

Szczególny przypadek $\mathcal{R}_0 = 1$: modelowanie przebiegu epidemii i wpływu szczepień na ten przebieg

Urszula Foryś

Instytut Matematyki Stosowanej i Mechaniki
Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki, Uniwersytet Warszawski
urszula@mimuw.edu.pl



Model typu SIR

Proste modele epidemiologiczne opisujące przebieg choroby zakaźnej, na którą nabywamy odporność zwane są modelami typu SIR.

Przedstawię model, który posłużył do analizy wpływu szczepień na przebieg epidemii odry w artykule:

- B. Shulgin, L. Stone, Z. Agur, (1998), Pulse vaccination strategy in the SIR endemic model, *Bulletin of Mathematical Biology*, 60: 1123–1148

Model uwzględnia 3 grupy osób:

- zdrowych, podatnych S (susceptible);
- chorych I (infected);
- ozdrowiałych, uodpornionych R (resistant, removed).

Schemat przejścia między grupami w wyniku choroby jest tu bardzo prosty:

$$S \longrightarrow I \longrightarrow R$$

W modelu tym zakładamy, że:

- wszystkie nowo narodzone osobniki są zdrowe i podatne na chorobę — rozrodczość dotyczy więc tylko pierwszej grupy S ;
- liczebność populacji jest stała — jeśli $S(t)$, $I(t)$, $R(t)$ opisują odpowiednio frakcje osobników podatnych, chorych i odpornych w chwili t , to

$$S(t) + I(t) + R(t) = 1;$$

- aby liczebność populacji mogła być stała, rozrodczość (ze współczynnikiem μ) musi być równoważona przez śmiertelność naturalną — jeśli $N(t)$ oznacza całkowitą populację w chwili t , to zdrową populację opisuje równanie

$$\dot{N}(t) = \mu - \mu N(t),$$

tak by stanem stacjonarnym było $N = 1$;

- infekcja rozprzestrzenia się przez kontakt między osobnikami podatnymi i chorymi;
- kontakty między osobnikami są losowe, ich liczba jest proporcjonalna do liczebności poszczególnych grup osobników;
- po przebyciu infekcji osobniki zdrowieją i stają się odporne.

Przy tych założeniach otrzymujemy układ

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \mu - \beta SI - \mu S, \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I - \mu I, \\ \dot{R} &= \gamma I - \mu R,\end{aligned}\tag{1}$$

gdzie

- S, I, R — proporcje osób podatnych, chorych i uodpornionych w populacji,
 $S + I + R = 1$;

- μ — współczynnik rozrodczości/śmiertelności, $\frac{1}{\mu}$ odzwierciedla średnią długość życia osobnika w populacji;
- β — współczynnik kontaktów;
- γ — współczynnik zdrowienia.

W każdym modelu epidemiologiczną kluczową rolę odgrywa parametr zwany

podstawowym współczynnikiem odnowienia choroby: \mathcal{R}_0 .

Odzwierciedla on liczbę osób, które zostają zakażone w jednostce czasu przez jedną chorą osobę wprowadzoną do zdrowej populacji.

Łatwo widzimy, że szczególnym przypadkiem jest $\mathcal{R}_0 = 1$, która to wartość stanowi tzw. próg epidemii:

- jeśli $\mathcal{R}_0 \leq 1$, to choroba zanika samoczynnie;
- jeśli $\mathcal{R}_0 > 1$, to liczba chorych rośnie — mówimy o wybuchu epidemii.

Dla układu (1) parametr \mathcal{R}_0 ma postać

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu}.$$

Wykażemy, że

- Jeśli $\mathcal{R}_0 \leq 1$, to układ (1) ma jeden stan stacjonarny $(1, 0, 0)$ opisujący zdrową populację i stan ten jest globalnie stabilny;
- Jeśli $\mathcal{R}_0 > 1$, to układ (1) ma dwa stany stacjonarne; dodatkowy dodatni stan stacjonarny

$$(S^*, I^*, R^*) = \left(\frac{1}{\mathcal{R}_0}, \mu \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\beta}, 1 - S^* - I^* \right)$$

opisuje stan epidemii i stan ten jest globalnie stabilny, jeśli istnieje.

Podstawowe własności układu, takie jak istnienie, jednoznaczność, nieujemność i przedłużalność (dla wszystkich $t \geq 0$) rozwiązań są prostym wnioskiem z postaci prawej strony układu.

