

Technická univerzita v Košiciach
Fakulta elektrotechniky a informatiky

Metódy určenia reprodukčného čísla v epidemiológii

Diplomová práca

2022

Bc. Tadeáš Chrapovič

Technická univerzita v Košiciach
Fakulta elektrotechniky a informatiky

**Metódy určenia reprodukčného čísla v
epidemiológii**

Diplomová práca

Študijný program:	Počítačové modelovanie
Študijný odbor:	Informatika
Školiace pracovisko:	Katedra matematiky a teoretickej informatiky (KMTI)
Školiteľ:	prof. RNDr. Jozef Džurina, CSc.
Konzultant:	Ing. Irena Jadlovská, PhD.

Košice 2022

Bc. Tadeáš Chrapovič

Abstrakt v SJ

Práca sa zaobráva problematikou výpočtu reprodukčného čísla v nelineárnych modeloch pozostávajúcich z viacerých infekčných tried. Cieľom práce je demonštrovať výpočet reprodukčného čísla v takýchto modeloch s využitím matice novej generácie. V úvodnej časti práce ukážeme spôsob, akým modely možno modifikovať pri uvažovaní dodatočných vplyvov. Vysvetlíme význam reprodukčného čísla v epidemiológii. Pozrieme sa na generácie reprodukčných čísel, všeobecný popis matice novej generácie a možnosti jej zjednodušenia. Táto časť bude taktiež pozostávať z motivačného modelu, ktorý analyzujeme z hľadiska asymptotickej stability, čím ukážeme dôležitosť reprodukčného čísla. Štruktúra jadra práce je rozdelená na dve časti. V prvej časti sa zaobrávame tromi epidemiologickými modelmi ktorými ukážeme využitie matice novej generácie k výpočtu reprodukčného čísla a princíp jej zjednodušovania. Taktiež opisujeme dôsledok jednotlivých modifikácií a pozorujeme, ako sa systém z hľadiska výpočtu reprodukčného čísla dôsledkom redukcií zjednoduší. V druhej časti práce sa zaobrávame modifikáciou epidemiologických modelov určených na simuláciu resp. analýzu chrípkovej nákazy. Modely analyzujeme z pohľadu generácií odpovedajúcim hlavným prvkom, ktorými prislúchajúci model disponuje a následným skúmaním správania príslušných generácií pomocou grafického znázornenia priebehu nákazy.

Klúčové slová

epidemické modely, diferenciálne rovnice, reprodukčné číslo, matice novej generácie, asymptotická stabilita, chrípkové modely

Abstrakt v AJ

The main concern of this work is the process of calculating the reproductive number in non-linear models consisting of several infectious classes. The aim of the work is to demonstrate the calculation of the reproduction number in such models using a new generation matrix. In the introduction, we are going to show a way how we can modify these models while considering additional influence. We will explain the importance of the reproductive numbers in epidemiology. We will look at the generation of the reproductive numbers, general description of the new generation matrix and possibilities for its simplification. This part will also consist of a motivational model, which we analyze in terms of asymptotic stability, by which we are going to show the importance of the reproductive number. The work's core structure is divided into two parts. In the first part we are dealing with three epidemiological models, by which we can show the use of the new generation matrix to calculate the reproductive number and the principle of its simplification. We are also describing the consequence of individual modifications and observing how the system gets simplified in terms of calculation of the reproduction number due to reductions. In the second part we are dealing with modification of the epidemiological models dedicated for the simulation, or more precisely the analysis of influenza. We analyze the models by examining the main features of generations composing a particular model and subsequently scrutinising their behaviour using a graphical representation of the infection's progress.

Kľúčové slová v AJ

epidemic models, differential equations, reproduction number, new generation matrix, asymptotic stability, influenza models

64563

TECHNICKÁ UNIVERZITA V KOŠICIACH
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY
Katedra matematiky a teoretickej informatiky

**ZADANIE
DIPLOMOVEJ PRÁCE**

Študijný odbor: **Informatika**
Študijný program: **Počítačové modelovanie**

Názov práce:

Metódy určenia reprodukčného čísla v epidemiológii

Methods of determining the reproduction number in epidemiology

Študent: **Bc. Tadeáš Chrapovič**
Školiteľ: **prof. RNDr. Jozef Džurina, CSc.**
Školiace pracovisko: **Katedra matematiky a teoretickej informatiky**
Konzultant práce: **Irena Jadlovská**
Pracovisko konzultanta:

Pokyny na vypracovanie diplomovej práce:

Výpočet reprodukčného čísla pre epidemiologické modely s viacerými infekčnými triedami.
Analýza špeciálnych prípadov umožňujúcich redukciu výpočtu reprodukčného čísla
Aplikácia získaných poznatkov pri vyšetrovaní asymptotickej stability modelu chŕipky a
následná Implementácia modelu v prostredí MATLAB

Jazyk, v ktorom sa práca vypracuje: slovenský
Termín pre odovzdanie práce: 22.04.2022
Dátum zadania diplomovej práce: 29.10.2021



.....
prof. Ing. Liberios Vokorokos, PhD.
dekan fakulty

Čestné vyhlásenie

Vyhlasujem, že som diplomovú prácu vypracoval samostatne s použitím uvedenej odbornej literatúry.

Košice 22. 4. 2022

.....

Vlastnoručný podpis

Poděkovanie

Týmto prejavom chcem vyjadriť veľkú vďačnosť môjmu vedúcemu práce prof. RNDr. Jozefovi Džurinovi, CSc. a konzultantke Ing. Irene Jadlovskej, PhD. za inšpiráciu, cenné rady a prípomienky, ktoré mi boli nápomocné pri vypracovaní mojej diplomovej práce.

Obsah

Zoznam obrázkov	11
Zoznam tabuliek	12
1 Úvod	13
1.1 Zostavenie epidemiologického modelu	14
1.2 Základné reprodukčné číslo	17
1.3 Analýza stability	19
2 Všeobecný postup výpočtu reprodukčného čísla	24
2.1 Motivácia	24
2.2 Matica novej generácie	32
2.2.1 Prvá redukcia matice novej generácie	34
2.2.2 Druhá redukcia matice novej generácie	35
I Aplikácie matice novej generácie	36
3 Model 1	37
4 Model 2	44
5 Model 3	49
II Chrípkové modely - simulácie	54
6 Model A - základný model chrípky	55
6.1 Generácie základného chrípkového modelu	58
6.1.1 Generácia R_I	58
6.1.2 Generácia R_A	59
6.2 Simulácie	61

7 Model B - chrípkový model s očkovaním	64
7.1 Generácie chrípkového modelu s očkovaním	68
7.1.1 Generácia \mathcal{R}_u	69
7.1.2 Generácia \mathcal{R}_v	70
7.2 Simulácie	72
8 Model C - chrípkový model s liečbou	76
8.1 Generácie chrípkového modelu s liečbou	79
8.1.1 Generácia \mathcal{R}_I	80
8.1.2 Generácia \mathcal{R}_A	81
8.2 Simulácie	83
9 Aplikácia v prostredí Matlab	86
10 Záver (zhodnotenie riešenia)	90

Zoznam obrázkov

1 – 1	Bloková schéma - model <i>SIR</i>	14
1 – 2	Bloková schéma - modifikovaný model <i>SIR</i>	16
1 – 3	Ilustrácia stability podľa Lyapunova	20
2 – 1	Bloková schéma - motivačný model	25
2 – 2	Motivačný model - analýza stability neinfekčného equilibria	31
2 – 3	Motivačný model - analýza stability infekčného equilibria	31
3 – 1	Bloková schéma - Model 1	38
3 – 2	Grafické znázornenie rozdelenia tried	39
4 – 1	Bloková schéma - Model 2	45
5 – 1	Bloková schéma - Model 3	50
6 – 1	Bloková schéma - základný chrípkový model	56
6 – 2	Bloková schéma - základný chrípkový model generácia <i>I</i>	58
6 – 3	Bloková schéma - základný chrípkový model generácia <i>A</i>	59
6 – 4	Grafická simulácia - Model A časť 1.	62
6 – 5	Grafická simulácia - Model A časť 2.	63
7 – 1	Bloková schéma - chrípkový model s očkovaním	65
7 – 2	Bloková schéma - chrípkový model generácia neočkovaných	69
7 – 3	Bloková schéma - chrípkový model generácia očkovaných	70
7 – 4	Grafická simulácia - Model B časť 1.	73
7 – 5	Grafická simulácia - Model B časť 2.	74
7 – 6	Grafická simulácia - Model B časť 3.	75
8 – 1	Bloková schéma - chrípkový model s liečnou	77
8 – 2	Bloková schéma - chrípkový model liečba generácia <i>I</i>	80
8 – 3	Bloková schéma - chrípkový model liečba generácia <i>A</i>	81
8 – 4	Grafická simulácia - Model C časť 1.	84
8 – 5	Grafická simulácia - Model C časť 2.	85
9 – 1	Aplikácia - ukážka motivačného modelu	86

9 – 2	Aplikácia - ukážka Model 1	87
9 – 3	Aplikácia - ukážka Model 2	87
9 – 4	Aplikácia - ukážka Model 3	88
9 – 5	Aplikácia - ukážka Model A	88
9 – 6	Aplikácia - ukážka Model B	89
9 – 7	Aplikácia - ukážka Model C	89

Zoznam tabuliek

1 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy	18
2 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - motivačný model	25
3 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model 1	37
4 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model 2	45
5 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model 3	49
5 – 2 Pandemické udalosti 1957-2010	54
6 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model A	56
6 – 2 Aplikácia základného chrípkového modelu - parametre 1.	61
6 – 3 Aplikácia základného chrípkového modelu - parametre 2.	61
7 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model B	65
7 – 2 Aplikácia chrípkového modelu s očkovaním - parametre 1.	72
7 – 3 Aplikácia chrípkového modelu s očkovaním - parametre 2.	72
7 – 4 Aplikácia chrípkového modelu s očkovaním - parametre 3.	72
8 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model C	77
8 – 2 Aplikácia chrípkového modelu s liečbou - parametre 1.	83
8 – 3 Aplikácia chrípkového modelu s liečbou - parametre 2.	83

1 Úvod

V našej práci sa zaoberáme problematikou výpočtu reprodukčného čísla v nelineárnych modeloch pozostávajúcich z viacerých infekčných tried. Cieľom tejto práce je demonštrovať výpočet reprodukčného čísla v takýchto modeloch s využitím tzv. maticovej novej generácie.

