

”Modele rozprzestrzeniania się infekcji”

Mirella Narewska, Laura Mieczkowska, Konrad Korejwo

14 kwietnia 2022

1 Model SIS

1.1 Opis problemu

Metycyloooporny gronkowiec złocisty (MRSA), powszechnie nazywany gronkowcem, jest bakterią, która wywołuje poważne infekcje i jest odporna na leczenie powszechnie stosowanym antybiotykiem - metycyliną. MRSA stanowi problem szpitalach, gdzie starsi pacjenci oraz ci, którzy mają osłabiony układ odpornościowy mogą zarażać się i rozwijać infekcje krwionośne. MRSA powoduje więcej zgonów niż AIDS. Całkiem niedawno wykryto nowy, genetycznie odmienny szczep MRSA. Nowy szczep(CA-MRSA) jest w stanie infekować/zarażać zupełnie zdrowe oraz młode osoby, w przeciwieństwie do tradycyjnego szczepu (HA-MRSA) [1].

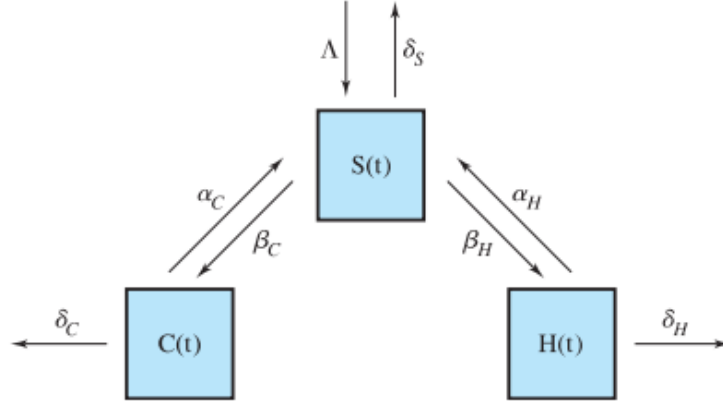
1.2 Opis modelu

Badania sugerują, że szczep CA-MRSA wyprzedzi HA-MRSA, pod względem rozprzestrzeniania się. Aby to przewidzieć, matematycy we współpracy z profesjonalistami w zakresie medycyny opracowali model kompartmentowy. Model ten dzieli pacjentów na trzy grupy:

- $H(t)$ =pacjenci, którzy są nosicielami tradycyjnego szczepu HA-MRSA
- $C(t)$ =pacjenci którzy są nosicielami szczepu CA-MRSA
- $S(t)$ =pacjenci podatni na infekcje, którzy nie są nosicielami żadnego szczepu

Parametry modelu:

- β_C =częstotliwość (dzienna), z jaką szczep CA-MRSA jest przenoszony pomiędzy pacjentami
- β_H =częstotliwość (dzienna), z jaką szczep HA-MRSA jest przenoszony pomiędzy pacjentami
- δ_C =częstotliwość (dzienna) z jaką pacjenci, którzy są nosicielami szczepu CA-MRSA opuszczają szpital poprzez wypis lub śmierć
- δ_H =częstotliwość(dzienna) z jaką pacjenci, którzy są nosicielami szczepu HA-MRSA opuszczają szpital poprzez wypis lub śmierć
- δ_S =częstotliwość(dzienna) z jaką pacjenci podatni na infekcje opuszczają szpital poprzez wypis lub śmierć
- α_C =częstotliwość (dzienna) z jaką pacjenci, którzy są nosicielami szczepu CA-MRSA skutecznie przechodzą leczenie
- α_H =częstotliwość (dzienna) z jaką pacjenci, którzy są nosicielami szczepu HA-MRSA skutecznie przechodzą leczenie
- N =całkowita liczba pacjentów w szpitalu
- Λ =częstotliwość (dzienna) z jaką pacjenci trafiają do szpitala.



Rysunek 1: Graficzne zobrazowanie omawianego modelu.

Źródło: R. Kent Nagle, Edward B. Saff, Arthur David Snider "Fundamentals of Differential Equations and Boundary Value Problems" [1].

