

## To i owo o modelowaniu epidemii: SI, SIS, SIR oraz $\mathcal{R}_0$

Ewa Gudowska-Nowak,  
Katarzyna Oleś, Bartłomiej Dybiec  
Instytut Fizyki Teoretycznej  
Uniwersytet Jagielloński

Modelowanie epidemiologiczne jest dobrze rozwiniętą dziedziną badań. Dzięki niemu możliwe jest lepsze zrozumienie mechanizmów rozprzestrzeniania się chorób, identyfikacja kluczowych elementów oraz ocena efektywności różnorodnych strategii interwencji. W najprostszych wariantach modele epidemiologiczne są modelami różniczkowymi, zakładającymi, że osobniki mogą znajdować się w dyskretnej (zależnej od modelu) liczbie stanów oraz są doskonale przemieszane. Oznacza to, że prawdopodobieństwo oddziaływania dwóch dowolnie wybranych osobników jest takie samo. Z jednej strony, w realnych sytuacjach, takie założenie nie zawsze jest spełnione – sieć kontaktów jest o wiele bardziej złożona. Zaś z drugiej strony pozwala ono na łatwiejsze konstruowanie licznych modeli epidemiologicznych i ich rozszerzeń.

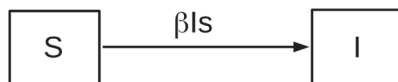
Podstawowe modele epidemiologiczne swoje nazwy zawdzięczają angielskim nazwom stanów, w jakich mogą znaleźć się osobnicy. W najprostszych przypadkach są to klasy S – zdrowy/podatny (*susceptible*), I – zarażony (*infected*) oraz R – ozdrowiały/uodporniony (*recovered*). Dodatkowo modele określają możliwe przejścia między stanami. Najprostsze i najpopularniejsze modele to modele: SI, SIS oraz SIR [4, 6, 7], które zostaną omówione w niniejszym artykule. W modelach tych osobnik zdrowy może zostać zakażony na skutek kontaktu z osobnikiem chorym, a pozostałe procesy (np. zdrowienie) mogą być spontaniczne. Zwykle zakłada się także, że proces epidemiczny zachodzi na tyle szybko, że można pominąć zjawiska demograficzne. Na podstawie modeli SI, SIS oraz SIR poprzez zwiększanie liczby możliwych stanów oraz przejść między nimi buduje się bardziej skomplikowane modele. Prowadzi to między innymi do modeli SIRS [4], SEIR [7] oraz wielu innych. Model SIRS odpowiada sytuacji, kiedy nie jest możliwe uzyskanie trwałej odporności, zaś w modelu SEIR choroba w początkowym okresie rozwija się w sposób utajony.

W niniejszym artykule prezentujemy wybrane własności najprostszych modeli epidemiologicznych SI, SIS oraz SIR. Przedstawiamy podstawowe informacje na temat odporności stadnej (populacyjnej) i powiązanego z nią bazowego współczynnika reprodukcji oraz omawiamy statystyczne własności testów diagnostycznych.

### Model SI

Model SI jest odpowiednikiem modelu Verhulsta (logistycznego) w ekologii [7]. W modelu SI doskonale przemieszana populacja generalna o ustalonym rozmiarze  $N$  podzielona jest na osobników zdrowych ( $S$ ) i zakażonych ( $I$ ) ( $N=S+I$ ).

Nie jest możliwe wyzdrowienie, zatem stan końcowy jest stanem, w którym wszyscy osobnicy są zarażeni. O szybkości zarażania decyduje liczba kontaktów między osobnikami zarażonymi i podatnymi, która zależy od średniej liczby kontaktów na jednostkę czasu, na jednego osobnika, które mogą prowadzić do zarażenia. Wielkość tę oznaczamy przez  $\beta$ . Jeśli w populacji jest  $I$  zarażonych osobników, to na jednostkę czasu dochodzi do  $\beta \times I$  kontaktów, spośród których  $\beta \times I \times s$  (gdzie  $s = S/N$  jest podatną frakcją populacji) zachodzi z osobnikami podatnymi.



Rys. 1. Diagram dla modelu SI: możliwe stany wraz z szybkościami przejścia między nimi

Liczbę osobników zarażonych w chwili  $t + \Delta$  można wyznaczyć na podstawie liczby zakażonych w chwili  $t$

$$I(t + \Delta) = I(t) + I_{new}, \quad (1)$$

gdzie  $I_{new}$  jest liczbą nowych zakażeń w czasie  $\Delta$ . W czasie  $\Delta$  średnia liczba kontaktów zarażonych osobników, które prowadzą do zarażenia jest równa  $\Delta \times \beta \times I$ . Spośród  $\Delta \times \beta \times I$  kontaktów  $\Delta \times \beta \times I \times s$  zachodzi z osobnikami podatnymi i to właśnie one prowadzą do nowych zakażeń. Liczba nowych zakażeń jest równa