V úvodnej časti tejto práce ukážeme spôsob, akým epidemiologické modely možno modifikovať pri uvažovaní dodatočných vplyvov, ako napríklad rozdelenie populácie demografickým vplyvom. Vysvetlíme význam reprodukčného čísla v epidemiológii. Pre jednotlivé infenčné stavy zavedieme pojem tzv. generácie v maticovom tvare (matica novej generácie) a jej súvislosť s reprodukčným číslom, ako aj možnosti redukcie dimenzie priestoru postačujúceho na popis príslušných generácií. Táto časť práce bude taktiež pozostávať z motivačného modelu, ktorý analyzujeme z hľadiska asymptotickej stability, čím poukážeme na dôležitosť reprodukčného čísla pri určení vývoja nákazy v populácii ovplyvňovanej nákazou.

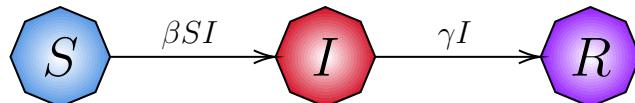
Jadro tejto práce pozostáva z dvoch špecifických častí. V prvej časti sa zaoberáme troma epidemiologickými modelmi modifikovanými z hľadiska efektívneho aplikovania rôznych redukcí na maticu novej generácie, pričom opisujeme dôsledok jednotlivých modifikácií a pozorujeme, ako sa systém z hľadiska výpočtu reprodukčného čísla dôsledkom aplikovania redukcí zjednoduší.

V druhej časti práce sa zaoberáme modifikáciou epidemiologických modelov určených na simuláciu resp. analýzu chrípkovej nákazy pri vplyve rôznych faktorov, ktoré túto nákazu ovplyvňujú. Modely analyzujeme z pohľadu generácií odpovedajúcim hlavným prvkom, ktorými prislúchajúci model disponuje. Následne za pomocí grafického znázornenia priebehu nákazy pri zvolených parametroch z hľadiska vedomosti o chrípkovej nákaze skúmame, ako sa nákaza v populácii správa a aký majú dôsledok na tento priebeh jeho jednotlivé generácie.

1.1 Zostavenie epidemiologického modelu

V epidemiologických modeloch, ktorými sa budeme zaoberať, nákaza postihuje určitú časť populácie, ktorá je závislá od miesta, kde epidémia vypukla alebo prebieha. Populáciu rozdelujeme do niekoľkých tried, a to podľa ich pôsobenia vzhľadom k ostatným triedam. Tieto triedy na seba vzájomne vplyvajú pôsobením jednotlivých koeficientov, čo má za následok prechod jedincov z danej skupiny do druhej. Hodnotu koeficientu volíme na základe vedomostí, ktoré o danej nákaze a vplyve na ňu máme. Spoločným znakom všetkých modelov, ktoré budeme uvažovať, je myšlienka rozdelenia populácie do niekoľkých navzájom disjunktných tried (skupín) a následne skúmať, ako sa bude počet jedincov v jednotlivých triedach vyvíjať. Pri zostavovaní epidemiologických modelov bierieme do úvahy niekoľko faktorov, ako napríklad štruktúru populácie, špeciálne vlastnosti danej časti populácie, faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy, ako napríklad prenos nákazy, regenerácie (liečba), vitálna dynamika resp. prírastok alebo úbytok na populácii demografickým procesom, ako je narodenie a úmrtie.

Všetky tieto faktory sa snažíme reprezentovať za pomoci diferenciálnych rovníc. Diferenciálne rovnice slúžia k modelovaniu, analýze a simuláciám určitých procesov prebiehajúcich v čase. Pri epidemiológii zohrávajú diferenciálne rovnice dôležitú úlohu v predikcii vývoja epidémie. Vezmieme si nasledovný príklad:



Obrázok 1 – 1 Bloková schéma - model *SIR*

Na obrázku (1 – 1) je znázornená bloková schéma Kermack-McKendrickovho modela (1927) [2], považovaného za model veku infekcie *SIR*, ktorá znázorňuje vplyv infekčnej populácie na danú spoločnosť, pozostávajúca z troch tried *S* (náhyní jedinci), *I* (infikovaní schopní prenosu), *R* (uzdravení, jedinci, ktorí prekonali nákazu) a dvoch faktorov ovplyvňujúcich priebeh nákazy v celkovej populácii, ktorými sú koeficient prenosu β a koeficient regenerácie γ .

Z blokovej schémy (1–1) je zjavné, že model pozostáva z troch špecifických tried. Tieto triedy reprezentujeme za pomocí troch diferenciálnych rovníc. V triedach dochádza k dvom udalostiam:

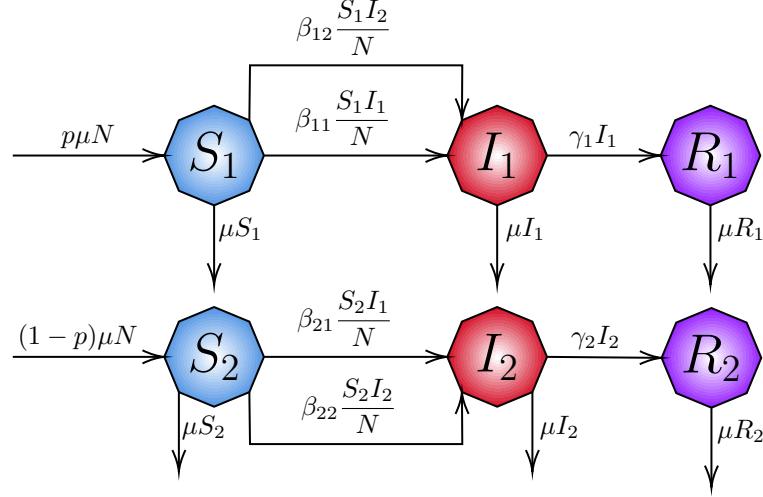
1. v danom časovom okamihu ubudne βSI náchylných jedincov a pribudne infikovaných (tento stav môžeme chápať, ako bezprostredný kontakt náchylného člena populácie s infikovaným, kde koeficient $\beta \in (0, 1)$, ktorý určuje pravdepodobnosť nákazy)
2. v danom časovom okamihu pribudne γI uzdravených jedincov a ubudne infikovaných (regenerácia) pričom $\gamma > 0$ je priamo úmernej veľkosti populácie infikovaných členov populácie.

Kedže zmenu počtu jedincov v príslušnej triede vieme popísat diferenciálnou rovnicou (kde neznáma funkcia predstavuje počet jedincov v príslušnej triede v danom časovom okamžiku), výsledný model je popísaný systémom n diferenciálnych rovníc prvého rádu, kde n je počet tried, do ktorých je populácia rozdelená. Na základe týchto predpokladov vieme zostaviť systém diferenciálnych rovníc popisujúci model *SIR*:

$$\begin{aligned} S' &= -\beta SI, \\ I' &= \beta SI - \gamma I, \\ R' &= \gamma I. \end{aligned} \tag{1.1}$$

Pozrieme sa na to, ako by sme takýto model mohli modifikovať resp. rozšíriť. Uvažujme nasledovnú modifikáciu, kde populáciu rozdelíme vplyvom vitálnej dynamiky (pôrodnosti) na dve časti v pomere p ku $(1 - p)$, kde $p \in (0, 1)$, pričom uvažujeme konštantnú populáciu $N = S + I + R$. V takomto prípade daný model môže obsahovať každú triedu dva krát, pričom berieme do úvahy, že triedy infikovaných jedincov, ako jediné ovplyvňujú obe časti populácie, a to stredom s náchylnými jedincami.

