



بررسی پایداری یک مدل همه گیر با تاخیر زمانی برای بیماری ابولا

فرزانه کمالی دولت آباد^۱ * و عقیده حیدری^۲

^{۱,۲} گروه آموزشی ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه پیام نور

Kamalf96@gmail.com

A-heidari@pnu.ac.ir

چکیده. بیماری های عفونی در طول تاریخ شیوع داشته و برخی از آنها بسیار کشنده و مهلک بوده اند. یکی از نادرترین این بیماری ها ابولا است. در این مقاله، یک مدل ریاضی همه گیر با تاخیر زمانی برای انتقال ابولا ارائه شده است که دو انتقال عفونت بین انسان های زنده و همچنین انتقال از جسد عفونی به افراد زنده را بیان می کند. که در آن دوره پنهان ابولا ثبت شده است. عدد مولد پایه R_0 را برای مدل مشخص می کنیم و ثابت می کنیم در صورتی که $R_0 < 1$ نقطه تعادل بدون بیماری همیشه به طور مجانبی سراسری پایدار است و زمانی که $R_0 > 1$ باشد بیماری پایدار است و یک نقطه تعادل بومی منحصر به فرد وجود دارد. علاوه نشان می دهیم وضعیت پایدار بومی در شرایط خاص پایدار مجانبی موضعی و در یک مورد خاص از مدل پایدار مجانبی سراسری است. در نهایت شبیه سازی های عددی برای نشان دادن نتایج نظری ارائه شده است.

۱. پیش گفتار

مسئله ی بررسی الگوهای گسترش بیماری های مسری براساس مدل های ریاضی، یکی از ابزارهای نوین در پیش بینی رفتار این بیماری ها در جوامع بشری است. مدل های چند قسمتی (طبقه بندی) اغلب برای توصیف اپیدمیولوژی بیماری های عفونی مورد استفاده قرار می گیرند. تاکنون مدل های متعددی با نمادگذاری $SEIR$ ، SIR ، SI و غیره. جهت شبیه سازی این الگوها مورد توجه قرار گرفته اند. در این مقاله مدلی تاخیری، با عنوان $SEIRD$ ارائه شده است که نشان می دهد یکی از مسیرهای اصلی آلودگی، اجساد هستند.

۲. مدل ریاضی $SEIRD$ و ویژگی خوش رفتاری آن

مطابق مدل بیان شده در مرجع [۲] دو نوع انتقال عفونت، که متاثر از دوره ی نهفته بیماری ابولا است، مورد بررسی قرار می دهیم. در این مدل جمعیت به پنج گروه تقسیم می شوند که شامل افراد مستعد $S(t)$ ، افراد نهفته $E(t)$ ، افراد عفونی $I(t)$ ، افراد بهبود یافته $R(t)$ و گروه اجساد عفونی $D(t)$ می باشد. بنابراین کل جمعیت در زمان t از رابطه $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t) + D(t)$ به دست می آید. فرض کنید τ یک دوره ی پنهان c ، احتمال انتقال عفونت از یک فرد عفونی به یک فرد مستعد زمانی که تماس رخ می دهد و d احتمال انتقال عفونت از یک جسد عفونی به یک فرد مستعد باشد. بنابراین تعداد کل افرادی که در زمان t تازه آلوده شده اند به صورت،

2010 Mathematics Subject Classification. Primary 47A55; Secondary 39B52, 34K20, 39B82.

واژگان کلیدی. معادلات دیفرانسیل، تأخیر زمانی، سیستم های دینامیکی، پایداری.

* سخنران

می باشد. اگر μ میزان مرگ طبیعی باشد، احتمال اینکه یک فرد در دوره ی پنهان $[t - \tau, t]$ باقی بماند، برابر $e^{-\mu\tau}$ است. از اینرو تعداد کل افرادی که در طول دوره پنهان τ و در زمان t آلوده در نظر گرفته می شوند به صورت $c \frac{S(t-\tau)I(t-\tau)}{N(t-\tau)} e^{-\mu\tau} + d \frac{S(t-\tau)D(t-\tau)}{N(t-\tau)} e^{-\mu\tau}$ می باشد. در ادامه مدل تاخیری SEIRD را بررسی می کنیم.

