



УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

МАТЕМАТИЧКИ ФАКУЛТЕТ

СТУДЕНТСКИ ТРГ 16
11000 БЕОГРАД



МОДУЛ: ПРИМЕЊЕНА МАТЕМАТИКА

МАСТЕР РАД

Математички модели ширења заразних
болести

КАНДИДАТ:

НЕНАД ЛАЗИЋ

МЕНТОР:

ПРОФ. ДР МИЛАН ДРАЖИЋ

БРОЈ ИНДЕКСА:

1137/2013

Август 2017

Садржај

1	Увод	3
1.1	Заразне болести	3
1.2	Карактеризација болести	4
1.3	Математички модели	6
2	Систем обичних диференцијалних једначина	8
2.1	SI модел	8
2.2	SIS модел	11
2.3	SIR модел	13
2.4	$SEIR$ модел	17
2.5	$SIRS$ модел	20
3	Целуларни (ћелијски) аутомати	23
4	Систем диференцијалних једначина са кашњењем	27
5	Контрола ширења инфективних болести	33
6	Оцена параметара за SIR модел	38
7	Закључак	42
8	Додатак	43

1 Увод

1.1 Заразне болести

Услед немогућности предвиђања и сагледавања последица епидемије заразних болести, човечанство се кроз историју цивилизације одувек интересовало за развој болести и њен погубан утицај на људску врсту. У домену проучавања епидемија данас је дошло до значајног помака. Откривено је много различитих модела који објашњавају узроке и прогресију разних болести.

Оксфордски енглески речник дефинише болести као слабо физичко стање неког дела тела чије су функције смањене са структурним променама. Ова дефиниција обухвата широк спектар болести од *AIDS*-а од артритиса, од прехладе до рака. Класификација болести драстично варира између различитих научних дисциплина. Доктори медицине и ветеринари су пре свега заинтересовани за лечење људи и животиња, и највише су забринуте због патофизиолошких инфекција (централни нервни систем) или клиничких симптома (дијареја). Микробиолози се фокусирају на узрок болести (вирус, бактерија, гљивица), испитујући идеалне услове за њен развој, док епидемиолози највише пажње у проучавању посвећују функцијама које одређују обрасце болести и њено преношење.

Болести могу бити заразне или незаразане. Заразне болести (као што је грипа) се развијају преносом инфекције између појединаца, док се код незаразних болести (као што су артритис) патогени развијају током животног века појединца. Епидемиологија незаразних обољења пре свега проучава факторе ризика који су у вези са развојем болести (на пример, повећан ризик од рака плућа се приписује пушењу). На супрот томе, примарни фактор ризика за обољење од заразних болести је присуство заражених јединки у кругу локалног становништва. Ове две категорије, инфективне (заразне) и незаразне, не искључују нужно једна другу. Инфекција хуманог папилома вируса (*HPV*), чврсто је повезана са раком грлића материце, тако да повезује ова два поља.

У зависности од инфективног патогена, заразне болести се могу даље поделити на болести изазване микрופаразитима и болести изазване макропаразитима. Иако

је дефинисана биолошка разлика између ове две групе организама, из перспективе моделовања слабије су дефинисане границе. Ако је инфекција изазвана микропаразитима брзо се развија од малог броја заразних честица тако да унутрашња динамика патогена у телу домаћина често може бити игнорисана. Како бисмо избегли овај проблем фокусираћемо се на статус инфекције домаћина. Насупрот томе, макропаразити, попут цревних глиста имају сложен животни циклус унутар домаћина који је неопходно моделовати експлицитно. Број паразита у оквиру домаћина, представља важан фактор у патогености и преносивости болести. У овом раду ћемо се усресредити на микропаразите, на плану чијих супроучавања, дугогодишњи подаци и научна истраживања довели до више квалитетних модела. У зависности од преноса инфекције, инфективне болести се могу поделити на две категорије: директно и индиректно преносиве. Блиским контактом са инфицираним појединцем долази до директног преноса инфекције. Већина болести изазваних микропаразитима, као што су грип, мале богиње, и *HIV*, директно се преносе, мада постоје и изузеци као нпр. колера. Директно пренесени патогени не преживе дуго изван организма домаћина.

Насупрот томе, посредно преносиви паразити се преносе између домаћина преко животне средине. Већина болести изазваних макропаразитима, индиректно се преноси и проводи део свог животног циклуса изван својих домаћина. Поред тога, постоји класа обољења која се преноси путем секундарног домаћина, обично инсеката као што су комарци, муве или крпељи. Међутим, овај преносни пут је двојак, од првих домаћина до инсеката, а затим од инсеката до другог домаћина.

Модел и болести које ћемо разматрати усмерене су ка проучавању директно преносивих заразних болести изазваних микропаразитима. Као такав, овај подскуп представља само део на целом пољу епидемиолошких моделовања и анализа у којима је, у последњих неколико година, постигнут изузетан напредак.

1.2 Карактеризација болести

Напредовање заразне болести изазване микропаразитима квалитативно се дефинише на нивоу патогена у домаћину, који одређује стопа раста патогена и интеракција између патогена и реакције имуног система домаћина

У почетку, домаћин је здрав (S) до инфекције. У контакту са зараженим појединцем инфекција се преноси на домаћина. Број паразита расте током времена. Током ове ране фазе домаћин може да испољи знаке инфекције, тиме домаћин није више члан здраве класе (S), већ постаје члан изложене класе (E). Када је ниво паразита довољно велик унутар домаћина и постоји шанса за пренос инфекције на друге подложне особе, тада је домаћин инфициран и прелази у класу (I). Коначно, када имуни систем појединца истера паразите и домаћин више није у инфицираној класи, домаћин прелази у класу опорављени (R). Ова фундаментална класификација (здрава, изложена, инфицирана, опорављена) зависи само од способности домаћина да преносе патоген. Ово има две импликације. Прво, статус болести домаћина није дефинисан. Није важно да ли појединац има симптоме, јер појединац који се осећа здравим може да избаци велике количине патогена. Друго, границе између изложених и инфицираних су донекле нејасне у способности преношења патогена. Ову несигурност додатно компликују промене нивоа патогена у инфективном периоду.

Класификација домаћина као здрав (S), изложен (E), инфициран (I), опорављен (R) се може поредити са еколошким концептом метапопулације у којем се густина патогена занемарује и сваки домаћин једноставно класификује у једну посебну категорију. Тако добијамо $SEIR$ динамику болести. Често је математички једноставније и оправдано да се игнорише изложена (E) класа, тада се смањује број једначина за један и доводи до SIR динамике. Неке инфекције, посебно код биљака се прикладније описују SI (здрави-инфицирани) парадигмом. За такве болести, домаћин је заражен и ускоро након што је заражен у инфективном периоду дочекује смрт. Код других заразних болести, нарочито полно преносивих (гонореја), инфекција је боље описана SIS (здрави-инфицирани-здрави) моделом, јер када се домаћин опорави поново постаје подложен инфекцији. У већини случајева та обновљена осетљивост је због варијација антигена у вези са полно преносивим болестима. На крају, многе болести имају профиле који су посебни и захтевају специфичну формулацију модела. Велике богиње имају одређени кратак период пре него што се симптоми појављују. У том периоду заражена особа мобилна и може да преноси вирус иако инфективност

није достигла свој врхунац. Хепатитис B има носиоца, тако да се неке заражене особе у потпуности не опораве, али преносе вирус на ниском нивоу до краја живота. *Chlamydia* (и многе друге сексуално преносиве болести) могу бити асимптоматског карактера, тако да неки заражени појединци не пате од болести, иако су у стању да пренесу инфекцију.

1.3 Математички модели

Математички модели користе језик математике да што боље и прецизније опишу појаве из реалног живота. Формулисања модела за посебан проблем је компромис између три важна и често сукобљена елемента: тачност, транспарентност и флексибилност.

- Тачност је способност репродукције посматраних података и поуздано предвиђање будуће динамике. Тачност се генерално побољшава са повећањем комплексности модела и укључивањем више хетерогености и биолошких детаља, али тада наилазимо на рачунске проблеме. Према томе, тачност модела је увек ограничена.
- Транспарентност је разумевање како различите компоненте модела утичу на динамику и међусобну интеракцију. Транспарентност се обично постиже сукцесивно, додавањем или уклањањем компоненти, и изградњом општег из једноставнијих модела. Како се број компоненти модела повећава, постаје теже да се утврди значај сваке компоненте и њихове интеракције са целином. Транспарентност је, због тога, често у директној супротности са прецизношћу.
- Флексибилност мери лакоћу са којом модел може да се прилагоди новим ситуацијама. Ово је од виталног значаја уколико модел служи за предвиђања будућих нивоа болести.

Циљ математичког модела заразних болести је симулација процеса преноса болести. Прецизније, када се инфицирани појединци уводе у групу здравих, болест се преноси на друге појединце и шири у групи. Ако број инфицираних особа порасте

у кратком временском периоду, долази до епидемије. Особе се опорављају од инфекције, било путем третмана или због имуног система. Када се "испразни" класа здравих (подложних) особа, нове инфекције ће престати, а епидемија успорава и зауставља се. Ако се свеже подложне особе додају у групу, било рођењем или миграцијом, или ако је реинфекција лака, онда епидемија може трајати веома дуго, а инфекција може истрајати у групи током дужег временског периода. У овом случају, каже се да је болест ендемска у групи. Ако се болест шири на великој географској области, далеко изнад положаја почетне појаве, кажемо да се јавља пандемија.

У даљем тексту наводимо још неке од циљева математичког моделовања:

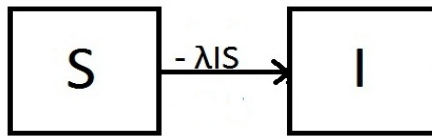
- Процес формулисања модела објашњава претпоставке, променљиве и параметре.
- Понашања математичких модела могу да се анализирају коришћењем математичких метода и компјутерске симулације.
- Моделовање омогућава истраживање ефекта различитих претпоставки и формулација.
- Моделовање је експериментални алат за теорије, тестирања и процене квантитативних претпоставки.
- Модели одговарајуће комплексности могу бити конструисани као одговори на конкретна питања и проблеме из природе.
- Модели се могу користити у поређењу болести различитих типова или у различито време или у различитим популацијама.
- Модели се могу користити као превентивни програми, терапија и контрола.
- Валидност и робусност резултата моделовања може се проценити коришћењем опсега вредности параметара у разним моделима.

У наредним поглављима разматраћемо моделе дефинисане системом обичних диференцијалних једначина, системом диференцијалних једначина са кашњењем и модел целуларних аутомата.

2 Систем обичних диференцијалних једначина

2.1 SI модел

Најједноставнији модел дефинисан системом обичних диференцијалних једначина јесте SI модел који има само два стадијума јединки: здрав (S) и инфициран (I) (заражен). У овом моделу подразумевамо да здраве јединке које се заразе немају могућност да се опораве.



Слика 1: Динамика кретања јединки измађу класа за SI модел

Посматраћемо најједноставнији SI модел, модел без рађања и умирања.

$$(1) \quad \begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\lambda I(t)S(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \lambda I(t)S(t) \end{aligned}$$

где је укупан број јединки константан и важи:

$$S(t) + I(t) = 1.$$

Пре него што почнемо анализу модела, појаснићемо како долазимо до модела (1). Имамо само две класе јединки здраве S и инфициране I . Нека је λ коефицијент заразе. Пошто не постоји могућност опоравка, јединке из класе здравих могу или да се инфицирају и пређу у класу инфицираних или да су отпорне и остану у класи

здравих. Нас интересује шта се дешава током неког кратког временског интервала Δt . Вероватноћа да дође до инфекције током интервала Δt биће једнака $\lambda SI \Delta t$. Тада се промена броја јединки у здоровој класи S за време $t + \Delta t$ може представити

$$S_{t+\Delta t} = S_t - \lambda SI \Delta t$$

односно,

$$\frac{S_{t+\Delta t} - S_t}{\Delta t} = -\lambda SI$$

и ако посматрамо граничну вредност када $\Delta t \rightarrow 0$, тада добијамо:

$$\frac{dS}{dt} = -\lambda SI,$$

а како се број јединки у класи инфицираних повећава само уколико је неко из класе здравих заражен, тада имамо да је промена броја инфицираних представљена

$$(2) \quad \frac{dI}{dt} = \lambda SI.$$

На основу претходне две једнакости добијамо SI модел приказан у (1).