Model môžme interpretovať pomocou blokovej schémy nasledovne:



Obrázok 1 – 2 Bloková schéma - modifikovaný model *SIR*

a systém diferenciálnych rovníc nadobudne tvar:

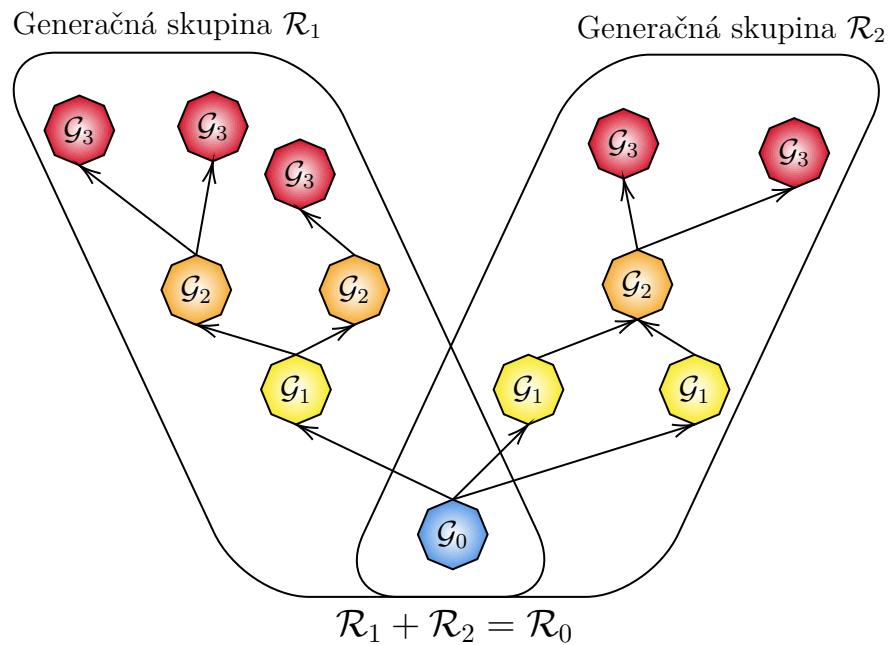
$$\begin{aligned}
 S'_1 &= p\mu N - \beta_{11} \frac{S_1 I_1}{N} - \beta_{12} \frac{S_1 I_2}{N} - \mu S_1, \\
 S'_2 &= (1-p)\mu N - \beta_{21} \frac{S_2 I_1}{N} - \beta_{22} \frac{S_2 I_2}{N} - \mu S_2, \\
 I'_1 &= \beta_{11} \frac{S_1 I_1}{N} + \beta_{12} \frac{S_1 I_2}{N} - (\gamma_1 + \mu) I_1, \\
 I'_2 &= \beta_{21} \frac{S_2 I_1}{N} + \beta_{22} \frac{S_2 I_2}{N} - (\gamma_2 + \mu) I_2, \\
 R'_1 &= \gamma_1 I_1 - \mu R_1, \\
 R'_2 &= \gamma_2 I_2 - \mu R_2.
 \end{aligned} \tag{1.2}$$

Z uvedených príkladov je zjavné, že pri modifikácii resp. zostavovaní modelov sme obmedzovaní len svojou predstavivosťou. Triedy môžu reprezentovať rôzne stavy, ako jedincov v stave inkubácie, karantény, náchylnosti a mnoho ďalších. Medzi týmito stavmi môžu existovať rôzne väzby (súvislosti), ako sme napríklad v predchádzajúcim modeli ukázali: schopnosť prenosu infekcie pri určitom strete, vitálna dynamika, regenerácie a podobne.

1.2 Základné reprodukčné číslo

Základné reprodukčné číslo \mathcal{R}_0 je bezpochyby jednou z najdôležitejších charakteristik šírenia infekčných ochorení. Zároveň je zvyčajne prvou charakteristikou, ktorú sa snažíme získať respektíve odvodiť pri vypuknutí neznámych infekčných chorôb. Z teoretického hľadiska je základné reprodukčné číslo definované, ako priemerný počet nových infekčných prípadov spôsobených jedným infikovaným členom v plne náchylnej (t.j. infikovateľnej) populácii.

Ukázalo sa, že reprodukčné číslo je epidemiologicky charakterizované tým, že prenos infekcie považujeme za demografický proces (charakteristiku ľudskej populácie), kde sa produkcia nového „potomstva“ samozrejme nepovažuje za pôrod v demografickom zmysle, ale za spôsobenie novej infekcie prenosom. Tento jav môžeme považovať za epidemiologický pôrod. Prirodzeným spôsobom to vedie k nazeraniu na infekčný proces z hľadiska po sebe idúcich „generácií infikovaných jedincov“, v úplnej analógii s demografickými generáciami. Nasledujúce generácie s rastúcou veľkosťou naznačujú rastúcu infikovanú populáciu (epidémiu) a rastový faktor generácie naznačuje potenciál pre rast. Prirodzeným spôsobom je týmto rastovým faktorom potom matematická charakterizácia reprodukčného čísla.



Epidemiologicky sú spravidla viaceré črty jednotlivcov relevantné pre infekčný systém. Nasledujúca tabuľka zobrazuje niekoľko faktorov ovplyvňujúcich priebeh nákazy:

pôvod infekcie	charakteristika hostiteľa	vonkajšie vplyvy
baktéria	druh(rasa)	podnebie
vírus	pohlavie	teplota
parazity	genetika	kvalita ovzdušia
huby	imunita	životná úroveň

Tabuľka 1 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy

Budeme brať do úvahy len prípad, kedy tieto vlastnosti rozdeľujú populáciu na konečný počet diskrétnych kategórií. Potom sa dá definovať matica, ktorá spája počty novo infikovaných jednotlivcov v rôznych kategóriách, po sebe nasledujúcich generáciach. Takáto matica sa nazýva matica novej generácie, ktorú v našej práci označíme písmenom M , pričom reprodukčné číslo je vyjadrené dominantnou (maximálnou) vlastnou hodnotou tejto matice. Štruktúru matice M dávame do súvislosti s jej epidemiologickou interpretáciu a použijeme túto interpretáciu na extrakciu relevantných informácií z matice systematickým spôsobom.

Medzi najčastejšie používané typy epidemického modelu sú takzvané priehradové modely [7]. V tejto triede modelov sa jednotlivci môžu nachádzať v konečnom počte diskrétnych stavov. Niektoré z týchto stavov sú jednoduché označenia, ktoré špecifikujú rôzne črty jednotlivcov pričom ostatné stavy naznačujú pokrok danej infekcie, napríklad jednotlivec sa nenakazí okamžite, zvyčajne najprv vstúpi do stavu latencie, kde prebieha vývoj infekcie na danom jedincovi, potom prejde do stavu infekčnosti a neskôr stratí svoj infikovaný stav. Ku každému stavu možno priradiť subpopuláciu jednotlivcov, ktorí sa v danom konkrétnom stave nachádzajú. Takáto dynamika môže generovať sústavu nelineárnych obyčajných diferenciálnych rovníc, ktorá popisuje zmenu v čase pre všetky subpopulácie.

1.3 Analýza stability

Vyššie uvedený model *SIR*, ako aj ďalšie epidemiologické modely uvažované v našej práci budú popísané systémom nelineárnych diferenciálnych rovníc. Typická nelinearita napr. v modeli *SIR* (1.1) vzniká pri stretnutí náchylných členov spolu s infekčnými. Stabilitu nelineárnych systémov budeme vyšetrovať v blízkom okolí jeho rovnovážnych stavov aplikovaním metód linearizácie.

Uvažujme autonómny systém n nelineárnych diferenciálnych rovníc prvého rádu

$$\begin{aligned} x'_1 &= f_1(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n), \\ x'_2 &= f_2(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ x'_n &= f_n(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n), \end{aligned} \tag{1.3}$$

resp. v maticovom zápise

$$\mathbf{x}' = \mathbf{f}(\mathbf{x}), \tag{1.4}$$

kde x je vektor neznámych funkcií systému (1.4) a f je vektorová funkcia (pravé strany systému).

Rovnovážny stav (equilibrium) $\mathbf{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)^T$ systému (1.4) spĺňa

$$f_1(\mathbf{x}^*) = f_2(\mathbf{x}^*) = f_3(\mathbf{x}^*) = \dots = f_n(\mathbf{x}^*) = 0, \tag{1.5}$$

resp.

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}^*) = \mathbf{0}, \tag{1.6}$$

pretože v rovnovážnom stave sú rýchlosťi zmien všetkých súradníc nulové, t.j.

$$x'_1 = x'_2 = x'_3 = \dots = x'_n = 0. \tag{1.7}$$

Možné rovnovážne stavy systému (1.3), teda vo všeobecnosti získame riešením sústavy nelineárnych algebraických rovníc

$$\mathbf{f}(\mathbf{x}) = \mathbf{0}. \tag{1.8}$$

Podľa Lyapunova je systém stabilný v okolí rovnovážneho stavu x^* ak platí:

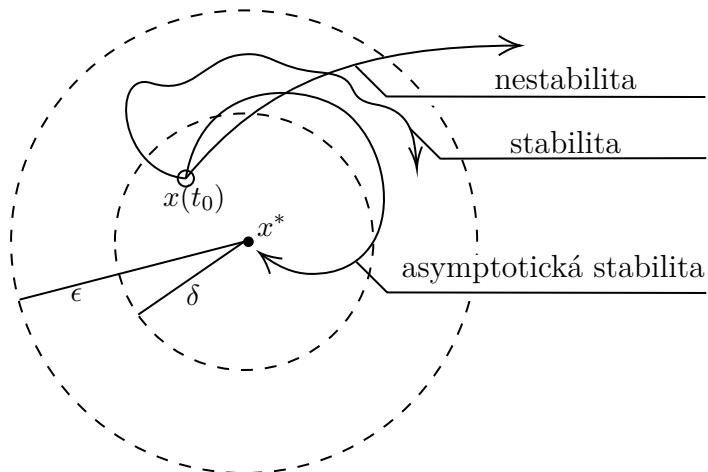
$$\forall \epsilon > 0, \exists \delta > 0 : \|x(t_0) - x^*\| < \delta \implies \|x(t) - x^*\| < \epsilon, \forall t \geq t_0, \quad (1.9)$$

teda systém v rovnovážnom stave je stabilný, ak riešenia začínajúce dostatočne blízko k rovnovážnemu stavu v okolí δ bude navždy pretrvávať v jeho blízkom okolí ϵ .

Podobne, systém bude v rovnovážnom stave asymptotický stabilný, ak platí (1.9) a zároveň trajektória vychádzajúca z bodu $x(t_0)$, pri počiatočných podmienkach v čase t_0 začína v blízkom okolí rovnovážneho stavu, teda v δ -okolí a pre $t \rightarrow \infty$ sa priblíži nekonečne blízko k rovnovážnemu stavu x^* , ak je splnená Lyapunova stability (1.9) a zároveň platí:

$$\exists \delta > 0 : \|x(t_0) - x^*\| < \delta \implies \lim_{t \rightarrow \infty} \|x(t) - x^*\| = 0. \quad (1.10)$$

Naopak, ak obe podmienky nie sú splnené, systém bude nestabilný v equilibriu x^* .



