



UNIWERSYTET MARII CURIE-SKŁODOWSKIEJ  
W LUBLINIE

Wydział Matematyki, Fizyki i Informatyki

Kierunek: Matematyka

Specjalność: Statystyczna Analiza Danych

Aleksandra Głód

nr albumu: 243075

**Matematyczne modelowanie epidemii gruźlicy**  
*(Mathematical Modeling of Tuberculosis)*

Praca magisterska

napisana w Zakładzie Zastosowań Matematyki

pod kierunkiem dr Urszuli Skwary

**Lublin rok 2017**

# Spis treści

<b>Wstęp</b>	<b>3</b>
<b>1 Gruźlica - opis choroby</b>	<b>4</b>
1.1 Objawy i diagnoza gruźlicy . . . . .	5
1.2 Leczenie gruźlicy . . . . .	6
1.3 Szczepienia przeciwgruźlicze . . . . .	6
<b>2 Pojęcia wstępne</b>	<b>7</b>
2.1 Pojęcia dotyczące równań różniczkowych . . . . .	7
2.2 Stopa reprodukcji epidemii . . . . .	8
2.2.1 Wprowadzenie . . . . .	8
2.2.2 Istota współczynnika $\mathcal{R}_0$ . . . . .	10
<b>3 Prosty model gruźlicy z szybką i wolną progresją</b>	<b>14</b>
3.1 Założenia modelu . . . . .	14
3.2 Stopa reprodukcji epidemii dla prostego modelu gruźlicy . . . . .	16
3.3 Globalna stabilność . . . . .	18
<b>4 Szczegółowy model gruźlicy z szybką i wolną progresją</b>	<b>22</b>
4.1 Założenia modelu . . . . .	22
4.2 Stopa reprodukcji epidemii dla szczegółowego modelu gruźlicy . . . . .	24
4.3 Globalna stabilność . . . . .	26
<b>Bibliografia</b>	<b>33</b>

# Wstęp

Gruźlica jest jednym z głównych zagrożeń zdrowia publicznego na całym świecie. Jak podaje Światowa Organizacja Zdrowia w 2015 roku około 10,4 mln ludzi zostało zainfekowanych prątkami gruźlicy i aż 1,8 mln zmarło z tego powodu. Chociaż w ostatnim dziesięcioleciu obserwowano tendencję spadkową w zakresie zachorowalności na gruźlicę, to jest to wciąż poważny problem z jakim borykają się głównie kraje słabo rozwinięte.

Modelowanie matematyczne może pomóc zrozumieć dynamikę przebiegu choroby, a ponadto może okazać się użytecznym narzędziem służącym do predykcji rozwoju epidemii. W niniejszej pracy zostały omówione dwa modele gruźlicy uwzględniające szybki i wolny rozwój choroby. Praca została podzielona na cztery rozdziały.

Pierwszy rozdział zawiera najważniejsze informacje dotyczące gruźlicy. Zostały w nim opisane przebieg choroby, sposoby leczenia oraz zapobiegania. Wiedza ta jest niezbędna do prawidłowego zrozumienia i interpretacji przedstawionych modeli epidemiologicznych.

Rozdział drugi ma charakter pomocniczy. Zawarte zostały w nim podstawowe definicje i twierdzenia z zakresu równań różniczkowych oraz zostało wprowadzone pojęcie stopy reprodukcji epidemii.

Kolejne dwa rozdziały koncentrują się na matematycznych modelach gruźlicy - prostym oraz szczegółowym. W rozpatrywanych modelach osobniki w populacji podzielone są na klasy ze względu na ich stan zdrowia w kontekście epidemiologicznym. Każdy z modeli został zadany przy pomocy układu równań różniczkowych zwyczajnych i opisuje dynamikę przechodzenia osobników pomiędzy klasami. Głównym celem pracy było zbadanie własności modeli, takich jak stabilność rozwiązań oraz została wyznaczona stopa reprodukcji epidemii.

Do sporządzenia pracy wykorzystano publikacje dotyczące modelowania epidemii gruźlicy, literaturę z zakresu biomatematyki oraz równań różniczkowych, a ponadto raporty sporządzone przez Światową Organizację Zdrowia.

# Rozdział 1

## Gruźlica - opis choroby

Gruźlica jest chorobą wywoływaną przez bakterię o nazwie *Mycobacterium tuberculosis*, która najczęściej atakuje płuca. Jest ona uleczalna i można jej zapobiec (stosując szczepionki).

Do zarażenia gruźlicą dochodzi drogą wziewną. Kiedy osoby z gruźlicą płuc kaszlą, kichają bądź dmuchają nos, wydzielają prątki gruźlicy do powietrza, które mogą przedostać się do organizmu człowieka wraz z wdychanym tlenem. Do wystąpienia infekcji wystarczy niewielka ilość tych drobnoustrojów. Około 1/3 populacji cierpi na tzw. gruźlicę utajoną, co oznacza, że są zainfekowani, ale nie występują wyraźne objawy choroby. Co ważne, osoby te nie mogą zarażać. Nie oznacza to jednak, że stan uśpienia nie może przejść w stan aktywny choroby. U takich osób ryzyko zachorowania na aktywną postać gruźlicy utrzymuje się przez całe życie. Wybudzenie i dalszy postęp choroby są spowodowane głównie osłabieniem układu odpornościowego, co sprzyja rozmnażaniu się prątków gruźlicy w organizmie. Szacuje się, że jedynie w ok. 3-8% przypadkach zakażenia prątkiem gruźlicy dochodzi do rozwoju choroby w postać aktywną.

Przez pierwsze miesiące trwania choroby, objawy (kaszel, gorączka, utrata wagi) mogą być bardzo łagodne, co ułatwia rozwój choroby oraz proces przenoszenia bakterii na innych. Osoby chore na gruźlicę mogą zarazić 10 – 15 osób rocznie poprzez bliski kontakt. Bez odpowiedniego leczenia ok. 45% osób chorych na gruźlicę umiera.

Gruźlica w większości przypadków dotyka dorosłych jednakże wszystkie grupy wiekowe są narażone na zachorowanie. Ponad 95% przypadków zachorowań i zgonów odnotowuje się w krajach rozwijających się.

Kluczowe fakty dotyczące gruźlicy:

- Gruźlica jest jedną z 10 najczęstszych przyczyn zgonów na świecie;

- W 2015 roku odnotowano 10,4 mln zachorowań i 1,8 zgonów spowodowanych gruźlicą. Ponad 95% zgonów odnotowano w krajach nisko i średnio rozwiniętych;
- Indonezja, Chiny, Nigeria, Pakistan, Południowa Afryka na czele z Indiami to kraje, które stanowią 60% ogółu jeśli chodzi o obszary objęte chorobą;
- Gruźlica jest główną przyczyną śmiertelności wśród nosicieli wirusa HIV – w 2015 roku 35% nosicieli HIV zmarło w wyniku zachorowania na gruźlicę;
- Zachorowalność na gruźlicę spada od 2000 roku o średnio 1,5% rocznie;
- Szacuje się, że w okresie między 2000 a 2015 rokiem około 49 mln osób zostało ocalonych w wyniku szybkiej diagnozy i odpowiedniej terapii;
- Wyeliminowanie epidemii gruźlicy do roku 2030 jest jednym nowoprzyjętych Celów Zrównoważonego Rozwoju.

## 1.1 Objawy i diagnoza gruźlicy

Typowymi objawami gruźlicy płuc są kaszel z plwociną i krwią, ból klatki piersiowej, osłabienie, utrata masy ciała, gorączka oraz pocenie nocne. W celu zdiagnozowania gruźlicy wiele krajów wciąż polega na mikroskopowym badaniu rozmazu plwociny, które weryfikuje istnienie prątków gruźlicy w wydzielinie. Jednakże metoda ta jest skuteczna jedynie w połowie przypadków, a kolejną jego wadą jest to, że nie wykrywa lekoodporności (w niektórych przypadkach gruźlica jest odporna na leczenie farmakologiczne).

Bardziej skuteczną metodą diagnozowania gruźlicy jest test Xpert MTB/RIF<sup>®</sup>, który zarówno wykrywa istnienie bakterii w organizmie, jak i odporność na rifampicin - najczęściej stosowany w leczeniu gruźlicy. Diagnoza jest gotowa po dwóch godzinach po wykonaniu badania. Test Xpert MTB/RIF<sup>®</sup> jest rekomendowany przez Światową Organizację Zdrowia do wstępnej diagnozy u osób u których występują symptomy gruźlicy.

Sytuacja komplikuje się w przypadku, gdy mamy do czynienia z lekoodpornością na nie tylko rifampicin, ale też na inne farmaceutyki stosowane w leczeniu gruźlicy, a także w przypadku nosicieli HIV. Diagnoza jest wtedy bardzo skomplikowana i kosztowna. W roku 2016 Światowa Organizacja Zdrowia

zarekomendowała cztery nowe testy diagnostyczne, które mogą być stosowane w peryferyjnych ośrodkach zdrowia, gdzie Xpert MTB/RIF® nie może być używany oraz trzy testy do wykrywania odporności na leki pierwszego i drugiego rzutu.

Diagnoza gruźlicy jest szczególnie trudna w przypadku dzieci. W takiej sytuacji jedynym rozwiązaniem jest test Xpert MTB/RIF®.

## 1.2 Leczenie gruźlicy

Jak już wcześniej wspomniano gruźlica jest chorobą uleczalną. W przypadku gdy u chorego nie występuje lekoodporność typowa kuracja trwa sześć miesięcy i polega na przyjmowaniu czterech przeciwbakteryjnych leków. Ważne jest aby leki były stosowane ściśle z zaleceniami lekarza, w przeciwnym razie kuracja ta może okazać się nieskuteczna, a choroba dalej postępować. Między 2000 a 2015 rokiem 49 milionów osób zakażonych gruźlicą zostało ocalonych dzięki odpowiedniej diagnozie i leczeniu.

## 1.3 Szczepienia przeciwgruźlicze

Ważnym punktem w prewencji gruźlicy jest szczepienie. Powinno ono nastąpić w pierwszych dniach po narodzeniu dziecka. Jedna dawka zapewnia ochronę na co najmniej 15 – 20 lat. Obecnie stosowaną szczepionką jest BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*). Nazwa ta pochodzi od nazwisk odkrywców bakterii *Mycobacterium bovis* używanej do produkcji tej szczepionki. Jednakże istnieje wyraźne zapotrzebowanie na szczepionkę bardziej skuteczną od BCG, w szczególności do zredukowania zachorowań na gruźlicę wśród dorosłych. Chociaż są już pewne propozycje to nie spodziewa się wprowadzenia nowej szczepionki przeciwgruźliczej w najbliższej przyszłości.