$$I_{new} = \Delta \times \beta \times I \times s. \quad (2)$$

Dzięki temu dostajemy

$$I(t + \Delta) = I(t) + \Delta \times \beta \times I \times s, \quad (3)$$

oraz

$$I(t + \Delta) - I(t) = \Delta \beta I s. \quad (4)$$

Dzieląc obustronnie przez  $\Delta$

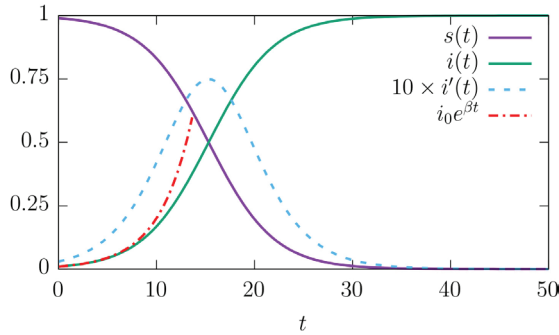
$$\frac{I(t + \Delta) - I(t)}{\Delta} = \beta I s, \quad (5)$$

oraz przechodząc z  $\Delta \rightarrow 0$ , otrzymujemy równanie opisujące model SI

$$\frac{dI}{dt} = \beta I s. \quad (6)$$

Prawa strona powyższego równania jest nieujemna, dlatego  $I(t)$  jest niemalejąca – oznacza to, że liczba osobników zarażonych nie może maleć. Dzieląc powyższe równanie przez  $N$  oraz korzystając ze związku  $s = 1 - i$ , otrzymujemy równanie logistyczne [9, 10]

$$\frac{di}{dt} = \beta i(1 - i). \quad (7)$$



Rys. 2. Model SI: zależność zdrowej  $s(t)$  oraz zarażonej  $i(t)$  części populacji (linie ciągłe), zapadalności  $i'(t)$  (linia przerywana) od czasu  $t$  dla  $i_0=0,01$  oraz  $\beta=0,3$ . Dodatkowa linia (przerywano-kropkowana) przedstawia przybliżony rozmiar zarażonej części populacji od czasu w początkowym okresie epidemii:  $i(t) \approx i_0 e^{\beta t}$

Rozwiązaniem równania (7) (dla warunku początkowego  $i(0)=i_0$ ) jest funkcja logistyczna

$$i(t) = \frac{i_0 e^{\beta t}}{1 + i_0 (e^{\beta t} - 1)} = \frac{1}{1 + \frac{1 - i_0}{i_0} e^{-\beta t}}. \quad (8)$$

W granicy  $t \rightarrow \infty$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = 1, \quad (9)$$

co oznacza, że wszyscy zostaną zarażeni (dla każdego  $i_0$  oraz  $\beta$ ). Początkowo (dla małych  $t$ ) liczba chorych osobników rośnie wykładniczo

$$i(t) = \frac{i_0 e^{\beta t}}{1 + i_0 (e^{\beta t} - 1)} \approx i_0 e^{\beta t}. \quad (10)$$

Dzieje się tak dlatego, że początkowo w stanie  $I$  jest niewielka część populacji, dlatego  $s(t) \approx 1$ . W późniejszym okresie rośnie liczba zarażonych  $S$ ,  $s(t)$  staje się mniejsze od 1, znaczenie mają efekty nasyceniowe, a wzrost liczby zarażonych osobników przestaje być wykładniczy. W modelu SI liczba zarażonych osobników jest równa

$$I(t) = N \times i(t) = \frac{N_0 e^{\beta t}}{1 + \frac{N_0}{N} (e^{\beta t} - 1)}, \quad (11)$$

gdzie  $N_0$  jest liczbą początkowo zarażonych osobników. Dla  $t \approx 0$  obserwujemy wykładniczy wzrost  $N(t) \approx N_0 e^{\beta t}$ .

Zapadalność (zachorowalność) – liczba nowych przypadków w jednostce czasu  $\Delta$  jest równa

$$I_{new} = I(t + \Delta) - I(t) \approx \frac{dI}{dt} \times \Delta = \frac{\Delta}{N} \frac{di}{dt}, \quad (12)$$

gdzie

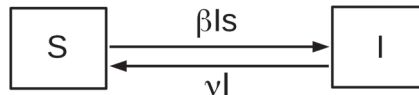
$$\frac{di}{dt} = \beta \frac{i_0 - 1}{i_0} \frac{e^{-\beta t}}{\left[1 + \frac{1 - i_0}{i_0} e^{-\beta t}\right]^2}. \quad (13)$$

Największy przyrost liczby zarażonych przypadków ma miejsce wtedy, gdy zapadalność jest maksymalna.

Na rysunku 2 przedstawiono przykładową krzywą logistyczną  $i(t)$ , krzywą zapadalności  $i'(t) = \frac{di}{dt}$  oraz krzywą wykładniczą  $i_0 e^{\beta t}$  dla  $i_0 = 0,01$  oraz  $\beta = 0,3$ . Krzywe te pokazują, jaka część populacji jest zarażona  $i(t)$ , kiedy ma miejsce największy przyrost liczby zakażeń  $i'(t)$  oraz w jaki sposób początkowo wzrasta rozmiar zarażonej części populacji  $i(t) \approx i_0 e^{\beta t}$ . Pokazano także, jaka część osobników pozostaje zdrowa  $s(t) = 1 - i(t)$ . W modelu SI liczba osobników zdrowych maleje w czasie, a zarażonych rośnie, aż do momentu zakażenia wszystkich. Największy wzrost liczby zarażonych osobników ma miejsce, gdy zapadalność  $i'(t)$  jest maksymalna.

