



دینامیک سراسری یک مدل ریاضی برای انتشار بیماری‌های عفونی با نرخ انتشار غیرخطی اشباع

محمود پارسامنش^{۱*}، مجید عرفانیان^۲

(^۱) گروه ریاضی، دانشکده شهید مهاجر، دانشگاه فنی و حرفه‌ای استان اصفهان، ایران
(^۲) گروه ریاضی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه زابل، زابل، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۹/۸

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۳/۱۱

دبیر مسئول: علیرضا فخارزاده جهرمی

چکیده: یک مدل اپیدمی که شامل یک برنامه واکسیناسیون نیز می‌باشد، توصیف و ارائه می‌گردد. این مدل علاوه بر مرگ طبیعی، مرگ در اثر بیماری را نیز دربر می‌گیرد و جمعیت کل متغیر است. نقاط تعادل مدل، نقطه تعادل بدون بیماری و نقطه تعادل اندمیک، به دست می‌آیند و دینامیک سراسری مدل با به کارگیری توابع لیاپانوف مناسب توسط عدد مولد عمومی بیان می‌گردد. وقتی این کمیت کم‌تر یا مساوی واحد است، نقطه تعادل بدون بیماری پایدار مجانبی سراسری است و زمانی که این کمیت بیشتر از واحد است، نقطه تعادل اندمیک پایدار مجانبی سراسری است. بحث و مثال‌های عددی برای تایید یافته‌های تئوری آورده می‌شوند.

واژه‌های کلیدی: مدل اپیدمی، مصونیت، واکسیناسیون، پایداری سراسری، تابع لیاپانوف.

رده‌بندی ریاضی: 34D23; 37B25

۱ مقدمه

بیماری‌های عفونی چه در گذشته از جمله آبله، وبا، طاعون، سل، و چه در زمان معاصر از جمله ایدز، آنفلونزا، سارس، ابولا و در حال حاضر کووید-۱۹، جوامع بشری را به چالش کشیده و همواره یکی از عوامل اصلی مرگ‌ومیر حتی در کشورهای توسعه یافته بوده‌اند. از آنجا که همواره ممکن است عفونت جدیدی پدید آید و یا عفونت‌های قبلی دوباره ظاهر شوند و اوج بگیرند، مطالعه این بیماری‌ها به منظور پیش‌بینی و مهار و درمان آن‌ها بسیار حائز اهمیت است. در این بین مدل‌های ریاضی نیز می‌توانند در مطالعه رفتار جامعه درگیر با بیماری و تعیین خط مشی کارا تر برای مقابله و حذف بیماری مورد استفاده قرار گیرند [۱، ۲، ۵، ۲۰]. این مدل‌ها که معمولاً مدل‌های اپیدمی نامیده می‌شوند، ممکن است پیوسته [۱۵، ۲۵] و یا گسسته [۲۶، ۲۹] باشند که به ترتیب با معادلات دیفرانسیل و یا معادلات تفاضلی بیان می‌شوند. همچنین ممکن است مدل ساخته شده به صورت غیرتصادفی فرمول بندی شود [۲۲] و یا به صورت تصادفی [۶]، همچنین با جمعیت ثابت در نظر گرفته شود [۱۶] و یا با جمعیت متغیر [۱۹]. به علاوه ممکن است نرخ شیوع بیماری در چنین مدلی از نوع استاندارد [۲۵]، دوخطی [۲۳] و یا از یک

*نویسنده مسئول مقاله

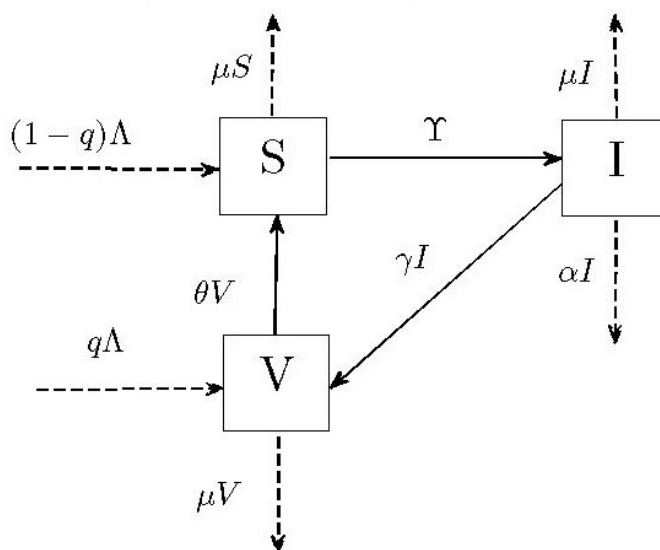
نوع غیرخطی [۱۴، ۱۸] در نظر گرفته شود. در مدل‌سازی اپیدمی، جمعیت مورد مطالعه با توجه به وضعیت افراد نسبت به پیشرفت بیماری به چند زیرجمعیت افزای می‌شوند. سپس جابه‌جایی‌ها و انتقال‌های بین افراد گروه‌های جمعیتی و همین‌طور هرگونه تغییرات جمعیتی از قبیل زاد و مرگ و مهاجرت، توسط معادلات ریاضی به یکدیگر مربوط می‌شوند و بدین ترتیب یک سیستم دینامیکی برای رفتار آن جمعیت حاصل می‌شود.

