

URSZULA FORYŚ, AGNIESZKA DZWONKOWSKA, JOANNA KRAWCZYK

*Wydział Matematyki, Informatyki i Mechaniki  
Uniwersytet Warszawski  
Banacha 2, 02-097 Warszawa  
E-mail: urszula@mimuw.edu.pl*

## MATEMATYKA W EPIDEMIOLOGII. JAK MODELOWAĆ COVID-19<sup>1</sup>

### WSTĘP

Całkiem nie tak dawno temu wydawało się, że pandemii stanowią odległą przeszłość i zupełnie nie spodziewaliśmy się sytuacji, z którą przyszło się nam zmierzyć. Tajemniczy współczynnik  $R_0$  stanowił przedmiot dywagacji w rozprawach naukowych, a przeciętny człowiek nie miał pojęcia, co to on może oznaczać i dlaczego wartość tego współczynnika równa 1 jest taka istotna. Wszystko zaczęło się jednak szybko zmieniać od grudnia 2019 r., kiedy to w Wuhanie, stolicy chińskiej prowincji Hubei, władze poinformowały o siedmiu przypadkach ciężkiego wirusowego zapalenia płuc o nieznanym przyczynie. Na wiosnę 2020 r. przypadki COVID-19 (którą to nazwę nadała WHO chorobie zakaźnej wywoływanej przez nowo odkrytego koronawirusa) zaczęły lawinowo pojawiać się na całym świecie, rozpoczynając ogólnoswiatową pandemię.

Aby nie doprowadzić do całkowitej zapadłości systemu ochrony zdrowia, rządy poszczególnych państw przyjęły różne strategie walki z wirusem. Ograniczono podróże, wprowadzono kwarantanny, izolacje i godziny policyjne, odwołano szereg wydarzeń kulturalnych, sportowych i religijnych. Niektóre państwa zamknęły swoje granice lub wprowadziły ograniczenia w ruchu lotniczym. Ograniczenia dotyczyły również placówek edukacyjnych i wielu zakładów pracy, które przekwalifikowano na zdalny tryb działania. Pandemia odcisnęła piętno również na go-

spodarce, w szczególności na branżach takich jak gastronomia, turystyka, hotelarstwo czy transport długodystansowy. Wprowadzono reżim sanitarny, obowiązek dezynfekcji rąk oraz zakrywania ust i nosa w przestrzeni publicznej.

W porównywaniu rozmaitych scenariuszy przebiegu pandemii – oprócz opinii epidemiologów i wirusologów – pomocne okazały się również modele matematyczne. Do opisu rozprzestrzeniania się pandemii COVID-19 używa się modeli epidemiologicznych. Na ich podstawie można szacować czas osiągnięcia szczytowej liczby zakażeń, liczbę osób hospitalizowanych w danym momencie czy współczynnik odnowienia choroby  $R_0$ . Od początku 2020 r. powstało wiele modeli rozprzestrzeniania się pandemii o różnorodnych założeniach, a co za tym idzie – również o różnych wnioskach. Większość z nich utworzono na podstawie istniejących już modeli epidemiologicznych. Poniżej przedstawimy klasyczne podejście do modelowania w epidemiologii, wywodzące się z pracy szkockich naukowców Williama O. Kermacka (matematyk i chemik) i Andersona G. McKendricka (lekarz i epidemiolog) (patrz KERMACK i MCKENDRICK 1927).

### NAJPROSTSZE MODELE EPIDEMIOLOGICZNE

Klasyczne modele epidemiologiczne (KERMACK i MCKENDRICK 1927, DIEKMANN i HESTERBEEK 2000, FORYŚ 2005, MURRAY 2006)

**Słowa kluczowe:** modelowanie matematyczne, portret fazowy, stan stacjonarny, równania różniczkowe zwyczajne, stabilność

<sup>1</sup>Artykuł został częściowo oparty o pracę licencjacką „Modelowanie rozwoju pandemii COVID-19 z uwzględnieniem wydolności służby zdrowia” A. Dzwonkowskiej i J. Krawczyk, promotor – dr hab. Marek Bodnar, prof. UW.

są tak zwanymi modelami przedziałowymi/grupowymi (ang. compartmental models), w których daną populację dzielimy na grupy ze względu na stadium rozprzestrzeniającej się w niej choroby. W najprostszym przypadku możemy wyróżnić osoby zdrowe, podatne (ang. susceptible) i osoby chore (ang. infected), a model opisujący taką sytuację nazywamy modelem SI lub SIS, w zależności od schematu przejścia między grupami, na podstawie którego budujemy model. W modelach tych zakładamy często, że wielkość populacji jest stała i dostatecznie duża, a osobniki są dobrze wymieszane, by zmiany wielkości poszczególnych grup w czasie można było opisywać za pomocą równań różniczkowych.

W modelach przedziałowych kryterium podziału populacji może stanowić stan zdrowia, zdolność do zarażenia lub odporność na daną chorobę. Przed pojawieniem się pierwszego przypadku choroby cała populacja jest zaliczana do grupy osób podatnych na zarażenie. Wraz z pojawieniem się pierwszej infekcji obserwujemy nowe zakażenia, co prowadzi do zmiany liczebności poszczególnych grup. Modele przedziałowe są stosowane do opisu epidemii chorób o różnych właściwościach, np. AIDS, eboli, dengi czy COVID-19 (KOCHAŃCZYK i współaut. 2020).

Równania różniczkowe zwyczajne, które służą do matematycznego odzwierciedlenia dynamiki epidemii, mają swoje korzenie w fizyce, a pojęcie pochodnej jest ściśle powiązane z prędkością. Opisujemy zmiany pewnej wielkości  $x(t)$  w przedziale czasu  $[t, t+\Delta t]$ . Średnia względna zmiana tej wielkości w jednostce czasu wynosi więc  $\frac{x(t+\Delta t) - x(t)}{\Delta t}$ , a zmiany chwilowe odpowiadają temu ilorazowi, gdy  $\Delta t > 0$  przyjmuje coraz mniejsze wartości – mówimy, że zbiega do 0. Wtedy w granicy dostajemy pochodną funkcji  $x$  względem czasu, którą oznaczamy  $\frac{dx}{dt}$ . Zwykle pochodna ta zależy w jakiś sposób od samego  $x$ , czasem także od czasu. Tego typu zależność jest nazywana równaniem różniczkowym zwyczajnym i w ogólnym przypadku równanie to ma postać:

$$\frac{dx}{dt} = F(t, x),$$

gdzie funkcja  $F$  odzwierciedla znane zależności występujące w opisywanym procesie. W kolejnych podrozdziałach pokażemy, w jaki sposób konstruujemy tę funkcję w przypadku klasycznych modeli epidemiologicznych.