Пошто је укупан број јединки константан тада имамо

$$S(t) = 1 - I(t)$$

и убацивањем у једначину (2) добијамо израз

$$(3) \quad \frac{dI(t)}{dt} = \lambda I(t)[1 - I(t)]$$

познатији као логистичка једначина.

Израз (3) је диференцијална једначина која раздваја променљиве, тако да се може израчунати $I(t)$:

$$\frac{1}{I(t) - (1 - (I(t)))} \frac{dI}{dt} = \lambda$$

$$\int_0^t \frac{1}{I(t) - (1 - (I(t)))} \frac{dI}{dt} dt = \int_0^t \lambda dt$$

$$\int_0^{I(t)} \frac{1}{u(1-u)} du = \int_0^t \lambda dt$$

$$\int_{I(0)}^{I(t)} \left[\frac{1}{u} + \frac{1}{1-u} \right] = \int_0^t \lambda dt$$

$$[\ln(u) - \ln(1-u)]_{I(0)}^{I(t)} = \lambda t$$

$$[\ln I(t) - \ln(1 - I(t))] - [\ln I(0) - \ln(1 - I(0))] = \lambda t$$

$$\ln \frac{I(t)}{(1 - I(t))} \frac{(1 - I(0))}{I(0)} = \lambda t$$

$$e^{\lambda t} = \frac{I(t)(1 - I(0))}{I(0)(1 - I(t))}$$

$$e^{\lambda t} [I(0) - I(0)I(t)] = I(t) - I(t)I(0)$$

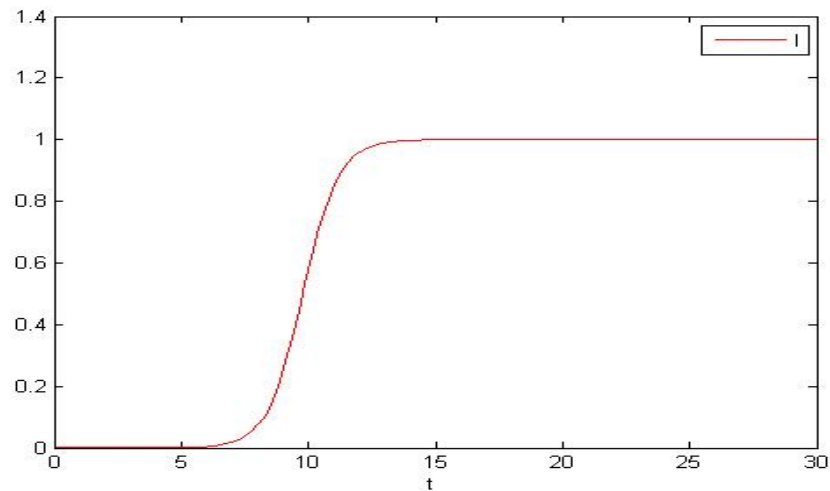
$$e^{\lambda t} I(0) - e^{\lambda t} I(t)I(0) = I(t) - I(t)I(0)$$

$$I(t)[I(0) - 1 - I(0)e^{\lambda t}] = e^{\lambda t}$$

$$I(t) = \frac{I(0)e^{\lambda t}}{I(0) - 1 - I(0)e^{\lambda t}}$$

$$I(t) = \frac{I(0)}{I(0) + (1 - I(0))e^{-\lambda t}}$$

На основу израза добијеног решења, лако се закључује да се број инфицираних $I(t)$ тежи укупном броју јединки кад време иде у бесконачност ($t \rightarrow \infty$) што видимо на Слици 2.

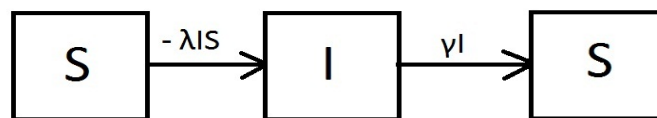


Слика 2: Број инфицираних тежи укупном броју јединки са задатим параметром $\lambda = 1.4247$ и почетним условима $I_0 = 10^{-6}$, $S_0 = 1 - 10^{-6}$.

Овај модел описује високо инфективне болести код којих велики део популације постаје заражен. Примери зараза моделованих SI моделом јесу упала трбушне марамице мачака (FIP) и птичији грип ($H5N1$).

2.2 SIS модел

Следећи битан модел за посматрање јесте SIS модел. Овај модел је мало сложенији од претходног, зато што јединка из инфицираног стања може поново да се врати у здраво стање. Коефицијент опоравка означимо са γ , док коефицијент преноса инфекције означимо са λ .



Слика 3: Динамика кретања између класа у SIS моделу

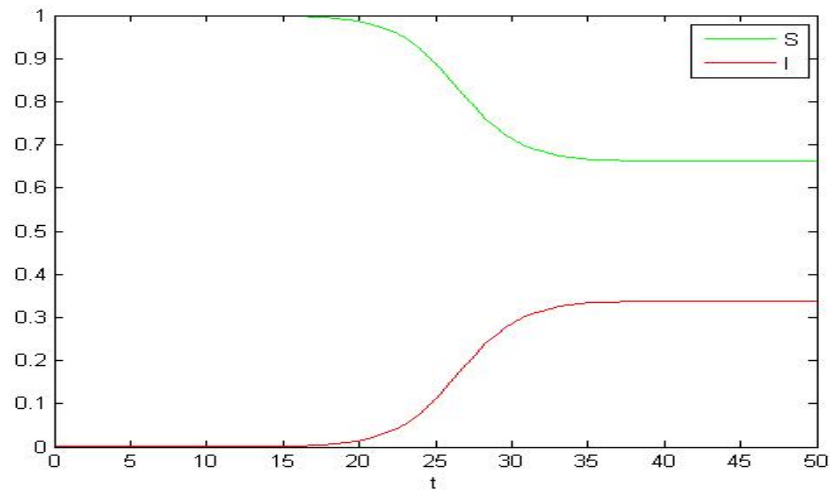
Добијамо следећи модел:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\lambda I(t)S(t) + \gamma I(t)$$

(3)

$$\frac{dI(t)}{dt} = \lambda I(t)S(t) - \gamma I(t)$$

У овом моделу као и у SI не разматрамо случајеве са рађањем и умирањем. На Слици 4 видимо како изгледа наш модел и односе класа здравих и инфицираних.



Слика 4: SIS модел са задатим параметрима $\lambda = 1.424$, $\gamma = 0.94286$ и почетним вредностима $I_0 = 10^{-6}$, $S_0 = 1 - I_0$.

Пошто је укупан број јединки константан, имамо да је $1 = S + I$, односно $S = 1 - I$ и убацивањем у наш модел као у претходном примеру добијамо диференцијалну једначину чије решење можемо израчунати. Основни репродуктивни број \mathfrak{R}_0 за овај модел износи:

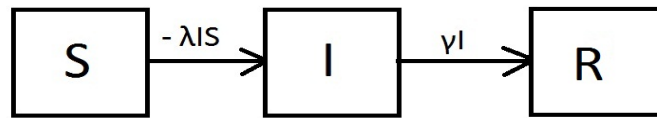
$$\mathfrak{R}_0 = \frac{\lambda}{\gamma}$$

Уочавамо да уколико је $\gamma < \lambda$, ($\mathfrak{R}_0 > 1$), онда постоји могућност ширења заразе, односно уколико је $\gamma > \lambda$, ($\mathfrak{R}_0 < 1$), тј, онда не постоји могућност ширења заразе.

Овај модел је погодан за моделовање сексуално преносивих болести.

2.3 *SIR* модел

Један од модела који је разматран у овом раду је модел дефинисан системом диференцијалних једначина. Основни модел система диференцијалних једначина јесте *SIR* модел, који су први конструисали *Kermack – McKendrick* [*Rohani & Keeling, 2007:19*]. У овом моделу претпостављамо да постоје три различита стања јединки. \bar{S} - здрави, \bar{I} -инфицирани (заражени) и \bar{R} -опорављени. Интересује нас како се број здравих, инфицираних и опорављених мења током неког временског интервала. Када здрава јединка ступи у контакт са инфицираном, онда у зависности од јачине инфекције, тј. преноса заразе, један део здравих постаје инфициран. Означимо са λ коефицијент преноса инфекције. Када су особе инфициране, онда оне после одређеног времена постају опорављене. Стопу опоравка називамо коефицијентом опоравка γ .



Слика 5: Динамика кретања између класа код *SIR* модела

На основунаведених чињеница *Kermack – McKendrick* су дошли до модела (1). Треба напоменути да је овом моделу инкубациони период кратак, нема губитка имунитета, ни способности реинфекције, нема убацивања нових здравих јединки, укупан број јединки здравих, инфицираних и опорављених остаје непромењен. Да нам модел не би зависио од величине популације коју посматрамо, све величине сводимо на бездимензионе тј. нормализоваћемо их на интервалу $[0, 1]$, тако да је $S = \frac{\bar{S}}{N}$, $I = \frac{\bar{I}}{N}$, $R = \frac{\bar{R}}{N}$, где је N укупан број јединки. На основу ових претпоставки добијамо модел:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= -\lambda IS \\
 (4) \quad \frac{dI}{dt} &= \lambda IS - \gamma I \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I
 \end{aligned}$$

са задатим почетним условима

$$S(0) = S_0 > 0, I(0) = I_0 > 0, R(0) = 0$$

$$S(t) + I(t) + R(t) = 1$$

Како је укупан број јединки константан, онда нема промене укупног броја јединки у току времена:

$$\frac{dN(t)}{dt} = 0$$

Посматрајући систем једначина (4) може се закључити

$$\frac{dS(t)}{dt} \leq 0$$

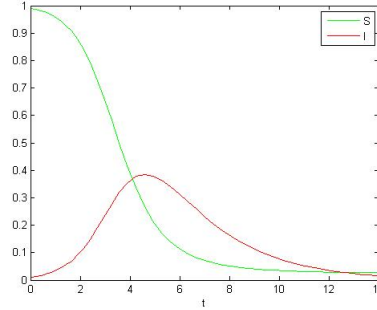
што говори да је функција S , функција здравих јединки, опадајућа што можемо видети на Слици 6. Односно да је $S(t) \leq S_0$.

Из израза (1) узмимо другу једначину,

$$(5) \quad \frac{dI}{dt} = (\lambda S - \gamma)I$$

Означимо са $\rho = \frac{\gamma}{\lambda}$

1. Прво посматрамо шта се дешава када је $S_0 < \rho$. Тада из (5) видимо да је промена инфицираних мања од 0. То јест за $t \geq 0$ имамо $S(t) \leq S_0 < \rho$ па даље имплицира да је $\frac{dI}{dt} < 0$ што значи да је функција $I(t)$ опадајућа, што нам говори да у нашем моделу нема епидемије. Размотримо како се функција $I(t)$



Слика 6: Однос заражених и здравих са задатим параметрима $\lambda = 1.4247, \gamma = 0.14286$
 $S_0 = 1 - 10^{-6}, I_0 = 10^{-6}$.

понаша кад $t \rightarrow \infty$, тј. да ли функција $I(t)$ може да буде мања од нуле. Како је укупан број јединки константан, онда то мора да важи и кад $t \rightarrow \infty$,

$$\lim_{t \rightarrow \infty} I(t) = 1 - S(t) - R(t) \geq 1 - 1 = 0$$

Како је $I_0 > 0$, $I(t)$ опадајућа функција и $I(\infty) \geq 0$ следи да функција $I(t)$ никад није негативна, што је у сагласности са реалном ситуацијом јер физички не би било могуће да број јединки у инфицираној класи буде мањи од нуле.

- Ако нам је $S_0 > \rho$, тада је $S(t) > \rho$ за $t \in [0, \bar{t})$ за неко $\bar{t} > 0$ Тада нам је $\frac{dI}{dt} > 0$ па је функција $I(t)$ растућа, што нам говори да имамо епидемију.