Szczepionka BCG została wskazana w celu zapobiegania chorobom rozsia-  
nym, do których zalicza się gruźlicze zapalenie mózgu oraz gruźlicę prosówko-  
wą, które związane są z wysoką śmiertelnością u niemowląt i małych dzieci.

# Rozdział 2

## Pojęcia wstępne

### 2.1 Pojęcia dotyczące równań różniczkowych

W tym podrozdziale wyjaśnimy kilka zagadnień dotyczących równań różniczkowych, które pojawią się w dalszej części pracy.

Niech  $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$  będzie funkcją klasy  $C^1$ , gdzie  $D \subset \mathbb{R}^n$  jest zbiorem otwartym. Rozważmy równanie różniczkowe autonomiczne

$$(2.1) \quad x' = f(x)$$

z warunkiem początkowym

$$(2.2) \quad x(0) = x_0.$$

Będziemy zakładać, że przy zadanym warunku początkowym (2.2), równanie to posiada dokładnie jedno rozwiązanie  $x(t)$ , określone dla wszystkich  $t \geq 0$  o wartościach w zbiorze  $D$ . Założmy ponadto, że  $0 \in D$  jest punktem równowagi dla równania (2.1).

**Definicja 2.1.** Funkcją Lapunowa dla równania różniczkowego (2.1) nazywamy funkcję  $V : D \rightarrow \mathbb{R}$ , która jest klasy  $C^1$  oraz spełnia warunki:

1.  $V(x) \geq 0$ ,
2.  $V(x) \Leftrightarrow x = 0$
3.  $V'(x) = \text{grad}V \cdot f \leq 0$ .

**Twierdzenie 2.1.** *Jeśli dla równania różniczkowego (2.1) istnieje funkcja Lapunowa, to punkt równowagi 0 jest stabilny. Dodatkowo jeśli dla każdego  $x \in D \setminus \{0\}$*

$$V'(x) = \text{grad}V \cdot f < 0,$$

*to wtedy punkt równowagi 0 jest asymptotycznie stabilne.*

**Twierdzenie 2.2 (Zasada LaSalle’a).** *Rozważmy zbiór zwarty oraz dodatnio niezmienniczy  $\Omega \subset D \subset \mathbb{R}^n$  względem równania  $x' = f(x)$ . Niech funkcja  $V : D \rightarrow \mathbb{R}$  będzie klasy  $C^1$ , taką że  $V'(x) \leq 0$  w zbiorze  $\Omega$ . Załóżmy, że  $M$  jest największym zbiorem niezmienniczym zawartym w  $E = \{x \in \Omega : V'(x) = 0\}$ . Wtedy dla każdego rozwiązania startującego z  $\Omega$  zachodzi*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \left( \inf_{z \in M} \|x(t) - z\| \right) = 0.$$

## 2.2 Stopa reprodukcji epidemii

### 2.2.1 Wprowadzenie

Wiele modeli epidemiologicznych opisanych przy pomocy równań różniczkowych zwyczajnych posiada punkt równowagi odpowiadający sytuacji, w której epidemia nie występuje. Punkt ten w literaturze anglojęzycznej nazywany jest *disease-free equilibrium* w skrócie *DFE*. Dla takich modeli można zazwyczaj wyznaczyć pewien parametr progowy  $\mathcal{R}_0$ , zwany stopą reprodukcji epidemii. W zależności od tego jaką wartość przyjmuje można pokazać, że w danej populacji epidemia rozprzestrzenia się lub wygasa. Współczynnik  $\mathcal{R}_0$  można rozumieć jako średnią liczbę zarażeń, jaką generuje osobnik zainfekowany w ciągu trwania choroby.

Rozważmy populację, której jednostki można podzielić na  $n$  klas. Niech  $x = (x_1, \dots, x_n)^t$ , gdzie  $x_i$  jest dodatnie dla  $i = 1, 2, \dots, n$  i oznacza liczbę osobników w klasie  $i$ . Bez straty ogólności będziemy zakładać, że pierwsze  $m$  klas odpowiada osobnikom zainfekowanym. Wówczas możemy wprowadzić następujące oznaczenie

$$X_s = \{x \geq 0 \mid x_i = 0, i = 1, \dots, m\}.$$

Zbiór  $X_s$  odpowiada sytuacji, w której  $m$  pierwszych klas nie zawiera osobników zainfekowanych. Rozważmy układ równań różniczkowych opisujący przepływ osobników pomiędzy klasami



$$(2.3) \quad x'_i = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x),$$

gdzie  $i = 1, \dots, n$ ,  $\mathcal{V}_i(x) = \mathcal{V}_i^-(x) - \mathcal{V}_i^+(x)$ . Przyjmujemy, że funkcja  $\mathcal{F}_i(x)$  odpowiada pojawianiu się nowych osobników zainfekowanych w klasie  $i$ ,  $\mathcal{V}_i^+(x)$  opisuje przyływ osobników do klasy  $i$  z powodów innych niż infekcja, natomiast  $\mathcal{V}_i^-(x)$  odpływ jednostek z klasy  $i$  do innej. Będziemy zakładać, że każda z tych funkcji jest różniczkowalna w sposób ciągły przynajmniej dwa razy ze względu na każdą zmienną.

Ponadto będziemy zakładać, że spełnione są następujące założenia

(A1) Jeśli  $x \geq 0$ , to  $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0$  dla  $i = 1, \dots, n$ .

(A2) Jeśli  $x_i = 0$ , to  $\mathcal{V}_i^- = 0$ . W szczególności jeśli  $x \in X_s$ , to  $\mathcal{V}_i^- = 0$  dla  $i = 1, \dots, m$ .

Warunek (A2) oznacza, że jeśli w danej klasie nie ma osobników, to odpływ osobników z tej klasy nie jest możliwy.

(A3)  $\mathcal{F}_i = 0$  dla  $i > m$ .

Założenie to oznacza, że do klas nie związanych z infekcją nie mogą napływać osobniki zainfekowane.

(A4) Jeśli  $x \in X_s$  to  $\mathcal{F}_i(x) = 0$  i  $\mathcal{V}_i^+(x) = 0$  dla  $i = 1, \dots, m$ .

Konsekwencją tego założenia jest fakt, że jeśli populacja jest wolna od choroby to już taką pozostaje.

(A5) Niech  $x_0$  będzie punktem równowagi typu *DFE* dla układu (2.3). Wówczas, jeśli  $\mathcal{F}(x) = 0$ , to wartości własne macierzy Jacobiego  $Df(x_0)$  mają ujemne części rzeczywiste.

Założenie to oznacza, że żądamy, aby *DFE* był punktem równowagi lokalnie asymptotycznie stabilnym dla układu (2.3).

Zauważmy, że z warunków (A1) i (A2) wynika, że zbiór  $\mathbb{R}_+^n = \{(x_1, x_2, \dots, x_n) : x_i \geq 0 \text{ dla } i = 1, 2, \dots, n\}$  jest dodatnio niezmienniczy. Rzeczywiście, jeśli  $x_i = 0$

to z warunków (A1) i (A2) wynika, że  $f_i(x) \geq 0$  dla  $i = 1, 2, \dots, n$ . Ponadto funkcje  $f_i(x)$ ,  $i = 1, 2, \dots, n$  są klasy  $C^1$ . Stąd wynika, że istnieje dokładnie jedno rozwiązanie układu (2.3) przy zadanym warunku początkowym na maksymalnym przedziale i rozwiązanie to jest nieujemne, o ile startuje z nieujemnego warunku początkowego.

**Definicja 2.2.** Macierz  $\mathbf{A}$  o wymiarach  $n \times n$  nazywamy Z-macierzą, jeśli

$$\mathbf{A} = (a_{ij}), \text{ gdzie } a_{ij} \leq 0 \text{ dla każdego } i \neq j.$$

**Definicja 2.3.** Niech macierz  $\mathbf{A}$  o wymiarach  $n \times n$  będzie Z-macierzą rzeczywistą, to znaczy  $\mathbf{A} = (a_{ij})$ , gdzie  $a_{ij} \leq 0$  dla każdego  $i \neq j, 1 \leq i, j \leq n$ . Macierz  $\mathbf{A}$  nazywamy M-macierzą, jeśli można ją wyrazić w postaci  $\mathbf{A} = s\mathbf{I} - \mathbf{B}$ , przy czym  $\mathbf{B} = (b_{ij})$ ,  $b_{ij} \geq 0, 1 \leq i, j \leq n$  i  $s \geq \rho(\mathbf{B})$ , gdzie  $\rho(\mathbf{B})$  jest promieniem spektralnym macierzy  $\mathbf{B}$ .

*Uwaga 2.1.* Jeśli założymy, że  $s > \rho(\mathbf{B})$ , to macierz  $\mathbf{A}$  będzie nieosobliwą M-macierzą.

**Lemat 2.1.** *Jeśli  $x_0$  jest typu DFE dla układu (2.3) oraz funkcje  $f_i$  spełniają warunki (A1)-(A5), wtedy pochodne  $D\mathcal{F}(x_0)$  oraz  $D\mathcal{V}(x_0)$  mogą być przedstawione w następujący sposób*

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{bmatrix} \mathbf{F} & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{bmatrix} \mathbf{V} & 0 \\ \mathbf{J}_3 & \mathbf{J}_4 \end{bmatrix},$$

gdzie  $\mathbf{F}$  i  $\mathbf{V}$  są macierzami o wymiarach  $m \times m$  zdefiniowanymi wzorami

$$\mathbf{F} = \left[ \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0) \right], \quad \mathbf{V} = \left[ \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0) \right], \quad 1 \leq i, j \leq m.$$

Ponadto  $\mathbf{F}$  jest nieujemna,  $\mathbf{V}$  jest nieosobliwą M-macierzą, wszystkie wartości własne macierzy  $\mathbf{J}_4$  mają dodatnie części rzeczywiste.