Pacjenci zmieniają przynależność do grup w zależności od ich stanu zdrowia. Ten typ modelu znany jest jako SIS (susceptible-infected-susceptible), w którym pacjenci, którzy zostali skolonizowani, mogą ponownie stać się podatni na infekcję oraz znów zostać skolonizowani. W tym modelu nie jest brana pod uwagę możliwość wytworzenia odporności. Przejście pomiędzy stanami/grupami opisuje następujący układ równań:

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = \underbrace{\Lambda}_{(1)} - \underbrace{\frac{\beta_H S(t)C(t)}{N}}_{(2)} - \underbrace{\frac{\beta_C S(t)C(t)}{N}}_{(3)} + \underbrace{\alpha_H H(t)}_{(4)} + \underbrace{\alpha_C C(t)}_{(5)} - \underbrace{\delta_S S(t)}_{(6)} & (1a) \\ \frac{dH}{dt} = \underbrace{\frac{\beta_H S(t)C(t)}{N}}_{(2)} - \underbrace{\alpha_H H(t)}_{(4)} - \underbrace{\delta_H H(t)}_{(6)} & (1b) \\ \frac{dC}{dt} = \underbrace{\frac{\beta_C S(t)C(t)}{N}}_{(3)} - \underbrace{\alpha_C C(t)}_{(5)} - \underbrace{\delta_C C(t)}_{(6)} & (1c) \end{cases}$$

(1) - częstotliwość wejścia, (2) - nabycie HA-MRSA, (3) - nabycie CA-MRSA, (4) - dekolonizacja HA-MRSA, (5) - dekolonizacja CA-MRSA, (6) - wyjście.

1.3 Dowód wzorów pomocniczych

Wprowadzamy dwa wzory, które przydadzą nam się do wykonywania obliczeń:

$$\begin{cases} \frac{dH}{dt} = (\beta_H/N)(N - C - H)H - (\delta_H + \alpha_H)H. \\ \frac{dC}{dt} = (\beta_C/N)(N - C - H)C - (\delta_C + \alpha_C)C. \end{cases} \quad (HC)$$

Aby zbadać możliwość użycia tych wzorów, musimy je udowodnić. Na samym początku warto wspomnieć o równaniu opisującym liczbę osób przebywających w szpitalu w zależności od osób zarażonych wirusem HA-MRSA, CA-MRSA oraz osoby podatne na te infekcje:

$$S(t) + C(t) + H(t) = N$$

Wyznaczamy:

$$S(t) = N - C(t) - H(t)$$

i podstawiamy do równania zaraźliwości szczepem HA-MRSA. (1b)

$$\begin{aligned}\frac{dH}{dt} &= \frac{\beta_H S(t)H(t)}{N} - \alpha_H H(t) - \delta_H H(t) \\ \frac{dH}{dt} &= \frac{\beta_H (N - C(t) - H(t))H(t)}{N} - (\alpha_H + \delta_H)H(t) \\ \frac{dH}{dt} &= \frac{\beta_H}{N} (N - C(t) - H(t))H(t) - (\alpha_H + \delta_H)H(t)\end{aligned}$$

Następnie $S(t)$ podstawiamy analogicznie do równania zaraźliwości szczepem CA-MRSA: (1c)

$$\begin{aligned}\frac{dC}{dt} &= \frac{\beta_C S(t)C(t)}{N} - \alpha_C C(t) - \delta_C C(t) \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{\beta_C (N - C(t) - H(t))C(t)}{N} - (\alpha_C + \delta_C)C(t) \\ \frac{dC}{dt} &= \frac{\beta_C}{N} (N - C(t) - H(t))C(t) - (\alpha_C + \delta_C)C(t)\end{aligned}$$

1.4 Punkty równowagi

Kolejnym zadaniem będzie znalezienie punktów krytycznych układu (HC). Skorzystamy z danych podanych w tabeli 2 zebranych w szpitalu Beth Israel.