На Слици 6 је приказана зависност здравих и инфицираних за вредности параметара $\lambda = 1.627$ и $\gamma = 0.395$. Видимо да нам је функција $S(t)$ опадајућа и да тежи нули кад $t \rightarrow \infty$, што смо претходно показали. Ако поделимо из (4) другу једначину са првом добијамо:

$$\frac{dI}{dS} = \frac{(\lambda S - \gamma)I}{\lambda S I} = -1 + \frac{\rho}{S},$$

што је диференцијална једначина која раздваја променљиве,

$$\int_0^t dI = \int_0^t \left(-1 + \frac{\rho}{S}\right) dS$$

$$I(t) - I_0 = -S(t) + S_0 + \rho \ln \frac{S}{S_0}$$

Даље нас интересује када се достиже максимум функције I . То добијамо када је $\frac{dI}{dt} = 0$, односно тада је $S = \rho$

Даље добијамо да је

$$I_{max} = \rho \ln \rho - \rho \ln S_0 - \rho + N$$

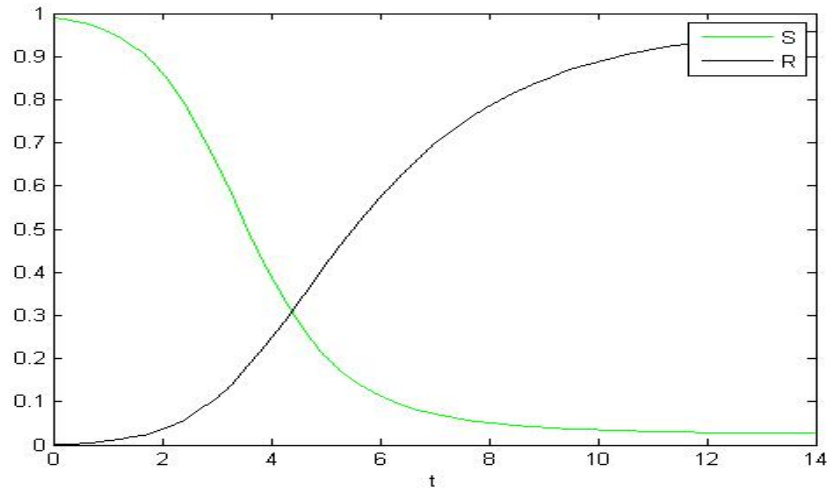
Можемо да испитамо још неке односе, као на пример однос здравих и опорављених. Поделитемo прву и трећу једначину из (4).

$$\frac{dS}{dR} = -\frac{S}{\rho},$$

како је ово једначина која раздваја променљиве лако добијамо да је

$$(6) \quad S = S_0 e^{-\frac{R}{\rho}},$$

пошто је $S_0 > 0$ и експоненцијална функција ненегативна, следи да је израз (6) увек позитиван.



Слика 7: Однос опорављених и здравих са задатим параметрима $\lambda = 1.4247$, $\gamma = 0.14286$, $S_0 = 1 - 10^{-6}$, $I_0 = 10^{-6}$.

Посматрајмо сад израз (5). Видимо да уколико је $S_0 = \rho$ онда је I константно јер из једначине (5) добијамо да је $\frac{dI}{dt} = 0$.

Уведимо ознаку

$$\mathfrak{R}_0 = \frac{1}{\rho}$$

тада видимо из (5) да уколико $\mathfrak{R}_0 > 1$ да нам број инфицираних расте, а уколико $\mathfrak{R}_0 < 1$ да нам инфицираних опада. Број \mathfrak{R}_0 називамо основни репродуктивни број, и кад је он једнак јединици то нам представља праг епидемије, уколико је $\mathfrak{R}_0 < 1$ тада немамо епидемије, а уколико је $\mathfrak{R}_0 > 1$ тада имамо епидемију. Нпр. код епидемије грипа 1973. године у Вијетнаму, основни репродуктивни број је износио 17.3.

У наставку ћемо проширити наш модел. Да бисмо могли посматрати модел на људској популацији потребно је модел проширити коефицијентом смртности и коефицијентом (стопом) настанка нових јединки (рађања). Да нам укупна популација остане непромењена, узећемо да је коефицијент смртности једнак коефицијенту рађања и обележићемо га са (μ) . Користићмо исте ознаке као и у основном *SIR* моделу. Кад проширимо основни *SIR* модел добијамо следећи проширени *SIR* модел:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu - \lambda IS - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \lambda IS - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \lambda I - \mu R\end{aligned}$$

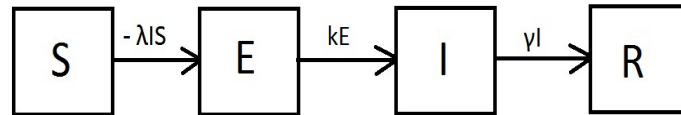
Више речи о односу здравих, заражених и опорављених биће у секцији *SIR* модел са вакцинацијом.

2.4 *SEIR* модел

Посматраћемо још једно уопштење *SIR* модела. Многе болести имају или латентни период или период инкубације. Период од почетка инфекције до показивања симптома назива се инкубациони период. Период од почетка инфекције јединке до стицања способности да јединка даље преноси инфекцију назива латентни период. Када здрава јединка дође у контакт са инфицираним, на њу прелазе патогени. Тада

у телу домаћина постоје патогени тако да га не можемо сврстати у здраве, али пошто не показује симптоме инфекције, не можемо га сврстати ни у заражене. На пример, мале богиње имају латентни период од 8 до 13 дана, док код *AIDS*-а латентни период траје од неколико месеци до неколико година. Поента јесте да се патоген акумулира у организму и напада одређене органе. Када се акумулира довољно велики број патогена организам домаћина попушта, показује симптоме инфекције и постаје способан да преноси инфекцију даље.

Да бисмо могли да моделујемо овакве врсте зараза, морамо да уведемо још једну класу у *SIR* модел, ту класу називамо изложена класа и означавамо је са *E*.

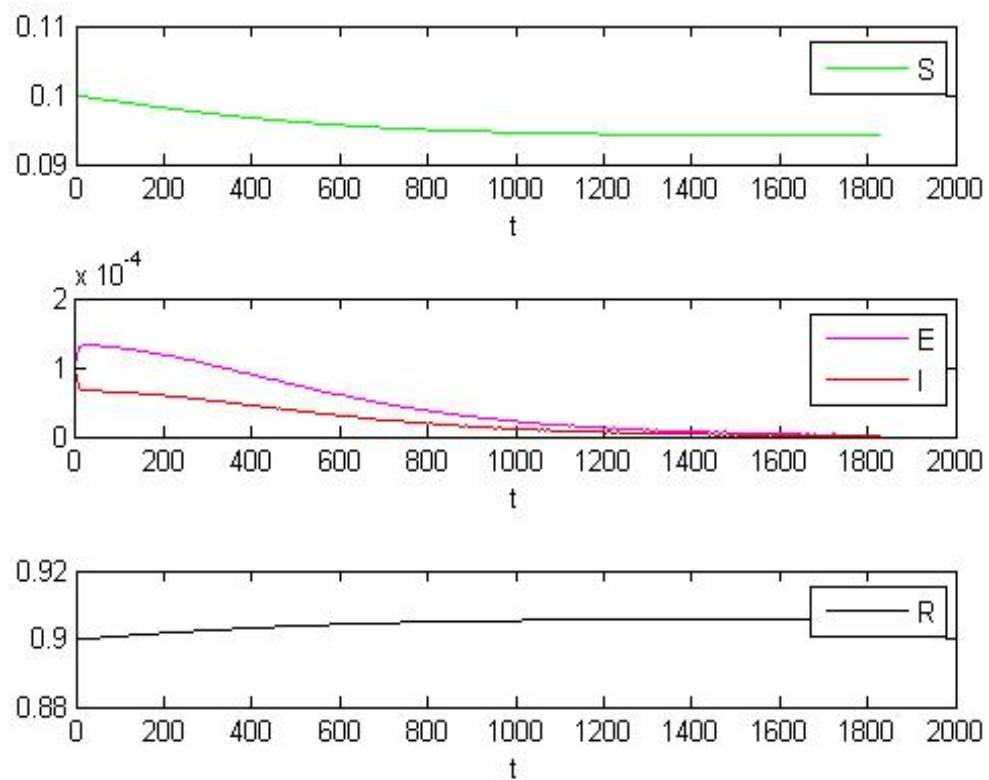


Слика 8: Динамика кретања између класа у *SEIR* моделу

У нашем моделу, као и у претходним примерима, посматраћемо модел без промене демографије, тј. без рађања и умирања. Параметар λ представља коефицијент преноса заразе, параметар k је коефицијент инфективности (параметар који представља везу између изложене и инфективне класе), γ коефицијент опоравка.

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\lambda IS \\ \frac{dE}{dt} &= \lambda IS - kE \\ \frac{dI}{dt} &= kE - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \lambda I\end{aligned}$$

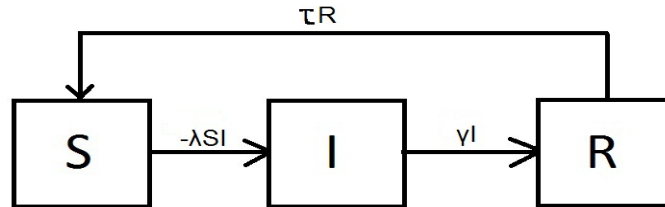
Однос класа можемо видети на Слици 9.



Слика 9: $SEIR$ модел са задатим параметрима $\lambda = 520/365.0$, $k = 1/14.0$, $\gamma = 1/7.0$ и почетним условима $S_0 = 0.1$, $E_0 = 10^{-4}$, $I_0 = 10^{-4}$.

2.5 *SIRS* модел

SIRS модел представља још један од проширених *SIR* модела. Као и *SIR* модел из 2.3. и овај модел садржи три класе здраву *S*, заражену *I* и опорављену *R*. Основна разлика у односу на базични модел јесте да јединка може да изгуби имунитет, односно да може да пређе из опорављене класе поново у здраву класу.



Слика 10: Динамика кретања између класа у *SIRS* моделу

Интересује нас каква је динамика кретања између класа да бисмо направили одговарајући модел. Нека је параметар λ коефицијент заразе, параметар γ коефицијент опоравка и параметар τ стопа губитка имунитета. Погледајмо прво динамику кретања здраве класе. Када здрава јединке ступе у контакт са инфицираним преноси се патоген на њих и одређен број јединки напушта здраву класу (λSI), али у здраву класу долазе јединке које су изгубиле имунитет у опорављеној класи (τR). Промена јединки у здравој класи је:

$$\frac{dS}{dt} = -\lambda SI + \tau R$$

Јединке које напусте здраву класу (λSI) прелазе у заражену класу. Међутим, одређен број јединки из заражене класе се опоравља (γI) и прелази у опорављену класу.

$$\frac{dI}{dt} = \lambda SI - \gamma I$$

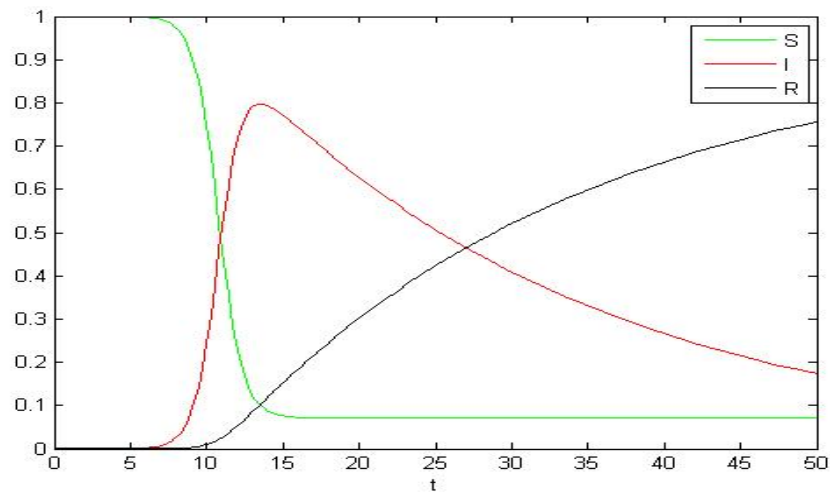
У опорављену класу прелазе инфициране јединке које су се опоравиле (γI), али из ње одлазе јединке које губе имунитет (τR) у здраву класу.

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \tau R$$

На основу кретања јединки између класа и горе изведених једначина, можемо закључити да *SIRS* модел изгледа:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\lambda SI + \tau R \\ (7) \quad \frac{dI}{dt} &= \lambda SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \tau R \end{aligned}$$

Решење модела можемо представити и графички (Слика 11).



Слика 11: *SIRS* модел са задатим параметрима $\lambda = 1.4247$, $\gamma = 0.94286$, $\tau = 0.1$ и почетним вредностима $I_0 = 10^{-6}$, $S_0 = 1 - I_0$.