## 2.2.2 Istota współczynnika $\mathcal{R}_0$

Jednym z najważniejszych zagadnień w epidemiologii jest wyznaczanie współczynnika  $\mathcal{R}_0$  nazywanego stopą reprodukcji epidemii (ang. *basic reproduction number*). Może być on interpretowany jako liczba zarażeń jaką średnio generuje jeden osobnik zainfekowany w ciągu trwania choroby. Współczynnik ten jest ważny, ponieważ pomaga określić czy dana choroba rozprzestrzeni się w populacji. Jeśli  $\mathcal{R}_0 < 1$ , wtedy osobnik zainfekowany jest zastępowany średnio

przez mniej niż jedną osobę zainfekowaną, a co za tym idzie - epidemia wygasa. W przeciwnym wypadku, jeśli  $\mathcal{R}_0 > 1$ , epidemia rozrasta się, ponieważ osobnik zainfekowany jest zastępowany średnio przez więcej niż jedną osobę zainfekowaną. W przypadku modeli, w których występuje tylko jedna klasa związana z infekcją, współczynnik  $\mathcal{R}_0$  jest iloczynem współczynnika zapadalności na chorobę i średniego czasu trwania choroby. Jednakże dla bardziej złożonych modeli z kilkoma klasami mającymi związek z infekcją definicja ta jest niedostateczna.

W celu wyjaśnienia istoty współczynnika  $\mathcal{R}_0$  rozważmy układ zlinearyzowany w punkcie  $x_0$  dla układu (2.3) przy założeniu, że ponowne zarażenie jest niemożliwe, tzn.

$$(2.4) \quad x' = -D\mathcal{V}(x_0)(x - x_0).$$

Zgodnie z założeniem (A5), punkt DFE jest lokalnie asymptotycznie stabilny. Wobec tego układ (2.4) możemy wykorzystać do wyjaśnienia sytuacji, w której do populacji wolnej od choroby wprowadzamy niewielką liczbę osobników zainfekowanych. Niech  $\psi_i(0)$  będzie liczbą osobników zainfekowanych w klasie  $i$  w chwili początkowej  $t = 0$  oraz niech  $\psi(t) = (\psi_1(t), \dots, \psi_m(t))^t$  będzie liczbą osobników zainfekowanych w klasach związanych z infekcją po czasie  $t$ . Ponieważ  $D\mathcal{V}(x_0)$  można przedstawić w postaci

$$D\mathcal{V}(x_0) = \begin{bmatrix} \mathbf{V} & 0 \\ \mathbf{J}_3 & \mathbf{J}_4 \end{bmatrix},$$

to  $\psi(t)$  spełnia równanie

$$\psi'(t) = -\mathbf{V}\psi(t),$$

którego rozwiązaniem jest

$$\phi(t) = \phi(0) \exp^{-\mathbf{V}t}.$$

Na mocy lematu (2.1),  $\mathbf{V}$  jest nieosobliwą M-macierzą dlatego też jest odwrotna i wszystkie jej wartości własne mają dodatnie części rzeczywiste. Zatem całkując  $\mathbf{F}\phi(t)$  w przedziale od 0 do nieskończoności otrzymujemy średnią liczbę nowych infekcji, wywołanych przez osobniki zainfekowane wprowadzone do populacji wolnej od choroby w chwili 0, które są reprezentowane przez wektor  $\mathbf{F}\mathbf{V}^{-1}\phi(0)$ . Ponieważ  $\mathbf{F}$  jest nieujemna i  $\mathbf{V}$  jest nieosobliwą M-macierzą, to  $\mathbf{V}^{-1}$  jest nieujemna, a tym samym  $\mathbf{F}\mathbf{V}^{-1}$  jest również nieujemna.

Żeby zinterpretować macierz  $\mathbf{FV}^{-1}$  i jednocześnie sformułować ogólną definicję współczynnika  $\mathcal{R}_0$ , rozważmy sytuację, w której do klasy  $k$  wprowadzamy osobnika zainfekowanego, przy czym klasa  $k$  jest wolna od choroby. Element o indeksie  $(j, k)$  macierzy  $\mathbf{V}^{-1}$  jest średnią długością czasu, jaki jednostka spędza w klasie  $j$  w ciągu trwania jej życia, przy założeniu że klasy związane z infekcją są mało liczne, oraz że reinfekcja nie jest możliwa. Element o indeksie  $(i, j)$  macierzy  $\mathbf{F}$  opisuje tempo z jakim osobniki zainfekowane z klasy  $j$  zarażają nowe jednostki z klasy  $i$ . Stąd wynika, że element o indeksie  $(i, k)$  macierzy  $\mathbf{FV}^{-1}$  jest średnią liczbą nowych infekcji w klasie  $i$ , wynikających z kontaktu z osobnikiem zainfekowanym wprowadzonym do klasy  $k$  na początku. Dlatego też stopę reprodukcji epidemii możemy zdefiniować jako promień spektralny macierzy  $\mathbf{FV}^{-1}$ , tzn.

$$(2.5) \quad \mathcal{R}_0 = \rho(\mathbf{FV}^{-1}),$$

gdzie  $\rho(\mathbf{A})$  oznacza promień spektralny macierzy  $\mathbf{A}$ .

Punkt  $x_0$  typu jest lokalnie asymptotycznie stabilny, jeśli wszystkie wartości własne macierzy  $Df(x_0)$  mają ujemne części rzeczywiste oraz jest niestabilny, jeśli jakakolwiek wartość własna  $Df(x_0)$  ma dodatnią część rzeczywistą. Zgodnie z lematem 2.1, wartości własne  $Df(x_0)$  mogą być podzielone na dwa zbiory odpowiadające klasom, w których infekcja występuje oraz klasom, w których infekcji nie ma. Zbiory te są wartościami własnymi macierzy  $\mathbf{F} - \mathbf{V}$  oraz  $-\mathbf{J}_4$ . Z lematu 2.1 wynika, że wszystkie wartości własne macierzy  $-\mathbf{J}_4$  mają ujemne części rzeczywiste, a zatem stabilność punktu  $DFE$  jest uzależniona od wartości własnych macierzy  $\mathbf{F} - \mathbf{V}$ . Następujące twierdzenie pokazuje, że  $\mathcal{R}_0$  jest parametrem istotnym w określeniu stabilności punktu  $DFE$ .

**Twierdzenie 2.3.** *Załóżmy, że funkcja  $f$  spełnia warunki (A1)-(A5) oraz niech  $x_0$  będzie punktem równowagi typu  $DFE$  dla układu (2.3). Wtedy punkt  $x_0$  jest lokalnie asymptotycznie stabilny jeśli  $\mathcal{R}_0 < 1$ , a niestabilny jeśli  $\mathcal{R}_0 > 1$ .*

Zanim przejdziemy do udowodnienia twierdzenia 2.3, wprowadzimy dwa lematy pomocnicze.

**Lemat 2.2.** *Niech  $\mathbf{H}$  będzie nieosobliwą  $M$ -macierzą oraz niech  $\mathbf{B}$  i  $\mathbf{BH}^{-1}$  będą  $Z$ -macierzami. Wówczas  $\mathbf{B}$  jest nieosobliwą  $M$ -macierzą wtedy i tylko wtedy, gdy  $\mathbf{BH}^{-1}$  jest nieosobliwą  $M$ -macierzą.*

**Lemat 2.3.** *Niech  $\mathbf{H}$  będzie nieosobliwą  $M$ -macierzą oraz  $\mathbf{K} \geq 0$ . Wówczas*

1.  $(\mathbf{H}-\mathbf{K})$  jest nieosobliwą M-macierzą wtedy i tylko wtedy, gdy  $(\mathbf{H}-\mathbf{K})\mathbf{H}^{-1}$  jest nieosobliwą M-macierzą,
2.  $(\mathbf{H}-\mathbf{K})$  jest osobliwą M-macierzą wtedy i tylko wtedy, gdy  $(\mathbf{H}-\mathbf{K})\mathbf{H}^{-1}$  jest osobliwą M-macierzą.

*Dowód Twierdzenia 2.3.* Niech  $\mathbf{J}_1 = \mathbf{F} - \mathbf{V}$ . Ponieważ  $\mathbf{V}$  jest nieosobliwą M-macierzą oraz  $\mathbf{F}$  jest nieujemna, to  $-\mathbf{J}_1 = \mathbf{V} - \mathbf{F}$  jest Z-macierzą. Zatem

$$s(\mathbf{J}_1) < 0 \Leftrightarrow -\mathbf{J}_1 \text{ jest nieosobliwą M-macierzą,}$$

gdzie  $s(\mathbf{J}_1)$  oznacza maksimum z części rzeczywistych wartości własnych macierzy  $\mathbf{J}_1$ . Ponieważ macierz  $\mathbf{FV}^{-1}$  jest nieujemna, to macierz  $-\mathbf{J}_1\mathbf{V}^{-1} = \mathbf{I} - \mathbf{FV}^{-1}$  jest Z-macierzą. Stosując lemat (2.2) przy założeniu, że  $\mathbf{H} = \mathbf{V}$  oraz  $\mathbf{B} = -\mathbf{J}_1 = \mathbf{V} - \mathbf{F}$ , dostajemy

$-\mathbf{J}_1$  jest nieosobliwą M-macierzą  $\Leftrightarrow \mathbf{I} - \mathbf{FV}^{-1}$  jest nieosobliwą M-macieerzą.

Ponieważ  $\mathbf{FV}^{-1}$  jest macierzą nieujemną, to wszystkie wartości własne tej macierzy są mniejsze lub równe  $\rho(\mathbf{FV}^{-1})$ . Zatem

$$\mathbf{I} - \mathbf{FV}^{-1} \text{ jest nieosobliwą M-macierzą} \Leftrightarrow \rho(\mathbf{FV}^{-1}) < 1.$$

Stąd  $s(\mathbf{J}_1) < 0$  wtedy i tylko wtedy, gdy  $\mathcal{R}_0 < 1$ .

Podobnie możemy pokazać następujące zależności

1.  $s(\mathbf{J}_1) = 0 \Leftrightarrow -\mathbf{J}_1$  jest osobliwą M-macierzą,
2.  $-\mathbf{J}_1$  jest osobliwą M-macierzą  $\Leftrightarrow \mathbf{I} - \mathbf{FV}^{-1}$  jest osobliwą M-macierzą,
3.  $\mathbf{I} - \mathbf{FV}^{-1}$  jest osobliwą M-macierzą  $\Leftrightarrow \rho(\mathbf{FV}^{-1}) = 1$ .