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= \Lambda - c \frac{S(t)I(t)}{N(t)} - d \frac{S(t)D(t)}{N(t)} - \mu S(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} &= c \frac{S(t)I(t)}{N(t)} + d \frac{S(t)D(t)}{N(t)} - c \frac{S(t-\tau)I(t-\tau)}{N(t-\tau)} e^{-\mu\tau} \\ &\quad - d \frac{S(t-\tau)D(t-\tau)}{N(t-\tau)} e^{-\mu\tau} - \mu E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= c \frac{S(t-\tau)I(t-\tau)}{N(t-\tau)} e^{-\mu\tau} + d \frac{S(t-\tau)D(t-\tau)}{N(t-\tau)} e^{-\mu\tau} - (\rho + \mu + \delta) I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \rho I(t) - \mu R(t), \quad \frac{dD(t)}{dt} = (\mu + \delta) I(t) - \gamma D(t), \end{aligned} \quad (۱.۲)$$

در مدل فوق، Λ جمعیت مورد مطالعه، γ نرخ بهبودی، ρ نرخ بازیابی، μ ضریب مرگ طبیعی، δ نرخ مرگ و میر ناشی از عفونت، می باشد.

طبق لم (۱.۲) از مرجع [۱] با انتخاب یک شرط اولیه مناسب برای سیستم (۱.۲) می توان یک جواب ضمنی برای معادله دیفرانسیلی $E(t)$ مشاهده کرد که یک دوره بهینگی را نشان می دهد.

۳. نقاط تعادل مرتبط با بیماری و عدد مولد پایه

از سیستم (۱.۲) به راحتی می توان دید افرادی که در گروه های I, E, D قرار دارند عناصر اصلی انتقال بیماری هستند. هنگامی که $S(t) = \frac{\Lambda}{\mu}$ ، $E(t) = I(t) = D(t) = 0$ و $R(t) = 0$ باشد، به ازای تمام مقادیر پارامترها، نقطه تعادل بدون بیماری $E_1 = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0)$ همواره موجود می باشد. با خطی سازی سیستم (۱.۲) حول نقطه تعادل E_1 داریم:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= \Lambda - cI(t) - dD(t) - \mu S(t) \\ \frac{dE(t)}{dt} &= cI(t) + dD(t) - ce^{-\mu\tau} I(t-\tau) - de^{-\mu\tau} D(t-\tau) - \mu E(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= ce^{-\mu\tau} I(t-\tau) + de^{-\mu\tau} D(t-\tau) - (\rho + \mu + \delta) I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \rho I(t) - \mu R(t), \quad \frac{dD(t)}{dt} = (\mu + \delta) I(t) - \gamma D(t) \end{aligned} \quad (۱.۳)$$

برای محاسبه عدد مولد پایه، معادلات مرتبط با طبقات بیماری در سیستم (۱.۳) را به صورت زیر در نظر گرفته و مجدد بازنویسی می کنیم.

$$\frac{d}{dt}y(t) = Ay(t-\tau) - By(t) \quad (۲.۳)$$

$$y(t) = \begin{bmatrix} E(t) \\ I(t) \\ D(t) \end{bmatrix}, \quad A = \begin{bmatrix} 0 & -ce^{-\mu\tau} & -de^{-\mu\tau} \\ 0 & ce^{-\mu\tau} & de^{-\mu\tau} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad B = \begin{bmatrix} \mu & -c & -d \\ 0 & \rho + \mu + \delta & 0 \\ 0 & -(\mu + \delta) & \gamma \end{bmatrix}$$

فرض کنید $y_0 = (y_1, y_2, y_3)^T$ تعداد افرادی که در زمان $t = 0$ در گروه های $E(t)$, $I(t)$ و $D(t)$ قرار دارند را نشان دهد، در این صورت بر طبق رابطه (۲.۳) پراکندگی جمعیت باقی مانده از این گروه ها هنگامی که $t > 0$ است به صورت $y(t) = e^{-Bt}y_0$ می باشد. لذا با جایگذاری این عبارت در رابطه (۲.۳) می توان تعداد کل افرادی که تازه آلوده شده اند را به صورت $AB^{-1}y_0$ به دست آورد. به صورت $\bar{y} = \int_{\tau}^{\infty} Ay(t - \tau)dt = \int_{\tau}^{\infty} Ae^{-B(t-\tau)}y_0dt = AB^{-1}y_0$ محاسبه کرد. به دلیل غیر منفرد یا وارون پذیر بودن ماتریس B عملگر عفونت M_0 به صورت زیر می باشد.