Испитајмо да ли систем једначина (7) има стационарна стања. Ако постоје, онда је $\frac{dS}{dt} = 0$, $\frac{dI}{dt} = 0$ и $\frac{dR}{dt} = 0$, односно:

$$\begin{aligned} -\lambda SI + \tau R &= 0 \\ (8) \quad \lambda SI - \gamma I &= 0 \\ \gamma I - \tau R &= 0 \end{aligned}$$

где из једнакости (8) добијамо два решења за $I = 0$ и $S = \frac{\gamma}{\lambda}$. Ако је $I = 0$, тада је $R = 0$ и $S = 1$, а ако је $S = \frac{\gamma}{\lambda}$, тада је $I = \frac{\tau(\lambda-\gamma)}{\lambda(\gamma+\tau)}$ и $R = \frac{\gamma(\lambda-\gamma)}{\lambda(\gamma-\tau)}$. Добијамо да су два стабилна решења: $(1, 0, 0)$ и $(\frac{\gamma}{\lambda}, \frac{\tau(\lambda-\gamma)}{\lambda(\gamma+\tau)}, \frac{\gamma(\lambda-\gamma)}{\lambda(\gamma-\tau)})$.

3 Целуларни (ћелијски) аутомати

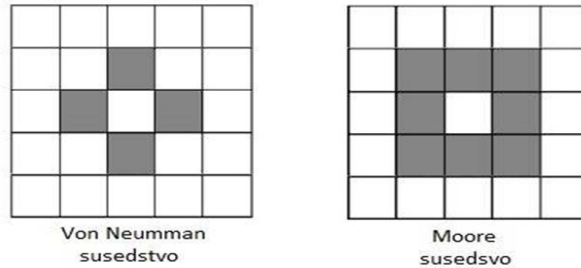
Математичко моделирање је начин да се анализира ефикасност различитих стратегија за контролу болести. Симулација је очигледан начин, јер у реалном животу експериментисање је немогуће. Целуларни аутомати CA су постали моћан алат за моделовање ширења болести.

Да бисмо објаснили шта су ћелијски аутомати, посматрајмо скуп елемената које ћемо називати ћелијама. Ћелија је нека врста елемента меморије и посматраћемо стање ћелије. У CA моделу, ћелија може имати више различитих стања (не у истом временском тренутку). Број различитих стања које ћелија може да има зависи од модела који се посматра. Ћелије могу бити распоређене на различите начине: у низ (једнодимензиони случај), у квадратној или у хексагоналној мрежи ($2D$ случај) и за тродимензиони случај нека врсте $3D$ мреже. У почетку све ћелије добијају неко иницијално стање и да би промениле стање морамо да задамо јасно дефинисана правила под којима се стање ћелије мења у следећем временском тренутку. Ти услови представљају моделовање нашег проблема. Још једна битна ствар на коју морамо да обратимо пажњу јесу суседне ћелије од ћелије коју посматрамо. Овако дефинисан систем називамо ћелијским аутоматом.

У нашем моделирању узећемо дводимензиони случај са ћелијама распоређеним у квадратну мрежу. Можемо да бирамо различита суседства, у зависности од тога која нам боље описују модел. Суседства могу да буду:

- *VonNeumann* суседства: Четири ћелије, ћелија изнад и испод, десно и лево од сваке ћелије се називају *VonNeumann* суседство ћелије. Укупан број суседних ћелија, укључујући и посматрану је 5 ћелија.
- *Moore* суседства: Осам ћелија, *Moore* суседство је проширење *VonNeumann* суседства, садржи и дијагоналае ћелије од посматране ћелије. Укупан број суседних ћелија, укључујући и посматрану је 9:

CA посматра и вероватноћу природе преношења болести и одликује се дискретизацијом простора и времена. Битно је да функција ажурирања CA узима у обзир

Слика 12: *VonNeumann* и *Moore* суседства

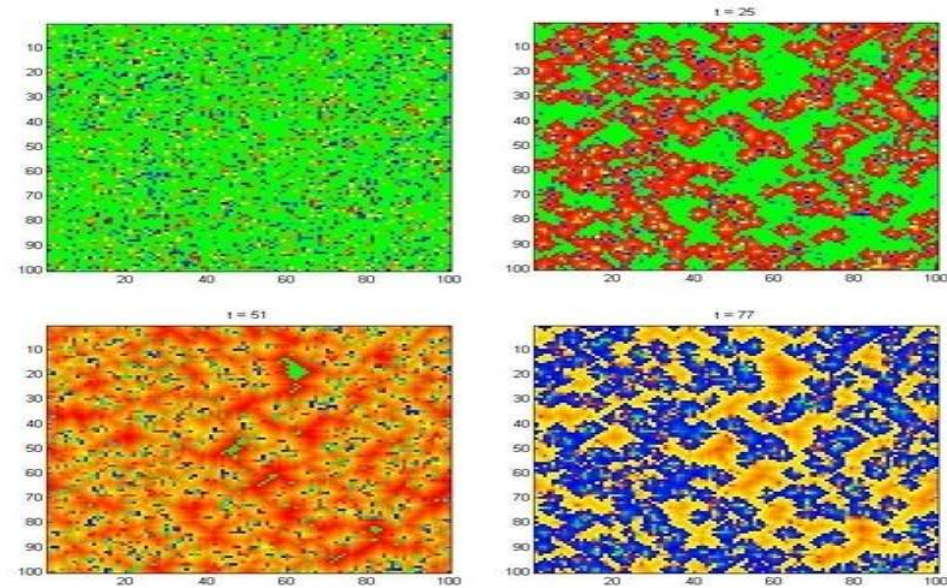
садашње стање у ћелији и њених суседа, и тако одређује микроскопске интеракције које могу утицати на макроскопско понашање система.

Да бисмо увидели значај *CA* у моделирању, посматраћемо везу између целуларних аутомата и проширеног *SIR* модела, *SIRS* модела из 2.5.

У нашем *CA* моделу користићемо проширено *Moore* суседство. Све ћемо посматрати на матрици $D_{100 \times 100}$, где свака ћелија матрице представља једну јединку и алгоритам (у прилогу *Matlab* код) ћемо користити као код [Gavrilets, 2003]. У наставку описаћемо алгоритам који је коришћен. Нека је p коефицијент инфективности, a број инфицираних, а b број опорављених јединки. Дефинишимо матрицу $D_{100 \times 100}$ тако да њена поља имају случајно одабране вредности из интервала $[1 \ a + b]$, а матрицу $D_{2_{100 \times 100}}$ са вредностима поља из интервала $[0 \ p]$. Нека нам матрица D представља производ матрица $D1$ и $D2$ тако да је $D(i, j) = D1(i, j)D2(i, j)$. Тада су вредности поља која одговарају здравим јединкама једнака 0, вредности поља која одговарају инфицираним јединкама из интервала $(0 \ a]$, а вредности поља која одговарају опорављеним јединкама из интервала $(a \ a + b]$. Да бисмо дефинисали промену стања поља, за почетак проверимо да ли има инфицираних суседа у *VonNeumann*-овом суседству.

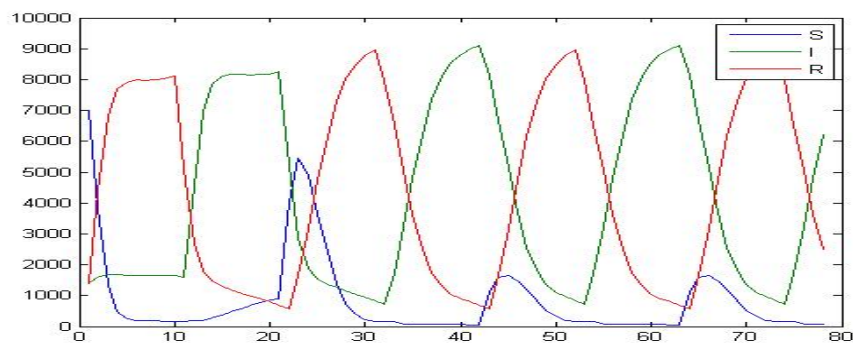
- Ако је вредност поља била 0, тј. поље представља здраву јединку, и у суседству нема инфицираних статус поља остаје непромењен.
- Ако је вредност поља била 0 и у суседству се налази инфицирана јединка, вредност поља постаје 1 и јединка постаје заражена.

- Ако је вредност поља из интервала $(0, a + b)$, вредност поља се повећава за 1.
- Ако је вредност поља $a + b$, јединка се опоравља и поље добија вредност 0.



Слика 13: CA приказ *SIRS* модела у четири различита временска тренутка

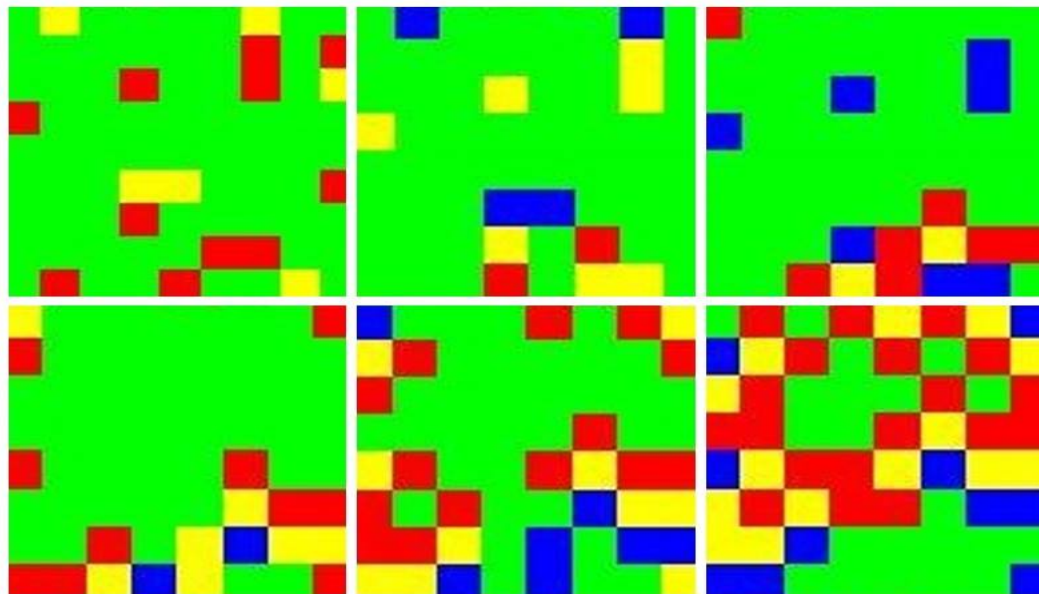
На Слици 14 видимо како се за различите временске тренутке мењају стања ћелија. Зелене ћелије представљају здраве јединке, црвено-жуте инфициране, док плаве представљају опорављене.



Слика 14: Графички приказ *SIRS* модела

На Слици 14, приказан је график *SIRS* модела са истим почетним условима и истим коефицијентма преласка између класа.

Једна од предности моделовања ћелијским аутоматима је у лакшем графичком уочавању динамике кретања болести што можемо видети на Слици 15, где у 6 узастопних временских тренутака видимо динамику кретања заразе у популацији.



Слика 15: *CA* приказ *SIRS* модела у 6 узастопних временских тренутака

4 Систем диференцијалних једначина са кашњењем

Обичне диференцијалне једначине (ОДЈ) и диференцијалне једначине са кашњењем (ДЈК) се често користе у описивању природних појава. Да бисмо објаснили ДЈК посматраћмо диференцијалне једначине са кашњењем облика

$$y'(t) = f(t, y(t), y(t - \tau_1), y(t - \tau_2), \dots), y(t - \tau_k))$$

када је $a \leq t \leq b$ са задатом историјом $y(t) = S(t)$ за $t \leq a$ и узмимо да су константна кашњена таква да је $\tau = \min(\tau_1, \dots, \tau_k)$.

На примеру прости диференцијалне једначине са кашњењем објаснићемо метод решавања диференцијалних једначина са кашњењем. Узмимо диференцијалну једначину

$$(9) \quad y'(t) = -y(t - \tau)$$

где је $\tau \geq 0$, где са τ означавамо кашњење. За $\tau = 0$ имамо обичну диференцијалну једначину

$$y'(t) = -y(t)$$

чије је опште решење $y(t) = y(0)e^{-t}$.