Wiemy też, że jeśli $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$, to

$$\dot{N} = \mu - \mu N \implies N(t) = 1 + (N_0 - 1)e^{-\mu t},$$

wobec tego stan $N = 1$ jest globalnie asymptotycznie stabilnym stanem stacjonarnym układu.

Co więcej, przestrzenią fazową, w której należy analizować układ (1) jest podprzestrzeń \mathbb{R}_+^3 , w której $N(t) \in [0, 1]$.

Ponieważ trzecie równanie jest niezależne od dwóch pierwszych, więc analizę układu (1) można zredukować do analizy układu

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \mu - \beta SI - \mu S, \\ \dot{I} &= \beta SI - \gamma I - \mu I,\end{aligned}\tag{2}$$

Z powyższej analizy wynika, że badamy układ (2) w przestrzeni niezmienniczej

$$\Omega = \{(S, I) \in \mathbb{R}_+^2 : 0 \leq S + I \leq 1\}.$$

Znajdźmy stany stacjonarne.

- Jeśli $I = 0$, to z pierwszego równania dostajemy $S = 1$ i mamy stan stacjonarny $(1, 0)$ odpowiadający zdrowej populacji.
- Jeśli $I \neq 0$, to $S^* = \frac{\mu + \gamma}{\beta} = \frac{1}{\mathcal{R}_0}$, więc jeśli $S^* = \frac{1}{\mathcal{R}_0} < 1$, to z pierwszego równania dostajemy

$$I^* = \mu \frac{1 - S^*}{\beta S^*} = \mu \frac{\mathcal{R}_0 - 1}{\beta},$$

czyli istnieje dodatni stan stacjonarny (S^*, I^*) , który odpowiada stanowi epidemii.

Następnie zbadajmy stabilność lokalną.

Macierz Jacobiego układu (2) ma postać

$$MJ(S, I) = \begin{pmatrix} -\mu - \beta I & -\beta S \\ \beta I & \beta S - \gamma - \mu \end{pmatrix}.$$

Dla stanu $(1, 0)$ mamy

$$MJ(1, 0) = \begin{pmatrix} -\mu & -\beta \\ 0 & \beta - \gamma - \mu \end{pmatrix},$$

zatem stan ten jest stabilny lokalnie dla $\beta < \gamma + \mu$, czyli $\mathcal{R}_0 < 1$.

Dla stanu (S^*, I^*)

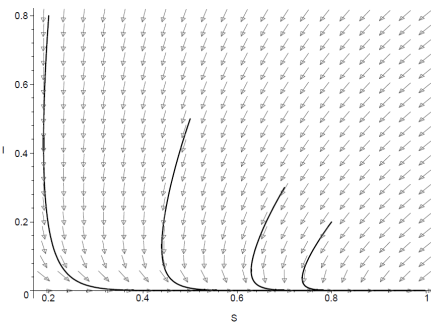
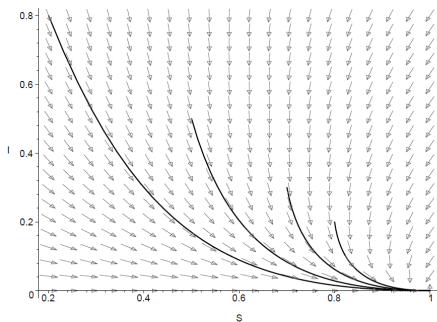
$$MJ(S^*, I^*) = \begin{pmatrix} -\mu - \beta I^* & -\beta S^* \\ \beta I^* & \beta S^* - \gamma - \mu \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\frac{\mu}{S^*} & -\beta S^* \\ \beta I^* & 0 \end{pmatrix}$$

więc

$$\text{tr } MJ(S^*, I^*) = -\frac{\mu}{S^*} < 0 \quad \text{oraz} \quad \det MJ(S^*, I^*) = \beta^2 I^* S^* > 0,$$

czyli stan ten jest stabilny, jeśli istnieje (dla $\mathcal{R}_0 > 1$) i wtedy stan $(1, 0)$ traci stabilność.

Okazuje się, że stan (S^*, I^*) może być zarówno węzłem, jak i ogniskiem, co zależy od parametrów układu.