$$M_0 = AB^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{-(\gamma c + d(\mu + \delta))e^{-\mu\tau}}{\gamma(\rho + \mu + \delta)} & \frac{-de^{-\mu\tau}}{\gamma} \\ 0 & \frac{(\gamma c + d(\mu + \delta))e^{-\mu\tau}}{\gamma(\rho + \mu + \delta)} & \frac{de^{-\mu\tau}}{\gamma} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

به عنوان مثال در مرجع [۳] نشان داده شده است که عدد مولد پایه R_0 از سیستم (۱.۲) شعاع طیفی ماتریس M_0 است که به صورت زیر بیان می شود.

$$R_0 = \frac{(c\gamma + d(\mu + \delta))e^{-\mu\tau}}{\gamma(\rho + \mu + \delta)} \quad (۳.۳)$$

طبق قضیه (۱.۳) از مرجع [۱]، اگر $R_0 < 1$ باشد، نقطه تعادل بدون بیماری از سیستم (۱.۲) پایدار مجانبی و اگر $R_0 > 1$ باشد، بیماری گسترش می یابد و نقطه تعادل، ناپایدار است. با توجه به رفتار دینامیکی سیستم (۱.۲)، گسترش بیماری، زمانی افزایش می یابد که $R_0 > 1$ باشد. در این صورت یک نقطه تعادل بومی وجود دارد که در قضیه (۳.۳) از مرجع [۱] به آن اشاره شده است. از این رو، طبق دو قضیه (۱.۳) و (۳.۳) از مرجع [۱] می دانیم که سیستم (۱.۲) دارای حداکثر دو نقطه تعادل است. به عبارت دقیق تر، وقتی $R_0 < 1$ باشد، تنها دارای نقطه تعادل بدون بیماری E_1 می باشد، که پایدار مجانبی سراسری است و وقتی که $R_0 > 1$ باشد، نقطه تعادل دیگری علاوه بر E_1 به نام نقطه تعادل واحد E_2 نیز وجود دارد و زمانی که $R_0 = 1$ باشد E_1 و E_2 تبدیل به یک نقطه می شوند. حال سیستم خطی شده (۱.۲) با توجه به نقطه تعادل E_2 را به صورت زیر بازنویسی می کنیم،

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= a_{11}S(t) + a_{12}E(t) + a_{13}I(t) + a_{12}R(t) + a_{15}D(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} &= -(a_{11} + \mu)S(t) - (a_{12} + \mu)E(t) - a_{13}I(t) - a_{12}R(t) - a_{15}D(t) \\ &\quad + e^{-\mu\tau}(a_{11} + \mu)S(t - \tau) + e^{-\mu\tau}a_{12}E(t - \tau) + e^{-\mu\tau}a_{13}I(t - \tau) \\ &\quad + e^{-\mu\tau}a_{12}R(t - \tau) + e^{-\mu\tau}a_{15}D(t - \tau) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -(\rho + \mu + \delta)I(t) - e^{-\mu\tau}(a_{11} + \mu)S(t - \tau) - e^{-\mu\tau}a_{12}E(t - \tau) \\ &\quad + e^{-\mu\tau}a_{13}I(t - \tau), -e^{-\mu\tau}a_{12}R(t - \tau) - e^{-\mu\tau}a_{15}D(t - \tau) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \rho I(t) - \mu R(t), \quad \frac{dR(t)}{dt} = (\mu + \delta)I(t) - \gamma D(t) \end{aligned} \quad (۴.۳)$$

که در آن ضرایب $(a_{11}, a_{12}, a_{13}, a_{15})$ به صورت زیر تعریف می شوند.

$$a_{11} = \frac{\Lambda(1 - R_0)}{R_0 S^*} - \frac{\mu}{R_0}, \quad a_{12} = \frac{\Lambda - \mu S^*}{R_0 S^*}, \quad a_{13} = \frac{\Lambda - \mu S^*}{R_0 S^*} - \frac{c}{R_0}, \quad a_{15} = \frac{\Lambda - \mu S^*}{R_0 S^*} - \frac{d}{R_0}$$

۴. پایداری سیستم

پایداری یک ویژگی مهم در پویایی جمعیت است. طبق قضیه (۱.۴) از مرجع [۱] هنگامی که $R_0 > 1$ باشد، می‌دانیم که نقطه تعادل بومی E_2 وجود دارد و هنگامی که $\gamma \geq \mu$ باشد، این نقطه‌ی تعادل، حداقل به طور موضعی پایدار مجانبی است. علاوه بر این، نتایجی درباره‌ی پایداری سراسری در قضیه (۲.۴) از مرجع [۱] بیان شده است.

