

Politechnika Gdańska
Wydział Fizyki Technicznej i Matematyki Stosowanej

MODELE ROZPRZESTRZENIANIA SIĘ INFEKCJI

Autorzy:
MIRELLA NAREWSKA
LAURA MIECZKOWSKA
KONRAD KOREJWO

Projekt wykonany pod przewodnictwem:
dr inż. Magdalena Chmara

19 czerwca 2022

Spis treści

1	Plan i opis projektu	2
2	Wstęp do modelu SIS	2
2.1	Opis problemu	2
2.2	Opis modelu	2
2.3	Wprowadzenie wzorów pomocniczych	3
2.4	Punkty równowagi	4
2.5	Pole kierunkowe	6
2.6	Stabilność punktów równowagi	7
2.7	Rozprzestrzenianie się CA-MRSA i HA-MRSA w czasie	9
2.8	Wnioski	11
3	Analiza współczynników R_C i R_H w modelu SIS	11
3.1	Wstęp	11
3.2	Ogólne punkty krytyczne układu (HC)	12
3.3	Istnienie punktów krytycznych	12
3.4	Stabilność punktów krytycznych	13
3.5	Eliminacja MRSA ze szpitala	16
3.6	Wpływ higieny na stabilność punktów krytycznych układu.	17
3.7	Dominacja CA-MRSA nad HA-MRSA	20
4	Metody numeryczne	21
4.1	Metoda Rungego-Kutty 4 rzędu	22
4.2	Kod programu	22
4.3	Wyniki	24
5	Wnioski i podsumowanie	26

1 Plan i opis projektu

Lata 2019-2021 pokazały społeczeństwu jak bardzo wirus może wpłynąć na ludzkie życia. Wielu ludzi traciło pracę, gospodarka na całym świecie upadała i co najgorsze - dużo osób zachorowało, miało powikłania lub zmarło. By uratować sytuację, tysiące analityków pracowało nad tym, by nie tylko przebadać wirusa pod względem biologicznym, lecz również zbadać sposób jego rozprzestrzeniania. Im więcej informacji ludzkość pozyskała o wirusie, tym była większa szansa na pokonanie trudnej sytuacji. Jednak nie tylko wirusy są groźne dla ludzkości we wcześniej podanych aspektach. Są nimi również bakterie, które potrafią przeżyć w cięższych warunkach, na przykład bez żywiciela, w przeciwieństwie do wirusów. Na dodatek rozmnażają się przez podział, gdzie wirusy potrzebują części organizmu, by się rozmnożyć.

W tym projekcie znajduje się analiza wybranych modeli rozprzestrzeniania się infekcji - Metycylinoopornego gronkowca złocistego (MRSA). Rozpatrujemy sytuację, w której istnieją dwa oddzielne szczepy wirusa: HA-MRSA oraz CA-MRSA. W rozdziale pierwszym analizujemy szczególną sytuację, która wystąpiła w szpitalu Beth Israel Deaconess. Staramy się przewidzieć jaka będzie sytuacja po dłuższym okresie zakładając odpowiednie parametry. W drugim rozdziale traktujemy nasze parametry jako zmienne, by móc dostosować obliczenia do odpowiedniej sytuacji. Na dodatek dodajemy kolejny parametr - liczbę odtwarzania, który mówi nam o teoretycznej liczbie osób, którą zaraża chory przy założeniu, że wszystkie jego kontakty są z osobami podatnymi na zarażenie. W kolejnym rozdziale użyjemy również metod numerycznych do sprawdzenia poprawności naszych obliczeń. Wykonaliśmy również obliczenia dla kilku różnych sytuacji z różnych warunków początkowych. Do tego wykorzystaliśmy język programowania C++ oraz program Visual Studio.

2 Wstęp do modelu SIS

2.1 Opis problemu

Metycylinooporny gronkowiec złocisty (MRSA), powszechnie nazywany gronkowcem, jest bakterią, która wywołuje poważne infekcje i jest odporna na leczenie powszechnie stosowanym antybiotykiem - metycyliną. Pierwszy przypadek choroby został zaobserwowany w latach 60-tych XX wieku. MRSA stanowi problem w szpitalach, gdzie starsi pacjenci oraz ci, którzy mają osłabiony układ odpornościowy mogą zarażać się i rozwijać infekcje krwionośne. MRSA powoduje więcej zgonów niż AIDS. Zaledwie 20 lat później 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].

2.2 Opis modelu

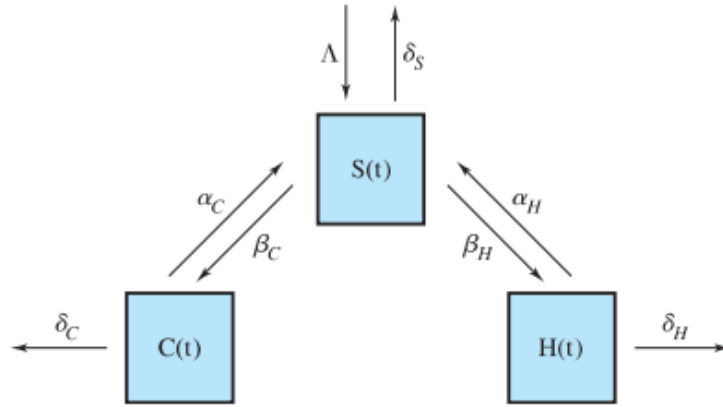
Badania sugerują, że szczep CA-MRSA wyprzedzi HA-MRSA, pod względem rozprzestrzeniania się. Aby to przewidzieć, matematycy we współpracy z profesjonalistami w zakresie medycyny opracowali odpowiedni model kompartmentowy. Model ten dzieli pacjentów na trzy grupy:

- $H(t)$ =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 (każdy z parametrów jest dodatni) :

- 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].

Warto również dodać, że wszystkie powyższe parametry są dodatnie. 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 zarażeni, mogą ponownie stać się podatni na infekcję oraz znów zostać zarażeni. 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.

2.3 Wprowadzenie wzorów pomocniczych

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

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

Przy założeniu, że liczba osób przebywających w szpitalu jest stała, układ równań (1a) - (1c) przekształca się do postaci (HC), gdzie:

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

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 do równania zaraźliwości szczepem CA-MRSA (1c):

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

2.4 Punkty równowagi

Kolejnym zadaniem będzie znalezienie punktów krytycznych układu (HC) dla konkretnych wartości parametrów. 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 dotyczących przenoszenia gronkowca dla szpitala Beth Israel Deaconess [1].

Definicja 2.1. [1] [Punkty równowagi] Punkt (x_0, y_0) nazywamy **punktem krytycznym** lub **punktem równowagi** układu

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = g(x, y), \end{cases} \quad (2)$$

gdy $f(x_0, y_0) = 0$ i $g(x_0, y_0) = 0$. Dane rozwiązania układu (2) $x(t) \equiv x_0, y(t) \equiv y_0$ 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 oraz CA-MRSA (HC):

$$\frac{dH}{dt} = H \left(\frac{0,4}{400} (400 - C - H) - 0,2 - 0,1 \right)$$

$$\frac{dH}{dt} = H(0,4 - 0,001(-0,001H - 0,3) = H(0,1 - 0,001(C + H)) \quad (*)$$

$$\frac{dC}{dt} = C \left(\frac{0,45}{400} (400 - C - H) - \frac{1}{7} - \frac{1}{10} \right)$$

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

Następnie przyrównujemy prawą stronę równania (*) oraz (**) do zera otrzymując:

$$\begin{aligned} H \left(-\frac{C + H}{1000} + 0,1 \right) &= 0 \\ \left(-\frac{C + H}{1000} + 0,1 \right) &= 0 \end{aligned}$$

a stąd mamy:

$$H = 100 - C \quad \vee \quad H = 0 \quad (3)$$

Przyrównując (**) do zera mamy:

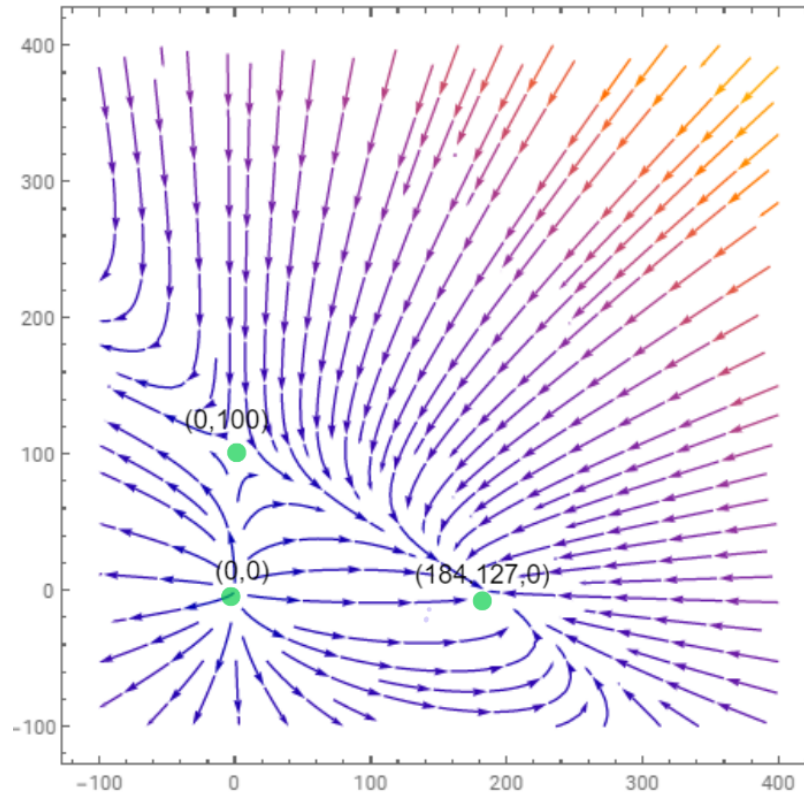
$$\begin{aligned} C(0,001125(-C-H) + 0,20714286) &= 0 \\ -C-H &= -184,126987 \\ C &\approx 184,127 - H \quad \vee \quad C = 0 \end{aligned} \tag{4}$$