#### MODEL SIR

Zacznijmy od omówienia modelu epidemiologicznego SIR, zaproponowanego przez

KERMACKA i MCKENDRICKA (1927). Oznaczmy przez  $N$  rozpatrywaną populację i podzielmy ją na trzy rozłączne grupy:

- $S$  — grupę osób zdrowych, podatnych na infekcję,
- $I$  — grupę osób chorych,
- $R$  — grupę ozdowieńców lub odizolowanych (ang. removed lub recovered).

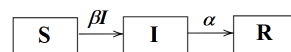
Nazwa SIR pochodzi więc od pierwszych liter angielskich nazw grup: susceptible, infected, recovered. W literaturze epidemiologicznej interpretacja grupy  $R$  nie jest jednak spójna. W zależności od modyfikacji modelu SIR, zalicza się do niej osoby ozdowiałe i odporne (ang. resistant), a także czasem zmarłych. Spotyka się również interpretację  $R$  jako grupy osób ozdowiałych, ale niekoniecznie odpornych oraz odizolowanych lub usuniętych z modelu (ang. removed).

Liczebności poszczególnych grup w danej chwili  $t$  oznaczamy odpowiednio przez  $S(t)$ ,  $I(t)$ ,  $R(t)$ , natomiast liczebność całej populacji przez  $N(t)$ . Rozróżniamy więc zapis  $S$  jako nazwę grupy i  $S$  jako funkcję jej liczebności w zależności od czasu  $t$ . Wprowadźmy ponadto oznaczenia:  $S(0) = S_0$ ,  $I(0) = I_0$  oraz  $R(0) = R_0$ .

Klasyczny model SIR jest oparty na następujących założeniach.

1. Do zarażenia może dojść tylko w wyniku bezpośredniego kontaktu osoby z grupy  $S$  z osobą z grupy  $I$ .
2. Każda osoba z grupy  $I$  może zarażać osoby z grupy  $S$ , tzn. długość okresu latencji choroby jest pomijalna.
3. Osoby zdrowe z grupy  $S$  w momencie zarażenia przechodzą do grupy osób zainfekowanych  $I$  ze stałym, dodatnim współczynnikiem  $\beta$ , czyli osoba chora zaraża w jednostce czasu  $\beta S(t)$  osób podatnych.
4. Osoby zainfekowane z grupy  $I$  przechodzą do grupy osób ozdowiałych  $R$  ze stałym, dodatnim współczynnikiem  $\alpha$ , czyli  $\frac{1}{\alpha}$  to średni czas trwania choroby.
5. Nie uwzględniamy procesów demograficznych (jak rozrodzność i śmiertelność), a liczebność populacji  $N$  jest stała w czasie, czyli  $N(t) = N_0$ .

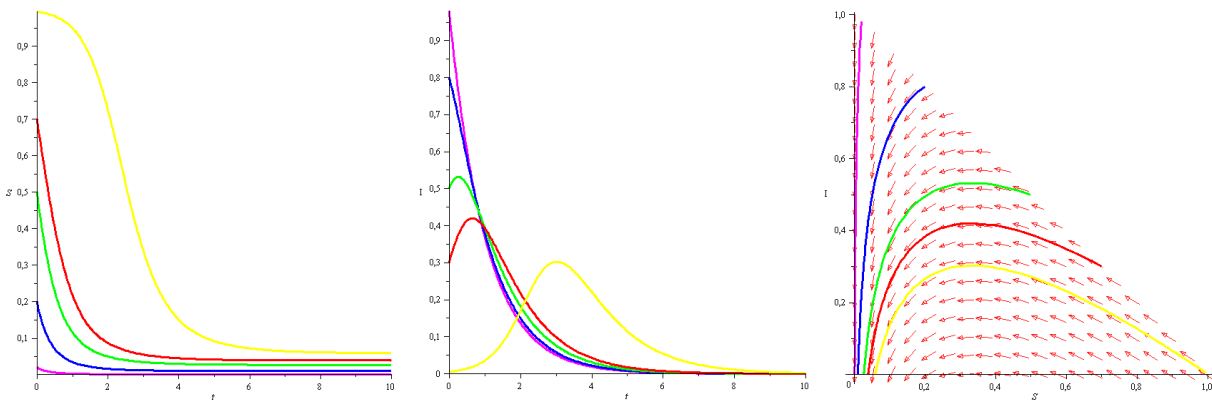
Schemat transmisji choroby oparty na tych założeniach przedstawiamy na Ryc. 1.



Rys. 1. Schemat transmisji choroby w modelu SIR

Opierając się na powyższych założeniach, Kermack i McKendrick zaproponowali model SIR opisany następującym układem równań różniczkowych zwyczajnych:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta S(t)I(t), \quad \frac{dI}{dt} = \beta S(t)I(t) - \alpha I(t), \quad \frac{dR}{dt} = \alpha I(t),$$



Rys. 2. Rozwiązania i portret fazowy modelu SIR

gdzie  $\alpha > 0$  i  $\beta > 0$  oznaczają odpowiednio współczynnik ozdowień i współczynnik zakażeń, zwany także współczynnikiem kontaktów (ang. contact rate), ponieważ to, ile osób może się zarazić w jednostce czasu, zależy w istotny sposób od tego, jak często spotykają się osoby z grupy S z osobami z grupy I.

Poszczególne składniki prawych stron układu mają następujące interpretacje:

- $\beta S(t)I(t)$  opisuje tempo zarażania się osób podatnych na infekcję w wyniku bezpośredniego kontaktu z członkami grupy I w chwili  $t$ ;
- $\alpha I(t)$  opisuje tempo zdrowienia i nabywania odporności lub przechodzenia na kwarantannę osób z grupy I w chwili  $t$ .

Przez tempo procesu rozumiemy wartość, która, pomnożona przez czas trwania procesu, da przybliżoną liczbę osób mu podlegających. Zgodnie z tą interpretacją  $\beta S(t)I(t)\Delta t$  opisuje przybliżoną liczbę osób z grupy S, które zarażają się w przedziale czasu  $[t, t + \Delta t]$ .