Druga równoważność wynika z lematu (2.3) przy założeniu, że  $\mathbf{H} = \mathbf{V}$  oraz  $\mathbf{K} = \mathbf{F}$ . Pozostałe równoważności można pokazać analogicznie jak w przypadku nieosobliwej M-macierzy. Stąd  $s(\mathbf{J}_1) = 0$  wtedy i tylko wtedy, gdy  $\mathcal{R}_0 = 1$ , a z tego wynika, że  $s(\mathbf{J}_1) > 0$  wtedy i tylko wtedy, gdy  $\mathcal{R}_0 > 1$ .  $\square$

## Rozdział 3

# Prosty model gruźlicy z szybką i wolną progresją

### 3.1 Założenia modelu

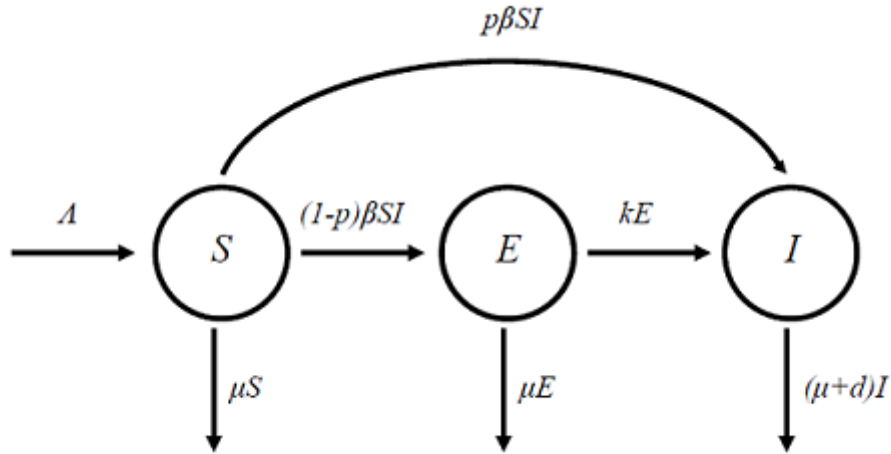
Rozważamy model, w którym osobniki w populacji są podzielone na trzy klasy:

- $S$  - podatni (*susceptible*) – jednostki potencjalnie narażone na działanie bakterii wywołującej gruźlicę;
- $E$  - zakażeni latentnie (*exposed*);
- $I$  - chorzy na gruźlicę (*infectious*).

Przyjmujemy następujące założenia:

1. Choroba jest przekazywana przez bezpośredni kontakt z osobą chorą.
2. Osobnik podatny w momencie zainfekowania może przejść do klasy  $E$  lub  $I$ , przy czym  $p$  oznacza odsetek osobników przechodzących do klasy  $I$  (szybka progresja - bezpośrednie przejście w postać aktywną choroby), natomiast  $1 - p$  oznacza odsetek osobników przechodzących do klasy  $E$  (wolna progresja - zachorowanie następuje po okresie latencji.)
3. Zakłada się, że okres latencji ma rozkład wykładniczy przy średnim czasie oczekiwania  $\frac{1}{k}$ , zatem jednostki przechodzą z klasy  $E$  do  $I$  z szybkością  $kE$ .

Dynamika przechodzenia osobników pomiędzy poszczególnymi klasami może być opisana następującym układem równań różniczkowych:



Rysunek 3.1: Diagram opisujący dynamikę przechodzenia osobników w populacji pomiędzy klasami w prostym modelu gruźlicy

$$(3.1) \quad \begin{aligned} S' &= \Lambda - \beta SI - \mu S \\ E' &= (1-p)\beta SI - (k + \mu)E \\ I' &= p\beta SI + kE - (d + \mu)I, \end{aligned}$$

przy czym:

- $\Lambda$  - współczynnik wzrostu liczebności populacji w klasie podatnych,
- $\mu$  - współczynnik śmiertelności (śmierć wywołana czynnikami pozachorobowymi),
- $d$  - współczynnik śmiertelności w klasie chorych (śmierć w wyniku choroby),
- $\beta$  - prawdopodobieństwo zainfekowania.

Będziemy zakładać, że wszystkie współczynniki układu (3.1) są dodatnie. Układ (3.1) będziemy rozważać w zbiorze

$$\mathcal{D} = \{(S, E, I) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^3 : S + E + I \leq \frac{\Lambda}{\mu}\},$$

który jest dodatnio niezmienniczy, gdzie

$$\mathbb{R}_{\geq 0}^3 = \{(x_1, x_2, x_3) \in \mathbb{R}^3 : x_i \geq 0, i = 1, 2, 3\}.$$

## 3.2 Stopa reprodukcji epidemii dla prostego modelu gruźlicy

Badanie układu (3.1) rozpoczniemy od wyznaczenia punktów równowagi oraz zbadania ich lokalnej stabilności.

Poszukiwanie punktów równowagi sprowadza się do rozwiązania układu równań

$$\begin{aligned}\Lambda - \beta SI - \mu S &= 0 \\ (1-p)\beta SI - (k + \mu)E &= 0 \\ p\beta SI + kE - (d + \mu)I &= 0.\end{aligned}$$

Łatwo zauważyć, że układ równań (3.1) posiada dokładnie dwa punkty równowagi:  $P_0 = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0) \in \mathcal{D}$  i  $P^* = (S^*, E^*, I^*) \in \mathcal{D}$ , gdzie

$$\begin{aligned}S^* &= \frac{(d + \mu)(k + \mu)}{\beta(p\mu + k)}, \\ I^* &= \frac{\Lambda(p\mu + k)}{(d + \mu)(k + \mu)} - \frac{\mu}{\beta}, \\ E^* &= \frac{1}{k} \left( \frac{\Lambda(p\mu + k)}{k + \mu} - \frac{(d + \mu)\mu}{\beta} - p\Lambda + \frac{p\mu(d + \mu)(k + \mu)}{\beta(p\mu + k)} \right).\end{aligned}$$

Punkt  $P_0$  odpowiada sytuacji, gdy epidemia w populacji nie występuje. W literaturze anglojęzycznej nazywany jest *disease free equilibrium* i oznaczany przez  $DFE$ .

Nawiązując do metody P. van den Driessche i J. Watmough'a opisaną w rozdziale drugim, wyznaczmy stopę reprodukcji epidemii  $\mathcal{R}_0$  dla modelu opisanego układem równań (3.1). W tym celu wystarczy rozważyć jedynie te równania, w których występują klasy związane z infekcją, a więc  $E$  i  $I$ . W związku z tym rozważmy następujący układ równań

$$(3.2) \quad \begin{aligned}E' &= (1-p)\beta SI - (k + \mu)E \\ I' &= p\beta SI + kE - (d + \mu)I.\end{aligned}$$

Z układu (3.2) wynika, że  $\mathcal{F}$  i  $\mathcal{V}$  są dane następująco

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} (1-p)\beta SI \\ p\beta SI \end{bmatrix}$$



$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} (k + \mu)E \\ -kE + (d + \mu)I \end{bmatrix}.$$

Wówczas macierze  $\mathbf{F}$  i  $\mathbf{V}$  mają postać

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{(1-p)\beta\Lambda}{\mu} \\ 0 & \frac{p\beta\Lambda}{\mu} \end{bmatrix}$$

oraz

$$\mathbf{V} = \begin{bmatrix} k + \mu & 0 \\ -k & d + \mu \end{bmatrix}.$$

Stąd

$$\mathbf{V}^{-1} = \frac{1}{(k + \mu)(d + \mu)} \begin{bmatrix} d + \mu & k \\ 0 & k + \mu \end{bmatrix}^T = \begin{bmatrix} \frac{1}{k + \mu} & 0 \\ \frac{1}{(k + \mu)(d + \mu)} & \frac{1}{d + \mu} \end{bmatrix}.$$

Wówczas

$$\mathbf{F}\mathbf{V}^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{(1-p)\beta\Lambda k}{\mu(k + \mu)(d + \mu)} & \frac{(1-p)\beta\Lambda}{\mu(d + \mu)} \\ \frac{p\beta\Lambda k}{\mu(k + \mu)(d + \mu)} & \frac{p\beta\Lambda}{\mu(d + \mu)} \end{bmatrix}.$$

Aby wyznaczyć  $\rho(\mathbf{F}\mathbf{V}^{-1})$  musimy obliczyć wartości własne macierzy  $\mathbf{F}\mathbf{V}^{-1}$ .

Równanie charakterystyczne ma postać

$$\det \begin{bmatrix} \frac{(1-p)\beta\Lambda k}{(k + \mu)(d + \mu)\mu} - \lambda & \frac{(1-p)\beta\Lambda}{\mu(d + \mu)} \\ \frac{p\beta\Lambda k}{(k + \mu)(d + \mu)\mu} & \frac{p\beta\Lambda}{\mu(d + \mu)} - \lambda \end{bmatrix} = 0,$$

a to oznacza, że

$$\lambda \left[ \lambda - \frac{\Lambda}{\mu} \frac{\beta}{d + \mu} \left( \frac{(1-p)k}{k + \mu} + p \right) \right] = 0.$$

Stąd mamy dwie wartości własne macierzy  $\mathbf{F}\mathbf{V}^{-1}$

$$\lambda = 0 \vee \lambda = \frac{\Lambda}{\mu} \frac{\beta}{d + \mu} \frac{k + kp}{k + \mu}.$$

W efekcie otrzymaliśmy, że stopa reprodukcji epidemii  $\mathcal{R}_0$  dla układu równań (3.1) ma postać

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\Lambda}{\mu} \frac{\beta}{d + \mu} \frac{k + kp}{k + \mu}.$$

*Uwaga 3.1.* Jeśli  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ , to układ ma dokładnie jeden punkt równowagi  $P_0$ , który jest typu  $DFE$ . Jeśli  $\mathcal{R}_0 > 1$ , to wówczas układ posiada dwa punkty równowagi  $P_0$  oraz  $P^*$ . Ponadto każde rozwiązanie startujące z warunku początkowego w  $\mathbb{R}_{\geq 0}^3$ , dla którego  $E + I > 0$  zmierza do punktu wewnątrz  $\mathbb{R}_{\geq 0}^3$ . Innymi słowy, jeśli warunek początkowy z  $\mathbb{R}_{\geq 0}^3$  spełnia równość  $E = I = 0$ , to rozwiązanie układu jest zbieżne do  $P_0$ .

