

Modelowanie matematyczne rozprzestrzeniania się gruźlicy w populacjach niejednorodnych

Autoreferat rozprawy doktorskiej

Marcin Choiński

W przedłożonej rozprawie dokonujemy analizy modeli dynamiki epidemii gruźlicy w populacjach niejednorodnych. Przez populacje niejednorodne rozumiemy populacje, w których wyróżnia się dwie lub więcej podpopulacji różniących się stopniem zakaźności chorobą lub zachorowalności, bądź tymi dwoma cechami jednocześnie. W rozprawie w obrębie jednej populacji wskazujemy dwie podpopulacje o różnym ryzyku transmisji choroby – podpopulację osób o niskim ryzyku zakażenia oraz podpopulację o ryzyku wysokim. W przypadku gruźlicy jako takie podpopulacje można wskazać odpowiednio osoby niebezdomne i bezdomne [1]. Bezdomność, jako szczególny przypadek ubóstwa, skutkuje zwiększeniem zachorowalności na gruźlicę [8].

Wyróżnianie dużej liczby stadiów choroby może być trudne albo niemożliwe z powodu niewystarczających danych rzeczywistych. W rozprawie wyróżniamy więc tylko dwie grupy – osób zdrowych oraz chorych, czyli zainfekowanych (bez wyróżniania utajonej postaci choroby). Ponadto zakładamy, że zakażona osoba może zostać wyleczona, to znaczy przestaje przenosić patogen i wtedy powraca do grupy osób zdrowych. Tak skonstruowany model zalicza się do modeli *SIS* (*susceptible – infected – susceptible*) [9]. W niniejszej rozprawie analizowane są modele *SIS*.

Choroba może rozwijać się nie tylko w obrębie jednej podpopulacji, ale może być przenoszona pomiędzy różnymi podpopulacjami o różnym stopniu ryzyka – wówczas do modelowania stosujemy modele krzyżowe. Składowymi takich modeli są modele epidemiologiczne dla populacji jednorodnej – tutaj te populacje stają się podpopulacjami populacji niejednorodnej.

Głównym celem niniejszej rozprawy jest zweryfikowanie hipotezy badawczej mówiącej o tym, że modele krzyżowe są konieczne do właściwego opisu rozprzestrzeniania się epidemii w populacjach niejednorodnych. Zastosowanie oddzielnych modeli dla podpopulacji w populacjach niejednorodnych nie daje odpowiedzi na pytanie, czy epidemia będzie się rozprzestrzeniać, czy też nie – warunki dla oddzielnych modeli nie są wystarczające. Ponadto została również postawiona hipoteza, że w przypadku epidemii w populacji niejednorodnej (w rozprawie czynnikiem warunkującym niejednorodność jest stopień zachorowalności i zakaźności) może nastąpić transmisja choroby z jednej podpopulacji do całej populacji, co powoduje rozwój epidemii [12].

W znanych opracowaniach dotyczących modelowania krzyżowego dynamiki epidemii analizowane są w większości takie sytuacje, gdzie zakłada się, że w poszczególnych podpopulacjach różniących się stopniem ryzyka zachorowalności (lub inną cechą determinującą heterogeniczność) parametry opisujące dane wielkości w różnych podpopulacjach mają te same wartości. To założenie oznacza jednak, że dany model opisuje w rzeczywistości dynamikę epidemii w populacji jednorodnej. Przypadki, kiedy analogiczne parametry w różnych podpopulacjach różnią się wartościami, nie były rozważane z powodu złożoności obliczeń. W rozprawie nie przyjmuje się powyższego założenia – zakładamy, że parametry obrazujące określoną wielkość w różnych podpopulacjach mają różne wartości. Zaprezentowane są tu rezultaty, w których dane warunki (na przykład gwarantujące stabilność stanów stacjonarnych określonego układu) mają jawną postać. Według naszej wiedzy nie ma obecnie opracowań, w których takie wyniki w jawnej postaci byłyby prezentowane dla modeli dyskretnych.