Zauważmy, że w każdej chwili  $t$  spełniona jest zależność:

$$S(t) + I(t) + R(t) = N(t) = N_0.$$

Rzeczywiście, dodając stronami równania układu SIR dostajemy:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{d}{dt}(S + I + R) = \frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0,$$

a jeśli pochodna jakiejś funkcji (tu  $N$ ) stale wynosi 0, to ta funkcja nie zmienia się w czasie. Otrzymujemy więc model zgodny z założeniem dotyczącym stałej liczebności populacji  $N$ . Dodatkowo, znak pochodnej danej funkcji określa jej monotoniczność. W modelu SIR widzimy, że prawa strona pierwszego równania jest zawsze ujemna, więc liczba osób podatnych na infekcję maleje w czasie. Z drugiego równania wynika, że liczba osób zarażonych rośnie, gdy  $S(t) > \frac{\alpha}{\beta}$  oraz maleje,

gdzie  $S(t) < \frac{\alpha}{\beta}$ , a trzecie równanie implikuje, że liczba ozdowieńców rośnie. Można wykazać, że wraz z rosnącym  $t$  liczba osób zarażonych albo stale maleje do 0 (dla  $S(0) = S_0 \leq \frac{\alpha}{\beta}$ ), albo najpierw rośnie do pewnej wielkości maksymalnej i potem maleje do 0 (dla  $S_0 > \frac{\alpha}{\beta}$ ), zaś liczba osób podatnych maleje do pewnej wielkości  $S_g > 0$  zależnej od wartości początkowych  $S_0, I_0$ . Skoro liczebność całej populacji jest stała, to znając zachowanie dwóch pierwszych zmiennych  $S(t)$  i  $I(t)$  łatwo sprawdzamy, że trzecia zmienna  $R(t)$  rośnie w czasie do  $N_0 - S_g$ . Dynamikę dwóch pierwszych zmiennych dla populacji przeskalowanej do 1, parametrów  $\beta = 3, \alpha = 1$  i różnych początkowych  $S_0, I_0$  ( $R_0 = 0$ ) ilustrują wykresy na Ryc. 2; od lewej: zależność  $S$  od czasu  $t$ , zależność  $I$  od czasu  $t$ , zależność między  $S$  i  $I$  (tzw. portret fazowy układu).

W niektórych modyfikacjach klasycznego modelu SIR przyjmuje się zmienną w czasie liczebność populacji. Może się to wiązać z uwzględnieniem procesów demograficznych, jak również z dodatkową śmiertelnością w populacji w wyniku choroby. Ponadto niekiedy rozpatruje się nie liczebności grup S, I, R, a proporcje tych liczebności do wielkości całej populacji. W takich modelach zmienne odpowiadają więc ilorazom  $\frac{S(t)}{N(t)}, \frac{I(t)}{N(t)}, \frac{R(t)}{N(t)}$ . Jednak gdy liczebność populacji jest stała, to zamiana zmiennych zmienia jedynie wielkość parametru  $\beta$ .

#### WSPÓŁCZYNNIK ODNOWIENIA $R_0$ ; MODEL SIR Z UWZGLĘDNIENIEM DEMOGRAFII

Zajmiemy się teraz wprowadzeniem bardzo ważnego – o ile nie najważniejszego – w analizowaniu przebiegu epidemii współczynnika, zwanego potocznie współczynnikiem reprodukcji wirusa (ang. basic reproduction number), który my nazwiemy współczynnikiem odnowienia choroby, gdyż określa on, czy grupa I się odnawia w sensie populacyj-



nym, czy też nie, zatem odzwierciedla kierunek rozwoju epidemii. Typowo oznaczamy go symbolem  $R_0$ . Z definicji współczynnik ten opisuje średnią liczbę osób, którą zarazi jedna osoba z grupy I. Jeśli współczynnik  $R_0$  jest większy od 1, to oznacza, że jeden chory zaraża więcej niż jedną osobę, czyli liczba zakażonych rośnie, a epidemia wciąż się rozwija. Jeśli natomiast  $R_0$  jest mniejszy od 1, to epidemię można uznać za wygasającą.

W przypadku prostych modeli epidemiologicznych do wyznaczenia współczynnika wystarczą odpowiednie intuicje, jednak jeśli modele są bardziej skomplikowane, w szczególności wyróżnia się więcej grup w populacji, to potrzebne są bardziej zaawansowane metody. Jedną z nich jest metoda macierzy kolejnej generacji (DRIESSCHE i WATMOUGH 2002). O podejściach do wyznaczania tego współczynnika można przeczytać np. w pracach DIEKMANN i współaut. (1990), PERASSO (2018), DIEKMANN i HEESTERBEEK (2000) i DRIESSCHE i WATMOUGH (2002).

Współczynnik odnowienia choroby w klasycznym modelu SIR zależy od początkowej liczebności grupy S. Wprowadzimy teraz do tego modelu składniki odzwierciedlające podstawowe procesy demograficzne, dzięki czemu uzyska on lepsze własności matematyczne, wpływające także na współczynnik  $R_0$ . Zakładamy, że w populacji N mamy stały napływ osobników (odzwierciedlający rozrodność i migracje) w czasie – oznaczmy go  $A$ . Osobniki mają pewną średnią długość życia  $\frac{1}{\mu}$ , skąd w modelu pojawia się współczynnik śmiertelności  $\mu$ . Populację, w której wszystkie osobniki są zdrowe, opiszemy następującym równaniem różniczkowym:

$$\frac{dN}{dt} = A - \mu N(t),$$

gdzie składnik  $\mu N(t)$  odzwierciedla liczbę osób, które umierają (z naturalnych przyczyn) w jednostce czasu.

Równanie to ma wyróżnione rozwiązanie  $\bar{N} = \frac{A}{\mu}$ , które nazywamy rozwiązaniem stacjonarnym, czyli takim, które nie zmienia się w czasie. Rzeczywiście, jeśli  $N(t) = \bar{N}$ , to prawa strona omawianego równania zeruje się, zatem pochodna funkcji  $N$  jest równa 0 i stąd wynika, że  $N$  jest stała. Jeśli  $N(t) < \bar{N}$ , to pochodna jest dodatnia, więc funkcja  $N$  rośnie, zaś dla  $N(t) > \bar{N}$  pochodna jest ujemna, zatem  $N$  maleje. We wszystkich przypadkach wraz z rosnącym  $t$  liczebność populacji zbliża się do rozwiązania stacjonarnego. Powiemy, że stan stacjonarny  $\bar{N}$  jest stabilny, gdyż jeśli zaburzymy wielkość populacji, to po pewnym czasie wróci ona do tego stanu.