### 3.3 Globalna stabilność

W tym rozdziale zajmiemy się badaniem stabilności punktów równowagi układu (3.1).

**Twierdzenie 3.1.** *Jeśli  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ , to punkt równowagi  $P_0$  jest globalnie asymptotycznie stabilny w  $\mathbb{R}_{\geq 0}^3$ .*

*Dowód.* Rozważmy następującą funkcję Lapunova

$$\tilde{U}(S, E, I) = kE + (k + \mu)I.$$

Stosując wzór

$$\frac{d\tilde{U}}{dt} = \frac{\partial \tilde{U}}{\partial S} \frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{U}}{\partial E} \frac{\partial E}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{U}}{\partial I} \frac{\partial I}{\partial t}$$

otrzymujemy

$$\tilde{U}' = kE' + (k + \mu)I' = (k + \mu)(d + \mu)I \left( \frac{\beta(k + \mu p)}{(k + \mu)(d + \mu)} S - 1 \right).$$

W zbiorze  $D$  zachodzi nierówność  $S \leq \frac{\Lambda}{\mu}$ , a więc mamy

$$\tilde{U}' \leq (k + \mu)(d + \mu)I \left( \frac{\beta(k + \mu p)\Lambda}{(k + \mu)(d + \mu)\mu} - 1 \right) = (k + \mu)(d + \mu)I(\mathcal{R}_0 - 1),$$

przy czym równość zachodzi w punkcie  $P_0$ . Wobec tego jeśli  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ , to mamy

$$\tilde{U}' \leq 0,$$

przy czym równość zachodzi gdy  $I = 0$ . Zatem na mocy zasady La Salle'a granica każdego rozwiązania należy do największego zbioru niezmienniczego zawartego w zbiorze, dla którego  $I = 0$ . To oznacza, że każde rozwiązanie jest zbieżne do  $P_0$

□

**Twierdzenie 3.2.** *Jeśli  $\mathcal{R}_0 > 1$  to punkt  $P^*$  jest globalnie asymptotycznie stabilny w zbiorze  $\mathbb{R}_{\geq 0}^3 \setminus \{(S, E, I) : E = I = 0\}$ .*

*Dowód.* Zauważmy, że punkt  $P^*$  jako punkt równowagi układu (3.1) spełnia zależności:

$$(3.3) \quad \Lambda = \beta S^* I^* + \mu S^*,$$

$$(3.4) \quad \beta = \frac{1}{1-p} (k + \mu) \frac{E^*}{S^* I^*},$$

$$(3.5) \quad d + \mu = p\beta S^* + k \frac{E^*}{I^*}.$$

W efekcie dostajemy

$$(3.6) \quad d + \mu = \frac{p}{1-p} (k + \mu) \frac{E^*}{I^*} + k \frac{E^*}{I^*}.$$

Zauważmy, że równania (3.4) i (3.6) mają sens, gdy  $p \neq 1$ . Funkcja Lapunowa, którą będziemy rozważać implikuje również stabilność układu dla  $p = 1$ .

Rozważmy następującą funkcję Lapunowa

$$(3.7) \quad U(S, E, I) = (S - S^* \ln S) + A(E - E^* \ln E) + B(I - I^* \ln I),$$

gdzie  $A$  i  $B$  są pewnymi stałymi, które zdefiniujemy poniżej. Różniczkując (3.7) względem zmiennej  $t$ , otrzymujemy

$$\begin{aligned} U' &= \left(1 - \frac{S^*}{S}\right) S' + A \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) E' + B \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) I' \\ &= \left(1 - \frac{S^*}{S}\right) (\Lambda - \beta SI - \mu S) + A \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) ((1-p)\beta SI - (k + \mu)E) \\ &\quad + B \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) (p\beta SI + kE - (d + \mu)I). \end{aligned}$$

Korzystając z (3.3), (3.4) oraz (3.6) mamy

$$\begin{aligned} U' &= \left(1 - \frac{S^*}{S}\right) (\beta S^* I^* - \beta SI - \mu(S - S^*)) \\ &\quad + A \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) \left( (k + \mu) E^* \frac{SI}{S^* I^*} - (k + \mu) E \right) \\ &\quad + B \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) \left( \frac{p}{1-p} (k + \mu) E^* \frac{SI}{S^* I^*} + kE - \frac{p}{1-p} (k + \mu) E^* \frac{I}{I^*} - kE^* \frac{I}{I^*} \right). \end{aligned}$$

Przekształcając dostajemy

$$\begin{aligned}
U' &= -\mu \frac{(S - S^*)^2}{S} + \frac{1}{1-p} (k + \mu) E^* \left(1 - \frac{S^*}{S}\right) \left(1 - \frac{SI}{S^* I^*}\right) \\
&+ A(k + \mu) E^* \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) \left(\frac{SI}{S^* I^*} - \frac{E}{E^*}\right) \\
&+ B(k + \mu) E^* \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) \left(\frac{p}{1-p} \frac{SI}{S^* I^*} + \frac{k}{k + \mu} \frac{E}{E^*} \frac{p}{1-p} \frac{I}{I^*} - \frac{k}{k + \mu} \frac{I}{I^*}\right) \\
&= -\mu \frac{(S - S^*)^2}{S} + \frac{1}{1-p} (k + \mu) E^* f(x, y, z; p),
\end{aligned}$$

gdzie  $(x, y, z) = \left(\frac{S}{S^*}, \frac{E}{E^*}, \frac{I}{I^*}\right)$  oraz funkcja  $f$  zdefiniowana jest następująco

$$\begin{aligned}
f(x, y, z; p) &= \left(1 - \frac{1}{x}\right) (1 - xz) + (1-p)A \left(1 - \frac{1}{y}\right) (xz - y) \\
&+ pB \left(1 - \frac{1}{z}\right) (xz - z) + (1-p) \frac{k}{k + \mu} B \left(1 - \frac{1}{z}\right) (y - z) \\
&= \left(1 - \frac{1}{x} - xz + z\right) + (1-p)A \left(xz - \frac{xz}{y} - y + 1\right) \\
&+ pB(xz - x - z + 1) + (1-p) \frac{k}{k + \mu} B \left(y - \frac{y}{z} - z + 1\right).
\end{aligned}$$

Pokażemy teraz, że można dobrać  $A = A(p)$  i  $B = B(p)$  takie, że funkcja  $f$  jest nieujemna dla każdych  $x, y, z \in \mathbb{R}_{>0}$ . Aby współczynniki przy  $z, y$  oraz  $xz$  były równe 0 muszą być spełnione równości

$$\begin{aligned}
-1 + pB + A(1-p) &= 0 \\
1 - pB - (1-p)B \frac{k}{k + \mu} &= 0 \\
-A(1-p) + (1-p)B \frac{k}{k + \mu} &= 0,
\end{aligned}$$

z których wynika, że

$$A = \frac{k}{k + p\mu} \text{ i } B = \frac{k + \mu}{k + p\mu}.$$

Po podstawieniu otrzymujemy

$$(3.8) \quad f(x, y, z; p) = 2 - \frac{1}{x} - x + \frac{(1-p)k}{k + p\mu} \left(1 + x - \frac{xz}{y} - \frac{y}{z}\right).$$

Różniczkując po  $p$  dostaniemy

$$\frac{\partial f}{\partial p} = -\frac{k(k+\mu)}{(k+p\mu)^2} \left(1 + x - \frac{xz}{y} - \frac{y}{z}\right).$$

Jeśli  $x$ ,  $y$  i  $z$  są ustalone, to  $\frac{\partial f}{\partial p}$  ma stały znak dla  $p \in [0, 1]$ . Z tego wynika, że  $f$  osiąga wartość maksymalną w  $p = 0$  lub  $p = 1$ .

Założmy, że  $p = 1$ . Wtedy

$$f = 2 - \frac{1}{x} - x.$$

Korzystając z nierówności pomiędzy średnią arytmetyczną a geometryczną otrzymujemy

$$\begin{aligned} \frac{x + \frac{1}{x}}{2} &\geq \sqrt{x \frac{1}{x}} \\ \frac{x + \frac{1}{x}}{2} &\geq 1 \\ x + \frac{1}{x} &\geq 2 \\ 2 - x - \frac{1}{x} &\leq 0. \end{aligned}$$

To oznacza, że  $f \leq 0$ , przy czym równość zachodzi, gdy  $x = 1$ . Podobnie w przypadku, gdy  $p = 0$  mamy

$$f = 3 - \frac{1}{x} - \frac{xz}{y} - \frac{y}{z}.$$

Z nierówności pomiędzy średnimi arytmetyczną i geometryczną dostajemy

$$\begin{aligned} \frac{\frac{1}{x} + \frac{xz}{y} + \frac{y}{z}}{3} &\geq \sqrt[3]{\frac{1}{x} \cdot \frac{xz}{y} \cdot \frac{y}{z}} \\ \frac{\frac{1}{x} + \frac{xz}{y} + \frac{y}{z}}{3} &\geq 1 \\ \frac{1}{x} + \frac{xz}{y} + \frac{y}{z} &\geq 3 \\ 3 - \frac{1}{x} - \frac{xz}{y} - \frac{y}{z} &\leq 0, \end{aligned}$$

co oznacza, że  $f \leq 0$ , przy czym równość występuje wtedy i tylko wtedy gdy  $x = 1$  i  $y = z$ .