Teraz, by otrzymać punkty krytyczne, musimy połączyć (3) z (4). To daje nam 4 możliwe punkty krytyczne. Jednak jesteśmy zmuszeni wyłączyć z tego parę $H = 100 - C$ oraz $C = 184,127 - H$, ponieważ są sobie wzajemnie sprzeczne. Ostatecznie otrzymujemy trzy punkty krytyczne: $(0; 0)$, $(0; 100)$, $(184,126987; 0)$

2.5 Pole kierunkowe

Dla lepszej analizy układu (HC) oraz punktów krytycznych zdecydowaliśmy przedstawić graficznie pole kierunkowe układu (HC). Wykorzystaliśmy w tym celu 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.

```
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

2.6 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 .

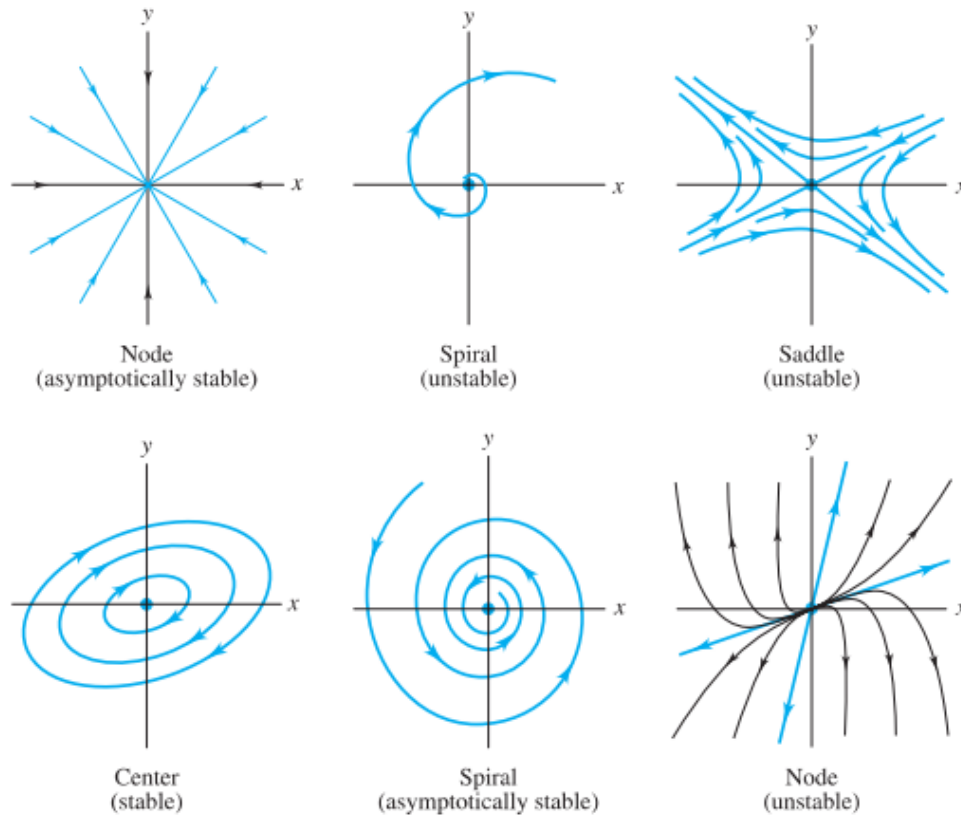
Definicja 2.2. [2] [Stabilność w sensie Lapunowa] Niech $\bar{x}(t)$ będzie rozwiązaniem układu (3). Mówimy, że rozwiązanie $\bar{x}(t)$ jest stabilne w sensie Lapunowa dla $t \rightarrow +\infty$, jeśli dla każdego $\varepsilon > 0$ istnieje takie $t_0 \geq 0$ oraz $\delta > 0$, że każde rozwiązanie $x(t)$ układu (3), takie że $|x(t_0) - \bar{x}(t_0)| < \delta$ spełnia warunek $|x(t) - \bar{x}(t)| < \varepsilon$ dla $t > t_0$.

Definicja 2.3. [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 $|x_n(t_1) - \bar{x}(t_1)| \geq \varepsilon$.

Definicja 2.4. [2] [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 $\lim_{t \rightarrow \infty} |x(t) - \bar{x}(t)| = 0$.

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 4: 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 $(0; 0)$, $(0; 100)$, $(184, 127; 0)$ znalezionych w podrozdziale 2.4 postanowiliśmy przeanalizować otrzymany przez nas wykres pola kierunkowego (Rysunek 3). 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

Oprócz kryterium graficznego możemy też skorzystać ze znaków wartości własnych. Jeżeli obie wartości własne macierzy są ujemne, to punkt krytyczny jest stabilny. Natomiast jeżeli chociaż jedna z wartości własnych jest dodatnia, to nasz punkt jest niestabilny. [3]

Wyznaczone zostały macierze Jacobiego dla każdego z punktów.

Dla punktu $(0; 0)$ macierz wygląda następująco:

$$J = \begin{bmatrix} \beta_H - (\delta_H + \alpha_H) & 0 \\ 0 & \beta_C - (\delta_C + \alpha_C) \end{bmatrix}$$

Otrzymane wartości własne:

$$\lambda_1 = \beta_C - (\delta_C + \alpha_C)$$

$$\lambda_2 = \beta_H - (\delta_H + \alpha_H)$$

Następnie wstawiamy dane z tabeli (2) i otrzymujemy wartości własne : $\lambda_1 = 0,207$, $\lambda_2 = 0,1$ Obie wartości własne są dodatnie, co oznacza, że punkt krytyczny $(0;0)$ jest punktem niestabilnym.

Dla punktu $(0; 100)$ macierz wygląda następująco

$$J = \begin{bmatrix} (\delta_H + \alpha_H) - \beta_H & (\delta_H + \alpha_H) - \beta_H \\ 0 & \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} - (\delta_C + \alpha_C) \end{bmatrix}$$

Otrzymane wartości własne:

$$\lambda_1 = (\delta_H + \alpha_H) - \beta_H$$

$$\lambda_2 = \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} - (\delta_C + \alpha_C)$$

Następnie wstawiamy dane z tabeli (2) i otrzymujemy wartości własne : $\lambda_1 = -0,1$, $\lambda_2 = 0,094$ Wartości własne mają przeciwne znaki, co oznacza, że punkt krytyczny $(0;100)$ jest punktem niestabilnym.

Dla punktu $(184, 127; 0)$ macierz wygląda następująco

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} - (\delta_H + \alpha_H) & 0 \\ (\delta_C + \alpha_C) - \beta_C & (\delta_C + \alpha_C) - \beta_C \end{bmatrix}$$

Otrzymane wartości własne:

$$\lambda_1 = (\delta_C + \alpha_C) - \beta_C$$

$$\lambda_2 = \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} - (\delta_H + \alpha_H)$$

Następnie wstawiamy dane z tabeli (2) i otrzymujemy wartości własne : $\lambda_1 = -0,178$, $\lambda_2 = -1,696$ Obie wartości własne są ujemne, co oznacza, że punkt krytyczny $(184,127;0)$ jest punktem asymptotycznie stabilnym.

2.7 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:

$$\int \frac{dH}{100H - H^2} = \int \frac{dt}{1000}$$

$$\frac{\ln H}{100} - \frac{\ln(H - 100)}{100} = \frac{t}{1000} + C_2$$

$$\ln H - \ln(H - 100) = \frac{t}{10} + C_1$$

$$e^{\ln H - \ln(H - 100)} = e^{\frac{t}{10} + C_1}$$

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

$$H = C e^{\frac{t}{10}} \cdot (H - 100)$$

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:

$$\int \frac{dC}{1656C - 9C^2} = \int \frac{dt}{8000}$$

$$\frac{\ln C}{1656} - \frac{\ln(C - 184)}{1656} = \frac{t}{8000} + D_2$$

$$\ln C - \ln(C - 184) = 0,207t + D_1$$

$$e^{\ln C - \ln(C - 184)} = e^{0,207t + D_1}$$

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

$$C = D e^{0,207t} \cdot (C - 184)$$

Finalnie otrzymujemy:

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

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:

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

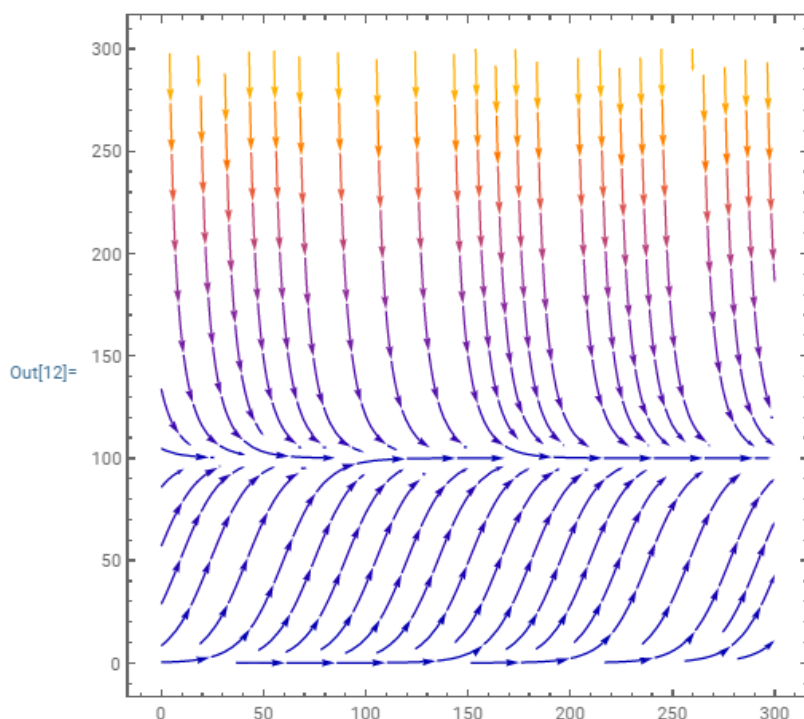
gdzie M jest pojemnością środowiska. Rozwiązanie tego równania wygląda następująco:

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

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.

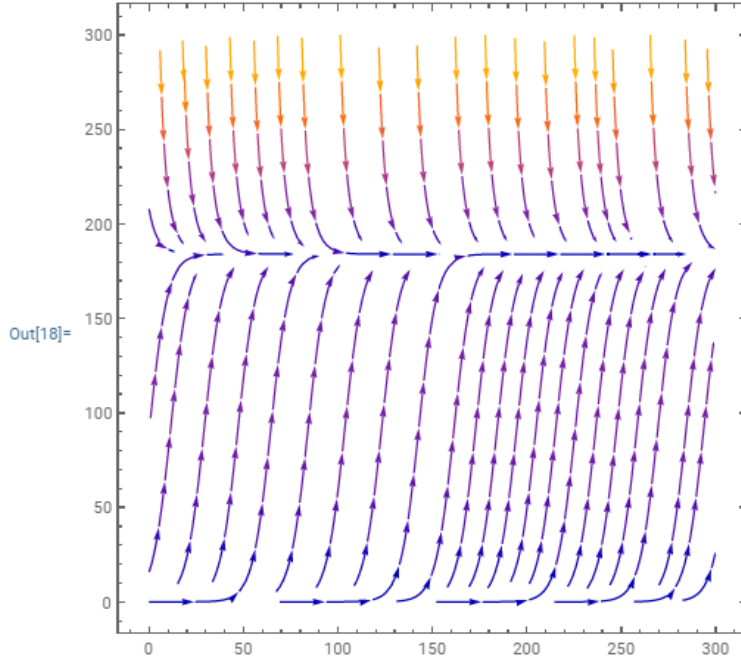
Aplikując to rozumowanie do naszych równań możemy założyć, że ilość osób zainfekowanych daną odmianą MRSA powinna dążyć do pewnej stałej wartości. Jest to widoczne w momencie, kiedy sporządzimy wykresy pól kierunkowych dla równań (4) i (5). Do tego celu użyto programu Mathematica oraz funkcji wbudowanej StreamPlot.