Motywacją do przeprowadzania badań zawartych w rozprawie była obserwacja dynamiki epidemii gruźlicy w populacji niejednorodnej w województwie warmińsko-mazurskim w latach 2003–2012. W przypadku tej populacji jako grupę wysokiego ryzyka wybrano osoby bezdomne. Jako grupę niskiego ryzyka przyjęto pozostałą część populacji, czyli osoby niebezdomne. W latach 2004–2011 przeprowadzono w tym województwie cztery programy wykrywania gruźlicy wśród osób bezdomnych, które potem leczono. Skutkiem zastosowania tych programów był spadek zachorowalności na gruźlicę wynoszący 53 %, podczas gdy w całym kraju wyniósł on 26 %. Spadek odnotowano nie tylko wśród osób bezdomnych, ale w całej populacji w województwie warmińsko-mazurskim. Wyniki programów potwierdziły hipotezę, że bezdomni mogą być rezerwuarem patogenu gruźlicy i choroba ta może być przenoszona z tej grupy do całej populacji.

W rozprawie przedstawiona została analiza dodatniości i ograniczoności rozwiązań oraz lokalnej stabilności stanów stacjonarnych zaproponowanych modeli. W przypadku stanów stacjonarnych wy-

branych modeli rozpatrywaliśmy również stabilność globalną – konstruowaliśmy odpowiednie funkcje Lapunowa albo skorzystaliśmy z koncepcji przedstawionej w [11], gdzie nie jest konieczne formułowanie takiej funkcji. W przypadku układów dyskretnych określone warunki (w tym na lokalną stabilność) przedstawiliśmy w zależności od kroku dyskretyzacji.

W pierwszym rozdziale przedstawiliśmy najpierw ciągły model dynamiki epidemii w populacji jednorodnej, w którym zakładamy zmienny napływ do populacji. Model ten ma postać:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\beta f(S, I) + \gamma I + AS, \\ \dot{I} &= f(S, I) - (\gamma + \alpha - A)I,\end{aligned}\tag{1}$$

gdzie $S(t)$ oznacza liczebność (zagęszczenie) osób zdrowych (podatnych na zakażenie) w momencie t , zaś $I(t)$ – liczebność osób chorych (zainfekowanych). Funkcja $f(S, I)$ opisuje transmisję choroby z grupy osób chorych do grupy osób zdrowych. Jako funkcję transmisji choroby f wybraliśmy dwa najczęściej stosowane typy funkcji: $f(S, I) = \frac{SI}{S+I}$ (standardowa funkcja zapadalności) oraz $f(S, I) = SI$ (funkcja oparta na prawie działania mas). Parametry β , α , γ obrazują odpowiednio transmisję choroby, wyzdrowienie i śmiertelność z powodu choroby, natomiast współczynnik A – przyrost naturalny populacji oraz migrację. Aby zmniejszyć liczbę parametrów występujących w modelu (1), dokonaliśmy jego przeskalowania otrzymując układ

$$\begin{aligned}x' &= -f(x, y) + y + Ax, \\ y' &= f(x, y) - (1 + \alpha - A)y.\end{aligned}\tag{2}$$

Okazuje się, że model (2) może opisać sytuację, gdy populacja rozrasta się nieograniczenie przy dodatnim współczynniku rozrodczości netto. Taka sytuacja nie ma miejsca w rzeczywistości. Z tego powodu dokonaliśmy modyfikacji modelu (2) otrzymując układ

$$\begin{aligned}x' &= C - xy + y - \mu x, \\ y' &= xy - ky,\end{aligned}\tag{3}$$

gdzie C jest stałym napływem osobników do populacji, zaś μ opisuje śmiertelność naturalną, natomiast $k = 1 + \alpha + \mu$. W tak skonstruowanym modelu nie występuje przypadek nieograniczonego wzrostu populacji.