Z powyższego wynika, że  $U' \leq 0$  z równością w przypadku, gdy  $S = S^*$ . Zgodnie z zasadą LaSalle'a rozwiązania, które startują z wnętrza  $\mathbb{R}_{\geq 0}^3$  są zbieżne do  $P^*$ . Zatem  $P^*$  jest globalnie asymptotycznie stabilny dla wszystkich nieujemnych warunków początkowych dla których  $E(0) + I(0) > 0$ .  $\square$

# Rozdział 4

## Szczegółowy model gruźlicy z szybką i wolną progresją

### 4.1 Założenia modelu

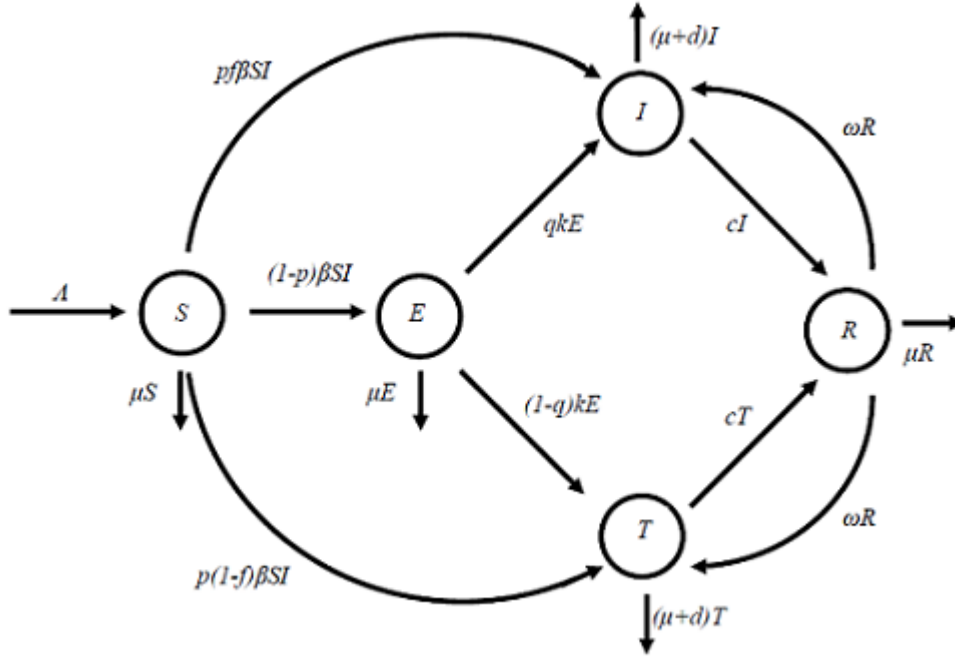
W tym rozdziale przedstawimy bardziej rozbudowany model gruźlicy z szybką i wolną progresją. Będziemy rozważamy populację, której osobniki można podzielić na pięć klas:  $S$  - osobniki podatne,  $E$  - osobniki zakażone latentnie,  $I$  - osobniki chore oraz dodatkowo

- $R$  - osobniki, które wyzdrowiały (*recovered*),
- $T$  - osobniki chore na aktywną postać gruźlicy, ale niegenerujące nowych infekcji (*actively infected but not infectious*).

Ponadto będziemy przyjmować następujące założenia:

1. Osobnik podatny może przejść do klasy  $E$ ,  $I$ ,  $T$ . Zakładamy, że odsetek  $p$  tych osobników trafia do klas  $I$  i  $T$  (szybka progresja), natomiast odsetek  $1 - p$  trafia do klasy  $E$  (wolna progresja).
2. W wyniku szybkiej progresji osobniki podatne mogą przejść do klasy  $I$  lub  $T$ . Przy czym odsetek  $f$  tych osobników trafia do klasy  $I$  (generuje nowe zachorowania), a  $1 - f$  trafia do klasy  $T$  (nie generuje nowych zachorowań).
3. W wyniku wolnej progresji osobniki po okresie latencji mogą przejść do klasy  $I$  lub  $T$ . Przy czym  $q$  oznacza odsetek tych osobników, które przeszły do klasy  $I$ , natomiast  $1 - q$  oznacza odsetek tych osobników, które przeszły do klasy  $T$ .

4. Podobnie jak w przypadku prostego modelu gruźlicy zakłada się, że okres latencji ma rozkład wykładniczy przy średnim czasie oczekiwania  $\frac{1}{k}$ , zatem jednostki z klasy  $E$  przechodzą do klas  $I$  lub  $T$  z szybkością  $kE$ .



Rysunek 4.1: Diagram opisujący dynamikę przechodzenia osobników w populacji pomiędzy klasami w szczegółowym modelu gruźlicy

Poniższy układ równań różniczkowych opisuje dynamikę przechodzenia osobników pomiędzy poszczególnymi klasami

$$\begin{aligned}
 S' &= \Lambda - \beta SI - \mu S \\
 E' &= (1-p)\beta SI - (k + \mu)E \\
 I' &= pf\beta SI + qkE + \omega R - (c + d + \mu)I \\
 T' &= p(1-f)\beta SI + (1-q)kE + \omega R - (c + d + \mu)T \\
 R' &= c(I + T) - (\mu + 2\omega)R,
 \end{aligned}
 \tag{4.1}$$

gdzie

- $c$  - współczynnik wyzdrowień,
- $2\omega$  - współczynnik ponownego zachorowania,

a pozostałe współczynniki rozumiemy tak samo jak w prostym modelu gruźlicy. Dodatkowo założymy, że współczynniki układu (4.1) są dodatnie. Układ (4.1) będziemy rozważać w zbiorze

$$\mathcal{B} = \{(S, E, I, T, R) \in \mathbb{R}_{\geq 0}^5 : S + E + I + T + R \leq \frac{\Lambda}{\mu}\},$$

który jest dodatnio niezmienniczy, przy czym

$$\mathbb{R}_{\geq 0}^5 = \{(x_1, x_2, \dots, x_5) \in \mathbb{R}^5 : x_i \geq 0, i = 1, 2, \dots, 5\}.$$

## 4.2 Stopa reprodukcji epidemii dla szczegółowego modelu gruźlicy

Analogicznie do prostego modelu gruźlicy, swoje rozważania zaczniemy od wyznaczenia punktów równowagi dla układu (4.1). Rozwiązując układ równań

$$(4.2) \quad \begin{aligned} \Lambda - \beta SI - \mu S &= 0 \\ (1-p)\beta SI - (k+\mu)E &= 0 \\ pf\beta SI + qkE + \omega R - (c+d+\mu)I &= 0 \\ p(1-f)\beta SI + (1-q)kE + \omega R - (c+d+\mu)T &= 0 \\ c(I+T) - (\mu+2\omega)R &= 0 \end{aligned}$$

otrzymamy dwa punkty równowagi  $Q_0 = (\frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0, 0)$  i  $Q^* = (S^*, E^*, I^*, T^*, R^*)$ , przy czym punkt  $Q_0$  jest typu  $DFE$ .

Wyznamy teraz stopę reprodukcji epidemii  $\mathcal{R}_0$  dla modelu opisanego układem (4.1). Podobnie jak w przypadku prostego modelu gruźlicy, skorzystamy z metody opisanej w rozdziale drugim. Wobec tego wystarczy rozważyć układ złożony z równań, które są związane z infekcją

$$(4.3) \quad \begin{aligned} E' &= (1-p)\beta SI - (k+\mu)E \\ I' &= pf\beta SI + qkE + \omega R - (c+d+\mu)I \\ T' &= p(1-f)\beta SI + (1-q)kE + \omega R - (c+d+\mu)T \\ R' &= c(I+T) - (\mu+2\omega)R, \end{aligned}$$

a więc  $\mathcal{F}$ ,  $\mathcal{V}$  są postaci

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} (1-p)\beta SI \\ pf\beta SI \\ p(1-f)\beta SI \\ 0 \end{bmatrix},$$



$$\mathcal{V} = \begin{bmatrix} (k + \mu)E \\ -qkE - \omega R + (c + d + \mu)I \\ (q - 1)kE - \omega R + (c + d + \mu)T \\ -c(I + T) + (\mu + 2\omega)R \end{bmatrix}.$$

Wtedy

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{(1-p)\beta\Lambda}{\mu} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{pf\beta\Lambda}{\mu} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{p(1-f)\Lambda\beta}{\mu} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

oraz

$$\mathbf{V} = \begin{bmatrix} k + \mu & 0 & 0 & 0 \\ -qk & c + d + \mu & 0 & -\omega \\ (q - 1)k & 0 & c + d + \mu & -\omega \\ 0 & -c & -c & \mu + 2\omega \end{bmatrix}.$$

Stąd

$$\mathbf{FV}^{-1} = \begin{bmatrix} A\tilde{a} & A\tilde{b} & A\tilde{c} & A\tilde{d} \\ B\tilde{a} & B\tilde{b} & B\tilde{c} & B\tilde{d} \\ C\tilde{a} & C\tilde{b} & C\tilde{c} & C\tilde{d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

gdzie stałe  $A$ ,  $B$ ,  $C$  są zdefiniowane następująco

$$A = \frac{(1-p)\beta\Lambda}{\mu}, \quad B = \frac{pf\beta\Lambda}{\mu}, \quad C = \frac{p(1-f)\beta\Lambda}{\mu}$$

oraz

$$\tilde{a} = \frac{qk(c + d + \mu)(\mu + 2\omega) - \omega c(q - 1)k - \omega c q k}{(k + \mu)(c + d + \mu)((c + d + \mu)(\mu + 2\omega) - 2\omega c)},$$

$$\tilde{b} = \frac{1}{c + d + \mu} + \frac{\omega c}{(c + d + \mu)((c + d + \mu)(\mu + 2\omega) - 2\omega c)},$$

$$\tilde{c} = \frac{\omega c}{(c + d + \mu)((c + d + \mu)(\mu + 2\omega) - 2\omega c)},$$

$$\tilde{d} = \frac{\omega}{(c + d + \mu)(\mu + 2\omega) - 2\omega c}.$$

Rozwiązując równanie charakterystyczne

$$\det \begin{bmatrix} A\tilde{a} - \lambda & A\tilde{b} & A\tilde{c} & A\tilde{d} \\ B\tilde{a} & B\tilde{b} - \lambda & B\tilde{c} & B\tilde{d} \\ C\tilde{a} & C\tilde{b} & C\tilde{c} - \lambda & C\tilde{d} \\ 0 & 0 & 0 & 0 - \lambda \end{bmatrix} = 0,$$

otrzymujemy dwie wartości własne macierzy  $\mathbf{FV}^{-1}$

$$\lambda = 0$$

lub

$$\lambda = \frac{\Lambda\beta}{\mu(\mu+d+c)} \left( pf + \frac{kq(1-p)}{k+\mu} + \frac{\omega c}{(c+d+\mu)(\mu+2\omega)-2\omega c} \left( p + \frac{k(1-p)}{k+\mu} \right) \right).$$

A więc współczynnik  $\mathcal{R}_0$  dla układu równań (4.1) jest postaci

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\Lambda\beta}{\mu(\mu+d+c)} \left( pf + \frac{kq(1-p)}{k+\mu} + \frac{\omega c}{(c+d+\mu)(\mu+2\omega)-2\omega c} \left( p + \frac{k(1-p)}{k+\mu} \right) \right).$$

*Uwaga 4.1.* Dla każdej wartości  $\mathcal{R}_0$  istnieje punkt równowagi  $Q_0$ , który jest typu  $DFE$ . Jeśli  $\mathcal{R}_0 > 1$ , to istnieje dodatkowo drugi punkt równowagi  $Q^* = (S^*, E^*, I^*, T^*, R^*) \in \mathcal{B}$ , który ma ściśle dodatnie współrzędne. Punkt ten odpowiada sytuacji, w której epidemia występuje. Ponadto każde rozwiązanie, które startuje z warunku początkowego w  $\mathbb{R}_{\geq 0}^5$ , dla którego  $E + I + T + R > 0$  dąży do punktu wewnątrz  $\mathbb{R}_{\geq 0}^5$ . Z drugiej strony, jeśli warunek początkowy z  $\mathbb{R}_{\geq 0}^5$  spełnia  $E = I = T = R = 0$ , to rozwiązanie układu jest zbieżne do punktu  $Q_0$ .