Obrázok 1 – 3 Ilustrácia stability podľa Lyapunova

Nelineárne systémy môžu obsahovať viac rovnovážnych stavov, pretože sústava (1.8) môže mať väčší počet riešení. Rovnovážne stavy systému môžu byť (asymptotický) stabilné alebo nestabilné, a to podľa toho či sa stanovená trajektória s časom $t \rightarrow \infty$ k tomuto bodu bude blížiť, alebo sa bude od neho vzdialovať. Stabilitu rovnovážnych stavov môžeme vyšetriť tzv. metódou prvého priblíženia, a to tak, že príslušný systém rovníc linearizujeme v okolí každého rovnovážného stavu a zistujeme stabilitu náhradného lineárneho systému. Ak je takáto linearizácia možná (v našom prípade vždy), potom sa nelineárny systém správa v okolí rovnovážného stavu podobne, ako systém linearizovaný. Vyšetrenie stability linearizovaného systému platí aj pre nelineárny systém, avšak iba v okolí rovnovážného stavu, hovoríme, teda o lokálnej stabiliti [8].

Ak je možné funkciu f_i v systéme (1.3) rozvinúť do Taylorovho radu v okolí rovnovážného stavu $\mathbf{x} = \mathbf{x}^*$, pričom platí:

$$\begin{bmatrix} (x_1 - x_1^*)' \\ (x_2 - x_2^*)' \\ \vdots \\ (x_n - x_n^*)' \end{bmatrix} = \mathbf{J}_{\mathbf{x}^*} \begin{bmatrix} (x_1 - x_1^*) \\ (x_2 - x_2^*) \\ \vdots \\ (x_n - x_n^*) \end{bmatrix}, \quad (1.11)$$

resp. v maticovom tvare:

$$\mathbf{y}' = \mathbf{J}_{\mathbf{x}^*} \mathbf{y}, \quad (1.12)$$

kde $\mathbf{y} = \mathbf{x} - \mathbf{x}^*$ a J_{x^*} je Jakobiho matica daná ako:

$$\mathbf{J}_{\mathbf{x}^*} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}_{\mathbf{x}^*}, \quad (1.13)$$

do ktorej sme dosadili vyšetrované rovnovážne stavy pre všetky x_i .

Riešenie systému (1.12) hľadáme v tvare

$$\mathbf{y} = \mathbf{r} e^{\lambda t}, \quad (1.14)$$

kde λ je konštanta a r je konštantný vektor. Dosadením riešenia (1.14) do systému (1.12) dostávame

$$\lambda \mathbf{r} e^{\lambda t} = \mathbf{J}_{\mathbf{x}^*} \mathbf{r} e^{\lambda t}, \quad (1.15)$$

po úprave

$$(\mathbf{J}_{\mathbf{x}^*} - \lambda \mathbf{I}_n) \mathbf{r} = 0, \quad (1.16)$$

kde I_n je jednotková matica stupňa n .

Takáto sústava môže mať okrem triviálneho riešenia riešenie nenulové, to nás práve zaujíma. Riešenie dostávame v prípade, keď je jej matica singulárna, teda

$$\det(\mathbf{J}_{\mathbf{x}^*} - \lambda \mathbf{I}_n) = 0, \quad (1.17)$$

Polynóm na lavej strane rovnice (1.17)

$$p(\lambda) = \det(\mathbf{J}_{\mathbf{x}^*} - \lambda \mathbf{I}_n), \quad (1.18)$$

sa volá charakteristický polynóm a rovnica

$$p(\lambda) = 0, \quad (1.19)$$

sa volá charakteristická rovnica. Prepisom (1.18) dostávame charakteristickú rovnicu zlinearizovaného systému (1.12) v okolí rovnovážného stavu x^* (1.3):

$$a_n \lambda^n + a_{n-1} \lambda^{n-1} + \cdots + a_1 \lambda + a_0 = 0. \quad (1.20)$$

Potom nelineárny systém v okolí rovnovážného stavu je stabilný, ak všetky korene charakteristickej rovnice už zlinearizovaného systému v okolí rovnovážného stavu majú zápornú reálnu zložku.

Lokálnu stabilitu infekčného rovnovážneho stavu x^* dokážeme pomocou Routh-Hurwitzovho kritéria, ktoré hovorí, že všetky korene charakteristickej rovnice (1.20) majú záporné reálne časti, ak všetky hlavné minory Routh-Hurwitzovej matice definovanej, ako štvorcová matica $n \times n$ skonštruovaná pomocou koeficientov polynómu (1.20):

$$H_n = \begin{bmatrix} a_{n-1} & a_{n-3} & a_{n-5} & \cdots & \cdots & \cdots & 0 & 0 & 0 \\ a_n & a_{n-2} & a_{n-4} & & & & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_{n-1} & a_{n-3} & & & & 0 & 0 & 0 \\ 0 & a_n & a_{n-2} & \ddots & & & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_{n-1} & \ddots & & & a_0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & a_n & & \ddots & & a_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & & & & a_2 & a_0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & & & & a_3 & a_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & \cdots & \cdots & a_4 & a_2 & a_0 \end{bmatrix}, \quad (1.21)$$

sú kladné. Napr. pre $n = 4$ má Routh-Hurwitzova matica tvar

$$H_4 = \begin{bmatrix} a_3 & a_1 & 0 & 0 \\ a_4 & a_2 & a_0 & 0 \\ 0 & a_3 & a_1 & 0 \\ 0 & a_4 & a_2 & a_0 \end{bmatrix}. \quad (1.22)$$

a príslušné podmienky z kritéria sú nasledovné:

$$\begin{aligned} \Delta_1(p) &= \left| a_3 \right| > 0, & \Delta_2(p) &= \begin{vmatrix} a_3 & a_1 \\ a_4 & a_2 \end{vmatrix} > 0, \\ \Delta_3(p) &= \begin{vmatrix} a_3 & a_1 & 0 \\ a_4 & a_2 & a_0 \end{vmatrix} > 0, & \Delta_4(p) &= \begin{vmatrix} a_3 & a_1 & 0 \\ a_4 & a_2 & a_0 \\ 0 & a_3 & a_1 \end{vmatrix} a_0 > 0. \end{aligned} \quad (1.23)$$

2 Všeobecný postup výpočtu reprodukčného čísla

V bakalárskej práci sme ukázali možné spôsoby výpočtu reprodukčného čísla sledovaním sekundárnych prípadov spôsobených jednou infekčnou triedou. Reprodukčné číslo sme vyjadrovali pomocou hraničnej hodnoty, ktorá popisovala správanie danej skupiny jedincov pri určitých podmienkach. Spôsob výpočtu sme realizovali vyjadrením hraničnej hodnoty z diferenciálnej rovnice popisujúcej jedincov v stave prenosu nákazy. Tento spôsob však nemožno aplikovať na modely, v ktorých sa vyskytuje viac ako jedna infekčná trieda, v ktorej dochádza k prenosu nákazy vid. (1.2). Ukážeme si, ako reprodukčné číslo \mathcal{R}_0 získať v prípade, že model nadobudne tvar, kde tento spôsob nie je možné aplikovať. Na úvod uvedieme motivačný model s využitím, ktorého demonštrujeme dôležitosť reprodukčného čísla.

2.1 Motivácia

V mnohých infekčných nákazách nedochádza pri strete náchylného a infekčného člena populácie schopného danú nákazu prenášať k okamžitej infekčnosti, ale nastáva takzvané latentné obdobie. V tomto období jedinec nie je schopný nákazu prenášať, napäťko sa u neho nákaza plne nevyvinula, ale jej vývoj je v procese. Vývoj nákazy v takomto stave vyžaduje určitý čas čo značí, že ak časová doba jedinca nachádzajúceho sa v tomto vývoji je relatívne dlhá, potom by sa tento jav mal zahrnúť v našom modeli napríklad, ako trieda L popisujúca jedincov v stave latencie.

Model bude modifikáciou modelu SIR , ktorý taktiež pozostáva zo základnej triedy náchylných jedincov S infekčnej triedy I znázorňujúca jedincov schopných nákazu prenášať a triedy R jedincov po prekonaní nákazy.

Z hľadiska zachovania demografického procesu na model aplikujeme vitálnu dynamiku pri predpokladoch, že μ určuje pôrodnosť resp. úmrtnosť, pričom uvažujeme konštantnú populáciu, t.j. $N = S + L + I + R$, kde do populácie pribudne μN novo narodených členov a ubudne (zomrie) $\mu S + \mu L + \mu I + \mu R = \mu N$ členov. Nech β

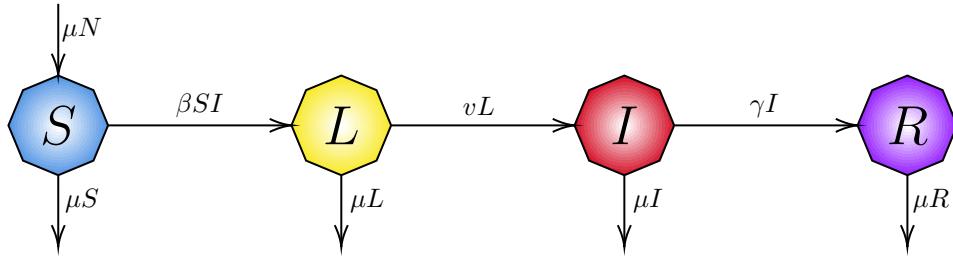
je koeficient prenosu nákazy, v miera opustenia latentných stavov v populácii a γ miera opustenia infekčného stavu.