Portret fazowy dla

$$\beta \leq \mu$$

oraz

$$\mu < \beta < \gamma + \mu$$

- $\beta \leq \mu$

Skoro $I \leq 1 - S$, to

$$\dot{S} \geq \mu - \mu S - \beta S(1 - S) = \beta S^2 - (\mu + \beta)S + \mu,$$

przy czym prawa strona ma miejsca zerowe w $S_1 = \frac{\mu}{\beta} \geq 1$ i $S_2 = 1$, więc $\dot{S} \geq 0$.
Mamy też

$$\dot{I} \leq \beta I \gamma I - \mu I = (\beta - \gamma - \mu)I \leq 0.$$

Wniosek 1. Dla $\beta \leq \mu$ obie współrzędne rozwiązania układu (2) są monotoniczne, zatem rozwiązanie musi zbiegać do stanu stacjonarnego, czyli $(S(t), I(t)) \rightarrow (1, 0)$ przy $t \rightarrow \infty$.

- $\mu < \beta < \gamma + \mu$

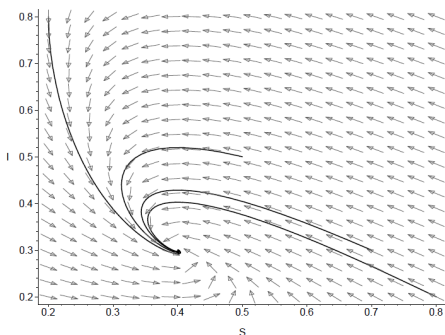
Oba przedstawione wyżej oszacowania pozostają prawdziwe, ale teraz miejsce zerowe $S_2 < 1$, zatem S może maleć.

Izoklina zerowa (czyli krzywa, na której $\dot{S} = 0$) zmiennej S wyraża się wzorem

$$I = \frac{\mu}{\beta} \left(\frac{1}{S} - 1 \right)$$

i przecina się z granicą przestrzeni fazowej $I = 1 - S$ w punktach S_2 i S_1 .

Jeżeli orbita zaczyna się w punkcie leżącym ponad izokliną, to S maleje, maleje także I , więc musi przejść pod izokliną, a tam obie zmienne są znów monotoniczne, jak w poprzednim przypadku, skąd dostajemy zbieżność do $(1, 0)$.



- $\beta > \gamma + \mu$

W tym przypadku musimy wykluczyć istnienie orbit zamkniętych, gdyż z twierdzenia Poincaré'go-Dendixsona wynika, że orbity muszą zbiegać albo do stanu stacjonarnego, albo do orbity zamkniętej.

Zastosujemy kryterium Dulaca-Bendixsona z funkcją $B(S, I) = \frac{1}{SI}$.

Kryterium stosuje się do układów (pól wektorowych) na płaszczyźnie i mówi ono, że jeśli znajdziemy funkcję, dla której dywergencja pola wektorowego wymnożonego przez tę funkcję nie zmienia znaku, to w układzie nie ma orbit zamkniętych.

Dostajemy

$$\frac{\partial}{\partial S} \left(\frac{\mu}{SI} - \beta - \frac{\mu}{I} \right) + \frac{\partial}{\partial I} \left(\beta - \frac{\gamma + \mu}{S} \right) = -\frac{\mu}{S^2 I} < 0.$$

Wniosek 2. *Układ (2) nie ma cykli granicznych, więc dodatni stan stacjonarny jest globalnie stabilny wewnątrz przestrzeni fazowej \mathbb{R}_+^2 .*

Modelowanie szczepień

„Typowo” analizuje się wpływ strategii szczepienia „stałego”, co oznacza, że szczepi się stałą frakcją p nowo narodzonych osobników.

Przy takiej strategii zmienia się współczynnik rozrodzości w pierwszym równaniu układu (1):

$$\dot{S} = (1 - p)\mu - \beta SI - \mu S.$$

Badanie stabilności stanów stacjonarnych w układzie ze stałym szczepieniem prowadzi do wniosków:

- krytyczna wartość współczynnika szczepień wynosi

$$p_c = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0};$$

- dla $p > p_c$ stan zdrowej populacji $(1 - p, 0, p)$ jest stabilny;
- dla $p < p_c$ stan epidemii

$$\left(S^*, I^* - \frac{\mu}{\mu + \gamma} p, R^* + \frac{\mu}{\mu + \gamma} p \right)$$

jest stabilny.