```
In[12]:= StreamPlot[{1, 0.1 * H - 0.001 * H^2}, {t, 0, 300}, {H, 0, 300}]
```



Rysunek 5: 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 6: 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.

2.8 Wnioski

Analizując wykres pola kierunkowego (Rysunek 3), punkty równowagi oraz ich stabilność spodziewamy się, że szczep CA-MRSA 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.

3 Analiza współczynników R_C i R_H w modelu SIS

3.1 Wstęp

W rozdziale 2 przeprowadziliśmy analizę pól wektorowych, aby zbadać rozprzestrzenianie się dwóch odmian metycyloopornego gronkowca złocistego. Naszym celem było stwierdzenie, czy szczep CA-MRSA jest w stanie zdominować szczep HA-MRSA. W tym celu skorzystaliśmy z konkretnych danych ze szpitala Beth Israel Deaconess. Aby model był użyteczny musimy przeprowadzić analizę w kontekście parametrów, których wartości mogą się różnić dla różnych szpitali.

W tym rozdziale przeanalizowaliśmy układ (HC) oraz korzystaliśmy z poprzednio przyjętego założenia, że szpital który rozpatrujemy jest zawsze pełny. Dodatkowo zostały wprowadzone nowe parametry

$$R_C := \frac{\Lambda\beta_C}{\delta_S N(\alpha_C + \delta_C)} \quad R_H := \frac{\Lambda\beta_H}{\delta_S N(\alpha_H + \delta_H)},$$

które nazywamy liczbami odtwarzania. Są to parametry mówiące o tym, ile osób zaraża osoba zainfekowana odmianą CA-MRSA (parametr R_C) oraz HA-MRSA (parametr R_H).

3.2 Ogólne punkty krytyczne układu (HC)

Początkowo wyznaczamy ogólne punkty krytyczne układu (HC). Wyznaczamy je analogicznie do punktów krytycznych obliczanych w podrozdziale (2.4). Wracamy do układu (HC) i przyrównujemy pierwsze równanie do zera:

$$\frac{\beta_H}{N}(N - C - H)H - (\delta_H + \alpha_H)H = 0$$

Otrzymując:

$$\begin{aligned} H = 0 & \quad \vee \quad \frac{\beta_H}{N}(N - C - H) - (\delta_H + \alpha_H) = 0 \\ H = 0 & \quad \vee \quad \frac{\beta_H}{N}(N - C - H) = (\delta_H + \alpha_H) / \cdot \frac{N}{\beta_H} \\ H = 0 & \quad \vee \quad N - C - H = \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} \\ H = 0 & \quad \vee \quad -H = \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} - N + C \\ H = 0 & \quad \vee \quad H = -\frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} + N - C \end{aligned} \tag{6}$$

Analogicznie w przypadku drugiego równania

$$\frac{\beta_C}{N}(N - C - H)C - (\delta_C + \alpha_C)C = 0$$

$$\begin{aligned} C = 0 & \quad \vee \quad \frac{\beta_C}{N}(N - C - H) - (\delta_C + \alpha_C) = 0 \\ C = 0 & \quad \vee \quad \frac{\beta_C}{N}(N - C - H) = (\delta_C + \alpha_C) / \cdot \frac{N}{\beta_C} \\ C = 0 & \quad \vee \quad N - C - H = \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} \\ C = 0 & \quad \vee \quad -C = \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} - N + H \\ C = 0 & \quad \vee \quad C = -\frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} + N - H \end{aligned} \tag{7}$$

Z równań (6) i (7) wyznaczamy trzy punkty krytyczne:

$$(0; 0), \quad \left(N - \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C}; 0\right), \quad \left(0; N - \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H}\right)$$

3.3 Istnienie punktów krytycznych

Aby trzy punkty krytyczne istniały musimy odrzucić sytuacje, gdzie dane dwa lub trzy punkty będą miały identyczne współrzędne. Mamy dane punkty krytyczne:

$$\begin{cases} (0; 0) & (8) \\ \left(N - \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C}; 0\right) & (9) \\ \left(0; N - \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H}\right) & (10) \end{cases}$$

Następnie wyznaczamy parametry, dla których każde dwa punkty mają różne współrzędne:

$$\begin{array}{c|c|c}
 (8) \neq (9) & (8) \neq (10) & (8) \neq (9) \neq (10) \\
 \hline
 \begin{array}{l} N - \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} \neq 0 \\ N(\beta_C - \delta_C - \alpha_C) \neq 0 \\ N \neq 0 \wedge \beta_C - \delta_C - \alpha_C \neq 0 \end{array} & \begin{array}{l} N - \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} \neq 0 \\ N(\beta_H - \delta_H - \alpha_H) \neq 0 \\ N \neq 0 \wedge \beta_H - \delta_H - \alpha_H \neq 0 \end{array} & N \neq 0 \wedge \beta_C - \delta_C - \alpha_C \neq 0 \wedge \beta_H - \delta_H - \alpha_H \neq 0
 \end{array}$$

Ostatecznie te trzy przypadki możemy uprościć do: $N \neq 0 \wedge \beta_C - \delta_C - \alpha_C \neq 0 \wedge \beta_H - \delta_H - \alpha_H \neq 0$
 Na dodatek musimy uwzględnić dziedzinę R_C i R_H .

$$\begin{array}{l}
 R_C : \quad \delta_S N(\alpha_C + \delta_C) \neq 0 \\
 \delta_S \neq 0 \quad \wedge \quad N \neq 0 \quad \wedge \quad \alpha_C + \delta_C \neq 0
 \end{array}$$

$$\begin{array}{l}
 R_H : \quad \delta_S N(\alpha_H + \delta_H) \neq 0 \\
 \delta_S \neq 0 \quad \wedge \quad N \neq 0 \quad \wedge \quad \alpha_H + \delta_H \neq 0
 \end{array}$$

3.4 Stabilność punktów krytycznych

Ten podrozdział powstał w oparciu o [3].

Rozważmy nieliniowy układ równań różniczkowych:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = F(x, y) \\ \frac{dy}{dt} = G(x, y) \end{cases} \quad (11)$$

Gdzie F i G są funkcjami dwóch zmiennych $x = x(t)$ i $y = y(t)$ oraz taki, że funkcje F i G są nieliniowymi funkcjami x i y . W przeciwieństwie do układu liniowego, układ nieliniowy może mieć zero, jeden, dwa lub dowolną liczbę punktów krytycznych. W układzie liniowym są one znajdowane poprzez rozwiązanie układu

$$\begin{cases} 0 = F(x, y) \\ 0 = G(x, y) \end{cases} \quad (12)$$

Ponieważ w portrecie fazowym może znajdować się wiele punktów krytycznych, na każdą trajektorie może mieć wpływ więcej niż jeden z nich. Skutkuje to bardziej chaotycznym wyglądem portretu fazowego. W związku z tym rodzaj i stabilność każdego punktu krytycznego muszą być określone lokalnie, indywidualnie dla każdego przypadku. Zachowanie pobliskich trajektorii można przybliżyć za pomocą linearyzacji funkcji F i G wokół każdego punktu krytycznego. Linearyzacja powoduje przekształcenie układu nieliniowego w układ liniowy, który przybliży lokalne zachowanie oryginalnego układu nieliniowego w pobliżu punktu krytycznego.

Ogólną metodą postępowania w przypadku modeli nieliniowych (ale różniczkowalnych) polega na wykonaniu linearyzacji dynamicznej w punkcie równowagi układu (11). Ta metoda polega na rozwinięciu poszczególnych funkcji układu w szereg Taylora, ograniczeniu jego rozwinięcia do elementów liniowych i przesunięciu układu współrzędnych do punktu równowagi.

$$\begin{aligned}
 x' &= F(x, y) \approx F(\alpha, \beta) + F_x(\alpha, \beta)(x - \alpha) + F_y(\alpha, \beta)(y - \beta) \\
 y' &= G(x, y) \approx G(\alpha, \beta) + G_x(\alpha, \beta)(x - \alpha) + G_y(\alpha, \beta)(y - \beta)
 \end{aligned}$$

Wiedząc że (α, β) jest punktem krytycznym układu, $F(\alpha, \beta) = 0 = G(\alpha, \beta)$ otrzymujemy:

$$x' \approx F_x(\alpha, \beta)(x - \alpha) + F_y(\alpha, \beta)(y - \beta)$$

$$y' \approx G_x(\alpha, \beta)(x - \alpha) + G_y(\alpha, \beta)(y - \beta)$$

Stosując podstawienie $x = x - \alpha$ oraz $y = y - \beta$ układ wygląda następująco:

$$x' \approx F_x(\alpha, \beta)x + F_y(\alpha, \beta)y$$