Połączmy teraz koncepcję stabilnej demograficznie populacji  $N$  opisaną powyższym równaniem z rozprzestrzenianiem się w niej

choroby zakaźnej zgodnie ze schematem dla modelu SIR. Zakładamy dodatkowo, że wszystkie nowo narodzone osobniki są zdrowe, więc zasilają grupę S, natomiast naturalna śmiertelność dotyczy wszystkich grup. Otrzymujemy więc następujący model:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= A - \beta S(t)I(t) - \mu S(t), & \frac{dI}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \alpha I(t) - \mu I(t), \\ & & \frac{dR}{dt} &= \alpha I(t) - \mu R(t), \end{aligned}$$

który oznaczmy jako SIRd.

Oczywiście po dodaniu stronami równań układu SIRd dostajemy wyjściowe równanie opisujące całą populację  $N$ . Jak poprzednio dla modelu SIR wystarczy wiedzieć, jak zmieniają się liczebności grup S i I, by móc wnioskować o zmianach liczebności grupy R. W związku z tym będziemy opisywać zachowanie tylko dwóch pierwszych zmiennych modelu SIRd.

W zależności od parametrów choroba albo rozprzestrzenia się w populacji, albo zanika. Jeśli zanika, to nie ma problemu – wiąże się to ze stabilnością stanu stacjonarnego odzwierciedlającego brak choroby w populacji, który w literaturze często oznaczany jest jako DFE (ang. disease free equilibrium). W tym stanie w grupie I nie ma nikogo, wszystkie osoby są zdrowe i należą do grupy S. Jednak jeśli istnieje dodatni stan stacjonarny, oznaczany przez EE (ang. endemic equilibrium), to ten stan jest stabilny. Na Ryc. 3 prezentujemy przykładowe rozwiązanie układu SIRd w takim przypadku (wartości parametrów:  $\beta = 0,5$ ,  $a = 1$ ,  $A = 1$ ,  $\mu = 1$ ).

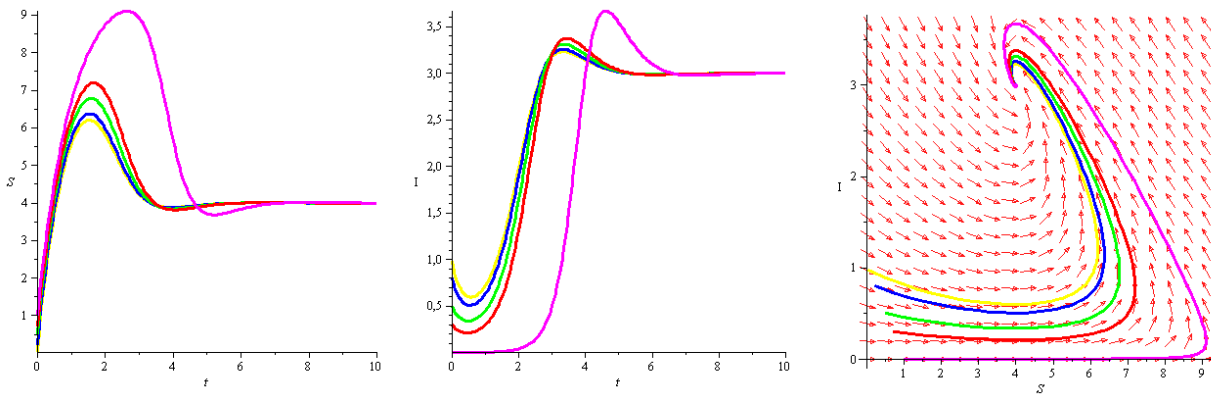
Na przykładzie modelu SIRd omówmy sposób wyznaczania współczynnika  $R_0$ . Zapiszmy dwie intuicje, które pozwolą nam połączyć kierunek rozwoju epidemii z wartością  $R_0$ .

1. Epidemia się rozwija, gdy liczba zarażających rośnie, czyli gdy  $\frac{dI}{dt} > 0$ . Epidemia wygasa, gdy liczba zarażających maleje, czyli gdy  $\frac{dI}{dt} < 0$ .

2. Epidemia się rozwija, jeśli jeden chory zaraża średnio więcej niż jedną osobę, czyli jeśli  $R_0 > 1$  i epidemia wygasa, jeśli  $R_0 < 1$ .

Zgodnie z intuicją 1. spełnienie nierówności  $\frac{dI}{dt} > 0$  oznacza rozwój epidemii. Przekształćmy odpowiednio ten warunek korzystając z drugiego równania układu SIRd. Przyjmijmy takie  $t$ , gdy pierwsza osoba z populacji zaczęła zarażać, czyli przeszła do grupy I. Załóżmy więc, że  $S(t)$ ,  $I(t)$  są bliskie stanowi stacjonarnemu DFE:

$$\frac{dI}{dt} = (\beta S(t) - (\alpha + \mu)I(t)) > 0 \Leftrightarrow S(t) > \frac{\alpha + \mu}{\beta},$$



Rys. 3. Rozwiązania i portret fazowy modelu SIRd

ponieważ liczebność grupy I przestała być 0. Jednak skoro rozwiązanie jest blisko DFE, to liczebność grupy S niewiele różni się od  $\bar{N}$ , więc w ostatniej nierówności możemy podstawić tę wielkość zamiast  $S(t)$ , skąd dostajemy

$$\frac{dI}{dt} > 0 \Leftrightarrow \frac{A}{\mu} > \frac{\alpha + \mu}{\beta} \Leftrightarrow \frac{A\beta}{\mu(\alpha + \mu)} > 1.$$

Zatem epidemia się rozwija, tzn. przeciętny chory zaraża więcej niż jedną osobę, wtedy i tylko wtedy, gdy  $\frac{A\beta}{\mu(\alpha + \mu)} > 1$ . Na mocy intuicji 2. współczynnik odnowienia choroby zadamy więc wzorem  $R_0 = \frac{A\beta}{\mu(\alpha + \mu)}$ .