Widzimy, że przy takiej strategii szczytów liczba osób podatnych w dodatnim stanie stacjonarnym nie ulega zmianie – zmieniają się tylko liczebności grup osób chorych i uodpornionych.

W artykule Shulgina i in. oszacowano parametry dla odry:

$$\mu = 0,02, \quad \beta = 1800, \quad \gamma = 100,$$

co odpowiada wartości krytycznej $p_c \approx 95\%$.

Zaproponowano więc inne podejście, które wydaje się bardziej racjonalne — szczytów „impulsowe”.

Równania różniczkowe z impulsami (impulsive differential equations) pojawiają się od dość dawna jako opis zewnętrznej ingerencji w dany układ dynamiczny.

Rozważamy układ

$$\dot{x} = F(t, x(t)),$$

$$x(t_i) - x(t_i^-) = g(t_i, x(t)), \quad i \in \mathbb{N},$$

$$x(t_0) = x_0,$$

gdzie:

- $\dot{x} = F(t, x(t))$ z warunkiem początkowym $x(t_0) = x_0$ to układ dynamiczny opisujący wewnętrzną dynamikę procesu;
- $x(t_i^-)$ — lewostronna granica rozwiązania w punkcie t_i ;
- $t_i, i \in \mathbb{N}$ — momenty impulsów, czyli zewnętrznych ingerencji w przebieg procesu;
- $g(t_i, x(t)), i \in N$ — wielkość impulsów.

Najczęściej

$$g(t_i, x(t)) = g(t_i, x(t_i^-)) \sim x(t_i^-),$$

czyli wielkość impulsu jest proporcjonalna do bieżącego stanu układu.

W przypadku szczepień

$$g(t_i, x(t)) = -c_i x(t_i^-),$$

gdzie $c_i \in [0, 1]$ odzwierciedla frakcję osób zaszczepionych w momencie t_i .

Strategia szczepień impulsowych zakłada szczepienie stałej frakcji p grupy osobników podatnych co T lat.

Dostajemy

$$S(t_n) = (1 - p)S(t_n^-), \quad t_{n+1} = t_n + T.$$

Okazuje się, że przy założonej z góry frakcji p można **dobrać odstęp T** między impulsami w taki sposób, że **epidemia wygasa**.

Założmy najpierw, że $I = 0$ i zbadajmy dynamikę S pomiędzy dwoma impulsami t_n i t_{n+1} .

Przy założeniu $I = 0$ mamy

$$\dot{S} = \mu(1 - S), \quad S(t_n) = (1 - p)S(t_n^-), \quad t_{n+1} = t_n + T,$$

zatem

$$S(t) = \begin{cases} Q(t) = 1 + (S(t_n) - 1)e^{-\mu(t-t_n)}, & t \in [t_n, t_{n+1}), \\ (1-p)Q(t), & t = t_{n+1}. \end{cases} \quad (3)$$

Niech $S(t_n) = S_n$.

Definiujemy przekształcenie

$$S_{n+1} = F(S_n),$$

które odzwierciedla liczbę osobników podatnych zaraz po kolejnym szczepieniu w chwili t_n .

Ze wzoru (3)

$$F(S) = (1-p)\left(1 + (S-1)e^{-\mu T}\right).$$

Przekształcenie F ma punkt stały

$$S_F^* = F(S_F^*) = \frac{(1-p)(e^{\mu T} - 1)}{p - 1 + e^{\mu T}}.$$

Zauważmy, że jeśli orbita dyskretnego układu dynamicznego generowanego przez przekształcenie F zbiega do S_F^* , to wielkość populacji osób podatnych zbiega do cyklu granicznego o okresie T .

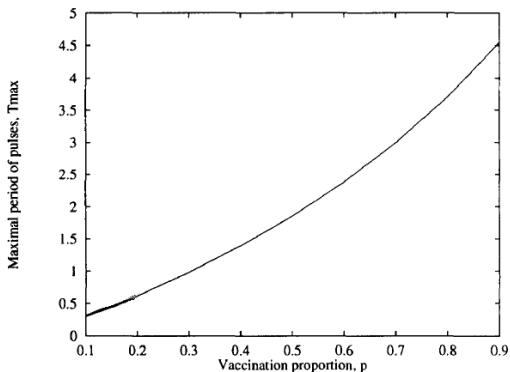
W ten sposób skonstruowaliśmy rozwiązanie okresowe odzwierciedlające zdrową populację przy impulsowej strategii szczepień.