### Model SIS

Naturalnym rozszerzeniem modelu SI jest założenie, że osobniki chore mogą wyzdrowieć. Szybkość zdrowienia opisuje parametr  $\nu$ , który jest średnią liczbą ozdowień na jednostkę czasu. Na jego podstawie można wyznaczyć średni czas potrzebny do wyzdrowienia  $\tau$  ( $\tau = \frac{1}{\nu}$ ), który jest średnim czasem, przez jaki osobnik chory może zarażać osobniki zdrowe.



Rys. 3. Diagram dla modelu SIS: możliwe stany wraz z szybkościami przejścia między nimi

W modelu SIS proces zarażania wygląda tak samo, jak dla modelu SI: w jednostce czasu zakażeniu ulega  $\beta \times I \times s$  osobników. Liczba osobników zarażonych zmniejsza się na skutek zdrowienia. W jednostce czasu (spontanicznie) zdrowieje  $\nu \times I$  osobników. Dlatego zmiana liczby osobników zarażonych w czasie opisana jest równaniem

$$\frac{dI}{dt} = \beta I s - \nu I. \quad (14)$$

Dla osobników podatnych S mamy

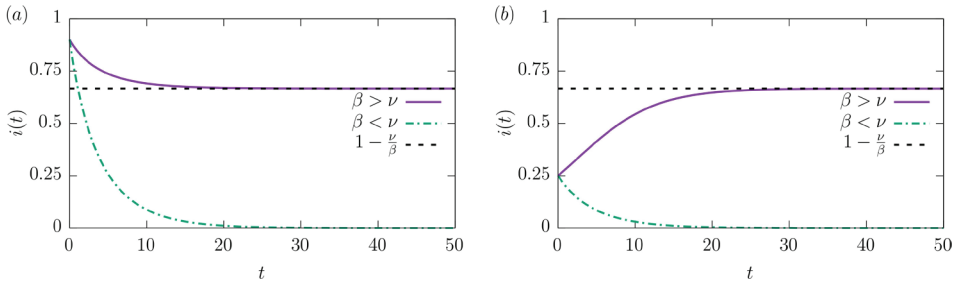
$$\frac{dS}{dt} = -\beta I s + \nu I. \quad (15)$$

Równanie (15) można także uzyskać, różniczkując po czasie związek  $S = N - I$ , z którego wynika

$$\frac{dS}{dt} = -\frac{dI}{dt}. \quad (16)$$

Łącznie równania opisujące zmianę liczby osobników w poszczególnych stanach mają postać

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\beta Is + \nu I \\ \frac{dI}{dt} = \beta Is - \nu I \end{cases} \quad (17)$$



Rys. 4. Zależność zarażonej części populacji  $i(t)$  od czasu  $t$  dla  $\beta = 0,1$ ,  $\nu = 0,3$  (linia ciągła) oraz  $\beta = 0,3$ ,  $\nu = 0,1$  (linia przerywano-kropkowana) z (a):  $i(0) = 0,9$  oraz (b):  $i(0) = 0,25$ . Linie ciągłe odpowiadają sytuacji endemicznej ( $\beta > \nu$ ), w której stała część populacji pozostaje zarażona.

Zdrowa część populacji jest równa  $s(t) = 1 - i(t)$

Dzieląc stronami równania (14) oraz (15) przez całkowity rozmiar populacji, otrzymujemy układ równań na frakcje osobników w każdej z klas

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = -\beta is + \nu i \\ \frac{di}{dt} = \beta is - \nu i \end{cases} \quad (18)$$

Ze względu na warunek  $s(t) + i(t) = 1$  jedno z równań powyższego układu jest nadmiarowe. Z równania (18) oraz związku  $s + i = 1$  dostajemy

$$\frac{ds}{dt} = -\beta(1-s)s + \nu(1-s) \quad (19)$$

lub

$$\frac{di}{dt} = \beta i(1-i) - \nu i, \quad (20)$$

które dla  $\beta \neq \nu$  można przepisać w następującej formie

$$\frac{di}{dt} = i[(\beta - \nu) - \beta i] = (\beta - \nu)i \left[ 1 - \frac{\beta}{\beta - \nu} i \right]. \quad (21)$$

Równanie (21) jest bardzo podobne do równania (7), a jego rozwiązaniem jest

$$i(t) = \frac{i_0(\beta - \nu)e^{(\beta - \nu)t}}{(\beta - \nu) + i_0\beta(e^{(\beta - \nu)t} - 1)} = \frac{i_0(\beta - \nu)}{i_0\beta + (\beta - \nu - i_0\beta)e^{-(\beta - \nu)t}}. \quad (22)$$

Przypadek  $\nu = \beta$  należy rozpatrzeć osobno. W takiej sytuacji

$$i(t) = \frac{i_0}{1 + i_0 \beta t}. \quad (23)$$

Rozmiar zdrowej części populacji jest równy

$$s(t) = 1 - i(t). \quad (24)$$

W granicy  $t \rightarrow \infty$  zarażona jest następująca część populacji

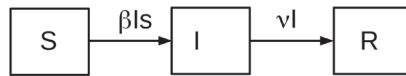
$$\lim_{t \rightarrow \infty} i(t) = \begin{cases} 1 - \frac{\nu}{\beta} & \text{dla } \beta > \nu \\ 0 & \text{dla } \beta \leq \nu \end{cases}. \quad (25)$$