Powiązemy teraz współczynnik odnowienia z warunkami istnienia dodatniego stanu stacjonarnego EE. Ponieważ w stanie stacjonarnym prawa strona układu się zeruje, a – skoro jest to dodatni stan – to współrzędne muszą być niezerowe,  $\bar{S} \neq 0, \bar{I} \neq 0$ , więc spełniają one następujący układ równań:

$$A - \beta\bar{S}\bar{I} - \mu\bar{S} = 0, \quad \beta\bar{S} - \alpha - \mu = 0$$

i z drugiego równania tego układu dostajemy:

$$\bar{S} = \frac{\alpha + \mu}{\beta}, \quad \text{a z pierwszego } \bar{I} = \frac{A - \mu\bar{S}}{\beta\bar{S}} = \frac{\mu}{\beta} \left( \frac{A}{\mu\bar{S}} - 1 \right).$$

Jeśli teraz we wzorze na  $\bar{I}$  uwzględnimy otrzymaną wartość  $R_0$ , to widzimy, że stan stacjonarny EE istnieje tylko gdy  $R_0 > 1$ . Co więcej, jesteśmy w stanie wykazać, że stan EE jest stabilny o ile istnieje, a wtedy stan DFE traci stabilność i jeśli współczynnik odnowienia jest większy od 1, to populacja wraz z upływem czasu nie może wrócić do sytuacji sprzed wybuchu epidemii. Stąd tak istotne jest, by obniżyć wielkość współczynnika  $R_0$ , dzięki czemu uzyskujemy stabilność stanu DFE i zdrowienie populacji.

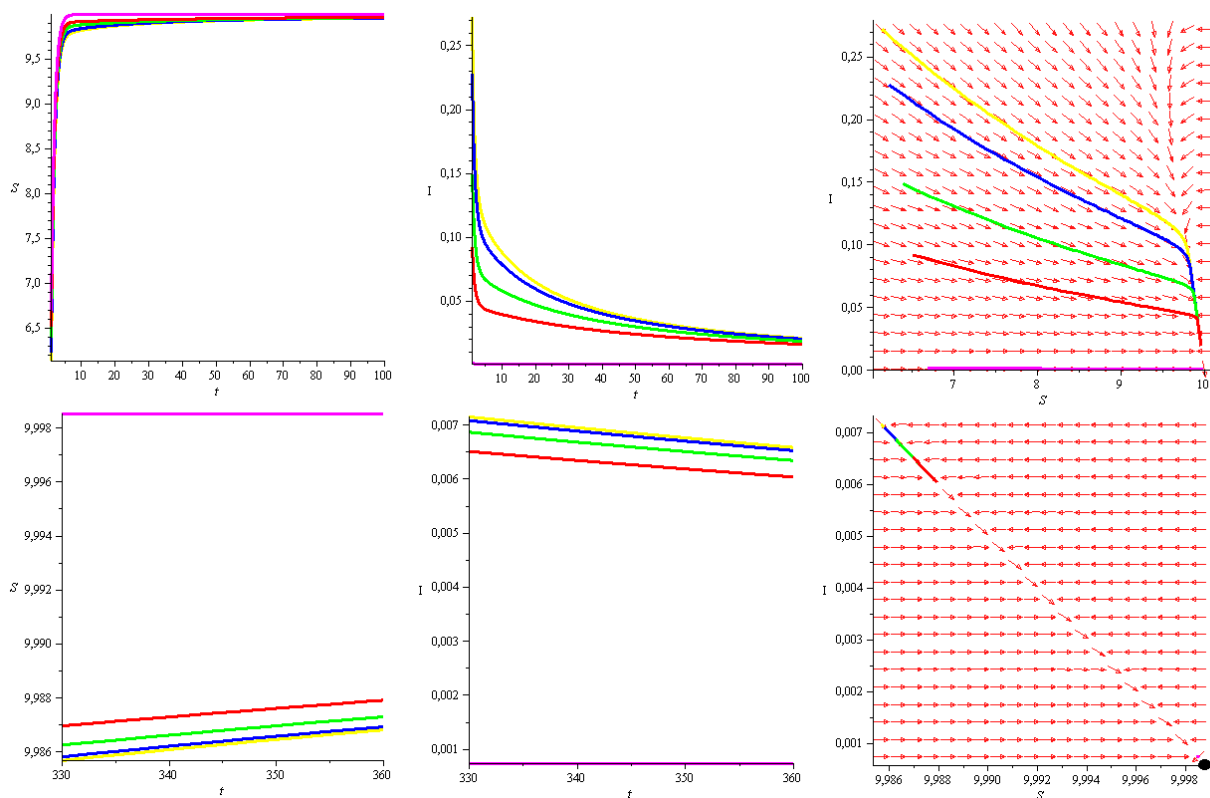
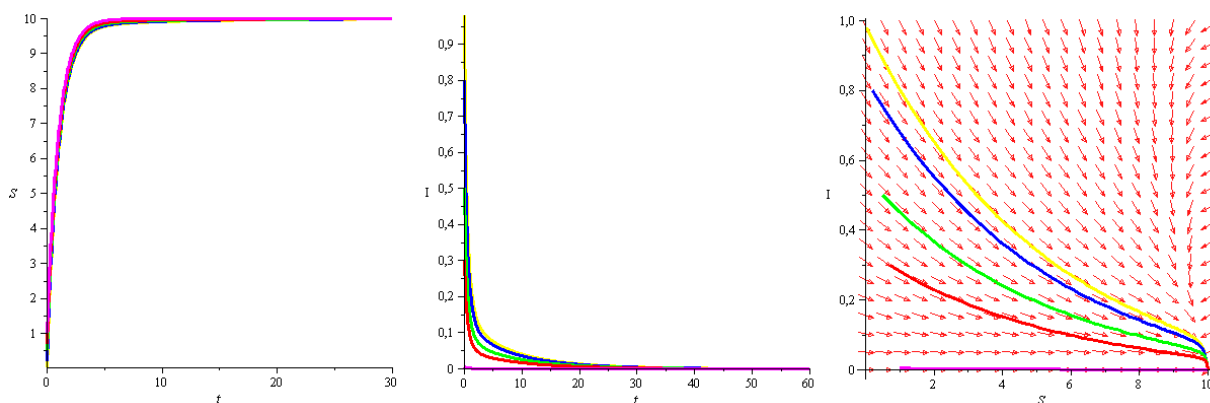
Zauważmy, że współczynnik  $R_0$  jest wprost proporcjonalny do współczynnika  $\beta$ , który możemy zmniejszyć dzięki ogranicze-

