\cdot}F$. Вследствие этого решения не являются периодическими.

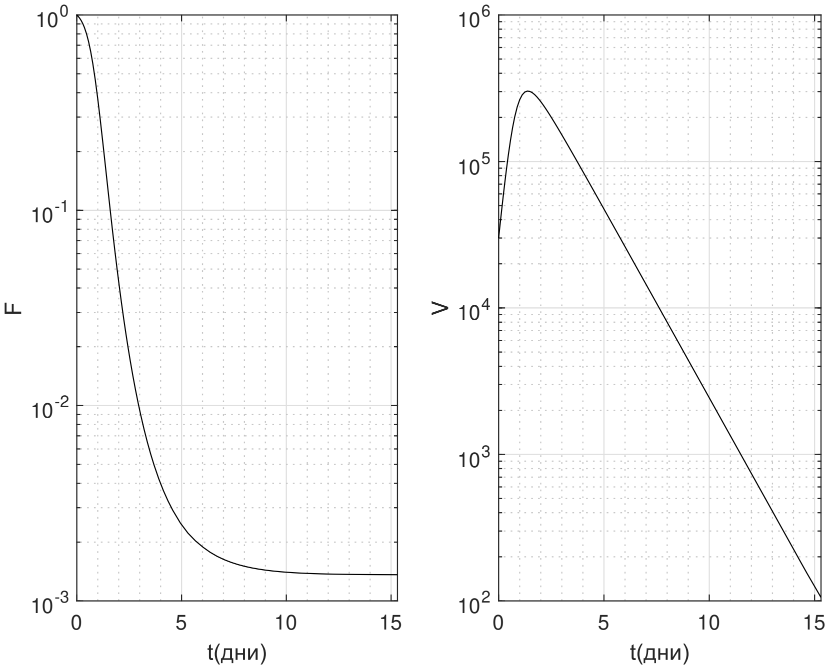

Рис. 1. Типичный вид решения системы

Типичный вид решения системы показан на рис. 1. Очевидно, что F монотонно убывает, поскольку правая часть первого уравнения меньше нуля. V монотонно возрастает на $(t_0; t_{\max}$, достигает максимального значения $V_{\max}$ при $t = t_{\max}$, и убывает при $t > t_{\max}$. Это следует из убывания F и того, что знак $\frac{\mathrm{d}V}{\mathrm{d}t}$ совпадает со знаком $\gamma F - \delta$. Необходимо отметить, что на практике всегда выполнено неравенство $\gamma > \delta$.

Для этой модели получены следующие результаты:

Лемма 1. *В любой момент времени t решение системы (1) удовлетворяет соотношению*

$$V(t) - V_0 = \frac{\delta}{\beta} \ln F(t) + \frac{\gamma}{\beta}(1 - F(t))$$

Доказательство

Рассмотрим динамический инвариант системы Лотка-Вольтера $\beta V - \delta \ln F + \gamma F \equiv const$. Найдем константу из условий $V(0) = V_0$, получим $F(0) = 1 \Rightarrow C = V_0 + \gamma$ Подставляя константу получим утверждение леммы. $\square$

Теорема 1. *Система (1) обладает следующим первым интегралом*

$$\int dt + \int \frac{dV}{\delta \cdot V \cdot \left(1 + W_k\left(-e^{\frac{\beta}{\delta}(V - V_0) + \ln\frac{\gamma}{\delta} - \frac{\gamma}{\delta}}\right)\right)} \equiv const, \qquad (2)$$

где ветвь функции Ламберта выбирается $k = -1$ для участков, где V возрастает и $k = 0$ для участков убывания V.