Do pełnego opisu potrzebna jest jeszcze informacja o warunkach początkowych dla ciągu $S(t_n)$ dla poszczególnych impulsów.

Aby otrzymać rozwiązanie okresowe musimy mieć $S(t_n) = S_F^*$.

Ostatecznie, okresowe rozwiązanie dla modelu z impulsowymi szczepieniami ma postać

$$\bar{I} \equiv 0, \quad \bar{S} = \begin{cases} 1 + \frac{p e^{\mu T}}{1 - p - e^{\mu T}} e^{-\mu(t-t_n)}, & t \in [t_n, t_{n+1}), \\ S_F^*, & t = t_{n+1}. \end{cases}$$



Analizując zależność proporcji zaszczepionych p i odstępu impulsów T możemy dla odry wywnioskować, że wystarczy szczepić ok. 50% co dwa lata (jeśli liczymy czas w latach), by uzyskać efekt wygasania epidemii.

Model typu SICR

Przejdę teraz do modelu, w którym dochodzi dodatkowa grupa nosicieli (C od carrier), tzn. osobników, którzy nie są chorzy, ale przenoszą chorobę.

- M. Qiao, A. Liu, U. Foryś, (2013), Qualitative analysis of the SICR epidemic model with impulsive vaccinations, *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 36: 695–706

W prezentowanym artykule skoncentrowaliśmy się na wirusie żółtaczkowy typu B (HBV virus), którego transmisja w populacji została opisana następującym modelem:

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu - (\beta I + \epsilon\beta C)S - \mu S, \\
 \dot{I} &= (\beta I + \epsilon\beta C)S - \gamma_1 I - \mu I, \\
 \dot{C} &= q\gamma_1 I - \gamma_2 C - \mu C, \\
 \dot{R} &= (1 - q)\gamma_1 I + \gamma_2 C - \mu R,
 \end{aligned}
 \tag{4}$$

gdzie

- μ i β mają takie samo znaczenie jak w modelu (1);
- $\epsilon \in [0, 1]$ — proporcja kontaktów między osobnikami chorymi i podatnymi, które prowadzą do nosicielstwa;
- γ_1 — współczynnik wyzdrowień;
- $q \in [0, 1]$ — frakcja chorych, którzy stają się nosicielami, a $1 - q$ jest frakcją osobników zdrowiejących;
- γ_2 — współczynnik „zdrowienia” w kontekście grupy nosicieli.

Jak poprzednio

$$\Gamma = \{(S, I, C, R) \in \mathbb{R}_+^4 : S + I + C + R = 1\}$$

jest zbiorem niezmienniczym układu (4).

Podobnie — ostatnie równanie jest niezależne od trzech pierwszych, więc zajęliśmy się układem trzech równań

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu - (\beta S + \epsilon\beta C)I - \mu S, \\
 \dot{I} &= (\beta S + \epsilon\beta C)I - \gamma_1 I - \mu I, \\
 \dot{C} &= q\gamma_1 I - \gamma_2 C - \mu C,
 \end{aligned}
 \tag{5}$$

w przestrzeni niezmienniczej

$$\Omega = \{(S, I, C) \in \mathbb{R}_+^3 : 0 \leq S + I + C \leq 1\}.$$

W nowym układzie współczynnik \mathcal{R}_0 ma postać

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\gamma_1 + \mu} + \frac{\epsilon\beta}{\gamma_2 + \mu} \frac{q\gamma_1}{\gamma_1 + \mu}.$$

Ponownie $\mathcal{R}_0 = 1$ jest wartością szczególną, stanowiącą o rozwoju epidemii:

- dla $\mathcal{R}_0 \leq 1$ jedyny stan stacjonarny DFE $(1, 0, 0)$ jest globalnie stabilny;

- dla $\mathcal{R}_0 > 1$ istnieje dodatni stan stacjonarny EE

$$S^* = \frac{1}{\mathcal{R}_0}, I^* = \frac{\mu(\gamma_2 + \mu)}{\beta(\epsilon q \gamma_1 + \gamma_2 + \mu)} (\mathcal{R}_0 - 1), C^* = \frac{\mu q \gamma_1}{\beta(\epsilon q \gamma_1 + \gamma_2 + \mu)} (\mathcal{R}_0 - 1),$$

który jest lokalnie stabilny.