niu kontaktów. Tym właśnie podyktowane były restrykcje wprowadzone w większości krajów w związku z pandemią COVID-19. Przyjrzyjmy się jeszcze na koniec analizie modelu SIRd, w jaki sposób zmniejszanie  $\beta$  wpływa na przedstawioną powyżej dynamikę modelu SIRd. Poprzednio wybraliśmy wartość tego współczynnika równą 0,5, co skutkuje tym, że  $R_0 = 2,5 > 1$ . Weźmy więc 2,5-krotnie niższą wartość  $\beta = 0,2$ , dającą progową wartość  $R_0 = 1$ . Chociaż wiemy, że rozwiązanie zbiega w tym przypadku do stanu DFE, to jednak dzieje się tak w bardzo długim czasie. Początkowo obserwujemy rzeczywiście szybki spadek liczebności grupy I oraz wzrost liczebności grupy S (górne wykresy na Ryc. 4). Jednak na portrecie fazowym widzimy, że po 100 dniach jesteśmy dość daleko od stanu stacjonarnego, a nawet w ciągu ostatniego miesiąca po roku od początku epidemii (co ilustrują dolne wykresy na Ryc. 4) stan stacjonarny (czarna kropka na wykresie) i rozwiązania nie zbliżyły się do siebie wystarczająco, by się na wykresie pokrywać.

Zilustrujemy jeszcze przypadek  $R_0 < 1$ . Weźmiemy teraz wartość niewiele mniejszą od progowej,  $\beta = 0,19$ . Tym razem z wykresów na Ryc. 5 widać, że stabilizacja na poziomie DFE następuje znacznie szybciej – już po około 2 miesiącach. Dalsze zmniejszanie współczynnika  $\beta$  skutkuje oczywiście coraz szybszym zdrowieniem populacji.

### MODELOWANIE UWZGLĘDNIAJĄCE SPECYFIKĘ COVID-19

Ostatnią część artykułu poświęcimy na przedyskutowanie zmian, które powinny być uwzględnione w modelu typu SIR lub SIRd, by mogły one lepiej odzwierciedlać rozprzestrzenianie się pandemii COVID-19. Jak już zostało wspomniane we wstępie, do tej pory

Rys. 4. Ilustracja dynamiki modelu SIRd dla różnych wartości  $R_0$ Rys. 5. Ilustracja dynamiki modelu SIRd dla  $R_0 < 1$ 

powstało wiele modeli matematycznych opisujących tę pandemię i opierających się na różnych założeniach, więc oczywiście prezentujących także różne wnioski (np. ÇAKAN 2020, KOCHAŃCZYK i współaut. 2020, NDAÏROU i współaut. 2020, PIASECKI i współaut. 2020 oraz Grupa MIM UW, <https://covid19.mimuw.edu.pl/>). Wydaje się oczywiste, że należy populację podzielić na więcej grup, choćby ze względu na to, że na początku osoby zarażone nie wykazują objawów choroby. Dzielimy zatem populację na cztery

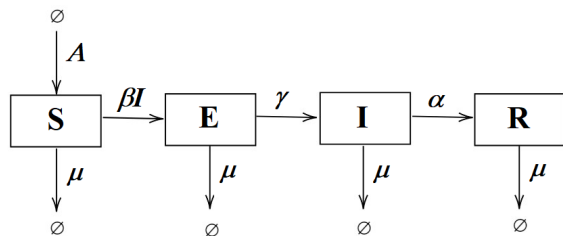
rozłączne grupy: S, E, I, R. Grupy S i R definiujemy jak dla modelu SIR. Natomiast wśród osób zainfekowanych wyodrębniamy dwie grupy:

- E — grupę osób zainfekowanych, ale jeszcze niezarażających (od ang. exposed),
- I — grupę osób zarażających (od ang. infectious).

Dzięki temu osoby nie są przypisywane do grup na podstawie występowania lub braku symptomów choroby (jak w przypadku modelu SIR), a na podstawie ich faktycz-

nego stanu zdrowia i zdolności do zarażania. Tworzymy więc model SEIR, stosowany do opisywania przebiegu epidemii chorób jak COVID-19, dla których różnica między długością okresu latencji i okresu inkubacji wirusa nie jest pomijalna. Pierwszy z nich to czas, w którym dana osoba jest zarażona, ale nie zaraża jeszcze innych. Drugi natomiast trwa od momentu zakażenia, aż do pojawienia się pierwszych objawów choroby. Czas od zakończenia okresu latencji do zakończenia okresu inkubacji wirusa jest szczególnie niebezpieczny z epidemiologicznego punktu widzenia. Osoba zarażona może wówczas nieświadomie (ze względu na brak objawów) zarażać inne osoby.

Typowy model SEIR uwzględniający procesy demograficzne budujemy w oparciu o schemat zaprezentowany na Ryc. 6.



Rys. 6. Schemat transmisji choroby dla modelu SEIR

Przedstawimy bardziej szczegółowy opis modelu SEIR. Analogicznie jak w modelu SIR, liczebności poszczególnych grup w danym czasie  $t$  oznaczmy odpowiednio przez  $S(t)$ ,  $E(t)$ ,  $I(t)$ ,  $R(t)$ , a liczebność populacji  $N$  — przez  $N(t)$ . W modelu uwzględniamy narodziny/migracje i naturalną śmiertelność, przy czym w jednostce czasu rodzi się/migruje  $A$  osób oraz umiera  $\mu N(t)$  osób, gdzie  $A$ ,  $\mu$  to stałe, dodatnie parametry. Noworodki zaliczamy do grupy osób podatnych na infekcję.

W modelu SEIR dopuszczamy następujące przejścia pomiędzy grupami.

Osoby z grupy  $S$ , w wyniku kontaktu z osobami z grupy  $I$ , zarażają się i przechodzą do grupy  $E$  ze stałym, dodatnim współczynnikiem  $\beta$ .

Osoby z grupy  $E$  zaczynają zarażać i przechodzą do grupy  $I$  ze stałym, dodatnim współczynnikiem  $\gamma$ .

Osoby z grupy  $I$  nabywają trwałą odporność i przechodzą do grupy  $R$  ze stałym, dodatnim współczynnikiem  $\alpha$ .