یکی از شناخته‌شده‌ترین مدل‌های اپیدمی، مدل SIS است که در آن افراد سالمی که دچار عفونت می‌شوند پس از گذراندن دوره بیماری بهبود یافته و دوباره در زمره افراد سالم قرار می‌گیرند. بنابراین مدل SIS برای آن دسته از عفونت‌هایی مناسب است که در آن‌ها افراد بیمار پس از بهبودی، مصونیت کامل در برابر عفونت به‌دست نمی‌آورند. این مدل علاوه بر این که خود موضوع بسیاری از مطالعات بوده است (از جمله [۳، ۸، ۱۳])، در بسیاری دیگر به‌عنوان یک مدل پایه برای بررسی تاثیر برخی از مداخلات مانند درمان [۳۲]، قرنطینه [۱۰]، و یا واکسیناسیون [۲۷] روی جامعه تحت مطالعه، مورد استفاده قرار گرفته است. در بین مداخلات دارویی و غیر دارویی، واکسیناسیون روشی بسیار موثر، با کارایی بالا و به‌صرفه از نظر اقتصادی است. لذا تاثیر این استراتژی با وارد کردن آن در مدل SIS در مطالعات زیادی مورد بررسی قرار گرفته است. در [۱۶] یک مدل شامل واکسیناسیون با تاثیر موقت و کارایی غیر عالی (کمتر از صد در صد) که بر افراد سالم اعمال می‌شود، مورد مطالعه قرار گرفته است. در این مدل نرخ انتشار بیماری از نوع استاندارد بوده و جمعیت جامعه همواره ثابت در نظر گرفته شده است. مدل مورد مطالعه در [۷] نیز شامل یک برنامه واکسیناسیون دائمی ولی غیر عالی است که بر افراد سالم اعمال می‌شود. نرخ انتشار بیماری از نوع اشباع ساده (با ثابت بازدارندگی یک) در نظر گرفته شده است و همچنین اندازه جمعیت غیر ثابت است. در مدلی که در [۱۲] مورد مطالعه قرار گرفته است، واکسیناسیون علاوه بر افراد سالم، بر نسبتی از افراد تازه وارد به جامعه نیز اعمال می‌شود. هر چند این واکسیناسیون به‌صورت عالی فرض شده است ولی ایمنی موقت ایجاد می‌کند. نرخ انتشار بیماری در این مدل از نوع دوخطی است و به‌دلیل لحاظ شدن مرگ در اثر بیماری، تعداد افراد جامعه غیر ثابت است. مدلی مشابه ولی با نرخ انتشار بیماری استاندارد در [۲۴] ارائه گردیده است. در مدل‌های ذکر شده در فوق، افراد بیمار پس از بهبودی در گروه افراد سالم قرار داده شده و دوباره در معرض عفونی شدن قرار می‌گیرند. در مدل مطرح شده در [۱۱] افراد پس از بهبودی، مصونیتی در مقابل ابتلای مجدد به‌دست می‌آورند که همانند مصونیت حاصل از واکسن اعمال شده، موقتی است. واکسیناسیون در نظر گرفته شده عالی است و تنها بر کسری از افراد تازه‌وارد به جامعه اعمال می‌شود. نرخ انتشار بیماری در مدل به‌صورتی تعریف گردیده است که شامل نرخ‌های دوخطی و استاندارد می‌شود.

با در نظر گرفتن موارد ذکر شده در مدل‌های فوق، در این مقاله ما به یک مدل اپیدمی چندبخشی زمان-پیوسته برای مطالعه بیماری‌های عفونی در یک جمعیت می‌پردازیم که در آن افراد بیمار پس از بهبودی، در مقابل ابتلای مجدد دارای مصونیت می‌شوند و به‌علاوه یک برنامه واکسیناسیون در حال اجرا است. واکسیناسیون به‌صورت عالی (با کارایی صد در صد) و با اثر موقت در نظر گرفته می‌شود که علاوه بر افراد سالم، بر افراد تازه‌وارد (چه افراد تازه‌متولد شده و چه افراد مهاجرت کرده به جامعه) نیز اعمال می‌گردد. نرخ انتشار بیماری به‌صورت غیرخطی و از نوع اشباع در نظر گرفته می‌شود. علاوه بر مرگ طبیعی، مرگ‌ومیر در اثر بیماری نیز در مدل لحاظ شده و تعداد افراد حاضر در جامعه غیر ثابت فرض می‌شود. ساختار مقاله به این ترتیب است که در بخش بعد به توصیف و فرمول‌بندی مدل می‌پردازیم. بخش ۳ به برخی ویژگی‌های مدل از جمله یافتن نقاط تعادل مدل و عدد مولد عمومی اختصاص می‌یابد. پایداری سراسری نقاط تعادل در بخش ۴ اثبات می‌شود. پس از یک بحث تحلیل حساسیت و شبیه‌سازی عددی در بخش ۵، به بیان نتایج کار در بخش نتیجه‌گیری می‌پردازیم.

۲ توصیف مدل

جامعه‌ای را در نظر می‌گیریم که در آن افراد با توجه به پیشرفت بیماری به سه دسته افزای می‌شوند. افرادی که عفونی‌اند و می‌توانند عفونت را انتقال دهند (Infected)، افرادی که سالم‌اند و در معرض عفونی شدن قرار دارند (Susceptible)، و افرادی که در مقابل بیماری مصونیت دارند (Immune). تعداد افراد هر یک از این دسته‌ها در لحظه t به ترتیب با $S(t)$ ، $I(t)$ و $V(t)$ نشان داده می‌شوند. افراد سالم با یک تماس موفق (یعنی تماسی که منجر به انتقال بیماری می‌شود) با فرد عفونی، مبتلا می‌شوند و به محض ابتلا، عفونی می‌شوند و می‌توانند عفونت را انتقال دهند. انتشار بیماری با نرخ انتشار $\Upsilon = \frac{\beta SI}{1 + \delta I}$ صورت می‌گیرد که به آن نرخ انتشار اشباع (Saturated incidence rate) گفته می‌شود، که در آن β نرخ انتقال بیماری است و δ ثابتی است که میزان اثر روانی یا بازدارندگی را بیان می‌کند. در واقع عبارت βSI که به آن نرخ انتشار دوخطی (Bilinear incidence) گفته می‌شود، قدرت شیوع عفونت را مشخص می‌کند و عبارت $1 + \delta I$ اثر بازدارندگی را بیان می‌کند. این بازدارندگی در نتیجه تغییر رفتار افراد سالم (در معرض ابتلای به بیماری) زمانی که تعداد افراد عفونی در یک جامعه افزایش می‌یابد، رخ می‌دهد. افراد عفونی بعد از طی یک دوره، با ضریب γI بهبود می‌یابند و پس از بهبودی تا مدتی در مقابل عفونت مجدد دارای مصونیت‌اند. همچنین افراد تازه‌وارد به جمعیت با نسبت q توسط واکسیناسیون در مقابل عفونت مصونیت می‌یابند. یعنی از تعداد Λ فرد تازه‌وارد که در واحد زمان که مقداری ثابت فرض می‌شود، تعداد $q\Lambda$ فرد واکسینه و ایمن می‌شوند و باقی آنها یعنی $(1 - q)\Lambda$ فرد در معرض بیماری‌اند. مصونیت افراد (چه مصونیت در اثر بهبود از بیماری و چه از طریق واکسیناسیون) موقتی در نظر گرفته می‌شود. یعنی این افراد با ضریب θV با از دست دادن ایمنی به افراد در معرض ابتلا می‌پیوندند. برای جمعیت علاوه بر مرگ طبیعی که در هر یک سه دسته با نرخ ثابت μ اتفاق می‌افتد، مرگ در اثر بیماری نیز در نظر گرفته می‌شود که با نرخ α رخ می‌دهد. در شکل ۱ جابه‌جایی افراد جامعه در بین سه دسته معرفی شده نشان داده شده است. با توجه به توصیف فوق برای چنین جمعیتی تغییرات و جابه‌جایی‌ها در هر یک از دسته‌ها



شکل ۱: نمودار جابه‌جایی افراد در جمعیت

توسط معادلات دیفرانسیل زیر بیان می‌شود:

$$\begin{aligned} S' &= (\lambda - q)\Lambda - \Upsilon - \mu S + \theta V, \\ I' &= \Upsilon - (\mu + \gamma + \alpha)I, \\ V' &= q\Lambda + \gamma I - (\mu + \theta)V. \end{aligned} \quad (1.2)$$

این دستگاه معادلات دیفرانسیل تغییرات جمعیت مورد مطالعه را نشان می‌دهد و با تجزیه و تحلیل آن می‌توان رفتار جمعیت را در مقابل بیماری مورد بررسی قرار داد. دستگاه (۱.۲) در واقع مدل ریاضی برای رفتار جمعیت توصیف شده است که به آن مدل SIS شامل واکسیناسیون، یا اصطلاحاً مدل SIVS گویند.