Prehľad aplikovaných faktorov:

μ	pôrodnosť a úmrtnosť	$\mu > 0$
β	koeficient prenosu nákazy	$\beta \in (0, 1)$
v	miera opustenia latentného stavu L	$v > 0$
γ	miera opustenia infekčného stavu I (regenerácia)	$\gamma > 0$

Tabuľka 2 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - motivačný model

Model možno graficky znázorniť pomocou blokovej schémy:



Obrázok 2 – 1 Bloková schéma - motivačný model

a výsledný systém diferenciálnych rovníc nadobudne nasledovný tvar:

$$\begin{aligned}
 S' &= \mu N - \beta S I - \mu S, \\
 L' &= \beta S I - (v + \mu) L, \\
 I' &= v L - (\gamma + \mu) I, \\
 R' &= \gamma I - \mu R.
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

Vývoj nákazy rozširujúcej sa v populácii možno rozdeliť na dva konkrétné stavy, a to stav, v ktorom sa nákaza v populácii udržiava a stav, v ktorom naopak nákaza zaniká. Z hľadiska systému (2.1) je zjavné, že tieto situácie odpovedajú dvom rovnovážnym stavom: neinfekčný rovnovážny stav E_n a infekčný (endemický) stav E_i .

Cieľom tejto časti práce je určiť, za akých podmienok bude dané equilibrium asymptoticky stabilné, teda pri neinfekčnom equilibriu nákaza vymizne a pri infekčnom sa nákaza bude šíriť, až pokým sa nedostane do ustáleného stavu, v ktorom bude zotrvať.

Vzhľadom k určeniu podmienok pre splnenie asymptotickej stability sa pozrieme, či a za akých podmienok majú všetky korene charakteristickej rovnice zlinearizovaného systému (2.1) v okolí rovnovážnych stavov zápornú reálnu časť.

Ako prvé určíme neinfekčné equilibrium E_n systému (2.1), ktoré popisuje ustálený stav za predpokladu, že všetky infekčné triedy sú prázdne, t.j. položíme pravé strany systému (2.1) rovné nule:

$$S' = L' = I' = R' = 0 \quad (2.2)$$

a

$$I = L = 0. \quad (2.3)$$

Teda získavame neinfekčné equilibrium v tvare:

$$E_n := (I, L, S, R) := (0, 0, N, 0). \quad (2.4)$$

Je zjavné, že systém má aj druhé eqilibrium v stave infekčnosti, ktoré taktiež vyjadríme. Predpokladáme, že

$$S > 0, \quad L > 0, \quad I > 0, \quad R > 0. \quad (2.5)$$

Potom riešenie sústavy (2.2) je dané ako:

$$\begin{aligned} S &= N, & L &= 0, \\ I &= 0, & R &= 0. \end{aligned} \quad (2.6)$$

čím dostávame endemické equilibrium v tvare:

$$E_i := (I, L, S, R) := (I^*, L^*, S^*, R^*). \quad (2.7)$$

Prvým krokom je linearizácia systému (2.1) v okolí neinfekčného equilibria (2.4)

$$\begin{bmatrix} (S - N)' \\ L' \\ I' \\ R' \end{bmatrix} = \mathbf{J}_{E_n} \begin{bmatrix} S - N \\ L \\ I \\ R \end{bmatrix}, \quad (2.8)$$

kde J_{E_n} je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n} = \begin{bmatrix} \frac{\partial S'}{\partial S} & \frac{\partial S'}{\partial L} & \frac{\partial S'}{\partial I} & \frac{\partial S'}{\partial R} \\ \frac{\partial L'}{\partial S} & \frac{\partial L'}{\partial L} & \frac{\partial L'}{\partial I} & \frac{\partial L'}{\partial R} \\ \frac{\partial I'}{\partial S} & \frac{\partial I'}{\partial L} & \frac{\partial I'}{\partial I} & \frac{\partial I'}{\partial R} \\ \frac{\partial R'}{\partial S} & \frac{\partial R'}{\partial L} & \frac{\partial R'}{\partial I} & \frac{\partial R'}{\partial R} \end{bmatrix}_{E_n} = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & -\beta N & 0 \\ 0 & -(v + \mu) & \beta N & 0 \\ 0 & v & -(\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix}. \quad (2.9)$$

Určíme príslušnú charakteristickú rovnicu matice (2.9) ako

$$\det(\mathbf{J}_{E_n} - \lambda \mathbf{I}) = 0, \quad (2.10)$$

čím dostávame

$$(\lambda + \mu)^2(\lambda^2 + (2\mu + v + \gamma)\lambda + (\mu + v)(\mu + \gamma) - N\beta v) = 0. \quad (2.11)$$

Je zjavné, že charakteristická rovnica (2.11) má násobný koreň

$$\lambda_{1,2} = -\mu, \quad (2.12)$$

a taktiež, korene λ_3 a λ_4 odpovedajúce

$$\lambda^2 + (2\mu + v + \gamma)\lambda + (\mu + v)(\mu + \gamma) - N\beta v = 0, \quad (2.13)$$

sú záporné, ak platí

$$(\mu + \gamma)(\mu + v) > \beta N v, \quad (2.14)$$

resp.

$$\frac{\beta N v}{(\mu + \gamma)(\mu + v)} < 1. \quad (2.15)$$

Z epidemiologického hľadiska táto hodnota popisuje reprodukčné číslo

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N v}{(\mu + \gamma)(\mu + v)}, \quad (2.16)$$

pričom βN opisuje mieru infekčnosti v náhylnej časti populácie, $\frac{v}{(\mu + v)}$ časť populácie, v ktorej sa nákaza vyvinula teda prechod zo stavu L do I a $\frac{1}{\mu + \gamma}$ stredný čas strávený v stave I . Teda ak reprodukčné číslo (2.16) je

$$\mathcal{R}_0 < 1, \quad (2.17)$$

neinfekčné equilibrium je asymptotický stabilné a v opačnom prípade, ak

$$\mathcal{R}_0 > 1, \quad (2.18)$$

je asymptotický nestabilné. Nakoľko sme ukázali dôležitosť reprodukčného čísla (2.16) v neinfekčnom rovnovážnom stave, vyjadríme zložky infekčného rovnovážneho stavu využitím tejto hodnoty (2.16):

$$\begin{aligned} S^* &= \frac{N}{\mathcal{R}_0}, & L^* &= \frac{N\mu\mathcal{R}_0 - N\mu}{\mathcal{R}_0(\mu + v)}, \\ I^* &= -\frac{\mu - \mu\mathcal{R}_0}{\beta}, & R^* &= -\frac{\gamma(1 - \mathcal{R}_0)}{\beta}, \end{aligned} \quad (2.19)$$

a rovnakú situáciu analyzujeme v okolí infekčného equilibria.

Lokálnu stabilitu infekčného rovnovážneho stavu (2.7) dokážeme pomocou Routh-Hurwitzovho kritéria. Systém (2.1) tentokrát linearizujeme v okolí infekčného equilibria (2.7) E_i

$$\begin{bmatrix} (S - S^*)' \\ (L - L^*)' \\ (I - I^*)' \\ (R - R^*)' \end{bmatrix} = J_{E_i} \begin{bmatrix} (S - S^*) \\ (L - L^*) \\ (I - I^*) \\ (R - R^*) \end{bmatrix}, \quad (2.20)$$

kde J_{E_i} je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_i} = \begin{bmatrix} \frac{\partial S'}{\partial S} & \frac{\partial S'}{\partial L} & \frac{\partial S'}{\partial I} & \frac{\partial S'}{\partial R} \\ \frac{\partial L'}{\partial S} & \frac{\partial L'}{\partial L} & \frac{\partial L'}{\partial I} & \frac{\partial L'}{\partial R} \\ \frac{\partial I'}{\partial S} & \frac{\partial I'}{\partial L} & \frac{\partial I'}{\partial I} & \frac{\partial I'}{\partial R} \\ \frac{\partial R'}{\partial S} & \frac{\partial R'}{\partial L} & \frac{\partial R'}{\partial I} & \frac{\partial R'}{\partial R} \end{bmatrix}_{E_i} = \begin{bmatrix} -\mu - \beta I^* & 0 & -\beta S^* & 0 \\ \beta I^* & -(v + \mu) & \beta S^* & 0 \\ 0 & v & -(\gamma + \mu) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -\mu \end{bmatrix}. \quad (2.21)$$

Určíme príslušnú charakteristickú rovnicu matice (2.21) ako

$$\det(\mathbf{J}_{\mathbf{E}_i} - \lambda \mathbf{I}) = 0, \quad (2.22)$$

potom charakteristická rovnica je v tvare:

$$\lambda^4 + a_3\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0 = 0. \quad (2.23)$$

kde

$$\begin{aligned} a_0 &= \mu^2 (\mathcal{R}_0 (\mu + v) (\mu + \gamma) - (\mu + v) (\mu + \gamma)), \\ a_1 &= \mathcal{R}_0 (\mu(3\mu + 2v) + \gamma(2\mu + v))\mu - (\mu(\mu + v) + \gamma(\mu + v))\mu, \\ a_2 &= \mathcal{R}_0 (\gamma + v + 3\mu)\mu + \mu(v + \gamma + 2\mu), \\ a_3 &= \mathcal{R}_0\mu + 3\mu + v + \gamma, \\ a_4 &= 1. \end{aligned} \quad (2.24)$$

Routh-Hurwitzova matica nadobúda tvar:

$$H = \begin{bmatrix} a_3 & a_1 & 0 & 0 \\ a_4 & a_2 & a_0 & 0 \\ 0 & a_3 & a_1 & 0 \\ 0 & a_4 & a_2 & a_0 \end{bmatrix}. \quad (2.25)$$