Dlatego jeśli  $\beta < \nu$ , choroba zostaje wyeliminowana, w przeciwnym razie (asymptotycznie) stała część populacji jest zarażona. Z faktu, że zarażona jest stała część populacji nie wynika, iż są to cały czas te same osobniki. Ze względu na ciągle zachodzące procesy zdrowienia i zarażenia osobniki zarażone i zdrowe zmieniają się, natomiast ich frakcja jest stała. Zachowanie asymptotyczne modelu SIS można przewidzieć dzięki analizie jakościowej. Dla  $\beta \neq \nu$ , równanie (20) ma dwa punkty stałe:  $i^* = 0$  oraz  $i^* = 1 - \frac{\nu}{\beta}$ . Stabilnym punktem stałym jest  $\max\left(0, 1 - \frac{\nu}{\beta}\right)$ . Dlatego jeśli  $1 - \frac{\nu}{\beta} < 0$ , choroba zostaje wyeliminowana, a punkt stały  $i^* = 1 - \frac{\nu}{\beta}$  staje się нефизyczny.

Rysunek 4 przedstawia zależność od czasu zarażonej części populacji  $i(t)$  dla modelu SIS z  $\beta = 0,1$ ,  $\nu = 0,3$  (linia ciągła) oraz zamienionych wartości parametrów  $\beta$  i  $\nu$  ( $\beta = 0,3$ ,  $\nu = 0,1$ ) z różnymi warunkami początkowymi: (a):  $i(0) = 0,9$  oraz  $i(0) = 0,25$ . Dla  $\beta > \nu$  (linie ciągłe) obserwujemy stan endemiczny – choroba nie zostaje wyeliminowana –  $i(t) \rightarrow 1 - \nu/\beta$ , bez względu na warunek początkowy. Natomiast dla  $\beta < \nu$  choroba zostaje asymptotycznie w pełni wyeliminowana (linie przerywane). W celu podniesienia czytelności rysunku nie przedstawiono rozmiaru zdrowej części populacji, który jest równy  $s(t) = 1 - i(t)$ .

## Model SIR

Model SIR jest modelem, w którym możliwe jest wyzdrowienie i uzyskanie odporności. Oprócz poznanych dotychczas klas osobników podatnych S i zarażonych I, istnieje klasa osobników ozdrowiałych R. Osobnicy ozdrowiali są osobnikami, które nie mogą zostać ponownie zarażeni – uzyskali oni trwałą odporność. Dlatego, w ogólności, mogą być także osobnikami, którzy zmarli lub zostali trwale usunięci bądź wyizolowani z populacji. W modelu SIR liczba osobników podatnych maleje na skutek zakażeń. Natomiast liczba osobników zarażonych rośnie ze względu na nowe zakażenia, a maleje ze względu na proces spontanicznych ozdowień. Liczba osobników ozdrowiałych tylko rośnie. Model SIR jest uważany za podstawowy model epidemiologiczny [4, 7].



Rys. 5. Diagram dla modelu SIR: możliwe stany wraz z szybkościami przejścia między nimi

Dla liczby osobników podatnych dostajemy

$$\frac{dS}{dt} = -\beta Is, \quad (26)$$

ponieważ

$$S(t + \Delta) = S(t) - I_{new}, \quad (27)$$

gdzie  $I_{new} = \Delta\beta Is$ . Dokonując analogicznych przekształceń dla równania (27) jak w równaniach (3) – (6), otrzymujemy równanie (26). Liczba osobników zarażonych wzrasta ze względu na nowe zakażenia oraz maleje ze względu na zdrowienie

$$\frac{dI}{dt} = \beta Is - \nu I, \quad (28)$$

ponieważ  $\nu \times I$  jest liczbą ozdowień na jednostkę czasu. Liczba osobników ozdowiających rośnie ze względu na proces zdrowienia

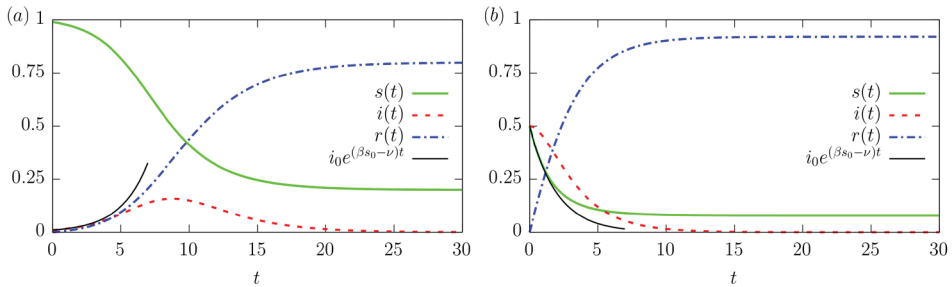
$$\frac{dR}{dt} = \nu I. \quad (29)$$

Dla modelu SIR równania opisujące zmianę liczby osobników w poszczególnych stanach mają następującą finalną postać

$$\begin{cases} \frac{dS}{dt} = -\frac{\beta}{N} IS \\ \frac{dI}{dt} = \frac{\beta}{N} IS - \nu I. \\ \frac{dR}{dt} = \nu I \end{cases} \quad (30)$$