۳ نقاط تعادل مدل

تعریف ۱.۳. یک نقطه تعادل برای دستگاه معادلات دیفرانسیل $\frac{dX}{dt} = Y(X)$ جوابی مانند \bar{X} است که در $Y(\bar{X}) = 0$ صدق می‌کند.

نقاط تعادل مدل به فرم $(\bar{S}, \bar{I}, \bar{V})$ با قرار دادن هم‌زمان $S' = 0, I' = 0, V' = 0$ از حل دستگاه زیر حاصل می‌گردد:

$$\begin{aligned} (\lambda - q)\Lambda - \frac{\beta \bar{S} \bar{I}}{\lambda + \delta \bar{I}} - \mu \bar{S} + \theta \bar{V} &= 0, \\ \frac{\beta \bar{S} \bar{I}}{\lambda + \delta \bar{I}} - (\mu + \gamma + \alpha) \bar{I} &= 0, \\ q\Lambda + \gamma \bar{I} - (\mu + \theta) \bar{V} &= 0. \end{aligned} \quad (1.3)$$

۱.۳ نقطه تعادل بدون بیماری

از معادله دوم دستگاه (۱.۳) مشاهده می‌کنیم که باید $\bar{I} = 0$ که نقطه تعادل بدون بیماری (Infection free equilibrium) را به دست می‌دهد، یا $\frac{\beta \bar{S}}{\lambda + \delta \bar{I}} = (\mu + \gamma + \alpha)$ که به نقطه تعادل شامل بیماری منجر می‌شود که اصطلاحاً آن را نقطه تعادل اندمیک (Endemic equilibrium) می‌نامند. با قرار دادن $\bar{I} = 0$ در معادلات اول و سوم نقطه تعادل بدون بیماری به صورت $E^0 = \left(\frac{\Lambda((1-q)\mu + \theta)}{\mu(\mu + \theta)}, 0, \frac{q\Lambda}{\mu + \theta} \right)$ به دست می‌آید. عدد مولد پایه (Basic reproduction number) که نقش مهمی در تعیین دینامیک مدل‌های اپیدمی انتشار بیماری‌های عفونی ایفا می‌کند، به‌عنوان میانگین تعداد عفونت‌های ثانویه که در اثر ورود یک فرد

عفونی به یک جامعه کاملاً سالم (مستعد ابتلا به بیماری) ایجاد می‌شود، تعریف می‌شود [۹]. این عدد که به پارامترهای مدل بستگی دارد معمولاً با نماد \mathcal{R}_0 نشان داده می‌شود و اهمیت آن از این جهت است که به‌عنوان یک مقدار آستانه‌ای (Threshold)، دینامیک مدل را مشخص می‌کند؛ اگر عدد مولد پایه کمتر از واحد باشد بیماری در نهایت از بین می‌رود و اگر بیشتر از واحد باشد بیماری باقی خواهد ماند. این عدد را می‌توان با روش ماتریس نسل بعدی (Next generation matrix) به‌عنوان مقدار ویژه غالب ماتریس نسل بعدی به‌دست آورد [۳۰]. ابتدا معادله مربوط به افراد عفونی را به‌شکل $I' = G - W$ بیان می‌کنیم که در اینجا $G = \frac{\beta SI}{1+\delta I}$ و $W = (\mu + \gamma + \alpha)I$. اگر قرار دهیم $g = \frac{\partial G}{\partial I}|_{E^0} = \frac{\beta S(1+\delta I) - \delta \beta SI}{(1+\delta I)^2}|_{E^0} = \beta S^0$ و $w = \frac{\partial W}{\partial I}|_{E^0} = (\mu + \gamma + \alpha)|_{E^0} = (\mu + \gamma + \alpha)$ عدد مولد پایه عبارت است از شعاع طیفی ماتریس gw^{-1} :

$$\mathcal{R}_0 = \rho(gw^{-1}) = \frac{\beta S^0}{(\mu + \gamma + \alpha)} = \frac{\beta \Lambda((1-q)\mu + \theta)}{\mu(\mu + \theta)(\mu + \gamma + \alpha)}.$$

۲.۳ نقطه تعادل اندمیک

اگر در معادله دوم از دستگاه (۱.۳) داشته باشیم $\bar{I} \neq 0$ ، در این صورت $\bar{S} = \frac{1+\delta\bar{I}}{\beta}(\mu + \gamma + \alpha)$. همچنین از معادله سوم داریم $\bar{V} = \frac{1}{\mu+\theta}(\gamma\bar{I} + q\Lambda)$. با جای‌گذاری این مقادیر در معادله اول و مرتب‌سازی خواهیم داشت:

$$\beta \Lambda((1-q)\mu + \theta) - \mu(\mu + \theta)(\mu + \gamma + \alpha) - (\mu(\mu + \theta)(\mu + \gamma + \alpha)\delta + (\mu + \theta)(\mu + \gamma + \alpha)\beta - \theta\gamma\beta)\bar{I} = 0$$

و در نتیجه نقطه تعادل اندمیک به‌صورت $E^* = (S^*, I^*, V^*)$ به‌دست می‌آید که در آن

$$I^* = \frac{\beta \Lambda((1-q)\mu + \theta) - \mu(\mu + \theta)(\mu + \gamma + \alpha)}{(\mu + \theta)(\mu + \gamma + \alpha)(\delta(\mu + \theta) + \beta) + \beta\theta(\mu + \alpha)}$$

$$S^* = \frac{(\mu + \gamma + \alpha)}{\beta}(1 + \delta I^*)$$

$$V^* = \frac{1}{\mu + \theta}(\gamma I^* + q\Lambda).$$

با توجه به رابطه به‌دست‌آمده برای \mathcal{R}_0 می‌توانیم I^* را به‌صورت زیر بنویسیم:

$$I^* = \frac{\mu(\mu + \theta)(\mu + \gamma + \alpha)(\mathcal{R}_0 - 1)}{\mu(\mu + \gamma + \alpha)(\delta(\mu + \theta) + \beta) + \beta\theta(\mu + \alpha)}.$$

بنابراین $\bar{I} \neq 0$ که معادل است با $\bar{I} > 0$ زمانی اتفاق می‌افتد که $\mathcal{R}_0 > 1$. لذا کم‌ترین نتیجه می‌شود:

لم ۲.۳. دستگاه (۱) با نرخ انتشار اشباع $\Upsilon = \frac{\beta SI}{1+\delta I}$ همواره دارای نقطه تعادل بدون بیماری E^0 است. اگر $\mathcal{R}_0 \leq 1$ دستگاه نقطه تعادل دیگری ندارد و اگر $\mathcal{R}_0 > 1$ آنگاه دستگاه دارای نقطه تعادل منحصر‌بفرد اندمیک E^* نیز هست.