TABLE 5.4 Parameter Values for the Transmission Dynamics of Community-Acquired and Hospital-Acquired Methicillin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Colonization (CA-MRSA and HA-MRSA)		
Parameter	Symbol	Baseline Value
Total number of patients	N	400
<i>Length of stay</i>		
Susceptible	$1/\delta_S$	5 days
Colonized CA-MRSA	$1/\delta_C$	7 days
Colonized HA-MRSA	$1/\delta_H$	5 days
<i>Transmission rate per susceptible patient to</i>		
Colonized CA-MRSA per colonized CA-MRSA	β_C	0.45 per day
Colonized HA-MRSA per colonized HA-MRSA	β_H	0.4 per day
<i>Decolonization rate per colonized patient per day per length of stay</i>		
CA-MRSA	α_C	0.1 per day
HA-MRSA	α_H	0.1 per day

Rysunek 2: Tabela wartości parametrów w szpitalu Beth Israel Deaconess [1].

Punkt (x_0, y_0) nazywamy **punktem krytycznym** lub **punktem równowagi** układu

$$\begin{cases} x' = f \\ y' = g, \end{cases} \quad (2)$$

gdy $f(x_0, y_0) = 0$ i $g(x_0, y_0) = 0$. Dane rozwiązania $x(t) \equiv x_0, y(t) \equiv y_0$ nazywamy **stanem równowagi**.

Zgodnie z powyższą definicją, by wyznaczyć punkty krytyczne układu (HC) musimy przyrównać dH/dt i dC/dt do 0. Najpierw podstawiamy wartości współczynników z powyższej tabeli do równania zaraźliwości szczepem HA-MRSA (1b) oraz CA-MRSA (1c):

$$\begin{aligned} \frac{dH}{dt} &= H \left(\frac{0,4}{400} (400 - C - H) - 0,2 - 0,1 \right) \\ \frac{dH}{dt} &= H(0,4 - 0,001(-0,001H - 0,3)) = H(0,1 - 0,001(C + H)) \end{aligned} \quad (*)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= C \left(\frac{0,45}{400} (400 - C - H) - \frac{1}{7} - \frac{1}{10} \right) \\ \frac{dC}{dt} &= C \left(0,45 - 0,001125C - 0,001125H - \frac{1}{7} - \frac{1}{10} \right) = C(0,001125(-C - H) + 0,207142586) \quad (**)$$

Następnie przyrównujemy prawą stronę równania (*) oraz (**) do 0:

$$\begin{aligned} (*) \frac{dH}{dt} &= 0 \\ H \left(-\frac{C + H}{1000} + 0,1 \right) &= 0 \\ \left(-\frac{C + H}{1000} + 0,1 \right) &= 0 \quad \vee \quad H = 0 \end{aligned} \quad (2)$$

a stąd mamy:

$$H = 100 - C \quad (3)$$

Przyrównując (**) do zera mamy:

$$\begin{aligned} C(0,001125(-C - H) + 0,207142586) &= 0 \\ -C - H &= -184,126987 \quad \vee \quad C = 0 \end{aligned} \quad (4)$$