Доказательство

Сделав замену $f = \ln F, v = \ln V$, получим

$$\begin{cases} f' &= -\beta e^v; \\ v' &= \gamma e^f - \delta. \end{cases}$$

Продифференцируем второе уравнение и подставим f' из первого: $v'' = -\beta e^v(v' + \delta)$. Сделаем замену $p(v) = v'$, тогда $v'' = p' \cdot p$: $p'p = -\beta e^v(1 + \delta/p)$ Разделяем переменные и проинтегрируем: $\int \frac{dp}{1+\delta/p} = -\beta \int e^v dv + C_1$ Разделим на δ: $-(p/\delta + 1) + \ln(p/\delta + 1) = \frac{\beta}{\delta}e^v + C_2$. Потенциируем и домножим на -1: $-(p/\delta + 1) \cdot e^{-(p/\delta+1)} = -e^{\beta/\delta e^v + C_2}$. Это выражение принадлежит $[-1/e, 0)$, поскольку левая часть принимает значения на $[-1/e; +\infty)$, а правая часть - отрицательна. Применим функцию Ламберта

$$-(p/\delta + 1) = W_k\left(-e^{\beta/\delta e^v + C_2}\right)$$

$W-$функция имеет две ветви на $[-1/e; 0)$, заметим, что левая часть меньше -1 при положительных p и больше -1 — при отрицательных. Выбираем W_{-1} на участке, где V возрастает, и W_0 — где убывает. Выразим и подставим $p = (\ln V)'$:

$$\frac{V'}{V} = \delta\left(-1 - W\left(-e^{\beta/\delta e^v + C_2}\right)\right) \qquad (3)$$

Находим константу C_2 из условия $p(0) = \gamma - \delta$: получим $C_2 = -\gamma/\delta + \ln\gamma/\delta - \beta/\delta \cdot V_0$ Подставим в (3): $\frac{V'}{V} = \delta\left(-1 - W\left(-e^{\beta/\delta e^v + -\gamma/\delta + \ln\gamma/\delta - \beta/\delta \cdot V_0}\right)\right)$ Упростим и разделим переменные: $\frac{dV}{\delta V\left(-1 - W\left(-\gamma/\delta e^{\beta/\delta(V - V_0) - \gamma/\delta}\right)\right)} = dt$ Интегрируя обе части, получим первый интеграл (2). $\square$

Следствие 1. *Обозначим* $q = \frac{\gamma}{\delta} - \ln\frac{\gamma}{\delta}$*, Максимальная величина вирусной нагрузки равна* $V_{\max} = V_0 + \frac{\delta}{\beta}\cdot(q-1)$ *и достигается за время*

$$t_{\max} = \frac{1}{\delta}\cdot\int\limits_0^{\ln\frac{\gamma}{\delta}} \frac{\mathrm{d}z}{z - e^z + q + \beta/\delta\cdot V_0}$$

Следствие 2. *Безопасная величина вирусной нагрузки* V_h *достигается за время*

$$t_h = t_{\max} + \frac{1}{\delta}\cdot\int\limits_0^{Z_h} \frac{\mathrm{d}z}{z - e^z + q + \beta/\delta\cdot V_0},$$

где $Z_h = \ln|W_0(-e^{\beta/\delta\cdot(V_h - V_0) - q})|$

Список литературы

[1] Iwanami S, Ejima K, Kim KS, Noshita K, Fujita Y, Miyazaki T, et al., "Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study.", *PLoS Med*, **18**:7 (2021), 1–20.

[2] Lambert J. H., "Observationes variae in mathesin puram", *Acta Helveticae physico-mathematico-anatomico-botanico-medica*, **III** (1758), 128–168.

About COVID-19 viral dynamics equations

Alekseev D.V.

The simplest system of viral dynamics equations (cite covid) was studied. An analytical solution to the system was derived. Also, formulas for peak viral load and times for reaching the maximum and safe values of viral load were derived.

Keywords: differential equations, Lotka-Volterra, COVID-19

References

[1] Iwanami S, Ejima K, Kim KS, Noshita K, Fujita Y, Miyazaki T, et al., "Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study.", *PLoS Med*, **18**:7 (2021), 1–20.

[2] Lambert J. H., "Observationes variae in mathesin puram", *Acta Helveticae physico-mathematico-anatomico-botanico-medica*, **III** (1758), 128–168.