۴ پایداری سراسری نقاط تعادل

یکی از روش‌های مهم در تئوری پایداری، روش مستقیم لیاپانوف (Direct method of Lyapunov) است. در این روش یک تابع با ویژگی‌های خاص که به آن تابع لیاپانوف گفته می‌شود به‌منظور اثبات پایداری یا پایداری نقطه تعادل در یک ناحیه داده‌شده، ساخته می‌شود [۱۷]. از این روش در اثبات پایداری نقاط تعادل در مدل‌های اپیدمی نیز استفاده می‌شود [۲۱، ۲۸، ۳۱] و البته ساختن تابع لیاپانوف معمولاً کار دشواری است.

تعریف ۱.۴. فرض کنیم U یک زیر مجموعه باز از \mathbb{R}^n باشد که شامل ناحیه مورد نظر است. تابع حقیقی مقدار $V \in \mathcal{C}^1(U)$ مثبت معین روی U گفته می‌شود اگر دو شرط زیر برقرار باشد:

$$V(\bar{X}) = 0 \quad (\text{الف})$$

(ب) برای هر $X \in U$ که $X \neq \bar{X}$ ، داشته باشیم $V(X) > 0$.

همچنین تابع V منفی معین است اگر $-V$ مثبت معین باشد.

تعریف ۲.۴. تابع مثبت معین V روی همسایه باز U از یک ناحیه تابع لیاپانوف گفته می‌شود، اگر برای هر $X \in U - \bar{X}$ داشته باشیم $\frac{dV(X)}{dt} \leq 0$. اگر برای هر $X \in U - \bar{X}$ داشته باشیم $\frac{dV(X)}{dt} < 0$ در این صورت V تابع لیاپانوف اکید نامیده می‌شود.

قضیه ۳.۴. فرض کنیم \bar{X} یک نقطه تعادل و V یک تابع مثبت معین متعلق به G^1 در همسایگی باز U از نقطه تعادل باشد. در این صورت

الف) اگر برای هر $X \in U - \bar{X}$ داشته باشیم $\frac{dV(X)}{dt} \leq 0$ ، آنگاه \bar{X} پایدار است و اگر $\frac{dV(X)}{dt} < 0$ ، آنگاه \bar{X} پایدار مجانبی است؛

ب) اگر برای هر $X \in U - \bar{X}$ داشته باشیم $\frac{dV(X)}{dt} > 0$ ، آنگاه \bar{X} ناپایدار است.

۱.۴ پایداری سراسری نقطه تعادل بدون بیماری

از جمع کردن معادلات دستگاه (۱.۲) ملاحظه می‌کنیم اندازه کل جمعیت در مدل از معادله دیفرانسیل زیر پیروی می‌کند:

$$N' = \Lambda - \mu N - \alpha I.$$

از آنجا که در حالت کلی $N' \neq 0$ ، در نتیجه اندازه جمعیت ثابت نیست بلکه متغیر است. توجه شود که در نقاط تعادل بدون بیماری و اندمیک، به ترتیب داریم $N^\circ = \frac{\Lambda}{\mu}$ و $N^* = \frac{\Lambda}{\mu} - \frac{\alpha I^*}{\mu}$. با توجه به این که $N = S + I + V$ با قرار دادن $S = N - I - V$ در (۱.۲) به یک دستگاه برای I, V و N به صورت زیر می‌رسیم:

$$\begin{aligned} I' &= \frac{\beta I}{1 + \delta I} (N - I - V) - (\mu + \gamma + \alpha)I, \\ V' &= q\Lambda + \gamma I - (\mu + \theta)V, \\ N' &= \Lambda - \mu N - \alpha I. \end{aligned} \quad (1.4)$$

توجه کنیم که $N' \leq \Lambda - \mu N$ و بنابراین $\limsup_{t \rightarrow \infty} N \leq \frac{\Lambda}{\mu}$. لذا مجموعه

$$\Gamma = \left\{ (I, V, N) : I \geq 0, V \geq 0, I + V \leq N \leq \frac{\Lambda}{\mu} \right\}$$

مجموعه‌ای به طور مثبت پایا (Positively invariant) برای (۱.۴) است، یعنی به‌ازای هر مقدار اولیه که در این مجموعه باشد جواب معادله نیز در همین مجموعه باقی می‌ماند.

قضیه ۴.۴. نقطه تعادل بدون بیماری E° پایدار مجانبی سراسری است اگر $\mathcal{R}_0 \leq 1$.

اثبات. تابع W_1 را روی Γ به صورت زیر تعریف می‌کنیم:

$$W_1 = C_1(N - N^\circ)^2 + \int_0^I (1 + \delta u) du + C_2(V - V^\circ)^2.$$

ملاحظه می‌شود که $W_1 \geq 0$ و حالت تساوی فقط و فقط در E^0 اتفاق می‌افتد. با مشتق‌گیری از این تابع داریم:

$$\begin{aligned} \frac{dW_1}{dt} &= \gamma C_1(N - N^0)N' + I'(\gamma + \delta I) + \gamma C_2(V - V^0)V' \\ &= \gamma C_1(N - N^0)(\Lambda - \mu N - \alpha I) + (\gamma + \delta I) \left(-(\mu + \gamma + \alpha)I + \frac{\beta I}{\gamma + \delta I}(N - I - V) \right) \\ &\quad + \gamma C_2(V - V^0)(q\Lambda + \gamma I - (\mu + \theta)V) \\ &= \gamma C_1(N - \frac{\Lambda}{\mu}) \left(-\mu(N - \frac{\Lambda}{\mu}) - \alpha I \right) - (\mu + \gamma + \alpha)I(\gamma + \delta I) - \beta I^2 + \beta I(N - V) \\ &\quad + \gamma C_2(V - \frac{q\Lambda}{\mu + \theta}) \left(-(\mu + \theta)(V - \frac{q\Lambda}{\mu + \theta}) + \gamma I \right) \\ &= -\gamma C_1\mu(N - \frac{\Lambda}{\mu})^2 - \beta I^2 - \gamma C_2(\mu + \theta)(V - \frac{q\Lambda}{\mu + \theta})^2 \\ &\quad - \gamma C_1\alpha I(N - \frac{\Lambda}{\mu}) - (\mu + \gamma + \alpha)I(\gamma + \delta I) + \beta I(N - V) + \gamma C_2\gamma I(V - \frac{q\Lambda}{\mu + \theta}) \\ &= -\gamma C_1\mu(N - \frac{\Lambda}{\mu})^2 - \beta I^2 - \gamma C_2(\mu + \theta)(V - \frac{q\Lambda}{\mu + \theta})^2 - (\mu + \gamma + \alpha)\delta I^2 \\ &\quad + I \left(-\gamma C_1\alpha(N - \frac{\Lambda}{\mu}) - (\mu + \gamma + \alpha) + \beta(N - V) + \gamma C_2\gamma(V - \frac{q\Lambda}{\mu + \theta}) \right). \end{aligned}$$