Układ równań (30) można rozwiązać tylko numerycznie. Dzieląc stronami równania (30) przez całkowity rozmiar populacji, otrzymujemy układ równań na frakcje osobników w każdej z klas

$$\begin{cases} \frac{ds}{dt} = -\beta is \\ \frac{di}{dt} = \beta is - \nu i. \\ \frac{dr}{dt} = \nu i \end{cases} \quad (31)$$



Rys. 6. Zależność zdrowej  $s(t)$ , zarażonej  $i(t)$  oraz ozdrowiałej  $r(t)$  części populacji dla  $\beta = 1$ ,  $\nu = 0,5$  z (a):  $i(0) = 0,01$  oraz (b):  $i(0) = 0,5$ . Dodatkowa linia pokazuje krzywą wykładniczą opisującą zmianę zarażonej części populacji w początkowym okresie epidemii

Model SIR może zostać użyty do zdefiniowania bardzo ważnej wielkości: bazowego współczynnika reprodukcji  $\mathcal{R}_0$ . W tym celu równanie (28) zapisujemy w postaci

$$\frac{dI}{dt} = \nu I \left[ \frac{\beta}{\nu} s - 1 \right]. \tag{32}$$

O tym, czy liczba zarażonych rośnie, czy spada decyduje znak wyrażenia w nawiasie kwadratowym. Wprowadźmy oznaczenie  $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\nu} s(0) \approx \frac{\beta}{\nu}$ , ponieważ  $s(0) \approx 1$ , gdzie  $\mathcal{R}_0$  jest bazowym współczynnikiem reprodukcji. Jest to liczba wtórnych zarażeń przypadających na jedno zakażenie pierwotne w populacji, w której wszystkie osobniki są podatne. We wczesnym stadium epidemii

$$\frac{dI}{dt} \approx \nu I \left[ \frac{\beta}{\nu} s(0) - 1 \right] = \nu I \left[ \frac{\beta}{\nu} - 1 \right] = \nu I [\mathcal{R}_0 - 1]. \tag{33}$$

Z powyższego równania można znaleźć zależność liczby zarażonych od czasu w początkowym ( $s(0) \approx 1$ ) okresie epidemii ( $t \approx 0$ )

$$i(t) = i_0 e^{\nu(\mathcal{R}_0 - 1)t} = i_0 e^{(\beta - \nu)t} \tag{34}$$

oraz

$$I(t) = N_0 i(t) = N_0 e^{\nu(\mathcal{R}_0 - 1)t} = N_0 e^{(\beta - \nu)t}. \tag{35}$$

Dla  $t \gg 0$  takie przybliżenie przestaje działać, ponieważ  $s(t) \ll 1$ .

Rysunek 6 pokazuje numerycznie znaną zależność zdrowej  $s(t)$ , zarażonej  $i(t)$  oraz ozdrowiałej  $r(t)$  części populacji wraz z początkową (wykładniczą) zależnością  $i(t)$  dla (a):  $i(0) = 0,01$  oraz (b):  $i(0) = 0,5$  z  $\beta = 1$  oraz  $\nu = 0,5$ . Rysunek 6(b) odpowiada takiemu warunkowi początkowemu, że  $i'(t)|_{t=0} < 0$ , dlatego  $i(t)$  jest funkcją malejącą – liczba zarażonych tylko maleje. Takie samo zachowanie obserwujemy także dla niewielkiej liczby początkowo zarażonych osobników dla odpowiednio dobranych  $\beta$  i  $\nu$ , dla których zachodzi  $\beta/\nu < 1$ . W modelu SIR z  $\beta/\nu > 1$ , rys. 6(a), krzywa  $i(t)$  ma typowy dzwonowy kształt. Epidemia kończy się, gdy wszyscy zarażeni wyzdrowieją, dlatego w stanie końcowym są tylko zdrowe i ozdrowiałe osobniki.



Model SIR można zmodyfikować dodając możliwość powrotu z klasy R do klasy S. Takie rozszerzenie odzwierciedla sytuację, w której nie wszyscy osobnicy uzyskują odporność lub uzyskana odporność nie jest trwała. Dzięki możliwości takiego przejścia zwiększa się klasa możliwych zachowań. W szczególności, podobnie jak w modelu SIS, choroba może być endemiczna, tzn. stała część populacji jest zarażona.

### Bazowy $\mathcal{R}_0$ i efektywny $\mathcal{R}_t$ współczynnik reprodukcji

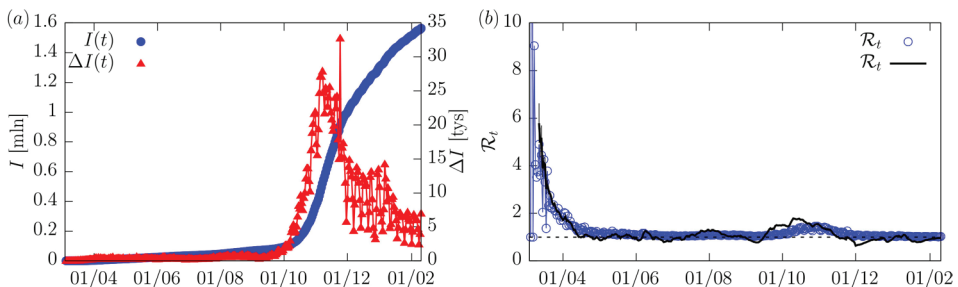
Jeśli  $\beta$  jest średnią liczbą kontaktów na jednostkę czasu, na jednego osobnika, które mogą prowadzić do zarażenia, a  $\tau$  jest średnim czasem, przez jaki osobnik zarażony może zakażać ( $\tau = \frac{1}{\nu}$ ), to liczba zarażeń przypadających na jednego zarażonego osobnika w pełni podatnej populacji jest równa bazowemu współczynnikowi reprodukcji