$$y' \approx G_x(\alpha, \beta)x + G_y(\alpha, \beta)y$$

Następnie należy skonstruować macierz Jacobiego dla każdego punktu krytycznego oraz obliczyć wartości własne i na ich podstawie określić przybliżony typ i stabilność punktów krytycznych.

Mając dany układ:

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

Przybliżmy go za pomocą linearyzacji do układu liniowego.

$$\begin{aligned} dH &= F(C, H) \approx F(C_0, H_0) + F_C(C_0, H_0)(C - C_0) + F_H(C_0, H_0)(H - H_0) = \\ &= F_C(C_0, H_0)C + F_H(C_0, H_0)H \\ dC &= G(C, H) \approx G(C_0, H_0) + G_C(C_0, H_0)(C - C_0) + G_H(C_0, H_0)(H - H_0) = \\ &= G_C(C_0, H_0)C + G_H(C_0, H_0)H \end{aligned}$$

Następnie obliczamy pochodne cząstkowe:

$$F_C(C_0, H_0) = \frac{-\beta_H}{N}H_0$$

$$F_H(C_0, H_0) = \frac{\beta_H}{N}(N - C_0 - 2H_0) - (\delta_H + \alpha_H)$$

$$G_C(C_0, H_0) = \frac{\beta_C}{N}(N - 2C_0 - H_0) - (\delta_C + \alpha_C)$$

$$G_H(C_0, H_0) = \frac{-\beta_C}{N}C_0$$

Po skorzystaniu z linearyzacji układ (HC) wygląda następująco:

$$dH_0 = \left[\left(\frac{-\beta_H}{N} \right) H_0 \right] C_0 + \left[\frac{\beta_H}{N} (N - C_0 - 2H_0) - (\delta_H + \alpha_H) \right] H_0$$

$$dC_0 = \left[\frac{\beta_C}{N} (N - 2C_0 - H_0) - (\delta_C + \alpha_C) \right] C_0 + \left[\left(\frac{-\beta_C}{N} \right) C_0 \right] H_0$$

Kolejnym krokiem jest konstrukcja macierzy Jacobiego:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\beta_H}{N}(N - C_0 - 2H_0) - (\delta_H + \alpha_H) & \frac{-\beta_H}{N}H_0 \\ \frac{-\beta_C}{N}C_0 & \frac{\beta_C}{N}(N - 2C_0 - H_0) - (\delta_C + \alpha_C) \end{bmatrix}$$

Dla punktu (0;0) macierz wygląda następująco:

$$J = \begin{bmatrix} \beta_H - (\delta_H + \alpha_H) & 0 \\ 0 & \beta_C - (\delta_C + \alpha_C) \end{bmatrix}$$

Otrzymane wartości własne:

$$\lambda_1 = \beta_C - (\delta_C + \alpha_C)$$

$$\lambda_2 = \beta_H - (\delta_H + \alpha_H)$$

Aby punkt krytyczny był stabilny $\lambda_1 \wedge \lambda_2 < 0$:

$$\begin{aligned} \beta_C - (\delta_C + \alpha_C) < 0 & \quad \wedge \quad \beta_H - (\delta_H + \alpha_H) < 0 \\ (\delta_C + \alpha_C) > \beta_C & \quad \wedge \quad (\delta_H + \alpha_H) > \beta_H \\ \frac{(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} > 1 \quad / \cdot \frac{\delta_S N}{\Lambda} & \quad \wedge \quad \frac{(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} > 1 \quad / \cdot \frac{\delta_S N}{\Lambda} \\ \frac{\delta_S N(\delta_C + \alpha_C)}{\Lambda \beta_C} > \frac{\delta_S N}{\Lambda} & \quad \wedge \quad \frac{\delta_S N(\delta_H + \alpha_H)}{\Lambda \beta_H} > \frac{\delta_S N}{\Lambda} \\ \frac{1}{R_C} > \frac{\delta_S N}{\Lambda} & \quad \wedge \quad \frac{1}{R_H} > \frac{\delta_S N}{\Lambda} \\ R_C < \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad R_H < \frac{\Lambda}{\delta_S N} \end{aligned}$$

Dla punktu $\left(0; N - \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H}\right)$ macierz wygląda następująco

$$J = \begin{bmatrix} (\delta_H + \alpha_H) - \beta_H & (\delta_H + \alpha_H) - \beta_H \\ 0 & \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} - (\delta_C + \alpha_C) \end{bmatrix}$$

Otrzymane wartości własne:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= (\delta_H + \alpha_H) - \beta_H \\ \lambda_2 &= \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} - (\delta_C + \alpha_C) \end{aligned}$$

Aby punkt krytyczny był stabilny $\lambda_1 \wedge \lambda_2 < 0$:

$$\begin{aligned} (\delta_H + \alpha_H) - \beta_H < 0 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} - (\delta_C + \alpha_C) < 0 \\ (\delta_H + \alpha_H) < \beta_H & \quad \wedge \quad \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} < (\delta_C + \alpha_C) \\ \frac{(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} < 1 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)} < 1 \\ \frac{\beta_H}{(\delta_H + \alpha_H)} > 1 \quad / \cdot \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad \frac{\beta_C}{(\delta_C + \alpha_C)} < 1 \quad / \cdot \frac{\Lambda}{\delta_S N} \\ \frac{\Lambda \beta_H}{\delta_S N(\delta_H + \alpha_H)} > \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad \frac{\Lambda \beta_C}{\delta_S N(\delta_C + \alpha_C)} < \frac{\Lambda}{\delta_S N} \\ R_H > \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad R_C < \frac{\Lambda}{\delta_S N} \end{aligned}$$

$$R_C < \frac{\Lambda}{\delta_S N} < R_H$$

Dla punktu $\left(N - \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C}; 0\right)$ macierz wygląda następująco

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} - (\delta_H + \alpha_H) & 0 \\ (\delta_C + \alpha_C) - \beta_C & (\delta_C + \alpha_C) - \beta_C \end{bmatrix}$$

Otrzymane wartości własne:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= (\delta_C + \alpha_C) - \beta_C \\ \lambda_2 &= \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} - (\delta_H + \alpha_H) \end{aligned}$$

Aby punkt krytyczny był stabilny $\lambda_1 \wedge \lambda_2 < 0$:

$$\begin{aligned}
(\delta_C + \alpha_C) - \beta_C < 0 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} - (\delta_H + \alpha_H) < 0 \\
(\delta_C + \alpha_C) < \beta_C & \quad \wedge \quad \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} < (\delta_H + \alpha_H) \\
\frac{(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} < 1 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)} < 1 \\
\frac{\beta_C}{(\delta_C + \alpha_C)} > 1 \quad / \cdot \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad \frac{\beta_H}{(\delta_H + \alpha_H)} < 1 \quad / \cdot \frac{\Lambda}{\delta_S N} \\
\frac{\Lambda \beta_C}{\delta_S N(\delta_C + \alpha_C)} > \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad \frac{\Lambda \beta_H}{\delta_S N(\delta_H + \alpha_H)} < \frac{\Lambda}{\delta_S N} \\
R_C > \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad R_H < \frac{\Lambda}{\delta_S N} \\
R_H < \frac{\Lambda}{\delta_S N} < R_C
\end{aligned}$$

Po przeanalizowaniu otrzymanych wyników dla poszczególnych punktów krytycznych nasuwa się wniosek: Maksymalnie jeden spośród punktów krytycznych może być stabilny. Zapewniają to warunki na współczynniki R_C oraz R_H , które w innym przypadku (dwa lub trzy punkty krytyczne są stabilne) wykluczałyby się wzajemnie.

3.5 Eliminacja MRSA ze szpitala

W celu zapewnienia eliminacji MRSA ze szpitala należy zbadać kiedy wszystkie trajektorie będą zbiegać do punktu $(0;0)$ przy $t \rightarrow \infty$. Taką sytuację zapewnia nam asymptotyczna stabilność punktu krytycznego $(0;0)$ oraz wniosek z poprzedniego podrozdziału, mówiący o tym, że w zadanym układzie (HC) tylko jeden punkt krytyczny może być stabilny (asymptotycznie). Wobec czego powracamy do konstrukcji macierzy Jacobiego dla punktu krytycznego $(0;0)$, która była zawarta w poprzednim podrozdziale.

$$J = \begin{bmatrix} \beta_H - (\delta_H + \alpha_H) & 0 \\ 0 & \beta_C - (\delta_C + \alpha_C) \end{bmatrix}$$

Aby punkt krytyczny był asymptotycznie stabilny, wartości własne muszą być ujemne. Wartości własne macierzy o wymiarach 2×2 są ujemne, gdy ślad macierzy jest ujemny, a wyznacznik dodatni.