Overíme kladnosť hlavných minorov matice (2.25), teda nasledovné podmienky:

$$\begin{aligned} \Delta_1(p) &= a_3 > 0, \\ \Delta_2(p) &= a_2a_3 - a_1a_4 > 0, \\ \Delta_3(p) &= a_1a_2a_3 - a_0a_3^2 - a_1^2a_4 > 0, \\ \Delta_4(p) &= a_0 (a_1a_2a_3 - a_0a_3^2 - a_1^2a_4) > 0. \end{aligned} \quad (2.26)$$

Je zjavné, že

$$a_0 > 0, \quad (2.27)$$

ak $\mathcal{R}_0 > 1$, potom z a_1 je viditeľné

$$\mathcal{R}_0 (\mu(3\mu + 2v) + \gamma(2\mu + v))\mu > (\mu(\mu + v) + \gamma(\mu + v))\mu, \quad (2.28)$$

teda

$$a_1 > 0. \quad (2.29)$$

Korene a_2, a_3, a_4 sú vždy kladné. Pomocou matematického softvéru sme overili, že $a_1 a_2 a_3 - a_0 a_3^2 - a_1^2 a_4 > 0$ práve vtedy, ako $\mathcal{R}_0 > 1$. Teda platí, že equilibrium E_i je asymptotický stabilné práve vtedy ak

$$a_0 > 0, \quad a_1 > 0, \quad a_2 > 0, \quad a_3 > 0, \quad a_4 > 0, \quad (2.30)$$

a

$$a_1 a_2 a_3 - a_0 a_3^2 - a_1^2 a_4 > 0, \quad (2.31)$$

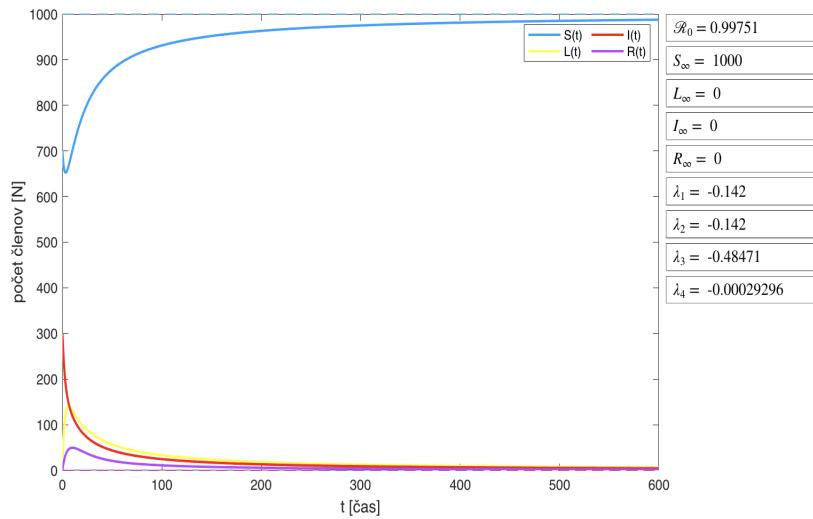
čo zaručuje podmienka

$$\mathcal{R}_0 > 1. \quad (2.32)$$

Vo všeobecnosti platí, že ak reprodukčné číslo $R_0 < 1$ počet infikovaných členov v populácii klesá k nule, t.j. nákaza vymizne, a ak $\mathcal{R}_0 > 1$, nákaza v populácii pretrváva.

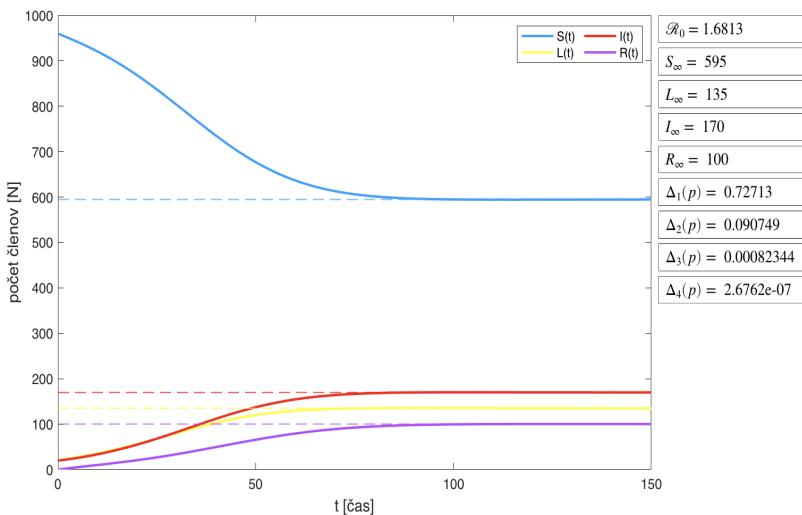
V analýze modelu *SLIR* sa nám podarilo zahrnúť všetky podmienky, pri ktorých sú infekčné a neinfekčné equilibriá asymptotický stabilné za pomoci reprodukčného čísla \mathcal{R}_0 a hraničnej hodnoty 1. Je zjavné, že ak neinfekčné equilibrium E_n systému (2.1) je asymptotický stabilné, tak $\mathcal{R}_0 < 1$ a nestabilné v prípade ak $\mathcal{R}_0 > 1$. Naopak infekčné equilibrium E_i popisujúce endemický stav systému (2.1), je asymptotický stabilné v okolí E_i , ak $\mathcal{R}_0 > 1$, a nestabilný ak $\mathcal{R}_0 < 1$.

Zo získaných poznatkov vieme posúdiť, že reprodukčné číslo \mathcal{R}_0 pôsobí na nás systém, respektíve na šírenie nákazy v populácii, ako prahová hodnota určujúca smer správania nákazy medzi jej vývojom a zánikom.



Obrázok 2 – 2 Motivačný model - analýza stability neinfekčného equilibria

Na obrázku (2–2) je znázornený priebeh nákazy pri hodnote reprodukčného čísla $\mathcal{R}_0 < 1$, je viditeľné, že nákaza sa ustálila v neinfekčnom rovnovážnom stave E_n (2.4), pričom sme zobrazili platnosť podmienok overenú v (2.15).



Obrázok 2 – 3 Motivačný model - analýza stability infekčného equilibria

Z grafickej simulácie (2–3) priebehu nákazy pri hodnote reprodukčného čísla $\mathcal{R}_0 > 1$, je v tomto prípade viditeľné, že nákaza sa ustálila v infekčnom rovnovážnom stave E_i (2.7), pričom sme zobrazili splnenie podmienky kladnosti všetkých hlavných minorov Routh-Hurwitzovej matice (2.25).

2.2 Matica novej generácie

Dopracovať sa k vyjadreniu reprodukčného čísla vyššie uvedeným spôsobom je mimoriadne zdľhavé až nemožné. Cieľom tejto časti práce je ukázať univerzálny spôsob výpočtu reprodukčného čísla.

V epidemiológii sa matica novej generácie používa na odvodenie základného reprodukčného čísla pre modely šírenia infekčných chorôb. Základné reprodukčné číslo \mathcal{R}_0 sa pokladá za najdôležitejšiu veličinu v epidemiológii. Matica novej generácie je prirodzeným základom pre definíciu a výpočet reprodukčného čísla v prípade, kde sa rozpoznáva konečne veľa rôznych kategórií jednotlivcov.

Spôsob výpočtu základného reprodukčného čísla \mathcal{R}_0 pomocou matice novej generácie uvádza Diekmann et al. (1990) [6] a van den Driessche and Watmough (2002) [10]. Pre výpočet \mathcal{R}_0 pomocou matice novej generácie sa celá populácia rozdelí do určitých častí resp. tried, ktoré popisujú jej špecifické vlastnosti, ako infekčnosť, odolnosť, náchylnosť a mnoho ďalších.

Majme daný nelineárny systém diferenciálnych rovníc popisujúci tvorbu infikovaných členov populácie a zmenu stavov týchto jedincov. Pre výpočet reprodukčného čísla \mathcal{R}_0 sa zameriame na tie diferenciálne rovnice systému, ktoré popisujú tvorbu nových infekčných členov populácie a zmeny stavu medzi nimi. Súbor takýchto rovnic budeme nazývať infekčný podsystém.

Prvým krokom bude linearizácia nelineárneho infekčného podsystému v okolí neinfekčného rovnovážneho stavu, ktorý vždy existuje. Lineárny systém obyčajných diferenciálnych rovníc získaný linearizáciou pôvodného nelineárneho systému je možné opísť maticou, ktorú definujeme, ako jakobiánska matica. V našom prípade ju budeme označovať $J_{E_n}^I$, kde horný index I popisuje infekčný podsystém a dolný index E_n neinfekčné equilibrium.

V epidemiológii linearizácia nelineárneho podsystému odráža, že reprodukčné číslo charakterizuje potenciál počiatočného šírenia infekcie spôsobenej infekčnými členmi v plne náchylnej (infikovateľnej) populácii, pričom predpokladáme, že počet

infekčných členov je zanedbateľný vzhľadom na celkovú veľkosť populácie.