Drugi rozdział dotyczy dyskretyzacji przeskalowanego modelu (3) z funkcją transmisji choroby opartą na prawie działania mas. Najpierw zastosowaliśmy jawny (inaczej otwarty) schemat Eulera [2] (*EEM*, z języka angielskiego: *explicit Euler method/scheme*). Schemat ten, pomimo swojej prostoty, może przyczynić się do wystąpienia złożonej dynamiki w układzie. Skupiliśmy się na analizie bifurkacji podwojenia okresu oraz Neimarka–Sackera dla dodatniego stanu stacjonarnego w oparciu o podejście przedstawione w [10]. Zastosowanie *EEM* może spowodować występowanie ujemnych rozwiązań (co w przypadku modelowania biologicznego nie powinno mieć miejsca) oraz niewłaściwego przybliżania danych rzeczywistych dla dużych skal czasowych. Postanowiliśmy zatem zaimplementować również jedną z niestandardowych metod dyskretyzacji (*NSDM*, z języka angielskiego: *non-standard discretization method*), których koncepcję przedstawiono w [13]. Po zastosowaniu tej metody dla modelu (3) uzyskaliśmy układ

$$\begin{aligned}x_{n+1} &= \frac{x_n(1 - h\mu) + hC + hy_n}{1 + hy_n}, \\ y_{n+1} &= y_n(1 + h(x_n - k)),\end{aligned}\tag{4}$$

gdzie h oznacza krok dyskretyzacji. Z analizy obu układów dyskretnych wynika, że układ oparty na *NSDM* zachowuje własności modelu ciągłego znacznie lepiej niż układ oparty na *EEM*.

W trzecim rozdziale badaliśmy dynamikę epidemii w populacji niejednorodnej. Najpierw dokonaliśmy analizy zaproponowanego w [14] modelu, opartego na układzie (2), postaci

$$\begin{aligned}x'_1 &= -f(x_1, y_1) - \beta_1 f(x_1, y_2) + y_1 + A_1 x_1, \\ y'_1 &= f(x_1, y_1) + \beta_1 f(x_1, y_2) - (1 + \alpha_1 - A_1) y_1, \\ x'_2 &= -f(x_2, y_2) - \beta_2 f(x_2, y_1) + \eta y_2 + A_2 x_2, \\ y'_2 &= f(x_2, y_2) + \beta_2 f(x_2, y_1) - (\eta + \alpha_2 - A_2) y_2,\end{aligned}\tag{5}$$

gdzie indeksy parametrów i zmiennych równe 1 i 2 odnoszą się do podpopulacji odpowiednio niskiego i wysokiego ryzyka, a współczynniki β_1 i β_2 odzwierciedlają transmisję choroby między podpopulacjami z podpopulacji odpowiednio wysokiego i niskiego ryzyka. Układ (5), podobnie jak układ (2), obrazuje możliwą sytuację nieograniczonego wzrostu całej populacji lub wybranej podpopulacji. Rozważyliśmy również przypadek, gdy w ramach eliminacji choroby w całej populacji stosujemy aktywne wykrywanie wśród zakażonych osób z podpopulacji wysokiego ryzyka dla funkcji opartej na prawie działania mas.

W drugiej części rozdziału zbadaliśmy układ postaci

$$\begin{aligned}x'_1 &= C_1 - x_1 y_1 - \beta_1 x_1 y_2 + y_1 - \mu_1 x_1, \\y'_1 &= x_1 y_1 + \beta_1 x_1 y_2 - (1 + \alpha_1 + \mu_1) y_1, \\x'_2 &= C_2 - x_2 y_2 - \beta_2 x_2 y_1 + \eta_2 y_2 - \mu_2 x_2, \\y'_2 &= x_2 y_2 + \beta_2 x_2 y_1 - (\eta_2 + \alpha_2 + \mu_2) y_2.\end{aligned}\tag{6}$$