$$\mathcal{R}_0 = \beta\tau = \frac{\beta}{\nu}. \quad (36)$$

$\beta$  zależy od prawdopodobieństwa zarażenia podczas pojedynczego kontaktu  $\tilde{p}$  oraz średniej całkowitej liczby kontaktów na jednostkę czasu  $\bar{c}$ . W najprostszym przypadku  $\beta = \bar{c} \times \tilde{p}$ . Wtedy bazowy współczynnik reprodukcji jest równy

$$\mathcal{R}_0 = \bar{c} \times \tilde{p} \times \tau. \quad (37)$$

Powyższy wzór sugeruje, że bazowy współczynnik reprodukcji może zostać ograniczony poprzez: zmniejszanie liczby kontaktów (izolacja, kwarantanna), obniżenie prawdopodobieństwa zarażenia (środki ochrony osobistej, dystansowanie społeczne, szczepienia) lub skracanie czasu zarażania (izolacja, działania terapeutyczne). Większość tych działań może zostać podsumowana przez #DDM: Dezynfekcja, Dystans, Maseczki.



Rys. 7. Zależności dla Polski: (a) liczba zarażonych  $I(t)$  w milionach (lewa oś) oraz dzienna liczba wykrytych przypadków  $\Delta I(t)$  w tysiącach (prawa oś) oraz (b) efektywny współczynnik reprodukcji  $\mathcal{R}_t$  obliczony z równania (41) (punkty) lub przy pomocy EpiEstim (linia ciągła)

Jeśli populacja jest tylko w części podatna, to efektywny współczynnik reprodukcji jest równy

$$\mathcal{R}_t = \mathcal{R}_0 s(t) = \mathcal{R}_0 \frac{S(t)}{N} = \frac{\beta}{\nu} \frac{S(t)}{N}, \quad (38)$$

ponieważ  $\mathcal{R}_0 s(t)$  jest liczbą kontaktów z osobnikami podatnymi, które prowadzą do nowych zakażeń. Początkowo z dobrym przybliżeniem cała populacja składa się z osobników podatnych  $s(0) \approx 1$  ( $S(0) \approx N$ ). Jeśli  $\beta$  i  $\nu$  są stałe, to efektywny współczynnik reprodukcji jest nierosnącą funkcją czasu. Zachodzi także  $\mathcal{R}_t \leq \mathcal{R}_0$ , dlatego  $\mathcal{R}_0$  jest najbardziej pesymistycznym oszacowaniem  $\mathcal{R}_t$ .

W modelu SIR zmiana liczby osobników w czasie opisana jest układem równań (30). Równanie opisujące zmianę w czasie liczby zarażonych osobników może zostać przepisane jako

$$\frac{dI}{dt} = \nu I \left[ \frac{\beta}{\nu} \frac{S}{N} - 1 \right] = \nu I [\mathcal{R}_t - 1], \quad (39)$$

gdzie  $\mathcal{R}_t = \frac{\beta}{\nu} \frac{S(t)}{N}$  jest efektywnym współczynnikiem reprodukcji. W chwili  $t = 0$ :  $S(0) \approx N$  i wtedy efektywny współczynnik reprodukcji jest równy bazowemu współczynnikowi reprodukcji  $\mathcal{R}_0$ . Pochodną  $I'(t)$  można przybliżyć przez

$$\frac{dI}{dt} \approx \frac{I(t + \Delta) - I(t)}{\Delta} = I_{t+1} - I_t, \quad (40)$$

ponieważ  $\Delta = 1$  dzień jest częstością ogłaszania liczby zarażonych. Z równania (39) można obliczyć  $\mathcal{R}_t$  [2, 11]

$$\mathcal{R}_t = \frac{1}{\nu} \frac{I_{t+1} - I_t}{I_t} + 1 = \tau \frac{I_{t+1} - I_t}{I_t} + 1, \quad (41)$$

gdzie  $\tau = \frac{1}{\nu}$  jest średnim czasem zarażania. Bardziej precyzyjne wyznaczenie efektywnego współczynnika reprodukcji oraz oszacowanie błędów jego wyznaczenia można przeprowadzić w środowisku R [8] przy pomocy pakietu EpiEstim [1, 2, 11].

Rysunek 7 przedstawia dane dla Polski [5] (IV 2019 – II 2020): (a) – ogólna liczba zarażeń  $I(t)$  w milionach (lewa oś) oraz dzienna liczba zarażeń  $\Delta I(t)$  w tysiącach (prawa oś), (b) – efektywny współczynnik reprodukcji  $\mathcal{R}_t$  obliczony z równania (41) (punkty), przy założeniu  $\tau = 6,7$  oraz pakietu EpiEstim z  $\tau = 6,7 \pm 5,2$ .