$$\begin{cases} \beta_H - (\delta_H + \alpha_H) + \beta_C - (\delta_C + \alpha_C) < 0 & \text{(ślad macierzy)} \\ (\beta_H - (\delta_H + \alpha_H)) \cdot (\beta_C - (\delta_C + \alpha_C)) > 0 & \text{(wyznacznik)} \end{cases} \quad (13)$$

Stosujemy podstawienie:

$$\begin{aligned} \beta_H - (\delta_H + \alpha_H) &= a \\ \beta_C - (\delta_C + \alpha_C) &= b \end{aligned}$$

$$\begin{cases} a + b < 0 \\ a \cdot b > 0 \end{cases} \implies a > 0 \wedge b > 0 \quad \vee \quad a < 0 \wedge b < 0 \quad (14)$$

Z powyższego układu wynika, że $a < 0$ i $b < 0$

$$\begin{aligned} \beta_H - (\delta_H + \alpha_H) < 0 & \quad \wedge \quad \beta_C - (\delta_C + \alpha_C) < 0 \\ \frac{\beta_H}{\delta_H + \alpha_H} < 1 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_C}{\delta_C + \alpha_C} < 1 \\ \frac{\beta_H \Lambda}{(\delta_H + \alpha_H) \delta_S N} < \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad \frac{\beta_C \Lambda}{(\delta_C + \alpha_C) \delta_S N} < \frac{\Lambda}{\delta_S N} \\ R_H < \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad R_C < \frac{\Lambda}{\delta_S N} \end{aligned} \quad (15)$$

Analizując otrzymany wynik można wysnuć wniosek, że MRSA będzie całkowicie wyeliminowane ze szpitala w momencie kiedy liczby odtwarzania odmiany HA-MRSA i CA-MRSA będą mniejsze od pewnej stałej, która zależy od częstotliwości z jaką pacjenci wchodzi do szpitala, częstotliwości z jaką podatni pacjenci opuszczają szpital oraz od rozmiaru badanej populacji.

3.6 Wpływ higieny na stabilność punktów krytycznych układu.

Uważa się, że najczęstszą przyczyną przenoszenia się MRSA między pacjentami w szpitalu są pracownicy służby zdrowia. Zakażeni pracownicy przechodząc od jednego pacjenta do drugiego prawdopodobnie przenoszą bakterię z zakażonego pacjenta na takiego, który jest zdrowy. Jeśli pracownicy służby zdrowia właściwie stosują wszelkie środki higieny takie jak np. mycie rąk, okazuje się, że ten problem znacznie się zmniejsza. Jednakże wymaga to czasu oraz musi być wykonywane zarówno przed jak i po wizycie pacjenta. Wobec czego pracownicy czasami nie stosują tych praktyk.

Przestrzeganie higieny przez pracowników służby zdrowia można włączyć do tego modelu poprzez przemnożenie każdego współczynnika rozprzestrzeniania się przez $(1 - \eta)$, gdzie $0 < \eta < 1$. Im współczynnik η jest bliższy 1, tym dokładniej przestrzegana jest higiena przez pracowników. Wobec tego otrzymujemy nowy układ równań:

$$\begin{cases} \frac{dH}{dt} = \frac{(1 - \eta)\beta_H}{N}(N - C - H)H - (\delta_H + \alpha_H)H \end{cases} \quad (16)$$

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = \frac{(1 - \eta)\beta_C}{N}(N - C - H)C - (\delta_C + \alpha_C)C \end{cases} \quad (17)$$

Następnie należy powtórzyć obliczenie punktów krytycznych dla powyższego układu

$$\frac{(1 - \eta)\beta_H}{N}(N - C - H)H - (\delta_H + \alpha_H)H = 0$$

$$\begin{aligned} H = 0 & \quad \vee \quad \frac{(1 - \eta)\beta_H}{N}(N - C - H) - (\delta_H + \alpha_H) = 0 \\ H = 0 & \quad \vee \quad \frac{(1 - \eta)\beta_H}{N}(N - C - H) = (\delta_H + \alpha_H) / \cdot \frac{N}{(1 - \eta)\beta_H} \\ H = 0 & \quad \vee \quad N - C - H = \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{(1 - \eta)\beta_H} \\ H = 0 & \quad \vee \quad -H = \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{(1 - \eta)\beta_H} - N + C \\ H = 0 & \quad \vee \quad H = -\frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{(1 - \eta)\beta_H} + N - C \end{aligned}$$

$$\frac{(1 - \eta)\beta_C}{N}(N - C - H)C - (\delta_C + \alpha_C)C = 0$$

$$\begin{aligned} C = 0 & \quad \vee \quad \frac{(1 - \eta)\beta_C}{N}(N - C - H) - (\delta_C + \alpha_C) = 0 \\ C = 0 & \quad \vee \quad \frac{(1 - \eta)\beta_C}{N}(N - C - H) = (\delta_C + \alpha_C) / \cdot \frac{N}{(1 - \eta)\beta_C} \\ C = 0 & \quad \vee \quad N - C - H = \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{(1 - \eta)\beta_C} \\ C = 0 & \quad \vee \quad -C = \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{(1 - \eta)\beta_C} - N + H \\ C = 0 & \quad \vee \quad C = -\frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{(1 - \eta)\beta_C} + N - H \end{aligned}$$

Otrzymane punkty krytyczne:

$$(0; 0) \quad \left(N - \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{(1-\eta)\beta_C}; 0 \right) \quad \left(0; N - \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{(1-\eta)\beta_H} \right)$$

Kolejnym krokiem jest powtórzenie linearyzacji dla nowego układu.

$$\begin{aligned} dH &= F(C, H) \approx F(C_0, H_0) + F_C(C_0, H_0)(C - C_0) + F_H(C_0, H_0)(H - H_0) = \\ &= F_C(C_0, H_0)C + F_H(C_0, H_0)H \\ dC &= G(C, H) \approx G(C_0, H_0) + G_C(C_0, H_0)(C - C_0) + G_H(C_0, H_0)(H - H_0) = \\ &= G_C(C_0, H_0)C + G_H(C_0, H_0)H \end{aligned}$$

Obliczamy pochodne cząstkowe:

$$\begin{aligned} F_C(C_0, H_0) &= \frac{-(1-\eta)\beta_H}{N} H_0 \\ F_H(C_0, H_0) &= \frac{(1-\eta)\beta_H}{N} (N - C_0 - 2H_0) - (\delta_H + \alpha_H) \\ G_C(C_0, H_0) &= \frac{(1-\eta)\beta_C}{N} (N - 2C_0 - H_0) - (\delta_C + \alpha_C) \\ G_H(C_0, H_0) &= \frac{-(1-\eta)\beta_C}{N} C_0 \end{aligned}$$

Po linearyzacji równania wyglądają następująco:

$$\begin{aligned} dH_0 &= \left[\left(\frac{-(1-\eta)\beta_H}{N} \right) H_0 \right] C_0 + \left[\frac{(1-\eta)\beta_H}{N} (N - C_0 - 2H_0) - (\delta_H + \alpha_H) \right] H_0 \\ dC_0 &= \left[\frac{(1-\eta)\beta_C}{N} (N - 2C_0 - H_0) - (\delta_C + \alpha_C) \right] C_0 + \left[\left(\frac{-(1-\eta)\beta_C}{N} \right) C_0 \right] H_0 \end{aligned}$$

Konstruujemy macierz Jacobiego dla układu powstałego po linearyzacji.

$$J = \begin{bmatrix} \frac{(1-\eta)\beta_H}{N} (N - C_0 - 2H_0) - (\delta_H + \alpha_H) & \frac{-(1-\eta)\beta_H}{N} H_0 \\ \frac{-(1-\eta)\beta_C}{N} C_0 & \frac{(1-\eta)\beta_C}{N} (N - 2C_0 - H_0) - (\delta_C + \alpha_C) \end{bmatrix}$$

Dla punktu $(0; 0)$ macierz wygląda następująco

$$J = \begin{bmatrix} (1-\eta)\beta_H N - (\delta_H + \alpha_H) & 0 \\ 0 & (1-\eta)\beta_C N - (\delta_C + \alpha_C) \end{bmatrix}$$

Otrzymane wartości własne:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= (1-\eta)\beta_H - (\delta_H + \alpha_H) \\ \lambda_2 &= (1-\eta)\beta_C - (\delta_C + \alpha_C) \\ \lambda_1 &< 0 \quad \wedge \quad \lambda_2 < 0 \\ (1-\eta)\beta_H - (\delta_H + \alpha_H) &< 0 \quad \wedge \quad (1-\eta)\beta_C - (\delta_C + \alpha_C) < 0 \\ \frac{(1-\eta)\beta_H}{\delta_H + \alpha_H} &< 1 \quad \wedge \quad \frac{(1-\eta)\beta_C}{\delta_C + \alpha_C} < 1 \end{aligned}$$

$$(1 - \eta) \cdot R_H < \frac{\Lambda}{\delta_S N} \quad \wedge \quad (1 - \eta) \cdot R_C < \frac{\Lambda}{\delta_S N}$$

Dla punktu $\left(N - \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{(1 - \eta)\beta_C}, 0\right)$ macierz wygląda następująco

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} - (\delta_H + \alpha_H) & 0 \\ (\delta_C + \alpha_C) - (1 - \eta)\beta_C & (\delta_C + \alpha_C) - (1 - \eta)\beta_C \end{bmatrix}$$

Otrzymane wartości własne:

$$\lambda_1 = (\delta_C + \alpha_C) - (1 - \eta)\beta_C$$

$$\lambda_2 = \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} - (\delta_H + \alpha_H)$$

$$\begin{aligned} \lambda_1 < 0 & \quad \wedge \quad \lambda_2 < 0 \\ (\delta_C + \alpha_C) - (1 - \eta)\beta_C < 0 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} - (\delta_H + \alpha_H) < 0 \\ \frac{(\delta_C + \alpha_C)}{(1 - \eta)\beta_C} < 1 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)} < 1 \\ \frac{(1 - \eta)\beta_C}{(\alpha_C + \delta_C)} > 1 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_H}{(\alpha_H + \delta_H)} < 1 \\ (1 - \eta) \cdot R_C > \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad R_H < \frac{\Lambda}{\delta_S N} \\ R_H < \frac{\Lambda}{\delta_S N} < (1 - \eta)R_C \end{aligned}$$

Dla punktu $\left(0, N - \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{(1 - \eta)\beta_H}\right)$ macierz wygląda następująco

$$J = \begin{bmatrix} (\delta_H + \alpha_H) - (1 - \eta)\beta_H & (\delta_H + \alpha_H) - (1 - \eta)\beta_H \\ 0 & \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} - (\delta_C + \alpha_C) \end{bmatrix}$$

Otrzymane wartości własne:

$$\lambda_1 = (\delta_H + \alpha_H) - (1 - \eta)\beta_H$$

$$\lambda_2 = \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} - (\delta_C + \alpha_C)$$

$$\begin{aligned} \lambda_1 < 0 & \quad \wedge \quad \lambda_2 < 0 \\ (\delta_H + \alpha_H) - (1 - \eta)\beta_H < 0 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} - (\delta_C + \alpha_C) < 0 \\ \frac{\delta_H + \alpha_H}{(1 - \eta)\beta_H} < 1 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_C(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H(\delta_C + \alpha_C)} < 1 \\ \frac{(1 - \eta)\beta_H}{\delta_H + \alpha_H} > 1 & \quad \wedge \quad \frac{\beta_C}{(\alpha_C + \delta_C)} < 1 \\ (1 - \eta) \cdot R_H > \frac{\Lambda}{\delta_S N} & \quad \wedge \quad R_C < \frac{\Lambda}{\delta_S N} \\ R_C < \frac{\Lambda}{\delta_S N} < (1 - \eta)R_H \end{aligned}$$

Analizując otrzymane wyniki można zauważyć, że są one niemal identyczne z wynikami z podrozdziału 3.4. Jediną różnicą jest pojawiający się współczynnik $(1 - \eta)$ przy liczbach odtwarzania. Oznacza to, że im pracownicy bardziej przestrzegają higieny, tym η rośnie (dąży do 1), a tym samym maleje wartość $(1 - \eta)$ (dąży do 0). Wobec tego maleje liczba odtwarzania odmiany HA-MRSA/CA-MRSA, a co za tym idzie maleje rozprzestrzenianie się danej odmiany.

3.7 Dominacja CA-MRSA nad HA-MRSA

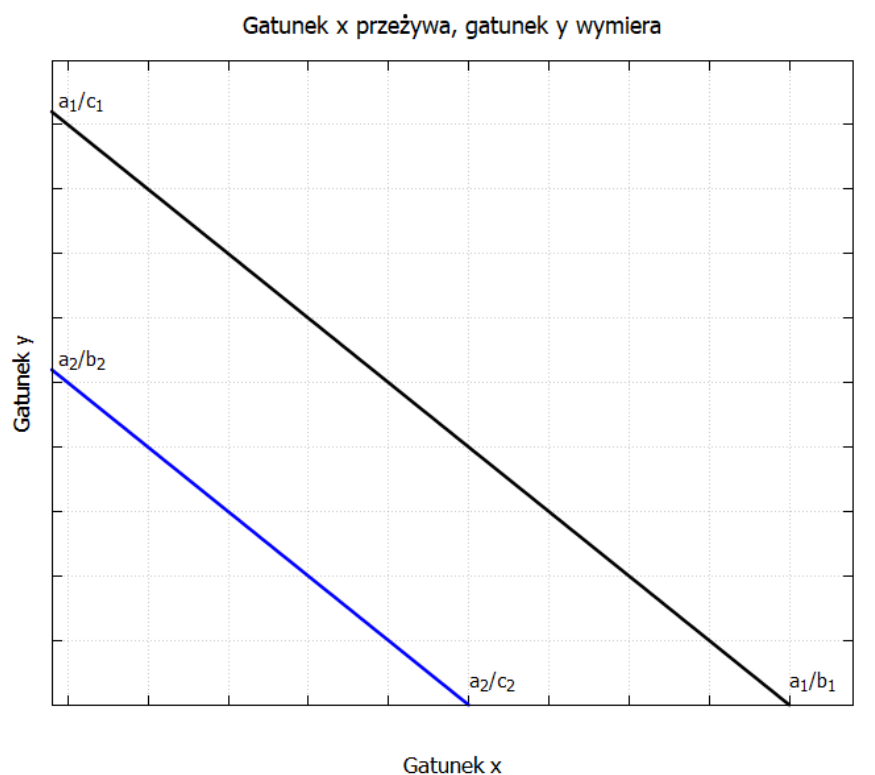
Ten podrozdział powstał w oparciu o [1].

Dwie populacje $x(t), y(t)$, żyjące w tym samym środowisku i walczące o te same zasoby są opisane przez układ:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = x(a_1 - b_1x - c_1y) \\ \frac{dy}{dt} = y(a_2 - b_2y - c_2x) \end{cases} \quad (18)$$

gdzie $a_1, a_2, b_1, b_2, c_1, c_2$ to dodatnie stałe.

Poniższy wykres prezentuje rywalizację między gatunkiem x a gatunkiem y oraz sytuację, w której jeden z gatunków dominuje nad drugim.



Po przeanalizowaniu wykresu możemy dopasować go badanej sytuacji (jedna odmiana MRSA prześcignie drugą). Sprowadzając układ (HC) do postaci (18). Otrzymujemy:

$$\begin{cases} \frac{dC}{dt} = C \left[\beta_C - (\delta_C + \alpha_C) - \frac{\beta_C}{N}C - \frac{\beta_C}{N}H \right] \\ \frac{dH}{dt} = H \left[\beta_H - (\delta_H + \alpha_H) - \frac{\beta_H}{N}H - \frac{\beta_H}{N}C \right] \end{cases} \quad (19)$$

Kolejnym krokiem jest wyliczenie współczynników $\frac{a_1}{c_1}, \frac{a_2}{b_2}, \frac{a_2}{c_2}, \frac{a_1}{b_1}$, a następnie przyrównanie ich w taki sposób, aby odzwierciedlić sytuację na wykresie.

Wyliczenie współczynników:

$$\begin{aligned} \frac{a_1}{b_1} &= \frac{N[\beta_C - (\delta_C + \alpha_C)]}{\beta_C} = N - \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} \\ \frac{a_2}{b_2} &= \frac{N[\beta_H - (\delta_H + \alpha_H)]}{\beta_H} = N - \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} \\ \frac{a_1}{c_1} &= \frac{N[\beta_C - (\delta_C + \alpha_C)]}{\beta_C} = N - \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} \\ \frac{a_2}{c_2} &= \frac{N[\beta_H - (\delta_H + \alpha_H)]}{\beta_H} = N - \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} \end{aligned}$$

Przyrównanie współczynników:

$$\begin{aligned} \frac{a_1}{b_1} &> \frac{a_2}{c_2} \quad \wedge \quad \frac{a_1}{c_1} > \frac{a_2}{b_2} \\ N - \frac{N(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} &> N - \frac{N(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} \\ 1 - \frac{(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} &> 1 - \frac{(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} \\ \frac{(\delta_C + \alpha_C)}{\beta_C} &< \frac{(\delta_H + \alpha_H)}{\beta_H} \\ \frac{\delta_S N(\delta_C + \alpha_C)}{\Lambda \beta_C} &< \frac{\delta_S N(\delta_H + \alpha_H)}{\Lambda \beta_H} \\ \frac{1}{R_C} &< \frac{1}{R_H} \\ R_C &> R_H \end{aligned}$$

Na podstawie otrzymanego wyniku możemy wysnuć pewien wniosek. Spodziewamy się, że odmiana CA-MRSA prześcignie odmianę HA-MRSA kiedy liczba odtwarzania CA-MRSA będzie większa od liczby odtwarzania HA-MRSA. W tym samym przedziale czasowym więcej osób zostanie zarażonych odmianą CA-MRSA wobec czego ta odmiana zdominuje HA-MRSA pod względem rozprzestrzeniania się.

4 Metody numeryczne

Do lepszej analizy modelu postanowiliśmy użyć metod numerycznych, w szczególności metody Rungego-Kutty 4 rzędu. Stworzyliśmy program w języku C++, który umożliwia rozwiązanie układu (HC), początkowo dla danych ze szpitala Beth Israel Deaconess, a kolejno dla dowolnych wartości wprowadzonych przez użytkownika. Następnie korzystając z programu *Gnu Plot* stworzyliśmy wykresy prezentujące otrzymane wyniki.

4.1 Metoda Rungego-Kutty 4 rzędu

[4] Metoda Rungego-Kutty jest metodą numeryczną służącą do iteracyjnego rozwiązywania równań różniczkowych zwyczajnych. Jest ona powszechnie stosowana ze względu na prostotę implementacji, relatywnie proste wzory oraz dużą szybkość.

Wzór iteracyjny według tej metody wygląda następująco (dla przypadku dwuwymiarowego):

$$C_{n+1} = C_n + \frac{1}{6} (l_1 + 2l_2 + 2l_3 + l_4) + O(h^5)$$

$$H_{n+1} = H_n + \frac{1}{6} (k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) + O(h^5)$$

gdzie

$$k_1 = h \cdot f(t_n, C_n, H_n)$$

$$l_1 = h \cdot g(t_n, C_n, H_n)$$

$$k_2 = h \cdot f\left(t_n + \frac{h}{2}, C_n + \frac{l_1}{2}, H_n + \frac{k_1}{2}\right)$$

$$l_2 = h \cdot g\left(t_n + \frac{h}{2}, C_n + \frac{l_1}{2}, H_n + \frac{k_1}{2}\right)$$

$$k_3 = h \cdot f\left(t_n + \frac{h}{2}, C_n + \frac{l_2}{2}, H_n + \frac{k_2}{2}\right)$$

$$l_3 = h \cdot g\left(t_n + \frac{h}{2}, C_n + \frac{l_2}{2}, H_n + \frac{k_2}{2}\right)$$

$$k_4 = h \cdot f(x_n + h, C_n + l_3, H_n + k_3)$$

$$l_4 = h \cdot g(x_n + h, C_n + l_3, H_n + k_3)$$

4.2 Kod programu

W programie tworzymy dwie funkcje pomocnicze typu float. Ich zadaniem jest wstawienie podanych przez użytkownika współczynników w odpowiednie miejsca układu (HC), a następnie zwrócenie otrzymanej wartości dla każdego równania.