За функцију $y(t)$ на интервалу $-\tau \leq t \leq 0$, поставимо почетне услове на следећи начин:

$$y(t) = 1, \quad -\tau \leq t \leq 0$$

Онда на интервалу $0 \leq t \leq \tau$ можемо решити једначину (9)

$$y'(t) = -y(t - \tau) = -1$$

из тога следи

$$y(t) = y(0) + \int_0^t (-1)ds = 1 - t, \quad 0 \leq t \leq \tau$$

За $\tau \leq t \leq 2\tau$ имамо $0 \leq t - \tau \leq \tau$, па даље добијемо

$$y'(t) = -y(t - \tau) = -[1 - (t - \tau)]$$

као и

$$\begin{aligned} y(t) &= y(\tau) + \int_{\tau}^t -[1 - (s - \tau)] ds \\ &= 1 - \tau + [-s + \frac{1}{2}(s - \tau)^2]_{s=\tau}^{s=t} \\ &= 1 - t + (t - \tau)^2/2, \quad \tau \leq t \leq 2\tau \end{aligned}$$

Даљим поступком добијемо општи облик решења диференцијалне једначине (9):

$$y(t) = 1 + \sum_{k=1}^n (-1)^k \frac{[t - (k-1)\tau]^k}{k!}, \quad (n-1)\tau \leq t \leq n\tau, \quad n \geq 1.$$

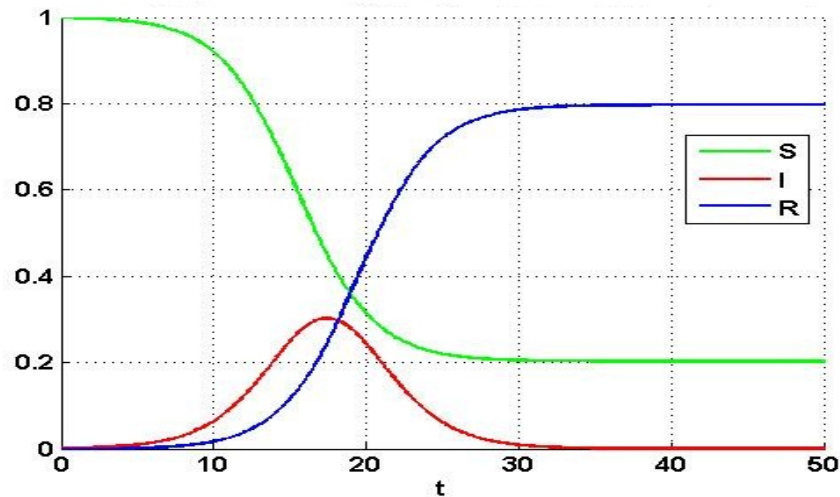
Видимо да нам је $y(t)$ полином n -тог степена на сваком подинтервалу $[(n-1)\tau, n\tau]$. Следи да је $y(t)$ глатка функција, осим у граничним тачкама интервала $n\tau, n \geq 0$.

Процедура решавања диференцијалних једначина са кашњеном оваквим начином, познатија је као метод "корака". Постоји још много начина за решавање ДЈК, а један од најпознатијих јесте *Runge – Kutta* метод [*Shampine & Tompson, 2001:441-458*].

На простом примеру смо видели како се ДЈК понашају и решавају. У наставку рада описаћемо *SIR* модел диференцијалним једначинама са кашњењем. Као у обичном *SIR* моделу (2.3.) и овде ћемо имати три различите класе: здрави, инфицирани и опорављени. Мотивацију за увођењем ДЈК налазимо јер већина болести има латентни период као код *SEIR* модела. Да не бисмо уводили још једну класу као у 2.4. овде ћемо латентни период ($\tau > 0$) да укључимо директно у модел. Овде (у глобалу) имамо два латентна периода: период инфективности и период опоравка. Посматрајући историју заразних болести ова два периода скоро никад нису једнака. У нашем моделу без умањења општости, узећемо да су нам ова два периода иста и добијемо да наш модел изгледа као код [*Weckesser, 2007*]:

$$\begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= -\alpha IS \\ (10) \quad \frac{dI}{dt} &= \alpha(IS - I(t-\tau)S(t-\tau)) \\ \frac{dR}{dt} &= \alpha(I(t-\tau)S(t-\tau)) \end{aligned}$$

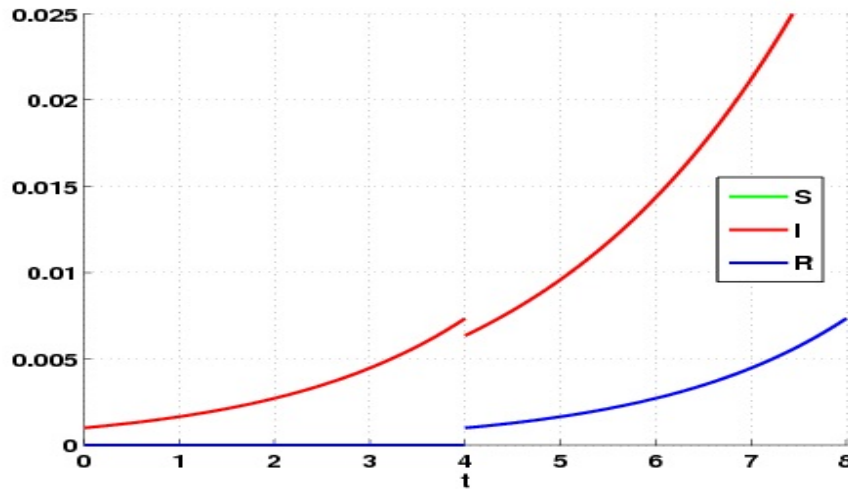
Овај модел представља ширење инфекције у хомогеној средини у којој свака јединка постаје заражена за тачно τ јединица времена. Решење модела (10) је представљено на Слици 16.



Слика 16: SIR модел система диференцијалних једначина са кашњењем за $\tau = 4$, $\alpha = 0.5$, и кад је $t < 0$ имамо да је $S_0 = 1$, $I_0 = 0$ и $R_0 = 0$, а за $t \geq 0$, $S_0 = 0.999$, $I_0 = 0.001$ и $R_0 = 0$

За решавање овог система кориштена је уграђена *Matlab* функција *dde23* која служи за решавање диференцијалних једначина са кашњењем. Ако погледамо Сликe 6 и 7 из друге секције које представљају односе класа SIR модела за ОДЈ и Слику 16 која представља однос класа за (SIR) модел али за ДЈК, видимо да нам моделовање са ОДЈ и са ДЈК даје сличне резултате.

На Слици 16 представљено је решење модела за конкретну вредност латентног пероида за $\tau = 4$. Међутим овде се јавља проблем када се сви заражени опорављају истовремено (први латентни период). Долази до прекида функције, што је и приказано на Слици 17.



Слика 17: SIR модел система диференцијалних једначина са кашњењем са прекидом у временском тренутку $t = 4$

Ово је био један од простијих примера диференцијалних једначина са кашњењем. Значај моделовања овим једначинама показаћемо на моделу ширења HIV -а у организму. У последњих тридесет година много се истражује на пољу ширења полно преносивих болести. Један од најопаснијих вируса из ове области јесте HIV вирус. Већина мета HIV -а јесу $CD4^+$ T лимфоцити, бела крвна зрнца, задужена за одбрану организма од вируса. Сматра се да иако напада и многе друге ћелије да је најважнији напад на $CD4^+$ T -ћелије, јер изазива њихово слабљење, уништење и смањује способност опоравка организма. Број $CD4^+$ T -ћелија је добар показатељ здравља домаћина. Кад HIV уђе у тело, циља све $CD4^+$ ћелије. Протеин $gp120$ инфицира $CD4^+$, улази у њихово језгро, везује за DNK и размонжава заједно са ћелијом домаћина. Овде можемо разликовати неколико стадијума ћелије: неинфициране, оне које су латентно заражене, оне које се активно заражене и слободни вирус. Динамика кретања се може описати системом обичних диференцијалних једначина и системом диференцијалних

једначина са кашњењем. Једначине са кашњењем показују компликованију динамику од обичних, а временско одлагање може довести да стабилно стање равнотеже (једначина) постане нестабилно.

За моделовање овог проблема узећемо у обзир само три стања ћелије: неинфициране $CD4^+$ T -ћелије, инфициране $CD4^+$ T -ћелије и слободан вирус. Затим ћемо моделу додати дискретно кашњење да би се описало време између инфекције $CD4^+$ T -ћелија и емисије вирусних честица на ћелијском нивоу. У ODE моделу претпостављамо да су све заражене ћелије способне да производе вирус.

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T + rT\left(1 - \frac{T+I}{T_{max}}\right) - k_1 VT \\ \frac{dI}{dt} &= k'_1 VT - \mu_I I \\ \frac{dV}{dt} &= N\mu_b I - k_1 VT - \mu_V V\end{aligned}$$

где $T(t)$ представља концентрацију здравих $CD4^+$ T -ћелија за неко време t , $I(t)$ представља концентрацију заражених $CD4^+$ T -ћелија и $V(t)$ концентрацију слободних HIV за време t . Остало је да објаснимо параметре: s представља извор $CD4^+$ T -ћелија, μ_T је природна стопа смртности, r стопа раста, T_{max} максималан број здравих ћелија. Параметар k_1 представља стопу инфекције T -ћелија и изворни назив за заражене ћелије, k'_1 представља стопу да инфициране ћелије постају активно инфициране, μ_I је стопа која нам говори да ли ћелије природно умиру и μ_V представља стопу губитка вирусом, а N је број произведених вириона од инфицираних $CD4^+$ T -ћелија.

Када убацимо кашњење у наш модел добијамо следећи модел:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= s - \mu_T T(t) + rT(t)\left(1 - \frac{T(t)+I(t)}{T_{max}}\right) - k_1 V(t)T(t) \\ \frac{dI}{dt} &= k'_1 V(t-\tau)T(t-\tau) - \mu_I I(t) \\ \frac{dV}{dt} &= N\mu_b I(t) - k_1 V(t)T(t) - \mu_V V(t)\end{aligned}$$

са почетним условима

$$T(\theta) = T_0, \quad I(0) = I_0, \quad V(\theta) = V_0, \quad \theta \in [-\theta, 0].$$

Поред свих истих параметара као у систему обичних диференцијалних једначина, овде се још појављује константа τ која представља дужину кашњења у данима. У овом примеру видимо нарочити значај ДЈК, јер ОДЈ нам могу описати проблем, израчунати стабилност система, али описивање кашњења инфекције између $CD4^+$ T -ћелија и емисије вирусних честица на ћелијском нивоу није могуће без ДЈК. Битна ствар код моделовања *HIV* вируса, јесте у постављању историје болести, коју имамо код моделовања са ДЈК, јер је за добар модел потребно да имамо тачну историју.

5 Контрола ширења инфективних болести

Једна од основних примена епидемиолошког модела јесте пружање смерница здравственим радницима да контролишу и спрече ширење заразних болести. Као што смо видели у претходним поглављима на основу статистичке анализе можемо креирати прави модел који нам математичким језиком описује болест. Такође можемо да створимо ширу слику о патогену, његовом развијању, преносивости и латентном периоду. Један од основних циљева епидемиолога јесте минимизирати кретање патогена унутар популације, а крајњи циљ јесте свести га на нулу. Још боље би било кад би се могла минимизирати појава заразе. Потребно је пронаћи најбољу стратегију за контролу болести. Научна истраживања су показала да су два најбоља метода за контролу зараза изолација и вакцинација. У даљем раду обартићемо пажњу на два типа вакцинације: обавезну и сезонску.