## Odporność stadna

Osobnik zarażony może zakażać tylko nieuodpornionych. W pełni podatnej populacji ( $s \approx 1$ ) każdy osobnik zarażony zakaża średnio  $\mathcal{R}_0$  osobników podatnych. W populacji, w której są osobniki uodpornione, osobnik zarażony zakaża średnio  $\mathcal{R}_0 \times s$  osobników. Dlatego mamy

$$\mathcal{R}^* \leq \mathcal{R}_0 s = \mathcal{R}_0 (1 - p), \quad (42)$$

$\mathcal{R}^*$  jest współczynnikiem reprodukcji dla częściowo uodpornionej populacji, a  $p$  zaszczepioną częścią populacji. Epidemia nie wybucha (liczba zarażonych maleje), jeśli  $\mathcal{R}^* < 1$  czyli

$$\mathcal{R}_0 (1 - p) \leq 1. \quad (43)$$

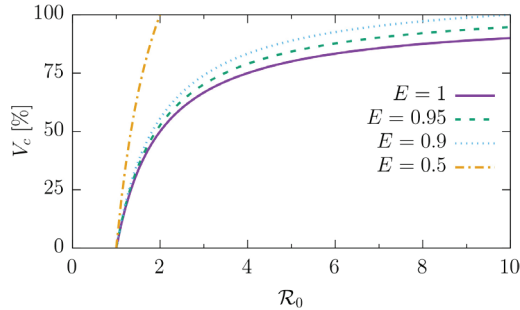
Stąd

$$p \geq 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}. \quad (44)$$

Krytyczny poziom zaszczepień (uodpornień) [6] w idealnie przemieszanej populacji jest równy

$$p_c = 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}. \quad (45)$$

Dla wzrastających  $\mathcal{R}_0$  trzeba zaszczepić większą część populacji. Dla Covid-19  $2 \leq \mathcal{R}_0 \leq 6$ , co oznacza, że w celu uzyskania odporności stadnej 50% – 83,3% populacji powinno być zaszczepione/odporne.



Rys. 8. Zależność krytycznego poziomu zaszczepień od bazowego współczynnika reprodukcji  $\mathcal{R}_0$  dla różnych efektywności szczepienia  $E$

Dla idealnej szczepionki [3] krytyczny poziom zaszczepień wynosi

$$V_c = p_c \quad (46)$$

Jeśli szczepionka ma skuteczność (efektywność  $E$ ), to aby efektywnie uzyskać krytyczny poziom zaszczepień, należy wykonać większą liczbę szczepień

$$V_c \times E = p_c \quad (47)$$

Stąd krytyczny poziom zaszczepień jest równy

$$V_c = \frac{p_c}{E} = \frac{1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}}{E}. \quad (48)$$

Jeśli  $E < 1 - \frac{1}{\mathcal{R}_0}$ , nie da się uzyskać odporności stadnej, nawet szczepiąc całą populację. Rysunek 8 przedstawia zależność krytycznego poziomu zaszczepień w funkcji bazowego współczynnika reprodukcji dla kilku wybranych poziomów skuteczności szczepionki. Zakładając  $2 \leq \mathcal{R}_0 \leq 6$ , w porównaniu do idealnej szczepionki większa część populacji powinna być zaszczepiona/odporna dla  $E = 0,9$ : 55,5% – 92,6%, a dla  $E = 0,95$ : 52,6% – 87,7%.

## Testy diagnostyczne i ich interpretacja

Stan epidemiczny danego osobnika ustala się na podstawie odpowiednich testów diagnostycznych. Każdy test scharakteryzowany jest przez dwa parametry: czułość (zdolność testu do wykrycia badanej choroby) oraz swoistość (zdolność wykrycia braku choroby). Czułość testu jest równa stosunkowi wyników prawdziwie dodatnich do sumy wyników prawdziwie dodatnich i fałszywie ujemnych. Natomiast swoistość testu to stosunek wyników prawdziwie ujemnych do sumy wyników prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich. Czułość testu mówi, jaka część testów wykonanych na osobnikach zarażonych dała wyniki pozytywne, natomiast swoistość pokazuje, jaka część osobników zdrowych uzyskała ujemny wynik testu. Najlepsze testy to takie, których czułość i swoistość są bliskie jedności (w idealnym przypadku równe 1). Przykładowo dla czułości równej 0,99 (średnio) jeden na 100 przebadanych zarażonych osobników nie uzyskuje dodatniego wyniku testu. W przypadku testów wykonanych na 10000 zarażonych daje to (średnio) 100 osób.

Znając czułość ( $P(+|I)$ ) oraz swoistość ( $P(-|S)$ ) testu oraz wiedząc, jaka część populacji jest zarażona, korzystając ze wzoru Bayesa i wzoru na prawdopodobieństwo całkowite, można znaleźć prawdopodobieństwo, że osobnik który uzyskał dodatni wynik testu, jest istotnie chory

$$\begin{aligned} P(I|+) &= \frac{P(I \cap +)}{P(+)} = \frac{P(+|I)P(I)}{P(+|I)P(I) + P(+|S)P(S)} \\ &= \frac{P(+|I)P(I)}{P(+|I)P(I) + [1 - P(-|S)]P(S)}, \end{aligned} \quad (49)$$

oraz prawdopodobieństwo, że osobnik który uzyskał ujemny wynik testu, jest istotnie zdrowy

$$\begin{aligned} P(S|-) &= \frac{P(S \cap -)}{P(-)} = \frac{P(-|S)P(S)}{P(-|S)P(S) + P(-|I)P(I)} \\ &= \frac{P(-|S)P(S)}{P(-|S)P(S) + [1 - P(+|I)]P(I)}. \end{aligned} \quad (50)$$