Rozważania dla tego układu w znacznej mierze oparliśmy na koncepcji współczynnika odnowienia choroby \mathcal{R}_0 . Na podstawie analizy modeli (5) i (6) stwierdziliśmy, że dynamika modelu krzyżowego różni się od dynamiki odpowiednich modeli dla podpopulacji rozpatrywanych oddzielnie. Jeśli podpopulacje są odseparowane, to obie mogą istnieć, jeśli natomiast zachodzi interakcja między podpopulacjami, to jedna z nich wymiera z powodu międzypopulacyjnej transmisji choroby. Uzyskaliśmy zatem potwierdzenie postawionej w rozprawie hipotezy badawczej, która wskazuje na konieczność stosowania modeli krzyżowych do analizy przebiegu epidemii w populacjach niejednorodnych. Co więcej, potwierdziliśmy hipotezę, że choroba może być przenoszona z jednej podpopulacji (tutaj jest to podpopulacja wysokiego ryzyka) do całej populacji, co prowadzi do rozprzestrzeniania się epidemii. Oznacza to, że aby kontrolować transmisję choroby w populacji niejednorodnej, nie wystarczy zbadanie dynamiki choroby w każdej z podpopulacji osobno, zwłaszcza kiedy podpopulacje cechują się różnym ryzykiem zakażenia.

Czwarty rozdział dotyczy analizy układów dyskretnych opartych na układzie (6). Tak jak w rozdziale drugim, zastosowaliśmy *EEM* oraz *NSDM*. Ponieważ analiza układu opartego na *NSDM* prowadzi do niekonstruktywnych wyników, postanowiliśmy go uprościć poprzez przyjęcie założenia o braku transmisji choroby z grupy niskiego ryzyka do grupy wysokiego ryzyka. Tak powstały układ ma inne własności niż układ pierwotny (na przykład ma większą liczbę stanów stacjonarnych), dlatego dokonaliśmy jego pełnej analizy. Wyniki uzyskane w rozdziale potwierdzają hipotezę badawczą postawioną w rozprawie.

W rozprawie zawarto wyniki symulacji numerycznych, które miały potwierdzić przydatność matematycznej analizy w przypadkach rzeczywistych. Jako dane rzeczywiste posłużyły liczebności osób zdrowych i zainfekowanych w podpopulacjach osób bezdomnych i niebezdomnych w województwie warmińsko-mazurskim w latach 2001–2018. Użyto tych danych w celu obserwacji dynamiki gruźlicy w kontekście analizy wpływu programów wykrywania.

Badania nad tematyką rozprawy przyczyniły się do opublikowania prac dotyczących modelowania dynamiki gruźlicy w populacjach niejednorodnych, w których autor rozprawy był współautorem. Tymi artykułami są [4], [5], [6], [7] oraz [3]. Wyniki z rozdziałów pierwszego i trzeciego są zasadniczo w pełni opublikowane odpowiednio w [6] i [3]. W rozprawie uwzględniliśmy dodatkowo analizę globalnej stabilności dla modelu ze stałym napływem. Część rezultatów z rozdziału drugiego jest zawarta w [7] – przedstawiono tam wstępną analizę modeli dyskretnych opartych na *EEM* dla populacji jednorodnej i niejednorodnej. W [5] podano warunki zajścia bifurkacji podwojenia okresu w modelu dla populacji jednorodnej opartego na *EEM*. Analiza modelu dla populacji jednorodnej opartego na *NSDM* została przedstawiona w [4].

Podkreśliśmy, że dzięki uniwersalnemu charakterowi prezentowanych w rozprawie układów, otrzymane wyniki można zastosować nie tylko do modelowania dynamiki chorób zakaźnych. Rezultaty mogą zostać użyte do obrazowania dynamiki różnych zjawisk w medycynie czy ekologii, na przykład oddziaływania między komórkami lub konkurencji międzygatunkowej.