```

5
6 float dhdt(float N, float bHN, float adH, float t, float C, float H) {
7
8
9     return (H * (bHN * (N - C - H) - adH));
10 }
11
12 float dcdt(float N, float bCN, float adC, float t, float C, float H) {
13     return (C * (bCN * (N - C - H) - adC));
14 }

```

Rysunek 7: Funkcje *dhdt* oraz *dcdt* (typu float).

Kolejnym krokiem była bezpośrednia implementacja metody Rungego-Kutty 4 rzędu dla układu równań. Funkcja jest oparta o pętlę *for*, która przez określoną ilość pętli (zależną od kroku *h*) wylicza współczynniki k_n, l_n , a następnie używa wzorów iteracyjnych w celu zwrócenia wyniku dla danego t_0 .

```

15
16 void RK4(float N, float bHN, float bCN, float adH, float adC,
17 float t0, float H0, float C0, float t, float h) {
18     int n = (int)((t - t0) / h);
19     float k1, k2, k3, k4, l1, l2, l3, l4;
20     float H = H0;
21     float C = C0;
22
23     cout << "t\tH\tC\n" << endl;
24     for (int i = 1; i <= n; i++) {
25
26         k1 = h * dhdt(N, bHN, adH, t0, C, H);
27         l1 = h * dcdt(N, bCN, adC, t0, C, H);
28
29         k2 = h * dhdt(N, bHN, adH, t0 + 0.5 * h, C + 0.5 * l1, H + 0.5 * k1);
30         l2 = h * dcdt(N, bCN, adC, t0 + 0.5 * h, C + 0.5 * l1, H + 0.5 * k1);
31
32         k3 = h * dhdt(N, bHN, adH, t0 + 0.5 * h, C + 0.5 * l2, H + 0.5 * k2);
33         l3 = h * dcdt(N, bCN, adC, t0 + 0.5 * h, C + 0.5 * l2, H + 0.5 * k2);
34
35         k4 = h * dhdt(N, bHN, adH, t0 + h, C + l3, H + k3);
36         l4 = h * dcdt(N, bCN, adC, t0 + h, C + l3, H + k3);
37
38         H = H + (1.0 / 6.0) * (k1 + 2 * k2 + 2 * k3 + k4);
39         C = C + (1.0 / 6.0) * (l1 + 2 * l2 + 2 * l3 + l4);
40
41         t0 = t0 + h;
42
43         cout << t0 << "\t" << H << "\t" << C << endl;
44     }
45 }

```

Rysunek 8: Metoda Rungego-Kutty 4 rzędu dla układu równań.

Dodatkowo do głównej funkcji *RK4* został dodany fragment kodu, który umożliwia zapisywanie wyników do pliku w formacie *txt*. Wyniki zostały zapisane osobno dla szczepu CA-MRSA i HA-MRSA, ułatwiło to w późniejszym etapie tworzenie wykresów.