### 4.3 Globalna stabilność

W tym rozdziale zajmiemy się badaniem globalnej stabilności rozwiązań układu (4.1).

**Twierdzenie 4.1.** *Jeśli  $\mathcal{R}_0 \leq 1$ , to punkt równowagi  $Q_0$  jest globalnie asymptotycznie stabilny w zbiorze  $\mathcal{B}$ .*

*Dowód.* Rozważmy funkcję Lapunowa o następującej postaci

$$\tilde{V} = k(qH + \omega c)E + (k + \mu)(H + \omega c)I + \omega c(k + \mu)T + \omega(k + \mu)(c + \mu + d)R,$$

gdzie  $H$  jest stałą zdefiniowaną następująco

$$H = (\mu + 2\omega)(c + \mu + d) - 2\omega c.$$

Zauważmy, że  $H > 0$ . Stosując wzór

$$\frac{d\tilde{V}}{dt} = \frac{\partial \tilde{V}}{\partial S} \frac{\partial S}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{V}}{\partial E} \frac{\partial E}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{V}}{\partial I} \frac{\partial I}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{V}}{\partial T} \frac{\partial T}{\partial t} + \frac{\partial \tilde{V}}{\partial R} \frac{\partial R}{\partial t},$$

dostajemy

$$\begin{aligned} \tilde{V}' &= k(qH + \omega c)E' + (k + \mu)(H + \omega c)I' + \omega c(k + \mu)T' + \omega(k + \mu)(c + \mu + d)R' \\ &= H(k + \mu)(c + \mu + d)I \left( \frac{\beta(pf + q(1-p)\frac{k}{k+\mu} + (p + (1-p)\frac{k}{k+\mu}\frac{\omega c}{H}))}{c + \mu + d} S - 1 \right). \end{aligned}$$

Ponieważ na zbiorze  $\mathcal{B}$  mamy, że  $S \leq \frac{\Lambda}{\mu}$ , więc

$$\begin{aligned} \tilde{V}' &= H(k + \mu)(c + \mu + d)I \left( \frac{\beta(pf + q(1-p)\frac{k}{k+\mu} + (p + (1-p)\frac{k}{k+\mu}\frac{\omega c}{H}))}{c + \mu + d} \frac{\Lambda}{\mu} - 1 \right) \\ &= H(k + \mu)(c + \mu + d)I(\mathcal{R}_0 - 1) \end{aligned}$$

z równością tylko w punkcie  $Q_0$ . Zatem dla  $\mathcal{R}_0 \leq 1$  mamy

$$\tilde{V}' \leq 0$$

z równością, gdy  $I = 0$ . Z zasady LaSalle'a, granica każdego rozwiązania układu (4.1) należy do największego zbioru niezmienniczego, dla którego  $I = 0$ , a to oznacza, że każde rozwiązanie jest zbieżne do zbioru jednoelementowego  $\{Q_0\}$ .  $\square$

**Twierdzenie 4.2.** *Jeśli  $\mathcal{R}_0 > 1$ , wtedy punkt  $Q^*$  jest globalnie asymptotycznie stabilny w zbiorze  $\mathbb{R}_{\geq 0}^5 \setminus \{E = I = T = R = 0\}$ .*

*Dowód.* Rozważmy następującą funkcję Lapunowa

$$\begin{aligned} V(S, E, I, T, R) &= (S - S^* \ln S) + A(E - E^* \ln E) + B(I - I^* \ln I) \\ &\quad + C(T - T^* \ln T) + D(R - R^* \ln R), \end{aligned}$$

gdzie  $A, B, C, D$  są pewnymi stałymi dodatnimi, które będą zdefiniowane później. Korzystając z faktu, że  $Q^*$  jest punktem równowagi układu (4.1), mamy

$$\Lambda = \beta S^* I^* + \mu S^*,$$

$$\beta = \frac{(k + \mu)E^*}{(1 - p)S^*I^*},$$

$$c + \mu + d = \frac{pf\beta S^*I^* + qkE^* + \omega R^*}{I^*}$$

lub

$$c + \mu + d = \frac{p(1 - f)\beta S^*I^* + (1 - q)kE^* + \omega R^*}{T^*},$$

$$c = \frac{(\mu + 2\omega)R^*}{I^* + T^*}.$$

Różniczkując funkcję Lapunowa  $V$  względem czasu  $t$  otrzymujemy

$$V' = -\mu \frac{(S - S^*)^2}{S} + \frac{(k + \mu)E^*}{1 - p} F(S, E, I, T, R),$$

gdzie

$$\begin{aligned}
(4.4) \quad F &= \left(1 - \frac{S^*}{S}\right) \left(1 - \frac{SI}{S^*I^*}\right) \\
&+ A(1 - p) \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) \left(\frac{SI}{S^*I^*} - \frac{E}{E^*}\right) \\
&+ Bpf \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) \left(\frac{SI}{S^*I^*} - \frac{I}{I^*}\right) \\
&+ B \frac{(1 - p)qk}{k + \mu} \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) \left(\frac{E}{E^*} - \frac{I}{I^*}\right) \\
&+ Cp(1 - f) \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) \left(\frac{SI}{S^*I^*} - \frac{T}{T^*}\right) \\
&+ C \frac{(1 - q)(1 - p)k}{k + \mu} \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) \left(\frac{E}{E^*} - \frac{T}{T^*}\right) \\
&+ B \frac{(1 - p)\omega R^*}{(k + \mu)E^*} \left(1 - \frac{I^*}{I}\right) \left(\frac{R}{R^*} - \frac{I}{I^*}\right) \\
&+ C \frac{(1 - p)\omega R^*}{(k + \mu)E^*} \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) \left(\frac{R}{R^*} - \frac{T}{T^*}\right) \\
&+ D \frac{(1 - p)(\mu + 2\omega)R^*}{(k + \mu)E^*} \left(1 - \frac{R^*}{R}\right) \left(\alpha \frac{I}{I^*} + (1 - \alpha) \frac{T}{T^*} - \frac{R}{R^*}\right),
\end{aligned}$$

gdzie  $\alpha = \frac{I^*}{I^* + T^*}$ . Stąd wynika, że  $\alpha$  jest postaci

$$(4.5) \quad \alpha = \frac{pf(k + \mu) + (1 - p)qk}{k + p\mu} \frac{H + \omega c}{(c + \mu + d)(\mu + 2\omega)}.$$

Pokażemy teraz, że  $V' \leq 0$  z równością jedynie w punkcie  $S = S^*$ . W tym celu wykażemy, że  $F \leq 0$ . Dla ułatwienia wprowadzimy następujące oznaczenia:  $x = \frac{S}{S^*}$ ,  $y = \frac{E}{E^*}$ ,  $z = \frac{I}{I^*}$ ,  $w = \frac{T}{T^*}$ ,  $u = \frac{R}{R^*}$ . Natomiast wyrażenie  $\frac{R^*}{E^*}$  może być zapisane w następującej postaci  $\frac{R^*}{E^*} = \frac{k + \mu}{1 - p} G$ , przy czym

$$(4.6) \quad G = \frac{c(k + p\mu)}{H(k + \mu)}.$$

Po podstawieniu do (4.4) otrzymujemy

$$(4.7) \quad \begin{aligned} F &= \left(1 - \frac{1}{x} - xz + z\right) \\ &+ A(1-p) \left(xz - y - \frac{xz}{y} + 1\right) \\ &+ Bpf(xz - z - x + 1) \\ &+ B \frac{(1-p)qk}{k+\mu} \left(y - z - \frac{y}{z} + 1\right) \\ &+ Cp(1-f) \left(xz - w - \frac{xz}{w} + 1\right) \\ &+ C \frac{(1-q)(1-p)k}{k+\mu} \left(y - w - \frac{y}{w} + 1\right) \\ &+ B\omega G \left(u - z - \frac{u}{z} + 1\right) \\ &+ C\omega G \left(u - w - \frac{u}{w} + 1\right) \\ &+ D(\mu + 2\omega)G \left(\alpha z + (1-\alpha)w - u - \alpha \frac{z}{u} - (1-\alpha) \frac{w}{u} + 1\right). \end{aligned}$$

Przekształcając (4.7) dostajemy

$$(4.8) \quad \begin{aligned} F &= 1 + A(1-p) + Bpf + B \frac{(1-p)qk}{k+\mu} + Cp(1-f) + C \frac{(1-q)(1-p)k}{k+\mu} \\ &+ B\omega G + C\omega G + D(\mu + 2\omega)G \\ &+ z \left(1 - Bpf - B \frac{(1-p)qk}{k+\mu} - B\omega G + D\alpha(\mu + 2\omega)G\right) \\ &+ xz(-1 + A(1-p) + Bpf + Cp(1-f)) \\ &+ y \left(-A(1-p) + B \frac{(1-p)qk}{k+\mu} + C \frac{(1-q)(1-p)k}{k+\mu}\right) \\ &+ u(B\omega G + C\omega G - D(\mu + 2\omega)G) \\ &+ w \left(-Cp(1-f) - C \frac{(1-q)(1-p)k}{k+\mu} - C\omega G + D(1-\alpha)(\mu + 2\omega)G\right) \\ &- \left(\frac{1}{x} + A(1-p) \frac{xz}{y} + Bpfx + B \frac{(1-p)qk}{k+\mu} \frac{y}{z} + Cp(1-f) \frac{xz}{w}\right) \\ &- \left(C \frac{(1-q)(1-p)k}{k+\mu} \frac{y}{w} + B\omega G \frac{u}{z} + C\omega G \frac{u}{w}\right) \\ &- \left(D(\mu + 2\omega)G \left(\alpha \frac{z}{u} + (1-\alpha) \frac{w}{u}\right)\right). \end{aligned}$$