حال با قرار دادن $C_1 = \frac{\beta}{\gamma\alpha}$ و $C_2 = \frac{\beta}{\gamma\theta}$ و با فرض

$$\Phi = -\frac{\beta\mu}{\alpha}(N - \frac{\Lambda}{\mu})^2 - \beta I^2 - \frac{\beta}{\gamma}(\mu + \theta)(V - \frac{q\Lambda}{\mu + \theta})^2 - (\mu + \gamma + \alpha)\delta I^2 < 0.$$

9

$$\begin{aligned} \Psi &= -\beta(N - \frac{\Lambda}{\mu}) - (\mu + \gamma + \alpha) + \beta(N - V) + \beta(V - \frac{q\Lambda}{\mu + \theta}) \\ &= \frac{\beta\Lambda}{\mu} - (\mu + \gamma + \alpha) - \frac{q\beta\Lambda}{\mu + \theta} = (\mu + \gamma + \alpha) \left(\frac{\beta\Lambda(\mu + \theta - q\mu)}{\mu(\mu + \theta)(\mu + \gamma + \alpha)} - 1 \right) \\ &= (\mu + \gamma + \alpha)(\mathcal{R}_0 - 1) \end{aligned}$$

ملاحظه می‌شود که $\Psi \leq 0$ ؛ چرا که $\mathcal{R}_0 \leq 1$. در نتیجه $\frac{dW_1}{dt} = \Phi + I\Psi < 0$ و بنابراین W_1 یک تابع لیاپانوف برای نقطه تعادل بدون بیماری است. پس طبق قضیه ۳.۴، E^0 پایدار مجانبی سراسری است. □

۲.۴ پایداری سراسری نقطه تعادل اندمیک

قضیه ۵.۴. نقطه تعادل اندمیک E^* پایدار مجانبی سراسری است اگر $\mathcal{R}_0 > 1$.

اثبات. ابتدا هر یک از معادلات دستگاه (۱.۴) را به صورت باز نویسی می‌کنیم:

$$\begin{aligned} I' &= -(\mu + \gamma + \alpha)I + \frac{\beta I}{\gamma + \delta I} ((N - N^*) + N^* - (I - I^*) - I^* - (V - V^*) - V^*) \\ &= \frac{\beta I}{\gamma + \delta I} \left((N - N^*) - (I - I^*) - (V - V^*) + S^* - \frac{\gamma + \delta I}{\beta}(\mu + \gamma + \alpha) \right) \\ &= \frac{\beta I}{\gamma + \delta I} \left((N - N^*) - (I - I^*) - (V - V^*) + S^* \left(1 - \frac{\gamma + \delta I}{\beta} \right) \right) \end{aligned}$$

چراکه با توجه به (۱.۳) در E^* داریم $\frac{\beta S^*}{1+\delta I^*} = (\mu + \gamma + \alpha)$. همچنین

$$\begin{aligned} V' &= q\Lambda + \gamma(I - I^*) + \gamma I^* - (\mu + \theta)(V - V^*) - (\mu + \theta)V^* \\ &= \gamma(I - I^*) - (\mu + \theta)(V - V^*) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} N' &= \Lambda - \mu(N - N^*) - \mu N^* - \alpha(I - I^*) - \alpha I^* \\ &= -\mu(N - N^*) - \alpha(I - I^*) \end{aligned}$$

چراکه با توجه به (۱.۳) در E^* داریم $q\Lambda + \gamma I^* - (\mu + \theta)V^* = 0$ و $\Lambda - \mu N^* - \alpha I^* = 0$ حال تابع W_2 را به صورت زیر در نظر می‌گیریم:

$$W_2 = K \int_{I^*}^I \frac{(u - I^*)(1 + \delta I)}{u} du + \frac{\beta K}{2\alpha} (N - N^*)^2 + \frac{\beta K}{2\gamma} (V - V^*)^2$$

که در آن K یک ثابت مثبت و دلخواه است.

ملاحظه می‌شود که $W_2 \geq 0$ و حالت تساوی فقط و فقط در E^* اتفاق می‌افتد. با مشتق‌گیری داریم:

$$\begin{aligned} \frac{dW_2}{dt} &= K(1 + \delta I) \frac{I'}{I} (I - I^*) + \frac{\beta K}{\alpha} (N - N^*) N' + \frac{\beta K}{\gamma} (V - V^*) V' \\ &= K\beta ((N - N^*) - (I - I^*) - (V - V^*)) (I - I^*) + K\beta S^* \left(\frac{\delta(I^* - I)}{1 + \delta I^*} \right) (I - I^*) \\ &\quad + \frac{\beta K}{\alpha} (N - N^*) (-\mu(N - N^*) - \alpha(I - I^*)) + \frac{\beta K}{\gamma} (V - V^*) (\gamma(I - I^*) - (\mu + \theta)(V - V^*)) \\ &= -K\beta \left(1 + \frac{\delta S^*}{1 + \delta I^*} \right) (I - I^*)^2 - \frac{\beta\mu K}{\alpha} (N - N^*)^2 - \frac{\beta(\mu + \theta)K}{\gamma} (V - V^*)^2 < 0. \end{aligned}$$

بنابراین W_2 یک تابع لیاپانوف برای نقطه تعادل اندمیک است و لذا E^* پایدار مجانبی سراسری است. \square

۵ تحلیل حساسیت و نتایج عددی

برای این که دریابیم یک مدل به چه میزان نسبت تغییرات در پارامترها حساس است از تحلیل حساسیت استفاده می‌شود. اندیس حساسیت (Sensitivity index) این امکان را می‌دهد تا تغییرات نسبی متغیرها را نسبت به تغییرات یک پارامتر بسنجیم. برای متغیر Y که نسبت به پارامتر x مشتق پذیر است، اندیس حساسیت پیشرو نرمال شده به صورت زیر تعریف می‌شود [۴]:

$$\Upsilon_x^Y = \frac{x}{Y} \times \frac{\partial Y}{\partial x}.$$

با توجه به مباحث قبلی درمی‌یابیم که عدد مولد عمومی \mathcal{R}_0 نقش به‌سزایی در پیش‌بینی رفتار بیماری ایفا می‌کند. بنابراین تحلیل حساسیت را بر روی \mathcal{R}_0 نسبت به پارامترهای موجود در مدل انجام می‌دهیم؛ یعنی برای هر یک از پارامترها، $\Upsilon_x^{\mathcal{R}_0}$ را محاسبه می‌کنیم. اگر اندیس حساسیت مثبت باشد، نشان می‌دهد که \mathcal{R}_0 با پارامتر نسبت مستقیم دارد و اگر منفی باشد به این معنا است که با پارامتر نسبت معکوس دارد. جالب است توجه کنیم که \mathcal{R}_0 مستقل از δ است؛ یعنی تغییر ثابت بازدارندگی تأثیری در افزایش یا کاهش \mathcal{R}_0 ندارد. با کمی محاسبات ملاحظه می‌کنیم که $\Upsilon_x^{\mathcal{R}_0} = 1$ برای پارامترهای $x = \beta, \Lambda$ پس افزایش (یا کاهش) در این پارامترها به افزایش (یا کاهش) به همان نسبت در \mathcal{R}_0 منجر می‌شود. همچنین

$$\Upsilon_\theta^{\mathcal{R}_0} = \frac{\theta q \mu}{(\mu + \theta)((1 - q)\mu + \theta)} > 0.$$

از طرفی می‌بینیم که

$$\Upsilon_q^{\mathcal{R}_0} = \frac{-q\mu}{(1 - q)\mu + \theta} < 0.$$

$$\Upsilon_{\alpha}^{\mathcal{R}_0} = \frac{-\alpha}{\mu + \gamma + \alpha} < 0$$

$$\Upsilon_{\gamma}^{\mathcal{R}_0} = \frac{-\gamma}{\mu + \gamma + \alpha} < 0$$

و همین‌طور

$$\Upsilon_{\mu}^{\mathcal{R}_0} = -\frac{(\mu + \theta)(\mu + \gamma + \alpha)\theta + ((1 - q)\mu + \theta)(\mu(\mu + \gamma + \alpha) + \mu(\mu + \theta))}{(\mu + \theta)(\mu + \gamma + \alpha)((1 - q)\mu + \theta)} < 0$$

بنابراین \mathcal{R}_0 با پارامترهای $x = \beta, \Lambda, \theta$ نسبت مستقیم دارد و با پارامترهای $x = q, \mu, \alpha, \gamma$ نسبت معکوس دارد. بنابراین کاهش تماس‌های موفق افراد عفونی و افراد سالم، کاهش تعداد افراد ورودی به جامعه از طریق کنترل مهاجرت، استفاده از واکسن‌هایی که دارای دوره اثر بیش‌تر و اعمال آن بر نسبت بیش‌تری از افراد ورودی، کاهش طول دوره درمان، و حذف بیش‌تر در جامعه (مرگ افراد بیمار و همین‌طور مرگ طبیعی)، باعث کاهش عدد مولد عمومی شده و در نتیجه در سرعت مهار عفونت مؤثرند.

مثال ۱.۵. فرض کنیم واحدهای زمان و جمعیت به‌ترتیب روز و میلیون نفر باشند. پارامترها و ثابت‌های مدل را به‌صورت زیر در نظر بگیرید:

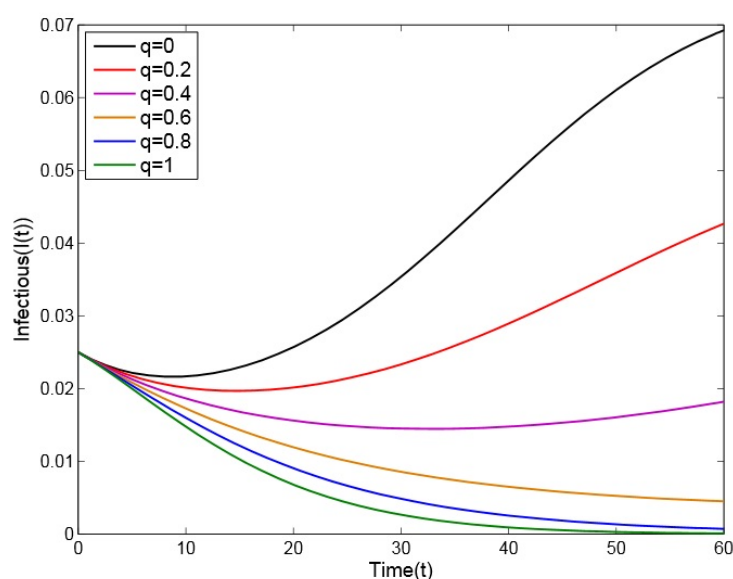
$$\Lambda = 0.04, q = 0.7, \beta = 0.25, \mu = 0.02, \alpha = 0.15, \gamma = 0.2, \theta = 0.007, \delta = 5$$

همچنین فرض کنیم تعداد افراد اولیه در هر یک از گروه‌های جمعیتی به‌ترتیب عبارتند از:

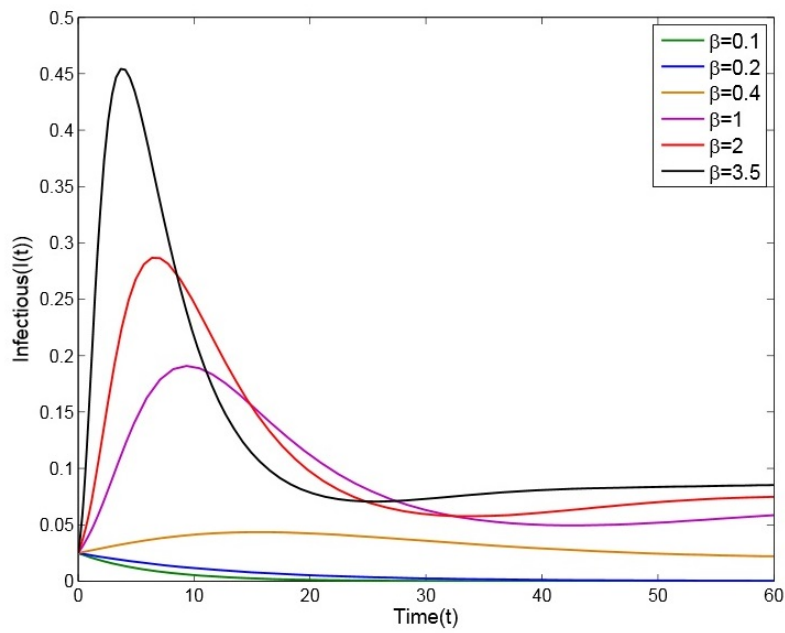
$$S(0) = 0.9, I(0) = 0.025, V(0) = 0.075.$$

با ثابت نگه‌داشتن این مقادیر و به‌کارگیری مقادیر مختلف برای نسبت واکسیناسیون افراد تازه‌وارد (q) و یا برای نرخ تماس (β), ملاحظه می‌کنیم که با افزایش مقدار (q) تعداد افراد عفونی کاهش و با افزایش مقدار (β) تعداد افراد عفونی افزایش می‌یابد (به شکل‌های ۲ و ۳ مراجعه شود). این نتایج با تحلیل حساسیت عدد مولد عمومی (\mathcal{R}_0) نسبت به پارامترهای q و β مطابقت دارد چراکه در بحث قبلی نشان دادیم که $\Upsilon_{\beta}^{\mathcal{R}_0} > 0$ و $\Upsilon_q^{\mathcal{R}_0} < 0$.