Bibliografia

- [1] U. Beijer, A. Wolf, S. Fazel, Prevalence of Tuberculosis, Hepatitis C Virus, and HIV in Homeless People: a Systematic Review and Meta-Analysis, *Lancet Infectious Disease*, **12** (11), (2012), 859–870, doi:10.1016/S1473-3099(12)70177-9.
- [2] K. W. Blayneh, S. R. Jang, A Discrete *SIS*-Model for a Vector-Transmitted Disease, *Applicable Analysis*, **85** (10), (2006), 1271–1284, doi:10.1080/00036810600841498.
- [3] M. Bodzioch, M. Choiński, U. Foryś, *SIS* Criss-Cross Model of Tuberculosis in Heterogeneous Population, *Discrete and Continuous Dynamical Systems – Series B*, **24** (5), (2019), 2169–2188, doi:10.3934/dcdsb.2019089.
- [4] M. Choiński, M. Bodzioch, U. Foryś, A Non-standard Discretized *SIS* Model of Epidemics, *Mathematical Biosciences and Engineering*, **19** (1), (2022), 115–133, doi:10.3934/mbe.2022006.
- [5] M. Choiński, M. Bodzioch, U. Foryś, Flip Bifurcation in a Discrete Two-Dimensional System, In: S. Armenia, P. Geril (eds), Modelling and Simulation 2021, The European Simulation and Modelling Conference 2021, *EUROSIS-ETI*, (2021), 262–264, ISBN: 978-9-492-85918-1.
- [6] M. Choiński, M. Bodzioch, U. Foryś, Simple Criss-Cross Model of Epidemic for Heterogeneous Populations, *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, **79** (104920), (2019), doi:10.1016/j.cnsns.2019.104920.
- [7] M. Choiński, M. Bodzioch, U. Foryś, Simple Discrete *SIS* Criss-Cross Model of Tuberculosis in Heterogeneous Population of Homeless and Non-Homeless People, *Mathematica Applicanda*, **47** (1), (2019), 103–115, doi:10.14708/ma.v47i1.6496.
- [8] J. I Figueroa-Munoz, P. Ramon-Pardo, Tuberculosis Control in Vulnerable Groups, *Bulletin of the World Health Organization*, **86** (9), (2008), 657–736, doi:10.2471/BLT.06.038737.
- [9] H. W. Hethcote, Three Basic Epidemiological Models. In: S. A. Levin, T. G. Hallam, L. J. Gross (eds) Applied Mathematical Ecology, *Biometrics*, **18**, (1989), 119–144, doi:10.1007/978-3-642-61317-3_5.
- [10] Z. Hu, Z. Teng, C. Jia, C. Zhang, L. Zhang, Dynamical Analysis and Chaos Control of a Discrete *SIS* Epidemic Model, *Advances in Difference Equations* **58** (2014), (2014), 1–20, doi:10.1186/1687-1847-2014-58.
- [11] J. C. Kamgang, G. Sallet, Computation of Threshold Conditions for Epidemiological Models and Global Stability of the Disease-Free Equilibrium (DFE), *Mathematical Biosciences*, **213** (1), (2008), 1–12, doi:10.1016/j.mbs.2008.02.005.
- [12] B. Mathema, J. R. Andrews, T. Cohen, M. W. Borgdorff, M. Behr, J. R. Glynn, R. Rustomjee, B. J. Silk, R. Wood, Drivers of Tuberculosis Transmission, *The Journal of Infectious Diseases*, **216** (Suppl 6), (2017), 644–653, doi:10.1093/infdis/jix354.
- [13] R. E. Mickens, Nonstandard Finite Difference Models of Differential Equations, Clark Atlanta University, (1993), doi:10.1142/2081.
- [14] J. Romaszko, A. Siemaszko, M. Bodzioch, A. Buciuński, A. Doboszyńska, Active Case Finding Among Homeless People as a Means of Reducing the Incidence of Pulmonary Tuberculosis in General Population, *Advances in Experimental Medicine and Biology* **911**, (2016), 67–76, doi:10.1007/5584_2016_225.