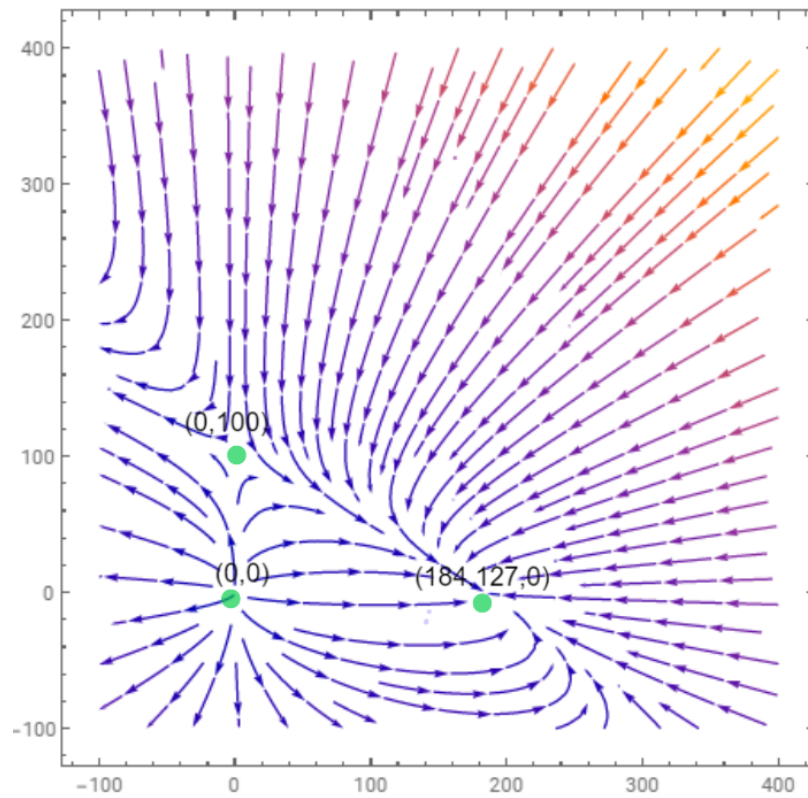
$$C \approx 184,127 - H \quad (5)$$

Teraz, by stworzyć punkty krytyczne, musimy połączyć (2),(3) z (4),(5). To daje nam 4 możliwe punkty krytyczne. Jednak jesteśmy zmuszeni wyłączyć z tego parę (3),(5), ponieważ są sobie wzajemnie sprzeczne. Stąd powstają nam trzy punkty krytyczne: $(0; 0)$, $(0; 100)$, $(184,126987; 0)$

1.5 Pole kierunkowe

Dla lepszej analizy układu (HC) oraz punktów krytycznych zdecydowaliśmy przedstawić graficznie pole kierunkowe układu (HC). Wykorzystaliśmy program Mathematica. W grafice, oś poziomą stanowi zaraźliwość odmianą CA-MRSA, natomiast oś pionową stanowi zaraźliwość szczepem HA-MRSA. Zielonymi punktami zaznaczyliśmy również punkty krytyczne oraz opisaliśmy współrzędne tych punktów krytycznych. Na samym początku sporządziliśmy pole w przedziałach większych niż realne założenia, by lepiej przeanalizować punkty krytyczne. Do tego posłużył nam kod:

```
StreamPlot[{C(0.2072 - 0.001125(C+H)), H(0.1 - 0.001(C+H))}, {C, -100, 400}, {H, -100, 400}]
```



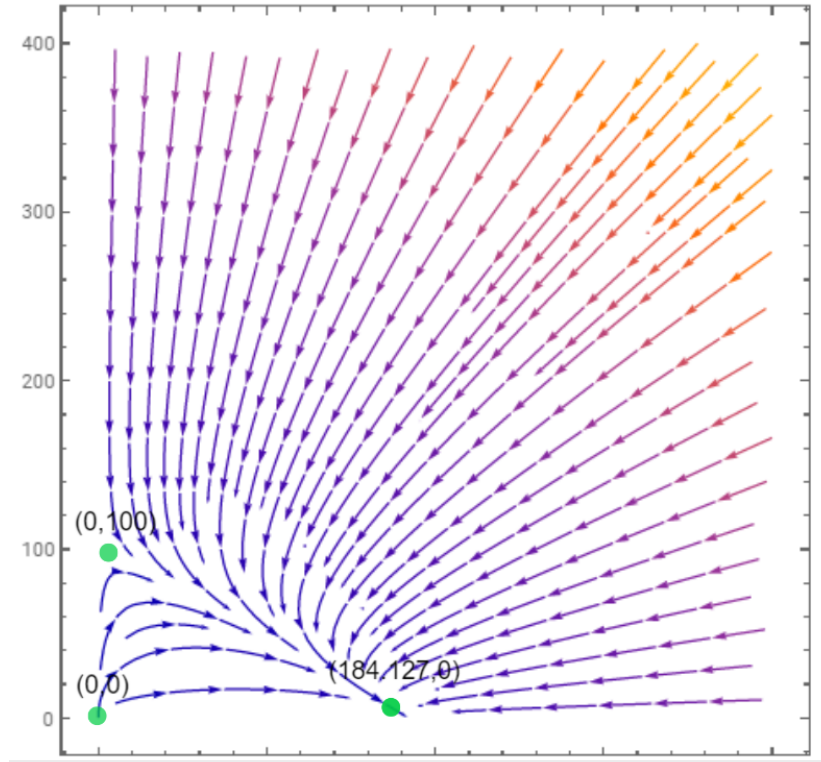
Rysunek 3: Pole kierunkowe nr 1

Uzyskane pole kierunkowe wygląda następująco:

Następnie wygenerowaliśmy to samo pole, lecz z realnymi przedziałami (od 0 do 400 możliwych zarażonych osób). Umożliwił nam to kod:

```
StreamPlot[{C(0.2072 - 0.001125(C + H)), H(0.1 - 0.001(C + H))}, {C, 0, 400}, {H, 0, 400}]
```

Po kompilacji powyższego kodu, otrzymaliśmy następujące pole kierunkowe:



Rysunek 4: Pole kierunkowe nr 2

1.6 Stabilność punktów równowagi

Niech dany będzie układ równań

$$x' = f(t, x) \quad (3)$$

z funkcją $f : \mathbb{R}^{n+1} \rightarrow \mathbb{R}^n$ klasy C^1 .

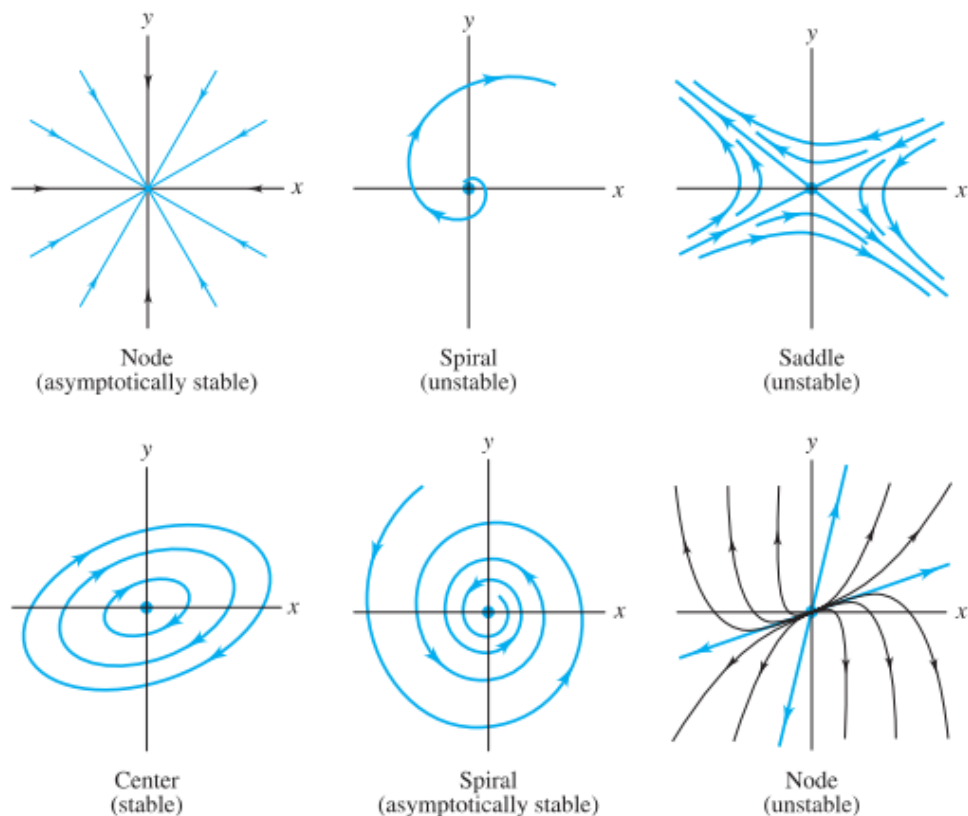
Definicja 1.1 (Stabilność w sensie Lapunowa). Niech $\bar{x}(t)$ będzie rozwiązaniem układu 3. Mówimy, że rozwiązanie $\bar{x}(t)$ jest stabilne w sensie Lapunowa dla $t \rightarrow +\infty$, jeśli dla każdego $\varepsilon > 0$ istnieje takie $t_0 \geq 0$ oraz $\delta > 0$, że każde rozwiązanie $x(t)$ układu, takie że $|x(t_0) - \bar{x}(t_0)| < \delta$ spełnia warunek $|x(t) - \bar{x}(t)| < \varepsilon$ dla $t > t_0$ [2].