Jeśli swoistość testu jest równa 1, to  $P(I|+)=1$ , ponieważ nie obserwujemy przypadków fałszywie pozytywnych (skutecznie wykluczamy chorobę). W przypadku, gdy czułość testu jest równa 1, to  $P(S|-)=1$ , ponieważ nie obserwujemy przypadków fałszywie ujemnych (skutecznie potwierdzamy chorobę). W innych przypadkach, aby wyznaczyć powyższe prawdopodobieństwa, konieczna jest wiedza, jaka część populacji choruje na daną chorobę. W idealnej sytuacji możliwe jest uzyskanie testu o czułości 1 i dużej swoistości. W rzeczywistych przypadkach czułość i swoistość testów diagnostycznych są mniejsze od 1 i, co więcej, mogą zależeć od sposobu wykonywania testu i pobierania próbek.

Z punktu widzenia interpretacji wyników testów kluczowe jest zrozumienie, czym jest czułości i swoistości testów. Jeśli swoistość testu wynosi 1, to nie dochodzi do sytuacji, gdy osoby zdrowe uzyskują dodatni wynik testu (*false positive*). W takiej sytuacji dodatni wynik testu oznacza bycie zarażonym (z prawdopodobieństwem 1). Analogicznie jeśli czułość testu jest równa 1, to nie mamy wyników fałszywie ujemnych (*false negative*). Dlatego ujemny wynik testu oznacza bycie zdrowym (z prawdopodobieństwem 1). Dla nieidealnych testów nie wiadomo, jakie jest prawdopodobieństwo bycia zarażonym w przypadku pozytywnego wyniku testu lub bycia zdrowym w przypadku ujemnego wyniku testu. W celu wyznaczenia tych prawdopodobieństw należy zastosować wzory (49) oraz (50). Prawdopodobieństwa te mogą znacznie różnić się od czułości i swoistości testu. W zależności od sytuacji mogą one być mniejsze lub większe od nich!

Czułość równa 1 oznacza, że zawsze wykrywamy zarażenie, jeśli dany osobnik jest zakażony. Swoistość równa 1 oznacza, że nie ma przyczyn innych, niż diagnozowana choroba, mogących prowadzić do pozytywnego wyniku testu. Dlatego łatwiejsze jest uzyskanie maksymalnej możliwej czułości niż swoistości. Jakość testów wyznacza się na podstawie badania testów. Testy też się testuje!

## Podsumowanie

Modele epidemiologiczne pozwalają na lepsze zrozumienie mechanizmów rządzących rozprzestrzenianiem się epidemii. Przedstawione modele SI, SIS oraz SIR są podstawowymi modelami epidemiologicznymi, które stanowią punkt wyjścia dla konstrukcji bardziej złożonych modeli epidemiologicznych. Poza modelami epidemiologicznymi przedstawiliśmy matematyczne aspekty możliwości uzyskania odporności stadnej, które powiązane są z bazowym współczynnikiem reprodukcji oraz skutecznością szczepień. Bazowy współczynnik reprodukcji jest podstawową wielkością używaną do określenia poziomu zaszczepień gwarantującego uzyskanie odporności stadnej. Jego minimalizacja jest podstawowym celem strategii powstrzymywania epidemii. Stan epidemiologiczny osobników ocenia się na podstawie odpowiednich testów, dlatego przedstawiliśmy także kilka uwag dotyczących interpretacji wyników testów diagnostycznych, które odwołują się do czułości i swoistości.

## Wybrana literatura

- [1] A. Cori. Package 'EpiEstim'. Imperial College, London, UK, 2019.
- [2] A. Cori, N. M. Ferguson, C. Fraser, and S. Cauchemez. *A new framework and software to estimate time-varying reproduction numbers during epidemics*. Am. J. Epidemiol., 178(9):1505-1512, 09 2013.
- [3] P. Fine, K. Eames, and D. L. Heymann. "*Herd immunity*": A rough guide. Clin. Infect. Dis., 52(7):911-916, 2011.
- [4] H. W. Hethcote. *The mathematics of infectious diseases*. SIAM Rev., 42(4):599-653, 2000.
- [5] <https://github.com/CSSEGISandData/COVID-19>, (2020).
- [6] S. A. Levin, T. G. Hallam, and L. J. Gross. *Applied mathematical ecology*. Springer Verlag, Berlin, 2012.
- [7] J. D. Murray. *Mathematical biology I: An introduction*. Springer, New York, 2002.

- 
- [8] R Core Team. R: *A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2020.
  - [9] H. G. Schuster and W. Just. *Deterministic chaos: An introduction*. Wiley-VCH, Weinheim, 2006.
  - [10] S. H. Strogatz. *Nonlinear dynamics and chaos: With applications to physics, biology, chemistry, and engineering*. Westvie Press, 2015.
  - [11] J. Wallinga and P. Teunis. *Different epidemic curves for severe acute respiratory syndrome reveal similar impacts of control measures*. Am. J. Epidemiol., 160(6):509-516, 2004.