Првенствено ћемо посматрати обавезну вакцинацију и њене особине. За много потенцијално опасних болести (као што су мале богиње, велики кашаљ, заушке) акценат је на вакцинацији новорођенчади или веома младе популације. У моделу (9) параметар p представља део новорођених (или младих који су изгубили имунитет) који су успешно вакцинисани и тиме пребачени у класу опорављени. У моделу се појављују још параметри λ као параметар заразе, γ -параметар опоравка, ν параметар који представља стоцу новорођених и μ параметар који представља стоцу смртности. Када проширимо SIR модел са демографијом добијамо модел за обавезну вакцинацију.

$$(9) \quad \begin{aligned} \frac{dS}{dt} &= \nu(1-p) - \lambda IS - \mu S \\ \frac{dI}{dt} &= \lambda IS - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \nu p - \mu R \end{aligned}$$

На основу основног репродуктивног броја можемо да закључимо да ли ће бити епидемије, као што смо видели у секцији 2.3. Да бисмо били сигурни да неће доћи до

епидемије, односно да је већина популације имуна, потребно је да израчунамо праг неопходан за спречавање ширења заразе (инфекције), односно праг за параметар p . У секцији 2.5. видели смо да је стабилно решење система једначина када је:

$$\mathfrak{R}_0 S = 1$$

Обзиром да је ово обавезна вакцинација новорођенчади или веома младе популације претпостављамо да су све јединке у популацији здраве. Са p смо већ означили део популације који је имун, а остатак здраве популације који може да се зарази означимо са $S = 1 - p$. Даље добијамо да је:

$$\mathfrak{R}_0(1 - p) = 1,$$

односно

$$1 - p = \frac{1}{\mathfrak{R}_0}$$

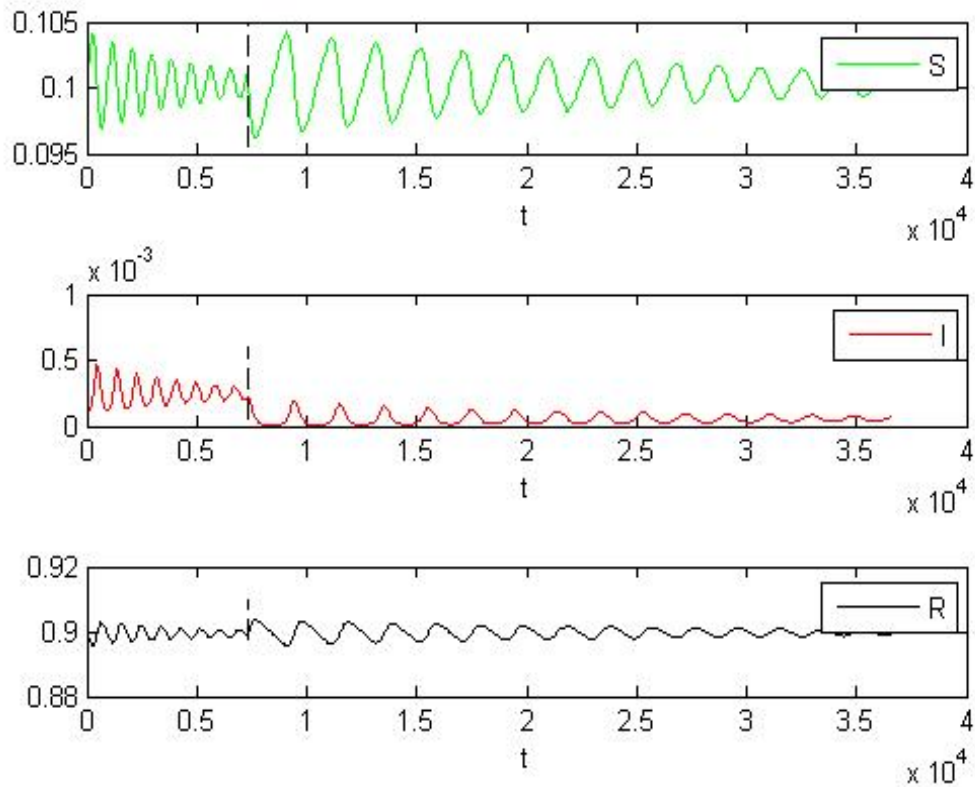
и добијамо да је праг неопходан за ширење болести једнак:

$$(10) \quad p = 1 - \frac{1}{\mathfrak{R}_0}$$

Праг за неке од познатих заразних болести износи: мале богиње и велики кашаљ (0.93 – 0.95), заушке (0.87 – 0.92), велике богиње (0.8). У циљу спречавања ширења инфекције, није потребно вакцинисати сву популацију, већ одређен број популације (који је дефинисан основним репродуктивним бројем заразе). У литератури ова појава је позната под називом ”стални имунитет”.

Вакцинација на нивоу параметра p одређеног релацијом (10) не доводи одмах до излечења болести. Може потрајати и неколико генерација пре него што се достигне неопходан имунитет. Параметар p је најнижа граница коју треба достићи за контролу болести, што имплицира да са вишим нивоима параметра постижемо брже отклањање инфекције.

На Слици 18 је приказан модел обавезне вакцинације, односно како се класе понашају током временског периода приликом добијања вакцинације. Можемо видети на Слици 18, други график који представља класу заражених, како нагло пада у тренутку почетка вакцинације (време t_V испрекидана вертикална линија на другом графику). Још се уочава са графика да се број инфицираних смањује како се време повећава.



Слика 18: Обавезна вакцинација са задатим параметрима $\lambda = 520/365.0$, $\gamma = 1/7.0$, $\mu = 1/(70 \cdot 365.0)$, $p = 0.7$ и почетним условима $S_0 = 0.1$, $I_0 = 10^{-4}$, где је $t_V = 30 \cdot 365$ тренутак у коме почињемо да вршимо вакцинацију и укупно време $MaxTime = 100 \cdot 365$.

Други тип вакцинације јесте сезонска вакцинација. Постоји много случајева када инфекција почиње неконтролисано да се шири по популацији и тада су неопходне додатне вакцине, које ће зауставити ширење инфекције на целу популацију. Стратегија

вакцинисања може бити кроз дистрибуцију хране (контрола беснила лисица) или давањем вакцина (беснило код паса). У таквим случајевима моделујемо вакцинацију на сваког члана популације иако ће вакцинација имати ефекат само на припаднике здраве класе. Модел овакве вакцинације би изгледао:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu - \lambda IS - \mu S + \nu S \\ \frac{dI}{dt} &= \lambda IS - \gamma I - \mu I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \nu S - \mu R\end{aligned}$$

Овде узмимо да су стопа новорођених и стопа смртности исте и означимо их са μ . Нека су λ и γ параметри инфекције и опоравка, ν стопа (параметар) вакцинације. Изведимо и за овај модел праг вакцинације неопходан за сузбијање епидемије. Да бисмо израчунали неопходан праг за сузбијање епидемије морамо да решимо једначину:

$$\mu - \mu S + \nu S = 0,$$

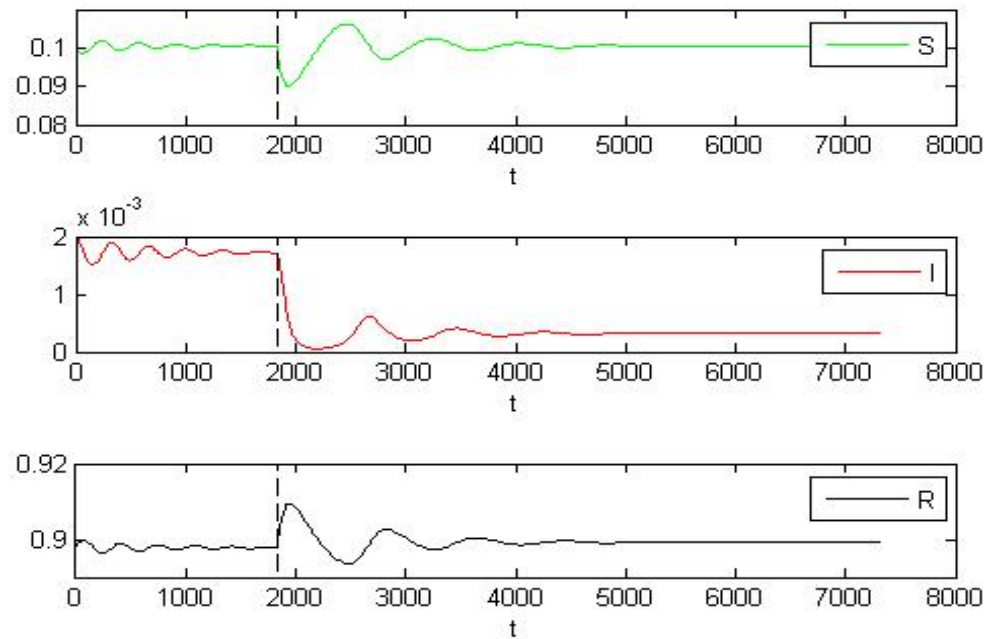
а како је $\mathfrak{R}_0 S = 1$, односно

$$S = \frac{1}{\mathfrak{R}_0}$$

тада добијамо да је:

$$\nu = \mu(\mathfrak{R}_0 - 1).$$

На Слици 18 видимо однос здравих, инфицираних и опорављених. Да бисмо увидели значај вакцинације, до времена t_V посматраћемо наш модел за $\nu = 0$, тј када популација није вакцинисана. Од времена t_V до t_{MAX} узмимо да је $\nu = 0.7$, тј. да је популација вакцинисана. Са Сlike 19 лако уочавамо значај вакцинације. Испрекидана линија на графицима представља време t_V , односно почетак вакцинације.



Слика 19: Сезонска вакцинација са задатим параметрима $\lambda = 520/365.0$, $\gamma = 1/7.0$, $\mu = 1/(10 * 365.0)$, $\nu = 0.7$ и почетним условима $S_0 = 0.1$, $I_0 = 2 * 10^{-3}$, где је $tV = 5 * 365$ тренутак у коме почињемо да вршимо вакцинацију и укупно време $MaxTime = 20 * 365$.

Уочавамо како се број инфицираних смањује након времена t_V , на другом графику на Слици 19 који представља број заражених јединки. Можемо закључити да се број опорављених повећава применом вакцинације, а број заражених знатно смањује.

6 Оцена параметара за SIR модел

У овој секцији утврдићемо да ли наш модел добро описује конкретан пример из живота. Модел за који ћемо оцењивати параметре је SIR модел без рађања и умирања. У секцији 2.3 смо детаљно описали SIR модел, однос здравих, заражених и опорављених за неке конкретне почетне вредности параметара $(\lambda, \gamma, S(0), I(0))$.

Инфекција коју ћемо покушати да представимо моделом јесте епидемија грипа која се појавила на северу Енглеске 1978. године у мушком интернату. Посматрамо ширење зразе на популацији од 763 дечака старости између 10 и 18 година, од чега њих 30 је било из интерната, а остатак из оближњих села.

Друго полугодиште је стартовало 10. јануара, када су се вратили дечаци како из Енглеске, тако и са далеког истока. Један дечак из Хонгконга је показивао симптоме болести у периоду од 15. до 18. јануара. Затим су се у школској амбуланти 22. јануара појавила 3 дечака. Зараза је почела да се шири и захватила је 563 дечака у периоду између трећег и седмог дана. У табели испод видимо ширење заразе првих 14 дана.

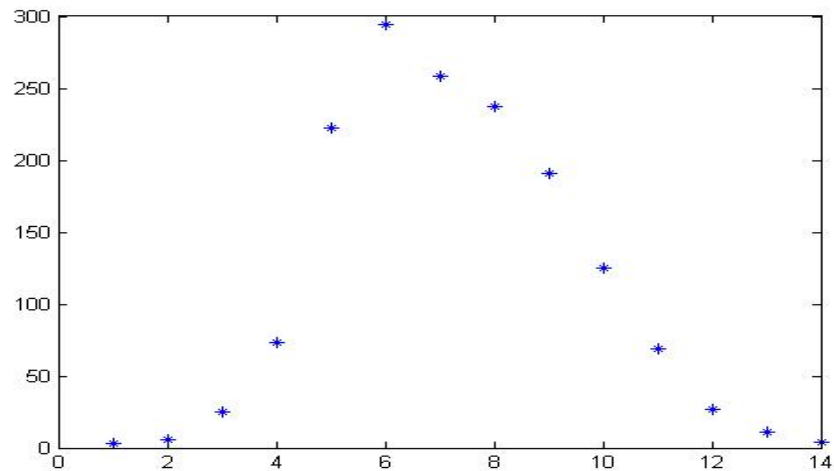
Дан	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Број заражених	3	6	25	73	222	294	258	237	191	125	69	27	11	4

Слика 20: Епидемија *influenza*-е у Енглеској, ширење заразе првих 14 дана

Податке можемо представити графиком на Слици 21. На Слици 21 видимо да се инфекција (зараза) понаша слично SIR моделу из 2.3. (функција $I(t)$, Слика 6)

Пошто је скоро немогуће пронаћи криву која описује заразу, идеја је да пронађемо криву која најмање одступа од конкретних података. Како бисмо решили овај проблем користићемо метод најмањих квадрата.