Definicja 1.2 (Niestabilność w sensie Lapunowa). Rozwiązanie $\bar{x}(t)$ układu 3 nazywamy niestabilnym w sensie Lapunowa, jeśli dla pewnych $\varepsilon > 0$ i $t_0 \geq 0$ oraz każdego $\delta > 0$ istnieją rozwiązania $x_n(t)$ i punkt $t_1 = t_1(\delta) > t_0$ takie, że $|x_n(t_0) - \bar{x}(t_0)| \leq \delta$ oraz $|x_n(t_1) - \bar{x}(t_1)| \geq \varepsilon$ [2].

Definicja 1.3 (Asymptotyczna stabilność). Rozwiązanie $\bar{x}(t)$ układu 3 nazywamy asymptotycznie stabilnym przy $t \rightarrow \infty$, jeśli:

- 1) Rozwiązanie jest stabilne w sensie Lapunowa.
- 2) Dla dowolnego $t_0 \geq 0$ istnieje $\Delta = \Delta(t_0) > 0$ takie, że wszystkie rozwiązania $x = x(t)$ spełniające warunek $|x(t_0) - \bar{x}(t_0)| < \Delta$ mają własność $\lim_{t \rightarrow \infty} |x(t) - \bar{x}(t)| = 0$. [2]

Stabilność rozwiązań, które są punktami równowagi można także badać analizując typowe kształty trajektorii w pobliżu tych punktów. W tym celu konieczne jest wcześniejsze sporządzenie wykresu pola kierunkowego.



Rysunek 5: Typy trajektorii w pobliżu punktów równowagi: 1. Punkt węzłowy (asymptotycznie stabilny), 2. Punkt spiralny (niestabilny), 3. Punkt siodłowy (niestabilny), 4. Punkt centralny (stabilny), 5. Punkt spiralny (asymptotycznie stabilny), 6. Punkt węzeł (niestabilny) [1].

W celu zbadania stabilności punktów krytycznych $(0; 0)$, $(0; 100)$, $(184, 127; 0)$ postanowiliśmy przeanalizować otrzymany przez nas wykres pola kierunkowego (Rysunek 3 i Rysunek 4). Porównując bliskie otoczenie punktów równowagi z przykładowymi trajektoriami (zamieszczonymi powyżej) otrzymaliśmy następujące wyniki:

- $(0;0)$ - punkt węzłowy - niestabilny
- $(0;100)$ - punkt siodłowy - niestabilny
- $(184,127;0)$ - punkt węzłowy - stabilny asymptotycznie

1.7 Rozprzestrzenianie się CA-MRSA i HA-MRSA w czasie

Aby lepiej zrozumieć zadany problem postanowiliśmy zbadać jak wyglądają rozwiązania równań dwóch szczepów MRSA, kiedy równania opisujące każdy z nich rozpatrzemy osobno względem czasu. Mając dany układ

$$\frac{dH}{dt} = H(0,1 - 0,001(C + H)) \quad (4)$$

$$\frac{dC}{dt} = C\left(0,207 - \frac{0,45}{400}(C + H)\right) \quad (5)$$

rozpatrywaliśmy każde z równań niezależnie od drugiego. Celem było znalezienie rozwiązań danego równania, a następnie sporządzenie wykresów pola kierunkowego dla każdego z rozwiązań używając programu Mathematica.

Rozpatrujemy równanie (4), dla $C = 0$

$$\frac{dH}{dt} = \frac{H}{10} - \frac{H^2}{1000}$$

$$1000 dH = (100H - H^2) dt$$

Całkując obydwie strony równania otrzymujemy:

$$\begin{aligned} \int \frac{dH}{100H - H^2} &= \int \frac{dt}{1000} \\ \frac{\ln H}{100} - \frac{\ln(H - 100)}{100} &= \frac{t}{1000} + C_2 \\ \ln H - \ln(H - 100) &= \frac{t}{10} + C_1 \\ e^{\ln H - \ln(H - 100)} &= e^{\frac{t}{10} + C_1} \\ \frac{H}{H - 100} &= C e^{\frac{t}{10}} \\ H &= C e^{\frac{t}{10}} \cdot (H - 100) \end{aligned}$$