Dobieramy stałe  $A$ ,  $B$ ,  $C$  i  $D$ , tak żeby współczynniki przy  $z$ ,  $xz$ ,  $y$ ,  $u$  i  $w$  w wyrażeniu (4.8) były równe 0. Wówczas mamy

$$\begin{aligned}
(4.9) \quad A &= \frac{k(qH + \omega c)}{\omega(k + \mu)(c + \mu + d)} D \\
B &= \frac{H + \omega c}{\omega(c + \mu + d)} D \\
C &= \frac{c}{c + \mu + d} D \\
D &= \frac{\omega(k + \mu)}{(\mu + 2\omega)(k + p\mu)\alpha},
\end{aligned}$$

Ponadto  $A$ ,  $B$ ,  $C$ , i  $D$  są dodatnie, co jest warunkiem koniecznym do tego aby funkcja  $V$  była dodatnio określona na  $\mathbb{R}_{>0}^5$ .

Stosując wzór (4.5) dostajemy

$$(4.10) \quad D = \frac{\omega(k + \mu)(c + \mu + d)}{(pf(k + \mu) + (1 - p)qk)H + (k + p\mu)\omega c}.$$

Zatem mamy

$$\begin{aligned}
(4.11) \quad F &= 1 + A(1 - p) + Bpf + B\frac{(1 - p)qk}{k + \mu} + Cp(1 - f) + C\frac{(1 - q)(1 - p)k}{k + \mu} \\
&+ B\omega G + C\omega G + D(\mu + 2\omega)G \\
&- \left( \frac{1}{x} + A(1 - p)\frac{xz}{y} + Bpfx + B\frac{(1 - p)qk}{k + \mu}\frac{y}{z} + Cp(1 - f)\frac{xz}{w} \right) \\
&- \left( C\frac{(1 - q)(1 - p)k}{k + \mu}\frac{y}{w} + B\omega G\frac{u}{z} + C\omega G\frac{u}{w} \right) \\
&- \left( D(\mu + 2\omega)G\left(\alpha\frac{z}{u} + (1 - \alpha)\frac{w}{u}\right) \right),
\end{aligned}$$

gdzie  $A, B, C, D$  są dane wzorami (4.9), a  $G$  jest zadane wzorem (4.6). Aby pokazać, że funkcja  $F$  jest niedodatnia zdefiniujemy pomocniczo funkcję  $\tilde{F}$  wzorem

$$(4.12) \quad \tilde{F} = \frac{\omega(k + \mu)(c + \mu + d)}{D} F = \delta_1 pf + \delta_2 pq + \delta_3 p + \delta_4 q + \delta_5,$$

gdzie

(4.13)

$$\begin{aligned}
\delta_1 &= (k + \mu) \left( \omega c \left( \frac{xz}{w} + \frac{w}{u} - \frac{z}{u} - x \right) + H \left( 2 - \frac{1}{x} - x \right) \right) \\
\delta_2 &= k \left( \omega c \left( \frac{y}{z} + \frac{z}{u} - \frac{w}{u} - \frac{y}{w} \right) + H \left( \frac{1}{x} + \frac{xz}{y} + \frac{y}{z} - 3 \right) \right) \\
\delta_3 &= \frac{\omega c}{H} \left( \omega c \mu \left( 4 - \frac{u}{w} - \frac{w}{u} - \frac{u}{z} - \frac{z}{u} \right) + H \mu \left( 4 - \frac{1}{x} - \frac{xz}{w} - \frac{u}{z} - \frac{w}{u} \right) \right) \\
&\quad + k \omega c \left( \frac{xz}{y} + \frac{y}{w} - \frac{xz}{w} - 1 \right) \\
\delta_4 &= -\delta_2 \\
\delta_5 &= k \frac{\omega c}{H} \left( \omega c \left( 4 - \frac{w}{u} - \frac{u}{w} - \frac{z}{u} - \frac{u}{z} \right) + H \left( 5 - \frac{1}{x} - \frac{xz}{y} - \frac{y}{w} - \frac{w}{u} - \frac{u}{z} \right) \right).
\end{aligned}$$

Zauważmy, że współczynniki  $\delta_j$ ,  $j = 1, \dots, 5$  są niezależne od  $p$ ,  $q$  i  $f$ . Co więcej,  $\tilde{F}$  ma taki sam znak jak  $F$ .

Jeśli  $x$ ,  $y$ ,  $z$ ,  $u$ ,  $w$  są ustalone to funkcja

$$(4.14) \quad \tilde{F} = \delta_1 p f + \delta_2 p q + \delta_3 p + \delta_4 q + \delta_5,$$

może osiągać wartość maksymalną dla  $f = 0$  lub  $f = 1$ , gdyż pochodna  $\frac{\partial \tilde{F}}{\partial f} = \delta_1 p$  ma stały znak. Podobnie  $\frac{\partial \tilde{F}}{\partial q} = \delta_2 p + \delta_4 = \delta_2(p - 1)$  ma stały znak. Zatem  $\tilde{F}$  może osiągać maksimum dla  $q = 0$  lub  $q = 1$ . Ponadto jeśli założymy, że  $f$  i  $q$  są stałe, to funkcja  $\tilde{F}$  jest funkcją monotoniczną zmiennej  $p$  i może osiągać maksimum dla  $p = 0$  lub  $p = 1$ . Zatem funkcja  $\tilde{F}(p, q, f)$  osiąga maksimum w jednym z wierzchołków sześcianu jednostkowego  $[0, 1]^3$ . Pokażemy, że  $\tilde{F}$  jest niedodatnia w każdym z wierzchołków tego sześcianu, a więc również niedodatnia w każdym jego punkcie. To oznacza, że  $V' \leq 0$  dla każdego punktu sześcianu jednostkowego  $[0, 1]^3$ .

Założmy, że  $p = q = f = 0$ . Wtedy  $\tilde{F}(p, q, f) = \delta_5$ . Z twierdzenia o nierówności między średnią arytmetyczną a geometryczną otrzymujemy

$$\sqrt[4]{\frac{w}{u} \cdot \frac{u}{w} \cdot \frac{z}{u} \cdot \frac{u}{z}} \leq \frac{\frac{w}{u} + \frac{u}{w} + \frac{z}{u} + \frac{u}{z}}{4},$$

a stąd

$$4 \leq \frac{w}{u} + \frac{u}{w} + \frac{z}{u} + \frac{u}{z},$$

co daje nierówność

$$4 - \frac{w}{u} - \frac{u}{w} - \frac{z}{u} - \frac{u}{z} \leq 0.$$

Podobnie mamy

$$\sqrt[5]{\frac{1}{x} \cdot \frac{xz}{y} \cdot \frac{y}{w} \cdot \frac{w}{u} \cdot \frac{u}{z}} \leq \frac{\frac{1}{x} + \frac{xz}{y} + \frac{y}{w} + \frac{w}{u} + \frac{u}{z}}{5},$$

co daje

$$5 - \frac{1}{x} - \frac{xz}{y} - \frac{y}{w} - \frac{w}{u} - \frac{u}{z} \leq 0.$$

Zatem  $\tilde{F}(0, 0, 0) \leq 0$  z równością, gdy  $x = 1$  i  $y = z = u = w$ . Podobnie jest w przypadku pozostałych wierzchołków, co daje że  $\tilde{F}(p, q, f) \leq 0$  z równością, gdy  $x = 1$  i  $z = u = w$ .

A zatem  $V' \leq 0$  przy czym równość zachodzi, gdy  $S = S^*$  oraz  $\frac{E}{E^*} = \frac{I}{I^*} = \frac{T}{T^*} = \frac{R}{R^*}$ . Zgodnie z zasadą LaSalle'a, granica każdego rozwiązania układu (4.1) należy do największego zbioru niezmienniczego zawartego w  $\mathcal{C} = \{(S, E, I, R, T) : S = S^*, \frac{E}{E^*} = \frac{I}{I^*} = \frac{T}{T^*} = \frac{R}{R^*}\}$ . Ponieważ  $S$  musi być stałe to  $S' = 0$ . To implikuje, że  $I = I^*$ , a co za tym idzie  $\frac{I}{I^*} = 1$ . A zatem  $T = T^*$  i  $R = R^*$ . Z tego, że  $I' = 0$  wynika, że  $E = E^*$ . To oznacza, że jedynym zbiorem niezmienniczym zawartym w  $\mathcal{C}$  jest zbiór jednoelementowy  $\{Q^*\}$ .  $\square$



# Bibliografia

- [1] S. M. Blower, P. C. Hopwell, A. R. McLean, A. R. Moss, T. C. Porco, M. A. Sanchez, P. M. Small, *The intrinsic transmission of tuberculosis epidemics*, "Nature Medicine" 1995, vol. 1, nr. 8.
- [2] P. van den Driessche, J. Watmough, *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, "Mathematical Biosciences" 2002, nr 180,
- [3] O. Dieckmann, J. A. P. Heesterbeek, *Mathematical Epidemiology of Infectious Diseases: Model Building, Analysis and Interpretation*, Wiley, New York 1999.
- [4] J. P. LaSalle, *The stability of dynamics systems*, Society for Industrial and Applied Mathematics, Philadelphia 1976
- [5] C. C. McCluskey, *Lyapunov Function for Tuberculosis Models with Fast and Slow Progression*, "Mathematical Biosciences and Engineering" 2006, vol. 3, nr 4.
- [6] A. Palczewski, *Równania różniczkowe zwyczajne*, Wydawnictwo Naukowo-Techniczne, 2004
- [7] *Global tuberculosis report 2016*, World Health Organization 2016
- [8] <http://www.who.int/en/>