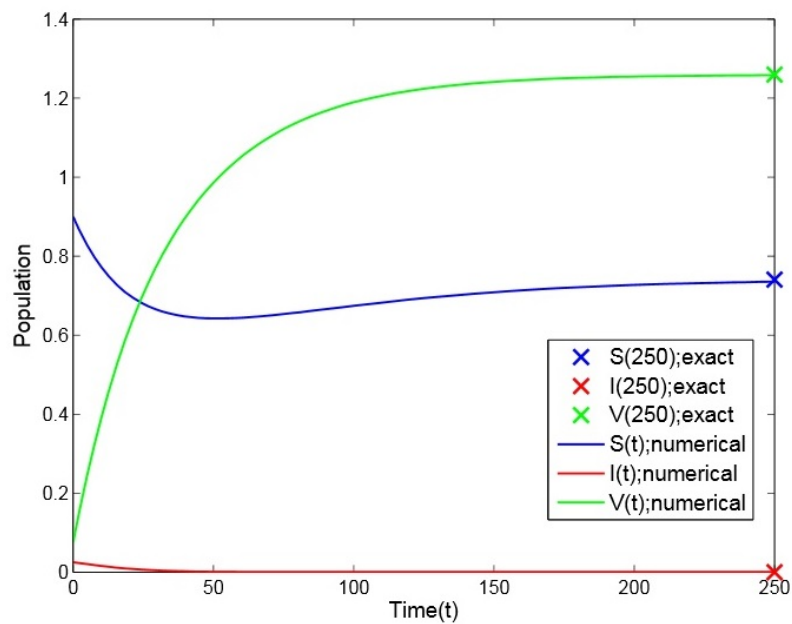
به‌عنوان مثال اگر در مقادیر داده شده برای ثابت‌ها و پارامترها، قرار دهیم $q = 0.85$ در این صورت، $\mathcal{R}_0 = 0.788 < 1$ و در نتیجه طبق قضیه ۵.۴ نقطه تعادل بدون بیماری ($E^0 = (0.7407, 0, 1.2593)$) پایدار است (شکل ۴). در حالی که با فرض $\beta = 0.85$, داریم $\mathcal{R}_0 = 3.4831 > 1$ و در نتیجه طبق قضیه ۵.۴ نقطه تعادل اندمیک ($E^* = (0.3665, 0.0651, 1.5195)$) پایدار است (شکل ۵).



شکل ۲: با افزایش q , تعداد افراد عفونی کاهش می‌یابد.



شکل ۳: با افزایش β ، تعداد افراد عفونی افزایش می‌یابد.

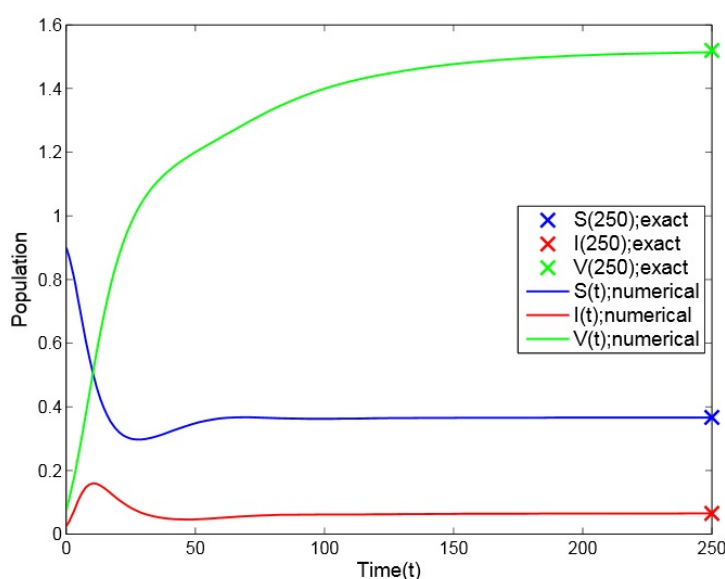


شکل ۴: وقتی $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ، عفونت در جامعه از بین می‌رود.

۶ نتیجه‌گیری

در این مقاله یک مدل اپیدمی برای انتشار بیماری عفونی در یک جمعیت ارائه گردید. افراد سالم و مستعد ابتلا با نرخ غیرخطی اشباع عفونی شده و پس از بهبود، در مقابل ابتلای مجدد مصونیت کسب می‌کنند. البته علاوه بر مرگ طبیعی که برای همه جمعیت یکسان در نظر گرفته شده، مرگ در اثر بیماری نیز در مدل لحاظ گردیده است و فرد عفونی ممکن است از جمعیت حذف شود. یک برنامه واکسیناسیون نیز بر روی افراد تازه‌وارد، که شامل افراد مهاجر و افراد تازه‌متولدشده‌اند، در نظر گرفته شده است و به افراد مصونیت می‌بخشد. هر چند این مصونیت دائمی نیست و با گذشت زمان ممکن است از بین برود.

برای مدل عدد مولد عمومی، \mathcal{R}_0 ، به‌دست آمد و نشان داده شد که مدل همواره دارای دو نقطه تعادل بدون بیماری و شامل بیماری



شکل ۵: وقتی $\mathcal{R}_0 > 1$ ، عفونت در جامعه باقی می‌ماند.

(اندمیک) است ولی وقتی $\mathcal{R}_0 > 1$ ، نقطه تعادل اندمیک تنها نقطه تعادل مدل است. همچنین، با ارائه توابع لیاپانوف مناسب ثابت شد که اگر $\mathcal{R}_0 \leq 1$ ، نقطه تعادل بدون بیماری پایدار مجانبی سراسری است و اگر $\mathcal{R}_0 > 1$ ، نقطه تعادل اندمیک پایدار مجانبی سراسری خواهد بود. از آنجا که دینامیک مدل توسط عدد مولد عمومی کاملاً مشخص می‌شود، تحلیل حساسیت آن نسبت به پارامترهای مدل انجام گرفت و نقش هر پارامتر در مهار یا گسترش شیوع بیماری مشخص گردید. مثال‌های عددی نیز برای تایید درستی مباحث تئوری ارائه گردید.