Finalnie otrzymujemy:

$$H = 100 + \frac{100}{C e^{\frac{t}{10}} - 1}$$

Rozpatrujemy równanie (5), dla $H = 0$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{207}{1000}C - \frac{9}{8000}C^2$$

$$8000 dC = (1656C - 9C^2) dt$$

Całkując obydwie strony równania otrzymujemy:

$$\begin{aligned} \int \frac{dC}{1656C - 9C^2} &= \int 8000 dt \\ \frac{\ln C}{1656} - \frac{\ln(C - 184)}{1656} &= \frac{t}{8000} + D_2 \\ \ln C - \ln(C - 184) &= 0,207t + D_1 \\ e^{\ln C - \ln(C - 184)} &= e^{0,207t + D_1} \\ \frac{C}{C - 184} &= D e^{0,207t} \\ C &= D e^{0,207t} \cdot (C - 184) \end{aligned}$$

Finalnie otrzymujemy:

$$C = 184 + \frac{184}{D e^{0,207t} - 1}$$

Zauważyliśmy, że obydwa równania są równaniami logistycznymi. Równania logistyczne są wykorzystywane np. w modelach wzrostu populacji z pewną ograniczonością środowiska. Równanie odpowiadające temu modelowi jest postaci:

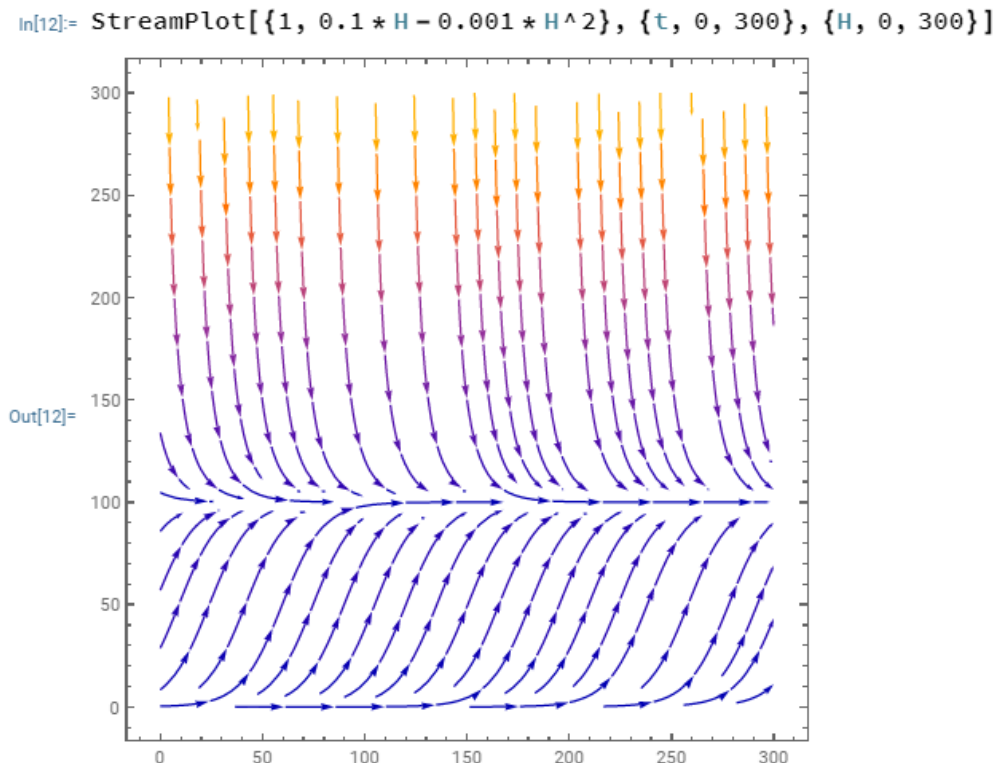
$$\frac{dx}{dt} = kx(t)(M - x(t))$$

gdzie M jest pojemnością środowiska. Rozwiązanie tego równania wygląda następująco:

$$x(t) = \frac{M}{1 + e^{-kMt}Mc}$$

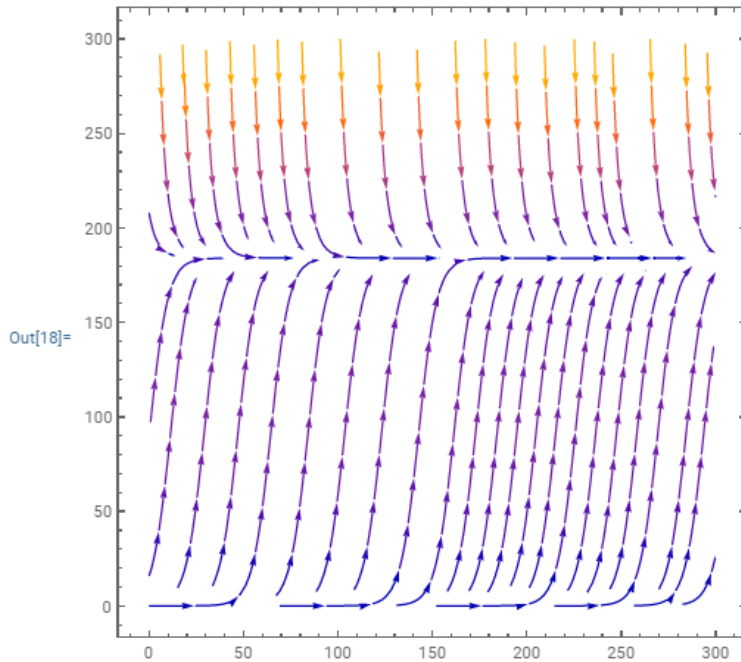
gdzie c jest stałą. Dla takiego modelu istnieją dwa punkty równowagi. Jeden to $x = 0$, który odpowiada sytuacji gdy populacja wyginie oraz $x = M$, który odpowiada sytuacji, gdy populacja osiąga graniczną pojemność środowiska. Ten drugi punkt jest asymptotycznie stabilny i każda populacja dąży do jego osiągnięcia.

Aplikując to rozumowanie do naszych równań możemy założyć, że ilość osób zainfekowanych daną odmianą MRSA powinna dążyć do pewnej stałej wartości. Jest to widoczne w momencie, kiedy sporządzimy wykresy pól kierunkowych dla równań (1) i (2). Do tego celu użyto programu Mathematica oraz funkcji wbudowanej StreamPlot.



Rysunek 6: Rozprzestrzenianie się szczepu HA-MRSA w czasie

```
In[18]= StreamPlot[{1, 0.207 * C - (0.45 * C^2) / 400}, {t, 0, 300}, {C, 0, 300}]
```



Rysunek 7: Rozprzestrzenianie się szczepu CA-MRSA w czasie

Na powyższych wykresach można zauważyć, że dla odmiany HA-MRSA ilość osób zainfekowanych dąży do 100 (przy założeniu, że w szpitalu znajduje się 400 osób), natomiast dla odmiany CA-MRSA do około 184, co pokrywa się z wcześniej obliczonymi punktami równowagi dla układu równań.

1.8 Wnioski

Analizując wykres pola kierunkowego (Rysunek 3 i Rysunek 4), punkty równowagi oraz ich stabilność doszliśmy do bardzo interesujących wniosków. Szczep CA-MRSA na pewno prześcignie szczep HA-MRSA pod względem rozprzestrzeniania się. Można zauważyć, że na początku epidemii obydwa szczepy rozprzestrzeniają się w bardzo podobnym tempie, a następnie trajektoria zaczyna zbiegać do punktu równowagi (0;100). Jednak później następuje powolne wygasanie szczepu HA-MRSA wraz z jednoczesnym wzrostem zakażeń CA-MRSA. Trajektoria zaczyna zbiegać do punktu równowagi (184,127;0), który, co warto zauważyć, jest jedynym stabilnym punktem równowagi dla tego układu. Nasuwa się więc wniosek, że niezależnie od sytuacji początkowej oczekiwanym rezultatem będzie dominacja szczepu CA-MRSA nad HA-MRSA.

Literatura

- [1] A. D. S. R. Kent Nagle, Edward B. Saff, Fundamentals of Differential Equations and Boundary Value Problems (6th Edition), Greg Tobin, 2004.
- [2] H. Żołądek, Jakościowa teoria równań różniczkowych zwyczajnych, <https://mst.mimuw.edu.pl/wyklady/rrj/wyklad.pdf>.