Takýto linearizovaný infekčný podsystém je východiskový bod ďalších výpočtov, pričom cieľom je spojiť štruktúru matice linearizovaného podsystému pre epidemiologickú interpretáciu. Takúto maticu vieme rozložiť na dve časti F a V ,

$$J_{E_n}^I = F + V, \quad (2.33)$$

kde F predstavuje takzvanú prenosovú časť, popisujúcu nové prírastky infekčných jedincov, pričom daný prvok F_{ij} znázorňuje mieru, ktorou členovia v infikovanom stave j spôsobujú vznik jedincov v infikovanom stave i a V znázorňuje všetky ostatné udalosti v danom systéme, ako napríklad mieru uzdravenia, úmrtnosť a podobne. Potom vzťah pre výpočet matice novej generácie nadobúda tvar

$$M = -FV^{-1}, \quad (2.34)$$

a maximálna vlastná hodnota tejto matice určuje reprodukčné číslo \mathcal{R}_0 . Matica M je vždy štvorcového typu stupňa n . Hovoríme, že vektor x je vlastný vektor ak existuje $\lambda \in \mathbb{R}$ tak, aby

$$M\mathbf{x} = \lambda\mathbf{x}, \quad (2.35)$$

číslo λ nazývame vlastná hodnota matice M . Takáto rovnica (2.35) môže mať okrem triviálneho riešenia, nenulové, ktoré nás zaujíma. Riešenie dostávame v prípade, že:

$$\det(\mathbf{M} - \lambda\mathbf{I}_n) = 0, \quad (2.36)$$

kde I_n je jednotková matica stupňa n .

Vzhľadom k asymptotickej stabilite je práve reprodukčné číslo prahovou hodnotou k určeniu správanie epidémie. Správanie nákazy možno opísat nasledovne:

Veta 1. Systém nelineárnych DR popisujúci epidemiologický proces je asymptoticky stabilný v okolí neinfekčného equilibria E_n ak $\mathcal{R}_0 < 1$ a nestabilný, ak $\mathcal{R}_0 > 1$.

Veta 2. Systém nelineárnych DR popisujúci epidemiologický proces je asymptoticky stabilný v okolí infekčného (endemického) equilibria E_i ak $\mathcal{R}_0 > 1$ a nestabilný, ak $\mathcal{R}_0 < 1$.

Platnosť týchto viet, ktoré sú všeobecne uvedené v článku "Reproduction numbers of infectious disease model" [9] sme overili v motivačnom modeli zaoberajúcim sa vyšetrením asymptomatickej stability. Všeobecne pre reprodukčné číslo platí:

1. $\mathcal{R}_0 < 1$: nákaza ustúpi a nakoniec z populácie vymizne.
2. $\mathcal{R}_0 > 1$: nákaza sa bude prenášať medzi členmi populácie a môže dôjsť k prepuknutiu alebo epidémii.

2.2.1 Prvá redukcia matice novej generácie

S rastúcim stupňom matice novej generácie sa výpočet výrazne komplikuje. V určitých prípadoch, ak prenosová matica F alebo matica novej generácie M je v špeciálnom tvare, kde jej riadky sú zložené zo samých nul, je možné tento výpočet zjednodušiť. Nulové riadky totiž symbolizujú určitú infekčnú časť populácie, do ktorej sa nedostane žiadnen novo infikovaný člen, z čoho môžeme posúdiť, že hlavnú úlohu (úloha šírenia nákazy) je vykonávaná iba v triedach, ktoré obsahujú nenulový prvok v riadku danej matice. Pre aplikovanie redukcie si vytvoríme pomocnú maticu E , ktorej stĺpce pozostávajú z jednotkových vektorov súvisiacich s nenulovými riadkami matice F . Potom stupeň matice novej generácie po prvej redukcii sa nám zredukuje o počet nulových riadkov matice F a výpočet dostaneme aplikovaním nasledovných operácií

$$M_1 = -E^\top F V^{-1} E, \quad (2.37)$$

kde maximálna vlastná hodnota matice M_1 popisuje reprodukčné číslo.

2.2.2 Druhá redukcia matice novej generácie

Vyjadrenie reprodukčného čísla z takto zredukovanej matice M_1 je určite jednoduchšie, ako z matice M , avšak pri veľmi rozsiahlych a komplikovaných modeloch to môže byť stále veľmi náročné. V prípade, ak je splnená podmienka

$$\det(\mathbf{M}_1) = 0, \quad (2.38)$$

je možné aplikovať druhú redukciu. Takáto vlastnosť naznačuje, že stavy pri infekcii sa nevyhnutne vytvárajú v pevnom pomere, pričom existuje jeden stav, v ktorom dochádza k tvorbe nových infikovaných členov. Tento stav budeme nazývať stavom infekčnosti. Na rozdiel od prej redukcie, kde sme sa zamerali na vlastnosti riadkov matice F , tu budeme sledovať aj jej stĺpce. Ako prvé zostavíme vektor C , ktorý bude násobkom stĺpcov matice F a vektor R reprezentujúci násobkom riadkov matice F z čoho je zjavné, že R a C tvoria rozklad prenosovej matice F :

$$F_{ij} = C_i R_j. \quad (2.39)$$

Aplikovaním takejto redukcie dostávame

$$M_2 = -RV^{-1}C, \quad (2.40)$$

a vyjadrením maximálnej vlastnej hodnoty dostávame základne reprodukčné číslo \mathcal{R}_0 .

Časť I

Aplikácie matice novej generácie

V tejto časti práce sa zameriame na možné spôsoby výpočtu reprodukčného čísla \mathcal{R}_0 za pomoci matice novej generácie. V rámci možnosti sa budeme snažiť čo najviac uľahčiť výpočet s využitím redukcií popísaných v kapitole (2.2).

Na ilustráciu rôznych spôsobov výpočtu reprodukčného čísla za pomoci matice novej generácie modifikujeme tri rôzne epidemiologické modely popisujúce prenos nákazy v populácii, ktoré budú prispôsobené rôznym druhom nákaz:

1. Model SL_1L_2IR s tromi infekčnými triedami disponujúci dvoma triedami jedincov v stave latencie.
2. Model so štyrmi infekčnými triedami určený pre simuláciu sexuálnej nákazy s obmedzenými možnosťami prenosu nákazy.
3. Model so štyrmi infekčnými triedami prispôsobíme k sledovaniu vývoja nákazy pri vplyve rôzne silných imunitných systémov.

3 Model 1

Ako prvú ilustráciu výpočtu reprodukčného čísla uvažujme systém popísaný pomocou štyroch tried: základnej triedy náchylných jedincov S , dvoch inkubačných tried L_1 a L_2 popisujúcich jedincov v stave latencie s rôznou inkubačnou dobou, jednej infekčnej triedy I znázorňujúcej jedincov v plnej infekčnosti a triedy R regenerovaných jedincov alebo jedincov po prekonaní nákazy.

Myšlienkom takéhoto modelu je simulať prechod infikovaných náchylných jedincov do jednej z dvoch latentných tried L_1 a L_2 s rozdielnou dĺžkou inkubačnej doby s pravdepodobnosťou p , resp. $(1 - p)$.

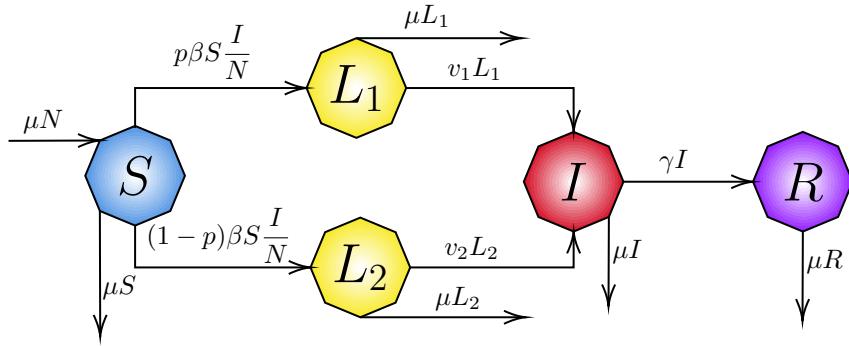
V modeli uvažujeme vitálnu dynamiku za predpokladu, že μ určuje pôrodnosť resp. úmrtnosť, pričom uvažujeme konštantnú populáciu, t.j. $N = S + L_1 + L_2 + I + R$, kde do populácie pribudne μN novo narodených členov a ubudne (zomrie) μN členov. Nech β je koeficient prenosu nákazy, v miera opustenia príslušných inkubačných stavov v populácii a γ miera opustenia infekčného stavu.

Prehľad aplikovaných faktorov:

p	miera rozdelenia danej populácie	$p \in (0, 1)$
μ	pôrodnosť a úmrtnosť	$\mu > 0$
β	koeficient prenosu nákazy	$\beta \in (0, 1)$
v	miera opustenia príslušných inkubačných stavov	$v > 0$
γ	miera opustenia infekčného stavu (regenerácia)	$\gamma > 0$

Tabuľka 3 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model 1

Model možno graficky znázorniť pomocou blokovej schémy:



Obrázok 3 – 1 Bloková schéma - Model 1

a výsledný systém diferenciálnych rovníc nadobudne nasledovný tvar:

$$\begin{aligned}
 S' &= \mu N - \beta \frac{SI}{N} - \mu S, \\
 L'_1 &= p\beta \frac{SI}{N} - (v_1 + \mu)L_1, \\
 L'_2 &= (1-p)\beta \frac{SI}{N} - (v_2 + \mu)L_2, \\
 I' &= v_1 L_1 + v_2 L_2 - (\gamma + \mu)I, \\
 R' &= \gamma I - \mu R.
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Nelineárny systém (3.1) pozostáva z piatich diferenciálnych rovníc. Ak by sme jeho asymptotickú stabilitu v okolí neinfekčného equilibria vyšetrovali pomocou linearizácie a následnej aplikácie Routh-Hurwitzovho kritéria, potrebovali by sme stanoviť podmienky pre odpovedajúcu charakteristickú rovnicu

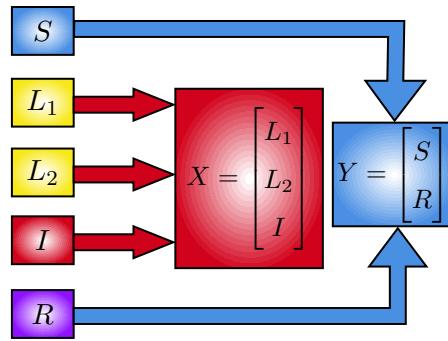
$$\lambda^5 + a_4\lambda^4 + \dots + a_1\lambda + a_0 = 0. \tag{3.2}$$

Takýmto spôsobom by sme sa vedeli dopracovať k prahovej hodnote, podľa ktorej by sme vedeli určiť akým smerom sa vývoj nákazy v populácii rozvíjal. Existuje však efektívnejší spôsob dopracovania sa k výsledku, a to za pomoci výpočtu reprodukčného čísla pomocou matice novej generácie pričom \mathcal{R}_0 je prahová hodnota popisujúca správanie nákazy v populácii.