فهرست منابع

- [1] Brauer F. and Castillo-Chavez C., *Mathematical models in population biology and epidemiology*, Springer, 2012.
- [2] Bailey N. T., *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*, Charles Griffin & Company Ltd., 1975.
- [3] Chalub F. A. and Souza M. O., *Discrete and continuous SIS epidemic models: A unifying approach*, Ecological complexity, 18 (2014), 83–95.
- [4] Chitnis N., Hyman J. M. and Cushing J. M., *Determining important parameters in the spread of malaria through the sensitivity analysis of a mathematical model*, Bulletin of mathematical biology, 70(5) (2008), 1272.
- [5] Diekmann O. and Heesterbeek J.A.P., *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*, John Wiley & Sons, 2000.
- [6] Gamboa M. and Lopez-Herrero M. J., *On the Number of Periodic Inspections During Outbreaks of Discrete-Time Stochastic SIS Epidemic Models*, Mathematics, 6(8) (2018), 128.
- [7] Gumel A. B. and Moghadas S. M., *A qualitative study of a vaccination model with non-linear incidence*, Applied Mathematics and Computation, 143(2-3) (2003), 409–419.

- [8] Hassouna M., Ouhadan A. and El Kinani E., *On the solution of fractional order SIS epidemic model*, Chaos, Solitons & Fractals, 117 (2018), 168–174.
- [9] Hethcote H. W., *The mathematics of infectious diseases*, SIAM review, 42(4) (2000), 599–653.
- [10] Hethcote H., Zhien M. and Shengbing L., *Effects of quarantine in six endemic models for infectious diseases*, Mathematical Biosciences, 180(1-2) (2002), 141–160.
- [11] Jian-quan L., Juan Z. and Zhi-en M., *Global analysis of some epidemic models with general contact rate and constant immigration*, Applied Mathematics and Mechanics, 25(4) (2004), 396–404.
- [12] Jianquan L. and Zhien M., *Global analysis of SIS epidemic models with variable total population size*, Mathematical and computer modelling, 39(11-12) (2004), 1231-1242.
- [13] Khan H., Mohapatra R. N., Vajravelu K. and Liao S., *The explicit series solution of SIR and SIS epidemic models*, Applied Mathematics and Computation, 215(2) (2009), 653–669.
- [14] Khan M. A., Khan Y., Badshah Q. and Islam S., *Global stability of SEIVR epidemic model with generalized incidence and preventive vaccination*, International Journal of Biomathematics, 8(6) (2015), 1550082.
- [15] Khan T., Ullah Z., Ali N. and Zaman G., (2019) *Modeling and control of the hepatitis B virus spreading using an epidemic model*, Chaos, Solitons & Fractals, 124 (2019), 1–9.
- [16] Kribs-Zaleta C. M. and Velasco-Hernández J. X., *A simple vaccination model with multiple endemic states*, Mathematical biosciences, 164(2) (2000), 183–201.
- [17] La Salle J. and Lefschetz S., *Stability by Liapunov's Direct Method with Applications*, Elsevier, 2012.
- [18] Lahrouz A., Omari L., Kiouach D. and Belmaâti A., *Complete global stability for an SIRS epidemic model with generalized non-linear incidence and vaccination*, Applied Mathematics and Computation, 218(11) (2012), 6519–6525.
- [19] McCluskey C. C. and Van den Driessche P., *Global analysis of two tuberculosis models*, Journal of Dynamics and Differential Equations, 16(1) (2004), 139–166.
- [20] Murray J. D., *Mathematical biology: I. An Introduction (interdisciplinary applied mathematics)(Pt. I)*, New York, Springer, 2007.
- [21] Parsamanesh M., *Global stability analysis of a VEISV model for network worm attack*, University Politehnica of Bucharest Scientific Bulletin-Series A-Applied Mathematics and Physics, 79(4) (2017), 179–188.
- [22] Parsamanesh M., *The role of vaccination in controlling the outbreak of infectious diseases: a mathematical approach*, Vaccine Research, 5(1) (2018), 32–40.
- [23] Parsamanesh M., *Global dynamics of an SIVS epidemic model with bilinear incidence rate*, Italian Journal of Pure Applied Mathematics, 40 (2018), 544–557.
- [24] Parsamanesh M. and Erfanian M., *Global dynamics of an epidemic model with standard incidence rate and vaccination strategy*, Chaos, Solitons & Fractals, 117 (2018), 192–199.
- [25] Parsamanesh M. and Farnoosh R., *On the global stability of the endemic state in an epidemic model with vaccination*, Mathematical Sciences, 12(4) (2018), 313–320.

- [26] Parsamanesh M. and Mehrshad S., *Stability of the equilibria in a discrete-time SIVS epidemic model with standard incidence*, Filomat, 33(8) (2019), 2393–2408.
- [27] Safan M. and Rihan F.A., *Mathematical analysis of an SIS model with imperfect vaccination and backward bifurcation*, Mathematics and Computers in Simulation, 96 (2014), 195–206.
- [28] Sun G. Q., Xie J. H., Huang S. H., Jin Z., Li M. T. and Liu L., *Transmission dynamics of cholera: Mathematical modeling and control strategies*, Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation, 45 (2017), 235–244.
- [29] Van den Driessche P. and Yakubu A., *Disease extinction versus persistence in discrete-time epidemic models*, Bulletin of mathematical biology, 81(11) (2019), 4412–4446.
- [30] Van den Driessche P. and Watmough J., *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*, Mathematical biosciences, 180(1–2) (2002), 29–48.
- [31] Vargas-De-León C., *On the global stability of SIS, SIR and SIRS epidemic models with standard incidence*, Chaos, Solitons & Fractals, 44(12) (2011), 1106–1110.
- [32] Zhang X. and Liu X., *Backward bifurcation and global dynamics of an SIS epidemic model with general incidence rate and treatment*, Nonlinear Analysis: Real World Applications, 10(2) (2009), 565–575.



Global dynamics of a mathematical model for propagation of infection diseases with saturated incidence rate

Mahmood Parsamanesh^{1, †}, Majid Erfanian²

⁽¹⁾ Department of Mathematics, Faculty of Mohajer, Isfahan Branch, Technical and Vocational University, Isfahan, Iran.

⁽²⁾ Department of Mathematics, Faculty of Science, University of Zabol, Zabol, Iran.

Received: 2020/5/31

Accepted: 2020/11/28

Communicated by: Ali Reza Fakharzadeh Jahromi

Abstract: An epidemic model is described and introduced in which a vaccination program has been included. The model considers disease-caused death in addition to natural death, and the total population size is variable. The equilibria of the model, the disease-free equilibrium and the endemic equilibrium, are obtained and the global dynamics of the model are stated via the basic reproduction number using proper Lyapunov functions. The disease-free equilibrium is asymptotically globally stable when this quantity is less than or equal to unity and when it is greater than unity, the endemic equilibrium is asymptotically globally stable.

Keywords: epidemic model, immunity, vaccination, global stability, Lyapunov function.

Mathematics Subject Classification (2010): 34D23, 37B25.



©2021 Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

[†]Corresponding author.

E-mail addresses: mparsamanesh@tvu.ac.ir (M. Parsamanesh), erfaniyan@uoz.ac.ir (M. Erfanian).