Podsumujmy interpretacje parametrów występujących w modelu SEIR, odpowiadających intensywnościom przejść pomiędzy grupami:

$A$  – współczynnik napływu, czyli liczba nowo narodzonych/zasilających populację  $N$  w jednostce czasu (ang. birth rate),

$\mu$  – współczynnik śmiertelności (ang. death rate), czyli  $\frac{1}{\mu}$  to średni czas życia,

$\gamma$  – współczynnik przechodzenia z  $E$  do  $I$  (ang. progression rate), czyli wielkość  $\frac{1}{\gamma}$  oznacza średnią długość okresu latencji,

$\alpha$  – współczynnik ozdowień (ang. recovery rate), czyli  $\frac{1}{\alpha}$  oznacza średni czas okresu zarażania.

Wszystkie parametry są stałe i dodatnie. Jeśli  $A = \mu N(0)$ , to liczba nowo narodzonych w jednostce czasu jest równa liczbie zmarłych i populacja jest stała. Natomiast jeśli  $A \neq \mu N(0)$ , to liczebność populacji zmienia się wraz z upływem czasu, jednak zawsze zbiega do wyróżnionego wcześniej w modelu SIRd stanu stacjonarnego  $\bar{N}$ .

Model SEIR (WIDYANINGSIH i współaut. 2018) opisujemy następującym układem równań różniczkowych zwyczajnych:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= A - \beta S(t)I(t) - \mu S(t), & \frac{dE}{dt} &= \beta S(t)I(t) - (\gamma + \mu)E(t), \\ \frac{dI}{dt} &= \gamma E(t) - (\alpha + \mu)I(t), & \frac{dR}{dt} &= \alpha I(t) - \mu R(t). \end{aligned}$$

Z matematycznego punktu widzenia w powyższym modelu SEIR możemy równanie na drugą zmienną potraktować jako tzw. liniowe równanie niejednorodne. Jeśli potraktujemy iloczyn  $\beta S(t)I(t)$  jako pewną funkcję czasu,  $h(t) := \beta S(t)I(t)$ , to omawiane równanie przyjmuje postać:

$$\frac{dE}{dt} = -(\gamma + \mu)E(t) + h(t),$$

a jego rozwiązanie jesteśmy w stanie łatwo wyznaczyć. Dostajemy:

$$E(t) = E(0)e^{-(\gamma + \mu)t} + \int_0^t h(s)e^{-(\gamma + \mu)(t-s)} ds,$$

a jeśli założymy, że  $E(0) = 0$ , to wynika stąd następująca zależność:

$$E(t) = \int_0^t S(t-u)I(t-u)e^{-(\gamma + \mu)u} du,$$

co oznacza, że wartość  $E(t)$  zależy od całej historii przebiegu epidemii, gdyż obliczając powyższą całkę uwzględniamy liczebność grup  $S$  oraz  $I$  w całym przedziale czasu  $[0, t]$ . Zauważmy, że czynnik  $e^{-(\gamma + \mu)u}$  odgrywa taką samą rolę jak *dyskontowanie* w ekonomii. Rzeczywiście, jeśli przypomnimy sobie, że całkę z danej funkcji nieujemnej możemy interpretować jako pole pod wykresem tej funkcji, to całkując iloczyn  $S(t-u)I(t-u)$  dyskontujemy go, przypisując większą wagę do wartości w  $0$  (czyli w istocie do wartości w chwili bieżącej,  $S(t-0)I(t-0) = S(t)I(t)$ , gdyż  $e^{-(\gamma + \mu)0} = 1$ , niż do wartości w  $t$  ( $e^{-(\gamma + \mu)t} < 1$  dla  $t > 0$ ), czyli do iloczynu liczebności grup  $S$



oraz I w przeszłości. Taka zależność wydaje się uzasadniona – zwykle historia ma wpływ na przebieg danego procesu, ale najważniejsza jest chwila bieżąca. W modelowaniu jednak często stosuje się uśrednienie tego typu zależności całkowitej – odpowiednia teoria matematyczna podpowiada nam, że całka z danej funkcji po przedziale  $[0, t]$  może być – z dokładnością do stałej równej długości przedziału całkowania, czyli  $t$  – zastąpiona wartością średnią tej funkcji (czyli wartością w pewnym wyróżnionym punkcie  $\tau \in [0, t]$ , o ile funkcja jest ciągła). Stąd w układzie równań modelu SEIR przybliża się wartość  $E(t)$  w trzecim równaniu iloczynem liczebności grup S i I w pewnej ustalonej chwili w przeszłości.

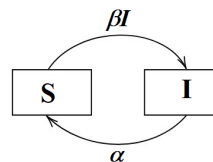
Model bazujący na omówionych wyżej koncepcjach modelu SEIR i stałego opóźnienia przechodzenia osobników między grupami został zaproponowany w pracy ÇAKAN (2020), gdzie autorka analizuje tego typu model z uwzględnieniem składnika odzwierciedlającego wydolność systemu służby zdrowia. Wydolność ta okazała się bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na decyzje rządów wielu krajów w trakcie pandemii COVID-19. Co istotne, w odróżnieniu od modeli omawianych do tej pory, w których rozwiązanie wraz z upływem czasu zmierzało do pewnego stanu stacjonarnego (DFE lub EE), w modelu z artykułu ÇAKAN (2020) możliwe jest występowanie rozwiązań oscylujących w nieskończoność. W związku z tym w modelu ÇAKAN (2020) może wystąpić nieograniczona liczba szczytów epidemii. Oczywiście zależy to od parametrów modelu, więc chcemy dążyć do ich takiego doboru/korekty poprzez odpowiednie zachowania populacji, by oscylacje były niemożliwe.

Kolejnym istotnym czynnikiem, który należy wziąć pod uwagę, jest występowanie subpopulacji wysokiego ryzyka (w przypadku COVID-19 rozważa się np. pracowników służby zdrowia w tym kontekście). W pracy BODZIOCH i współaut. (2019) wykazano, że do opisu rozprzestrzeniania się epidemii w populacjach niejednorodnych należy stosować modele krzyżowe. Modele tego typu budujemy z „cegiełek”, które stanowią modele opisujące populację jednorodną. Do takich modeli dokładamy składniki odzwierciedlające transmisję choroby między subpopulacjami. Z tego modelu możemy wynioskować, iż nie wystarczy kontrolowanie współczynnika  $R_0$  w poszczególnych subpopulacjach – tylko zastosowanie modelu krzyżowego może odzwierciedlać przebieg epidemii w populacji niejednorodnej. Co więcej, subpopulacja wysokiego ryzyka może być swoistym rezerwuarem patogenu. Istotne staje się więc zidentyfikowanie grup ryzyka, zmniejszenie ich

liczebności (np. poprzez szczepienia) i uświadamianie osobników z danej subpopulacji o roli, jaką odgrywają oraz o możliwym zapobieganiu dalszemu rozprzestrzenianiu choroby dzięki odpowiednim działaniom.