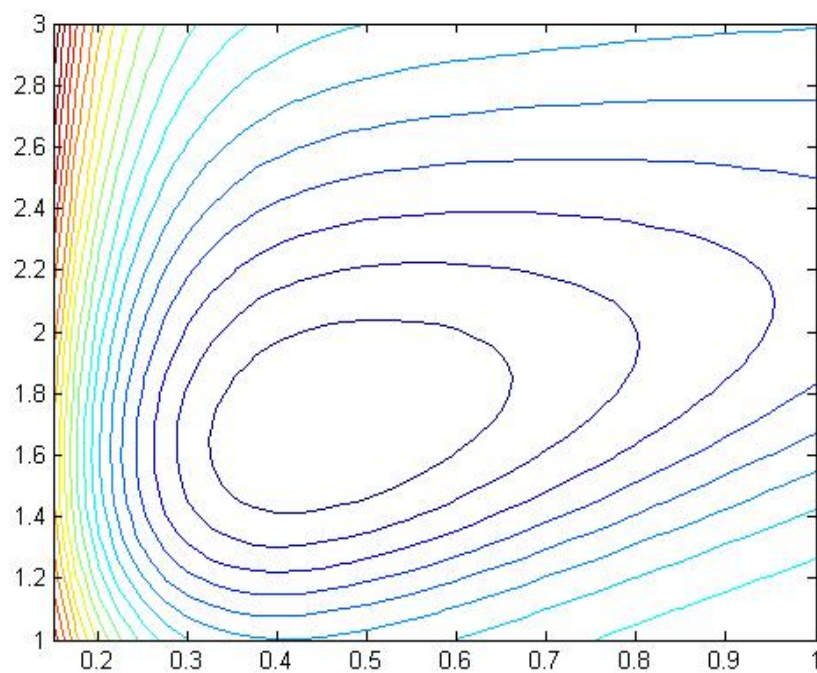
Прво што нам треба за оцену параметара јесте модел помоћу ког ћемо оцењивати. Искористићемо SIR модел из секције 2.3. Као што је већ речено потребно је



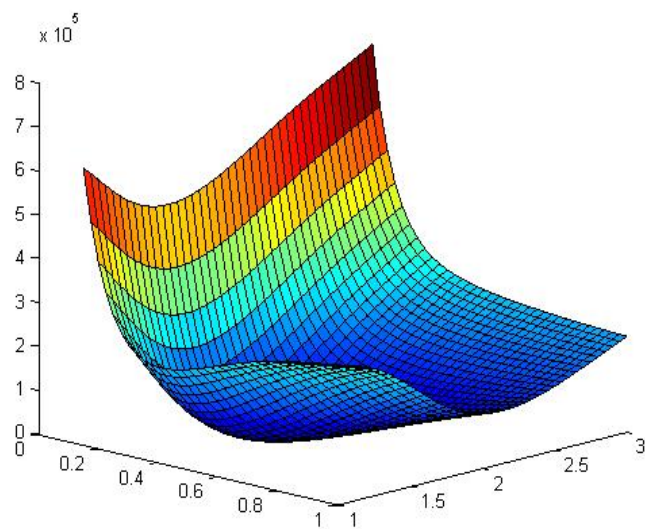
Слика 21: Епидемија грипа у Енглеској, ширење заразе првих 14 дана

уз помоћ методе најмањих квадрата да оценимо коефицијенте инфекције (λ) и опоравка (γ) (у Додатку је *Matlab* код за рачунање средњеквадратне грешке функција *greshka_kvadrata*). За сада знамо како да одредимо средњеквадратну грешку, али не знамо за које конкретне вредности параметара λ и γ да тражимо минималну грешку. Идеја је да одредимо параметре λ и γ у моделу за које ће вредности функције инфицираних $I(t)$ најмање одступати од конкретних података инфекције, односно када је средњеквадратна грешка најмања. Зато програмирамо нову функцију *rac_greske* која показује у ком опсегу треба да тражимо коефицијенте λ и γ (у прилогу је код за *rac_greske*). Сlike 22 и 23 представљају зависност средњеквадратне грешке од параметара λ и γ . Уочавамо са графика да је грешка квадрата минимална када је параметар инфективности λ у опсегу $\lambda \in [1.6 \quad 1.8]$, а параметар опоравка γ у опсегу $\gamma \in [0.4 \quad 0.5]$

На основу функције *rac_greske* могу да се оцене опсежи параметра у којима је средњеквадратна грешка минимална, али не знамо за које конкретне вредности достиже минимум. Морамо да минимизујемо средњеквадратну грешку у добијеним опсезима. Испрограмираћемо нову функцију *minimizacija* (*Matlab* код у прилогу), која одређује за које конкретне вредности параметара имамо минималну грешку квадрата. На основу функције *minimizacija* добијамо да је вредност параметара за које

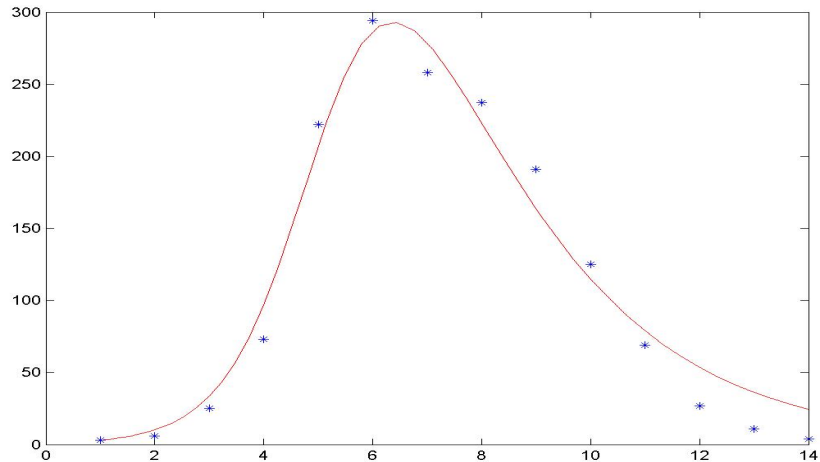


Слика 22: Контурни приказ зависност средњеквадратне грешке ESS од параметара λ и γ



Слика 23: Зависност грешке квадрата од коефицијената заразе и опоравка

је средњеквадратна грешка минимална: $\lambda = 1.6924$, $\gamma = 0.4485$. Када за ове вредности параметара позовемо функцију *simulacija* (која симулира *SIR* модел из 2.1. и црта функцију заражених $I(t)$ и конкретне податке о епидемији у првих 14 дана) закључујемо да се помоћу *SIR* модела може моделовати епидемија *influenza-e*, што видимо на Слици 24.



Слика 24: Моделовање грипа *SIR* моделом. Добијене вредности параметара: $\lambda = 1.6924$ и $\gamma = 0.4485$

7 Закључак

Теоријски развој истраживања је донео више резултата него сами експерименти. Али теорија и чињенице не могу једни без других. Најважнији резултати у епидемиологији добијени су у последњој четвртини двадесетог века и они су добијени симбиозом биологије и математике. Биологија располаже конкретним чињеницама као што су бројчано стање инфициране популације или време најинтезивније заразе. Међутим, немоћна је пред питањима: колико се брзо шири епидемија, шта се дешава када инфекција уђе у одређену популацију, хоће ли бити епидемије или не. На ова питања математика може одговорити. Али, у математици треба бити опрезан, јер математичари често одлутају до нереалних и немогућих граница у својим истраживањима, али њихово истраживање добијено математичким алатима не сме бити занемарено! Због тога неки научници кажу да је математички модел лаж којом долазимо до истине.

У ширењу заразних болести улога математике јесте да опише ширење инфекције и покуша разним механизмима да га исконтролише. У нашем раду у секцијама 2. 3. и 4. описали смо неке од математичких модела ширења заразних болести, у затвореној популацији. Описали кретање инфекције, израчунали праг епидемије и представили све графички уз помоћ *Matlab*-а. У 5-ој секцији смо описали како ширење можемо контролисати, довести до минимума и у зависности од врсте инфекције, сузбити га скроз. Вакцинацију смо посматрали из два угла, као предострожну и неопходну. Досхли смо до потребног прага вакцинације здравих јединки за разне болести. На крају смо проверили да ли наш модел стварно "ради". На конкретном примеру успели смо да покажемо да наш модел добро описује болест, и подаци које смо добили на примеру у секцији 6, опис модела у 2-ој и вакцинација у 5-ој могу доста користити ако се слична инфекција поново појави.

На крају, можемо рећи, да је проучавање динамике ширења заразних болести веома корисно за популацију, јер омогућава да на време и одговарајуће одреагујемо да спасимо милионе људи широм планете.

8 Додатак

У овој секцији можете видети *Matlab* кодове који су коришћени приликом симулације разматраних модела. Први код представља код за моделовање *SI* моделом:

```
function [t, S, I] = Program_SI(lambda, gamma, I0, MaxTime)  
if nargin == 0  
lambda = 1.4247;  
gamma = 0;  
I0 = 1e - 6;  
MaxTime = 30;  
end  
S0 = 1 - I0;
```

```
S = S0; I = I0;
```

```
[t, pop] = ode45(@SI, [0 MaxTime], [SI], [], [lambda gamma]);  
S = pop(:, 1); I = pop(:, 2);  
h = plot(t, I, '-r'); xlabel't'; legend('I');
```

```
function dPop = SI(t, pop, parameter)  
lambda = parameter(1); gamma = parameter(2); S = pop(1); I = pop(2);  
dPop = zeros(2, 1);  
dPop(1) = -lambda * S * I + gamma * I;  
dPop(2) = lambda * S * I - gamma * I;
```

Код за *SIS* модел:

```
function [t, S, I] = Program_SIS(lambda, gamma, I0, MaxTime)  
if nargin == 0  
lambda = 1.4247;  
gamma = 0.94286;  
I0 = 1e - 6;  
MaxTime = 50;  
end  
    S0 = 1 - I0;  
  
S = S0; I = I0;  
  
[t, pop] = ode45(@SIS, [0 MaxTime], [S I], [], [lambda gamma]);  
S = pop(:, 1); I = pop(:, 2);  
  
    h = plot(t, S, 'g');  
hold on  
h = plot(t, I, 'r');  
xlabel't';  
legend('S', 'I')  
  
function dPop = SIS(t, pop, parameter)  
lambda = parameter(1); gamma = parameter(2);  
S = pop(1); I = pop(2);  
  
dPop = zeros(2, 1);  
dPop(1) = -lambda * S * I + gamma * I;  
dPop(2) = lambda * S * I - gamma * I;
```

Код за *SIR* модел:

```

function [t, S, I, R] = Program_SIR(lambda, gamma, S0, I0)
if nargin == 0
lambda = 1.6924;
gamma = 0.4485;
S0 = 0.99;
I0 = 0.01;
R0 = 1 - S0 - I0;
MaxTime = 14;
end
N = 1;
tspan = [0, MaxTime];
parametar = [lambda, gamma, N];
y0 = [S0; I0; R0];
[t, pop] = ode45(@modelSIR, tspan, y0, [], parametar);

plot(t, y(:, 1), ' -g'); hold on
plot(t, y(:, 2), ' -r'); hold on
plot(t, y(:, 3), ' -k');
legend('S' ' I' ' R'); xlabel('t');
function f = modelSIR(t, y, parametar)
lambda = parametar(1);
gamma = parametar(2);
N = parametar(3);
f = zeros(3, 1);
f(1) = -lambda * y(1) * y(2);
f(2) = lambda * y(1) * y(2) - gamma * y(2);
f(3) = gamma * y(2);
end end

```

Код за *SEIR* модел:

```
function [t, S, I, E, R] = Program_SEIR(lambda, k, gamma, mu, S0, E0, I0, MaxTime)
    if nargin == 0
        lambda = 520/365.0;
        k = 1/14.0;
        gamma = 1/7.0;
        mu = 0;
        S0 = 0.1;
        E0 = 1e - 4;
        I0 = 1e - 4;
        MaxTime = 5 * 365;
    end
    S = S0; E = E0; I = I0; R = 1 - S - E - I;
    options = odeset('RelTol', 1e - 5);
    [t, pop] = ode45(@SEIR, [0 MaxTime], [S E I], options, [lambda k gamma mu]);
    S = pop(:, 1); E = pop(:, 2); I = pop(:, 3); R = 1 - S - E - I;
    subplot(3, 1, 1)
    h = plot(t, S, '-g');    xlabel('t');    legend('S');
    subplot(3, 1, 2)
    h = plot(t, E, '-m', t, I, '-r');    legend('E', 'I');    xlabel('t');
    subplot(3, 1, 3)
    h = plot(t, R, '-k');    xlabel('t');    legend('R');

function dPop = SEIR(t, pop, parameter)
    beta = parameter(1); sigma = parameter(2); gamma = parameter(3); mu = parameter(4);
    S = pop(1); E = pop(2); I = pop(3);
    dPop = zeros(3, 1);
    dPop(1) = mu - beta * S * I - mu * S;
    dPop(2) = beta * S * I - sigma * E - mu * E;
    dPop(3) = sigma * E - gamma * I - mu * I;
```