```

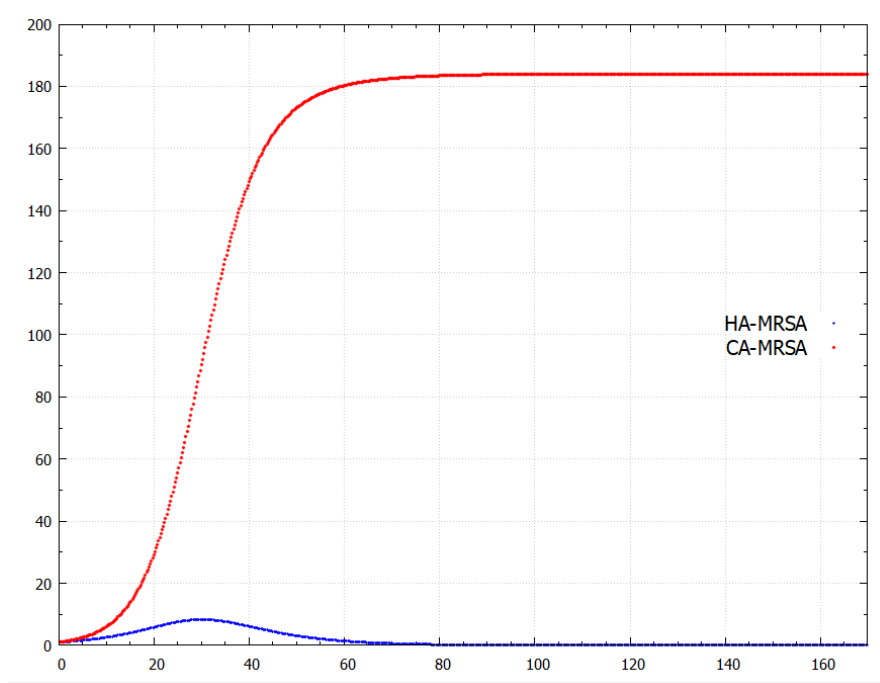
44
45     fstream plik1;
46     fstream plik2;
47
48     plik1.open("dane_HA.txt", ios::out|ios::app);
49     plik1 << t0 << "\t" << H << endl;
50     plik1.close();
51
52     plik2.open("dane_CA.txt", ios::out | ios::app);
53     plik2 << t0 << "\t" << C << endl;
54     plik2.close();
55 }
56 }
57

```

Rysunek 9: Zapisywanie wyników do dwóch osobnych plików "dane_HA.txt", "dane_CA.txt".

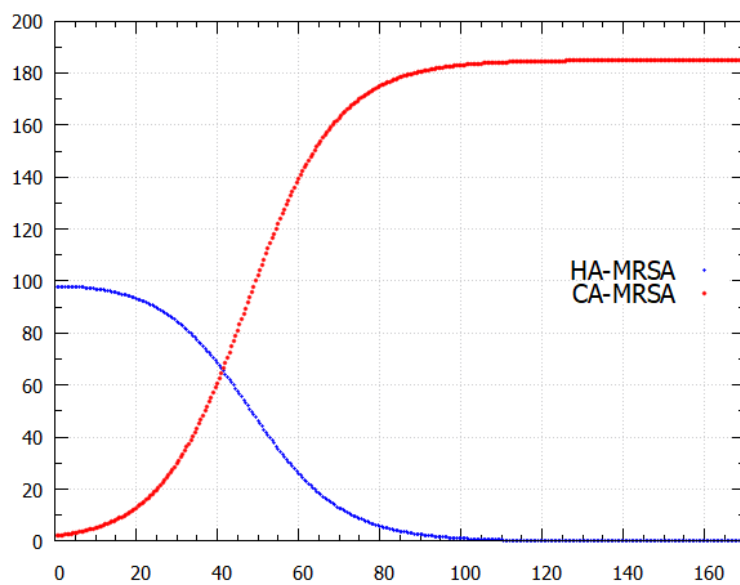
4.3 Wyniki

Kolejnym krokiem była wizualizacja wyników za pomocą programu *Gnu Plot*. Wyniki zawarte w plikach "dane_HA.txt", "dane_CA.txt" zostały odczytane, a następnie program wykonał poniższy wykres. Niebieska krzywa reprezentuje wyniki uzyskane dla szczepu HA-MRSA, natomiast czerwona krzywa - szczep CA-MRSA.

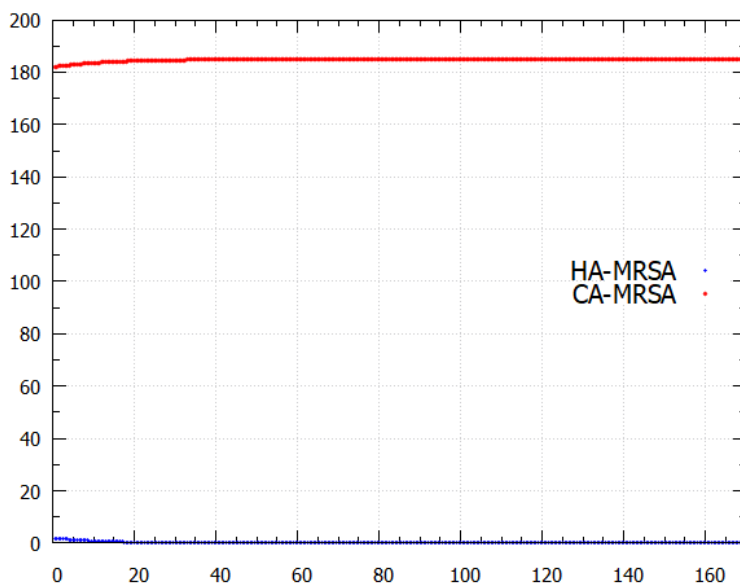


Rysunek 10: Otrzymane wyniki dla danych ze szpitala Beth Israel Deaconess (warunki początkowe $C = 1, H = 1$).

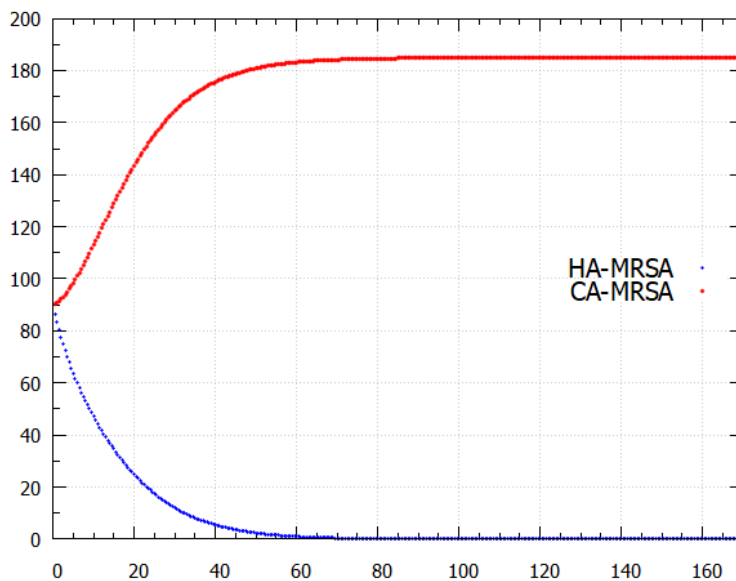
Na powyższym wykresie widzimy także zgodność z obliczeniami uzyskanymi w rozdziale 2. W momencie kiedy szczep HA-MRSA zaczyna powoli wygasać, CA-MRSA zaczyna coraz szybciej dążyć do jedynego asymptotycznie stabilnego punktu krytycznego układu (HC), którym jest $(184, 126987; 0)$. Postanowiliśmy także sprawdzić w jaki sposób obydwie szczepy będą się rozprzestrzeniać, kiedy przyjmujemy inne warunki początkowe. Wobec tego wywołaliśmy napisany program dla trzech zestawów warunków początkowych i sporządziliśmy wykresy otrzymanych wyników.



Rysunek 11: Warunki początkowe $C = 2, H = 98$.



Rysunek 12: Warunki początkowe $C = 182, H = 2$.



Rysunek 13: Warunki początkowe $C = 90, H = 90$.

Otrzymane wyniki wydają się potwierdzać przypuszczenia wysnute w podrozdziale 2.8. Niezależnie od warunków początkowych, w szpitalu Beth Israel Deaconess oczekiwanym rezultatem jest dominacja szczepu CA-MRSA nad HA-MRSA.

5 Wnioski i podsumowanie

Najbardziej prawdopodobnym scenariuszem po pojawieniu się pierwszych zakażonych w danym szpitalu jest początkowy o wiele szybszy wzrost odmiany HA-MRSA niż CA-MRSA, natomiast po dłuższym okresie całkowite zlikwidowanie odmiany HA-MRSA na rzecz CA-MRSA. Ważnym parametrem jest liczba odtwarzania R_C i R_H . Wcześniej wspomniany scenariusz odbędzie się tylko wtedy, gdy liczba odtwarzania CA-MRSA będzie większa od liczby odtwarzania HA-MRSA. Głównym celem szpitala jest eliminacja wirusa MRSA z ośrodka, co nastąpi wtedy, gdy liczba odtwarzania R_C i R_H będą niższe od stałej $\frac{\Lambda}{\delta_S N}$. Pomoże w tym również zwiększona higiena pracowników, którzy przenoszą najwięcej zarazków. Zwiększona higiena powoduje spadek liczby odtwarzania, z czym wiąże się mniejsza zaraźliwość danym szczepem.

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> (2011).
- [3] Z. S. Tseng, The phase plane, <http://www.personal.psu.edu/sxt104/class/Math251/Notes-PhasePlane.pdf> (2008).
- [4] W. T. V. B. P. F. William H. Press, Saul A. Teukolsky, Numerical recipes. The Art of Scientific Computing (Third Edition), Cambridge University Press, 2007.