Bardzo istotne jest także uwzględnienie zmian współczynników modelu w czasie. Czas, który upłynął od początku pandemii, w wielu krajach mierzymy okresami tzw. „lock-downów”. Oczywiście ich wprowadzenie powoduje zmianę niektórych współczynników modelu. Należy zatem wyodrębnić przedziały czasowe, w których wartości współczynników modelu mogą być różne.

Ostatnie zagadnienie, które chcemy poruszyć w tym rozdziale, to możliwość reinfekcji. W kontekście modeli przedziałowych oznacza to możliwość powrotu z ostatniej grupy do pierwszej. W najprostszym przypadku modelu SIS schemat przejścia ma postać jak na Ryc. 7.



Rys. 7. Schemat transmisji choroby dla modelu SIS

Jednak w przypadku epidemii COVID-19 liczba przypadków reinfekcji była do tej pory znikoma w porównaniu do liczby wszystkich zachorowań, więc w większości modeli reinfekcje nie zostały uwzględnione. Dodatkowo, reinfekcje mogą wiązać się z mutacjami wirusa, co znaczy, że z matematycznego punktu widzenia należałoby w zasadzie rozpatrywać zachorowania na dwie choroby i tak formułować model. Byłby to więc model biinfekcji, który możemy budować analogicznie do modelu w populacji niejednorodnej.

Przedstawione wyżej sposoby modelowania rozprzestrzeniania pandemii COVID-19 nie wyczerpują pomysłów, które pojawiły się w literaturze od początku 2020 r. Wpisując w przeglądarce internetowej hasło COVID-19 wraz ze słowami kluczowymi dla modelowania matematycznego znajdziemy bardzo dużo ciekawych pozycji. Do wielu z nich należy jednak podchodzić z dystansem, gdyż „szybka ścieżka” publikacji artykułów na temat COVID-19 spowodowała, że nie wszystkie wnioski przedstawiane w tych artykułach są uprawnione. Niestety, obecnie (przełom października i listopada 2021) współczynnik odnowienia  $R_0$  dla Polski rośnie w szybkim tempie i znacznie przekroczył krytyczną wartość 1. Miejmy nadzieję, że



jest to tendencja chwilowa i szybko uporamujemy się z problemem.

#### Streszczenie

W artykule przedstawimy klasyczne podejście do matematycznego modelowania procesów epidemicznych, poczynając od modelu Kermacka-McKendricka, a kończąc na modyfikacjach najprostszych modeli, które są uwzględniane przy opisie dynamiki pandemii COVID-19. Wyjaśnimy ideę współczynnika odnowienia infekcji  $R_0$ , a także pokażemy na prostym przykładzie, jak można wyznaczyć ten współczynnik.

#### LITRATURA

- BODZIOCH M., CHOIŃSKI M., FORYŚ U., 2019. *SIS criss-cross model of tuberculosis in heterogeneous population*. Disc. Cont. Dyn. Sys. B 24, 2169-2188.
- ÇAKAN S., 2020. *Dynamic analysis of a mathematical model with health care capacity for COVID-19 pandemic*. Chaos, Solitons Fractals 139, doi.org/10.1016/j.chaos.2020.110033.
- DIEKMANN O., HEESTERBEEK J. A. P., 2000. *Mathematical epidemiology of infectious diseases: Model building, analysis and interpretation*. Chichester: John Wiley and Sons.
- DIEKMANN O., HEESTERBEEK J. A. P., METZ J. A. J., 1990. *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $R_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations*. J. Math. Biol. 28, 365-382.
- DRIESSCHE P. VAN DEN, WATMOUGH J., 2002. *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*. Math. Biosci. 180, 29-48.
- FORYŚ U., 2005. *Matematyka w biologii*. Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, Warszawa.
- KERMACK W. O., MCKENDRICK A. G., 1927. *Contributions to the mathematical theory of epidemics*. Laboratory of the Royal College of Physicians, Edinburgh.
- KOCHANCZYK M., GRABOWSKI F., LIPNIACKI T., 2020. *Dynamics of COVID-19 pandemic at constant and time-dependent contact rates*. Math. Model. Nat. Phenom. 15, doi.org/10.1051/mmnp/2020011.
- MURRAY J. D., 2006. *Wprowadzenie do biomatematyki*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa.
- NDAIROU F., AREA I., NIETO J. J., TORRES D. F. M., 2020. *Mathematical modeling of COVID-19 transmission dynamics with a case study of Wuhan*. Chaos, Solitons Fractals 35, doi.org/10.1016/j.chaos.2020.109846.
- PERASSO A., 2018. *An introduction to the basic reproduction number in mathematical epidemiology*. ESAIM: ProcS. 62, 123-128.
- PIASECKI T., MUCHA P. B., ROSIŃSKA M., 2020. *A new SEIR type model including quarantine effects and its application to analysis of Covid-19 pandemic in Poland in March-April 2020*. arXiv:2005.14532, 43, 10671-10689.
- WIDYANINGSIH P., SAPUTRO D. R. S., NUGROHO A. W., 2018. *Nugroho: Susceptible exposed infected recovery (SEIR) model with immigration: Equilibria points and its application*. AIP Conference Proceedings 2014, doi.org/10.1063/1.5054569.

**KOSMOS Vol. 70, 3, 0-000, 2021**

URSZULA FORYŚ, AGNIESZKA DZWONKOWSKA, JOANNA KRAWCZYK

*Faculty of Mathematics, Informatics and Mechanics, University of Warsaw, 2 Banacha Str., 02-097 Warszawa,  
E-mail: urszula@mimuw.edu.pl*

MATHEMATICS IN EPIDEMIOLOGY. HOW TO MODEL COVID-19?

Summary

In this article, we present a classic approach to the mathematical modeling of epidemic processes, starting with the Kermack-McKendrick model, and ending with modifications of the simplest models that are taken into account when describing the dynamics of the COVID-19 pandemic. We explain the idea of the basic reproduction number  $R_0$ , and how to determine this parameter using a simple example.

Key words: mathematical modeling, ordinary differential equations, phase space, stability, steady state