۵. شبیه سازی های عددی

برای نشان دادن نتایج نظری به دست آمده و تشخیص انتقال بیماری با تغییرات فصلی، شبیه سازی عددی سیستم (۱.۲) را با مقادیر پارامترهای گرفته شده از جدول (۱.۴) از مرجع [۱] ارائه می‌دهیم. توجه شود که مقدار Λ و μ را می‌توان با استفاده از امید به زندگی کل جمعیت انسانی و کاربرد آن، محاسبه کرد.

$$\Lambda = \mu \times \text{کل جمعیت انسانی}, \quad \mu = \frac{1}{365 \times \text{امید به زندگی}},$$

با توجه به شکل $3a$ از مرجع [۱] اگر مقادیر پارامترهای به کار رفته در دوره نهفته را مانند $\tau = 5, \Lambda = 554/80, \mu = 0/000047, c = 0/05, d = 0/20, \delta = 0/130, \gamma = 0/5,$ و $\rho = 0/05$ انتخاب کنیم و در رابطه (۳.۳) قرار دهیم آنگاه عدد مولد پایه $R_0 = 0/567 < 1$ می‌شود، یعنی نقطه تعادل $E_1 = (1/18 \times 10^7, 0, 0, 0, 0)$ بدون بیماریست و به طور سراسری مجانبی پایدار است. برای مشاهده تاثیر نرخ انتقال d باید مقدار این پارامتر را به $0/5007$ و $0/75$ افزایش داد؛ طوری که پارامترهای دیگر همان مقادیر استفاده شده در شکل $3a$ باشند. در نتیجه عدد مولد پایه به ترتیب $R_0 = 1$ و $R_0 = 1/3608 > 1$ حاصل می‌شود. در واقع زمانی که $R_0 = 1$ باشد، به لحاظ نظری ممکن است نتوان پایداری را بدون اطلاعات کافی اثبات کرد. در حالی که شبیه سازی شکل $3b$ نشان می‌دهد که برای تعادل بدون بیماری، پایداری مجانبی امکان پذیر است. در شکل $3c$ از مرجع [۱] می‌توان رفتار دینامیکی بیماری، در یک مدت طولانی را مشاهده کرد که پایداری عفونی و ثبات محلی نقطه تعادل بومی $E_2 = (5/12 \times 10^6, 1566, 1740, 1/9 \times 10^6, 452)$ هنگامی که $R_0 = 1/3608 > 1$ باشد را نشان می‌دهد. همچنین برای مشاهده تاثیر دوره نهفته، می‌توان همه پارامترها را به جز τ یکسان نگه داشت و این پارامتر را از ۵ تا ۱۲ و در نهایت به ۲۱ افزایش داد. خواهیم دید که عدد مولد پایه R_0 نیز به ترتیب از $1/3608$ به $1/3604$ و $1/3598$ کاهش می‌یابد. شکل ۴ از مرجع [۱] کاهش جمعیت عفونی در اولین نقطه اوج شیوع بیماری در شکل $3c$ از مرجع [۱] را با همان شرایط اولیه نمایش می‌دهد که نشان دهنده تاثیر افزایش دوره نهفته است. می‌بینیم که این مدل ثبات تعداد موارد سرایت ابولا یا مرگ و میر ناشی از آن را پیش بینی می‌کند. به طور موضعی مجانبی پایدار است

مراجع

1. Al-Darabsah, I., & Yuan, Y. (2016). A time-delayed epidemic model for Ebola disease transmission. *Mathematics and Computation*. 290, 307 – 325. doi : 10.1016/j.amc.2016.05.043
2. J. Weitzand, J. Dushoff, Modeling post-death transmission of Ebola: challenges for inference and opportunities for control, *Sci.Rep.* 5 (2015) 8751, doi:10.1038/srep08751.
3. X.Lai, X.Zou, Modeling HIV-1 virus dynamics with both virus-to-cell infection and cell-to-cell transmission, *SIAMJ. Appl.Math.* 74(3)(2014) 898–917.