Код за *SIRS* модел:

```
function [t, S, I, R] = Program_SIRS(lambda, gamma, S0, I0, MaxTime)
    if nargin == 0
lambda = 1.4247;
gamma = 0.14286;
tau = 0.1;
S0 = 1 - 1e - 6;
I0 = 1e - 6;
MaxTime = 1000;
end
```

```
S = S0; I = I0; R = 1 - S - I;
[t, pop] = ode45(@SIRS, [0 MaxTime], [S I R], [], [lambda gamma tau]);
S = pop(:, 1); I = pop(:, 2); R = pop(:, 3);
plot(t, S, ' -g', t, I, ' r', t, R, ' -k');
xlabel('t');
legend('S', 'I', 'R');
```

```
function dPop = SIRS(t, pop, parameter)
lambda = parameter(1); gamma = parameter(2); tau = parameter(3);
S = pop(1); I = pop(2); R = pop(3);
dPop = zeros(3, 1);
dPop(1) = -lambda * S * I + tau * I;
dPop(2) = lambda * S * I - gamma * I;
dPop(3) = gamma * I - tau * I;
```

Код за моделовање ћелијским аутоматима преузет од [Gavrilets, 2003]:

```
clear all

close all

plotbutton = uicontrol('style','pushbutton',...
'string','Play',...
'fontsize',12,...
'position',[100,0,50,20],...
'callback','run = 1;');

erasebutton = uicontrol('style','pushbutton',...
'string','Stop',...
'fontsize',12,...
'position',[200,0,50,20],...
'callback','freeze = 1;');

quitbutton = uicontrol('style','pushbutton',...
'string','Quit',...
'fontsize',12,...
'position',[300,0,50,20],...
'callback','stop = 1; close;');

n = 100;
a = 10;
b = 10;
p = 0.3;

X0 = [010];
Xa = colormap(autumn(a));
Xb = colormap(winter(b));
X = cat(1, X0, cat(1, Xa, Xb));
```



```
D1 = 1 + round((a + b - 2) * rand(n, n));
D2 = rand(n, n) < p;
D = D1. * D2;

image(D);
colormap(X);
axis square;

t = 1;
S(t) = sum(sum(D == 0));
I(t) = sum(sum((D > 0) & (D < b)));
R(t) = sum(sum(D > a));

stop = 0;
run = 0;
freeze = 0;
while (stop == 0)
if (run == 1)

    D1 = D(:, [n1 : n - 1]);
    D2 = D(:, [2 : n1]);
    D3 = D([n1 : n - 1], :);
    D4 = D([2 : n1], :);
    sick_neighbors = ((D1 > 0) & (D1 < b)) + ((D2 > 0) & (D2 < b)) + ((D3 > 0) & (D3 <
b)) + ((D4 > 0) & (D4 < b));

    stay_healthy = ((D == 0) & (sick_neighbors == 0));
    get_sick = ((D == 0) & (sick_neighbors > 0));
    get_recovered = (D == (a + b));
```

```
others = (D > 0) ^ (D < a + b);
```

```
D(get_sick) = 1;
```

```
D(get_recovered) = 0;
```

```
D(others) = D(others) + 1;
```

```
image(D)
```

```
title(['t =', num2str(t)])
```

```
colormap(X)
```

```
axis square;
```

```
pause(.01)
```

```
t = t + 1;
```

```
S(t) = sum(sum(D == 0));
```

```
I(t) = sum(sum((D > 0) & (D < b)));
```

```
R(t) = sum(sum(D > a));
```

```
end
```

```
if(freeze == 1)
```

```
run = 0;
```

```
freeze = 0;
```

```
end
```

```
drawnow
```

```
end
```

```
figure
```

```
T = 1 : t;
```

```
plot(T, S)
```

```
plot(T, S, T, R)
```

```
plot(T, S, T, R, T, I)
```

```
legend('S', 'I', 'R')
```

Код за модел дефинисан системом диференцијалних једначинама са кашњењем преузет од [Weckesser, 2007]:

```
function SIRdelay_dde23_demo_solver(stoptime)
alpha = 0.5;
tau = 4.0;
p = zeros(2,1);
p(1) = alpha;
p(2) = tau;
stoptime = 50;
lags = [tau];

x0 = [0.999, 0.001, 0];
In0 = x0(2);

xf(2) = xf(2) - In0;
xf(3) = xf(3) + In0;

opts = ddeset('reltol', 1e - 8, 'abstol', 1e - 11, 'InitialY', xf, 'Jumps', [2 * tau3 * tau4 *
tau]);
sol = dde23(@(t,y,Z)SIRdelay_dde23(t,y,Z,p), lags, @(t)SIRdelay_step1sol(t,In0,p), [tau stoptime], o

num_init_samples = 40;
tt = linspace(0, tau, num_init_samples);
xx = zeros(3, num_init_samples);
fork = 1 : num_init_samples
x = SIRdelay_step1sol(tt(k), In0, p);
xx(:, k) = x;
end
```

```

    num_plot_samples = 500;
    tsol = linspace(tau, stoptime, num_plot_samples);
    xsol = deval(sol, tsol);

    clf
    hold on
    lw = 2;
    set(gca, 'FontSize', 12, 'Fontweight', 'bold')
    h1 = plot(tt, xx(1,:), 'g', tsol, xsol(1,:), 'g', 'linewidth', lw);
    h2 = plot(tt, xx(2,:), 'r', tsol, xsol(2,:), 'r', 'linewidth', lw);
    h3 = plot(tt, xx(3,:), 'b', tsol, xsol(3,:), 'b', 'linewidth', lw);
    grid on
    xlabel('t');
    legend([h1(1)h2(1)h3(1)], 'S', 'I', 'R', 'Location', 'Best')
    str1 = sprintf('SIRDelayModel(alpha = alpha, tau, x0(1), x0(2));
    title(str1)

    str1 = sprintf('Finalvalues : S(stoptime, xsol(1, end), stoptime, xsol(2, end), stoptime, xsol(3, e
    disp(str1)
end

function x = SIRdelay_step1sol(t, I0, p)
alpha = p(1);
tau = p(2);
In = I0/(I0 + (1 - I0) * exp(-alpha * t));
x = [1 - In; In; 0];
end

```

Код за модел обавезне вакцинације:

```

function [T, S, I, R] = P_vakcinacija(lambda, gamma, mu, S0, I0, p, tV, MaxTime)
    if nargin == 0
lambda = 520/365.0;
gamma = 1/7.0;
mu = 1/(70 * 365.0);
S0 = 0.1;
I0 = 1e - 4;
p = 0.7;
tV = 20 * 365;
MaxTime = 100 * 365;
end
    S = S0; I = I0; R = 1 - S - I;
    options = odeset('RelTol', 1e - 5);
    [t, pop] = ode45(@SVIR, [0 tV], [S I R], options, [lambda gamma mu 0]);
    T = t; S = pop(:, 1); I = pop(:, 2); R = pop(:, 3);

    [t, pop] = ode45(@SVIR, [tV MaxTime], pop(end, :), options, [lambda gamma mu p]);
    T = [T; t]; S = [S; pop(:, 1)]; I = [I; pop(:, 2)]; R = [R; pop(:, 3)];

    subplot(3, 1, 1)
h = plot(T, S, ' -g');
hold on; Y = get(gca, 'YLim'); plot(tV + [00], Y, ' - - k'); hold off
xlabel('t'); legend('S');
    subplot(3, 1, 2)
h = plot(T, I, ' -r');
hold on; Y = get(gca, 'YLim'); plot(tV + [00], Y, ' - - k'); hold off
xlabel('t'); legend('I');

```

```
subplot(3,1,3)
h = plot(T, R, '-k');
hold on; Y = get(gca, 'YLim'); plot(tV + [00], Y, '--k'); hold off
xlabel('t'); legend('R');
```

```
function dPop = SVIR(t, pop, parameter)
lambda = parameter(1); gamma = parameter(2); mu = parameter(3); p = parameter(4); S =
pop(1); I = pop(2); R = pop(3);
dPop = zeros(3,1);
dPop(1) = mu * (1 - p) - lambda * S * I - mu * S;
dPop(2) = lambda * S * I - gamma * I - mu * I;
dPop(3) = mu * p + gamma * I - mu * R;
```

Код за модел сезонске вакцинације:

```

function [t, S, I, R] = W_vakcinacija(lambda, gamma, mu, S0, I0, v, tV, MaxTime)
    if nargin == 0
lambda = 520/365.0;
gamma = 1/7.0;
mu = 1/(10 * 365.0);
S0 = 0.1;
I0 = 2e - 3;
v = 0.002;
tV = 5 * 365;
MaxTime = 20 * 365;
end
S = S0; I = I0; R = 1 - S - I;

options = odeset('RelTol', 1e - 5);
[t, pop] = ode45(@SWIR, [0 tV], [S I R], options, [lambda gamma mu 0]);
T = t; S = pop(:, 1); I = pop(:, 2); R = pop(:, 3);

[t, pop] = ode45(@SWIR, [tV MaxTime], pop(end, :), options, [lambda gamma mu v]);
T = [T; t]; S = [S; pop(:, 1)]; I = [I; pop(:, 2)]; R = [R; pop(:, 3)];

subplot(3, 1, 1)
h = plot(T, S, '-g');
hold on; Y = get(gca, 'YLim'); plot(tV + [00], Y, '- - k'); hold off; set(gca, 'YLim', Y);
xlabel('t'); legend('S');

subplot(3, 1, 2)
h = plot(T, I, '-r');
hold on; Y = get(gca, 'YLim'); plot(tV + [00], Y, '- - k'); hold off; set(gca, 'YLim', Y);
xlabel('t'); legend('I');

```

```
subplot(3,1,3)
h = plot(T, R, '-k');
hold on; Y = get(gca, 'YLim'); plot(tV + [00], Y, '- - k'); hold off; set(gca, 'YLim', Y);
xlabel('t'); legend('R');

function dPop = SWIR(t, pop, parameter)
    lambda = parameter(1); gamma = parameter(2); mu = parameter(3); v = parameter(4); S =
pop(1); I = pop(2); R = pop(3);
    dPop = zeros(3, 1);

    dPop(1) = mu - lambda * S * I - mu * S - v * S;
    dPop(2) = lambda * S * I - gamma * I - mu * I;
    dPop(3) = v * S + gamma * I - mu * R;
```


Код за рачунање средњеквадратне грешке:

```
function ESS = greska_kvadrata(param)

    lambda = param(1);
    gamma = param(2);

    tspan = [1 : 14];
    data = [3; 6; 25; 73; 222; 294; 258; 237; 191; 125; 69; 27; 11; 4];
    N = 763;
    y0 = [760; 3];

    [t, y] = ode45(@model, tspan, y0, [], [lambda, gamma, N]);

    razlika = data - y(:, 2);
    ESS = sum(razlika.2);
    end
```


Код за минимизацију средњеквадратне грешке:

```
function opt = minimizacija

opt = fminsearch(@greska_kvadrata, [0.1, 0.1]);

function ESS = greska_kvadrata(param)
lambda = param(1);
gamma = param(2);

tspan = [1 : 14];
data = [3; 6; 25; 73; 222; 294; 258; 237; 191; 125; 69; 27; 11; 4];
N = 763;
y0 = [760; 3];

[t, y] = ode45(@model, tspan, y0, [], [lambda, gamma, N]);

razlika = data - y(:, 2);
ESS = sum(razlika.^2);
end
end
```

Литература

- [1] *Keeling M. & Rohani P. (2007). Modeling Infectious Diseases in Humans and Animals. New Jersey : Princeton University Press.*
- [2] *Gavrilets, S. (2003). Models of speciation : what have we learned in 40 years.*
Преузето 5. априла 2017. године са
[http : //www.tiem.utk.edu/ gavrila/MATLAB/sir.m](http://www.tiem.utk.edu/~gavrila/MATLAB/sir.m)
- [3] *Shampine L.F. & Thompson S. (2001). Applied Numerical Mathematics. Rade ford, USA : ElsevierScienceB.V.*
- [4] *Weckesser, W. (2007.) A Vector Field File Generator for differential equation solvers and other computational tools.* Преузето 7. јуна 2017. године са
[http : //math.colgate.edu/ wweckesser/software/vfgen/example_dde23/ SIRdelay_dde23_solver.m](http://math.colgate.edu/~wweckesser/software/vfgen/example_dde23/SIRdelay_dde23_solver.m)