Wykazaliśmy też, że jest on globalnie stabilny przy pewnych dodatkowych założeniach

Szczepienia w modelu SICR

W celu uodpornienia szczepimy populację w chwilach $n\tau$, $n \in \mathbb{N}$, gdzie

- τ jest odstępem między dwoma szczepieniami (impulsami),
- $S(n\tau^-)$ odzwierciedla wielkość grupy osobników podatnych tuż przed n -tym szczepieniem.

Dla danej frakcji szczepień $p \in [0, 1]$ chcemy, jak poprzednio, znaleźć optymalny odstęp między dwoma impulsami.

Badamy więc układ

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{S} = \mu - (\beta I + \epsilon\beta C)S - \mu S, \\ \dot{I} = (\beta I + \epsilon\beta C)S - \gamma_1 I - \mu I, \\ \dot{C} = q\gamma_1 I - \gamma_2 C - \mu C, \\ S(t^+) = (1 - p)S(t), \end{array} \right. \quad \begin{array}{l} t \neq n\tau, \\ \\ \\ t = n\tau, n \in \mathbb{N} \end{array} \quad (6)$$

Okazuje się, że dynamikę tego układu można zbadać stosując porównanie z dynamiką analizowanego wcześniej modelu typu SIR z impulsami.

Faktycznie, zdrowa populacja spełnia (jak w przypadku modelu SIR):

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) &= \mu(1 - S(t)), \quad t \neq n\tau, \\ S(t^+) &= (1 - p)S(t), \quad t = n\tau, \quad n \in \mathbb{N}, \end{aligned} \quad (7)$$

a w takim modelu dla $p \in (0, 1)$ mamy globalnie stabilne rozwiązanie

$$S^*(t) = 1 - \frac{P}{1 - (1 - p)e^{-\mu\tau}} e^{-\mu(t-n\tau)}, \quad n\tau < t \leq (n+1)\tau, \quad n \in \mathbb{N}$$

Okazuje się, że przy pewnych założeniach rozwiązanie $(S^*(t), 0, 0)$ układu (6) jest globalnie stabilne.

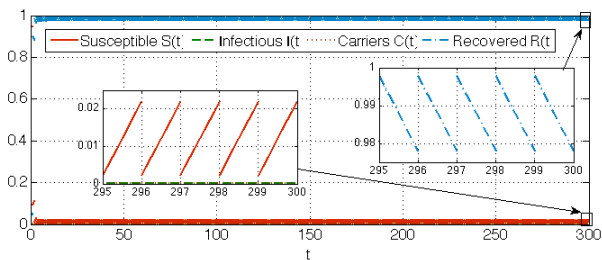
Założmy, że $q < 1$ i niech $\delta = \min\{(1 - q)\gamma_1, \gamma_2\}$.

Zdefiniujemy

$$\mathcal{R}_0^1 = \frac{\beta}{\mu + \delta} \frac{1 - e^{-\mu\tau}}{1 - (1 - p)e^{-\mu\tau}}.$$

Udowodniliśmy następujące twierdzenie.

Twierdzenie 3. *Jeśli $\mathcal{R}_0^1 < 1$, to rozwiązanie $(S^*(t), 0, 0)$ układu (6) jest globalnie stabilne.*



Na podstawie tego twierdzenia możemy wyznaczyć związki między frakcją zaszczipionych p i odstępem między szczepieniami τ .

Jeśli:

- $p > \left(\frac{\beta}{\mu+\delta} - 1\right)(e^{\mu\tau} - 1)$,
- $\tau < \frac{1}{\mu} \ln \frac{\beta - (1-p)(\mu+\delta)}{\beta - \mu\delta}$,

to rozwiązanie $(S^*(t), 0, 0)$ układu (6) jest globalnie stabilne.

DZIEKUJĘ ZA UWAGĘ!

SERDECZNIE ZAPRASZAM na seminarium Zakładu Biomatematyki i Teorii Gier:

<https://www.mimuw.edu.pl/seminaria/sem-biomat-i-t-gier>

w środy o godz. 12:15 na Zoom-ie