Pre získanie matice novej generácie je potrebná analýza tried a jej rozdelenie medzi infekčné a neinfekčné stavy, z ktorých pozostáva systém (3.1).

Systém (3.1) obsahuje celkovo päť tried, z toho tri infekčné L_1, L_2, I a dve neinfekčné S a R .

1. Nech X je vektor reprezentujúci triedy infekčných, resp. tých, v ktorých je určité riziko prenosu nákazy.
2. Nech Y je vektor reprezentujúci triedy neinfikovaných, resp. tých, v ktorých môžu nadobudnúť stav infikovania (náchylní jedinci) alebo nákazu prekonali.



Obrázok 3 – 2 Grafické znázornenie rozdelenia tried

Z (3–2) je zrejmé, že infekčný podsystém nadobudne nasledovný tvar:

$$\begin{aligned} L'_1 &= p\beta \frac{SI}{N} - (v_1 + \mu)L_1, \\ L'_2 &= (1-p)\beta \frac{SI}{N} - (v_2 + \mu)L_2, \\ I' &= v_1 L_1 + v_2 L_2 - (\gamma + \mu)I. \end{aligned} \tag{3.3}$$

Ako prvé určíme tzv. neinfekčné equilibrium E_n systému (3.1), ktorý popisuje ustálený stav, pričom infekčné triedy sú prázdne, t.j. položíme

$$S' = L'_1 = L'_2 = I' = R' = 0 \tag{3.4}$$

a

$$I = L_1 = L_2 = 0. \tag{3.5}$$

Potom

$$E_n := (I, L_1, L_2, S, R) := (0, 0, 0, N, 0). \quad (3.6)$$

Subsystém (3.3) linearizujeme v okolí E_n :

$$\begin{bmatrix} L'_1 \\ L'_2 \\ I' \end{bmatrix} = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L_1 \\ L_2 \\ I \end{bmatrix}, \quad (3.7)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} \frac{\partial L'_1}{\partial L_1} & \frac{\partial L'_1}{\partial L_2} & \frac{\partial L'_1}{\partial I} \\ \frac{\partial L'_2}{\partial L_1} & \frac{\partial L'_2}{\partial L_2} & \frac{\partial L'_2}{\partial I} \\ \frac{\partial I'}{\partial L_1} & \frac{\partial I'}{\partial L_2} & \frac{\partial I'}{\partial I} \end{bmatrix}_{E_n} = \begin{bmatrix} -(v_1 + \mu) & 0 & p\beta \\ 0 & -(v_2 + \mu) & (1-p)\beta \\ v_1 & v_2 & -(\gamma + \mu) \end{bmatrix}, \quad (3.8)$$

resp.

$$\mathbf{X}' = J_{E_n}^I \mathbf{X}. \quad (3.9)$$

Ďalším krokom je interpretácia matice podsystému (3.9) z epidemiologického hľadiska. Jakobián (3.8) rozdelíme na dve matice, maticu F (prenosová matica) znázorňujúcu všetky epidemiologické udalosti, ktoré vedú k novým infekciám a maticu V (prechodová matica), ktorá znázorňuje všetky ostatné udalosti, ako napríklad regenerácia, úmrtia:

$$J_{E_n}^I = F + V. \quad (3.10)$$

Dostávame prenosovú maticu :

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & p\beta \\ 0 & 0 & (1-p)\beta \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (3.11)$$

a prechodovú maticu

$$V = \begin{bmatrix} -(v_1 + \mu) & 0 & 0 \\ 0 & -(v_2 + \mu) & 0 \\ v_1 & v_2 & -(\gamma + \mu) \end{bmatrix}. \quad (3.12)$$

Formula pre výpočet matice novej generácie nadobúda tvar $M = -FV^{-1}$, kde:

$$V^{-1} = \begin{bmatrix} -\frac{1}{v_1+\mu} & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{\mu+v_2} & 0 \\ -\frac{v_1}{(\mu+\gamma)(v_1+\mu)} & -\frac{v_2}{(\mu+v_2)(\mu+\gamma)} & -\frac{1}{\mu+\gamma} \end{bmatrix}, \quad (3.13)$$

a teda

$$M = -FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{p\beta v_1}{(v_1+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{p\beta v_2}{(v_2+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{p\beta}{(\gamma+\mu)} \\ \frac{(1-p)\beta v_1}{(v_1+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{(1-p)\beta v_2}{(v_2+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{(1-p)\beta}{(\gamma+\mu)} \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (3.14)$$

Reprodukčné číslo skúmaného modelu vieme vyjadriť ako maximálnu vlastnú hodnotu matice M , t.j.

$$\mathcal{R}_0 = \max\{\lambda : p(\lambda) = 0\},$$

kde

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} \frac{p\beta v_1}{(v_1+\mu)(\gamma+\mu)} - \lambda & \frac{p\beta v_2}{(v_2+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{p\beta}{(\gamma+\mu)} \\ \frac{(1-p)\beta v_1}{(v_1+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{(1-p)\beta v_2}{(v_2+\mu)(\gamma+\mu)} - \lambda & \frac{(1-p)\beta}{(\gamma+\mu)} \\ 0 & 0 & -\lambda \end{vmatrix}. \quad (3.15)$$

Namiesto pokračovania vo výpočte sa pokúsime zjednodušiť výpočet s využitím redukcií, ktoré sme uviedli v kapitole (2.2).

Je ľahko vidieť, že matica F (3.11) je v špeciálnom tvare, kde tretí riadok nadobúda samé nuly. Tento riadok symbolizuje triedu I , teda novo infikovaný člen populácie sa do tejto triedy nedostane, z čoho môžeme posúdiť, že hlavnú úlohu šírenia nákazy vykonávajú iba triedy L_1 a L_2 .

Vytvoríme pomocnú maticu E , ktorej stĺpce pozostávajú z jednotkových vektorov súvisiacich s nenulových riadkami matice F (3.11):

$$E = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (3.16)$$

Pre nájdenie zjednodušenej matice novej generácie M_1 aplikujeme následné násobenie matíc:

$$M_1 = -E^\top F V^{-1} E = \begin{bmatrix} \frac{p\beta v_1}{(v_1+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{p\beta v_2}{(v_2+\mu)(\gamma+\mu)} \\ \frac{(1-p)\beta v_1}{(v_1+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{(1-p)\beta v_2}{(v_2+\mu)(\gamma+\mu)} \end{bmatrix}. \quad (3.17)$$

V ďalšom kroku vyjadríme maximálnu vlastnú hodnotu matice M_1 (3.17). Reprodukčné číslo skúmaného modelu vieme vyjadriť ako maximálnu vlastnú hodnotu matice M , t.j.

$$\mathcal{R}_0 = \max\{\lambda : p(\lambda) = 0\},$$

kde

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} \frac{p\beta v_1}{(v_1+\mu)(\gamma+\mu)} - \lambda & \frac{p\beta v_2}{(v_2+\mu)(\gamma+\mu)} \\ \frac{(1-p)\beta v_1}{(v_1+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{(1-p)\beta v_2}{(v_2+\mu)(\gamma+\mu)} - \lambda \end{vmatrix}, \quad (3.18)$$

resp.

$$p(\lambda) = \det(\mathbf{M}_1 - \lambda \mathbf{I}_n), \quad (3.19)$$

pričom I_n je jednotková matica stupňa 2.

Prepisom (3.19) dostávame charakteristickú rovnicu zlinearizovaného systému v okolí rovnovážneho stavu E_n :

$$\lambda^2 - \left(\frac{p\beta v_1}{(v_1 + \mu)(\gamma + \mu)} + \frac{(1-p)\beta v_2}{(v_2 + \mu)(\gamma + \mu)} \right) \lambda = 0, \quad (3.20)$$

z čoho maximálna vlastná hodnota teda reprodukčné číslo nadobúda tvar:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{p\beta v_1}{(v_1 + \mu)(\gamma + \mu)} + \frac{(1-p)\beta v_2}{(v_2 + \mu)(\gamma + \mu)}. \quad (3.21)$$

Napriek tomu, že sme sa k maximálnej vlastnej hodnote matice M_1 (3.17) dostali, ukážeme ďalší možný spôsob redukcie. V tomto prípade je $\det(\mathbf{M}_1)$ rovný nule čo vzhľadom k podmienke druhej redukcie (2.2.2) povolojuje pre výpočet reprodukčného čísla \mathcal{R}_0 možnosť zjednodušovania. Takáto vlastnosť naznačuje, že stavy pri infekcii sa nevyhnutne vytvárajú v pevnom pomere pričom existuje jeden stav, v ktorom dochádza k tvorbe nových infikovaných členov. Narozdiel od prvej redukcie (2.2.1), kde sa zameriavame na vlastnosti riadkov matice F , v tomto prípade budeme sledovať aj jej stĺpce. Vo vyššie uvedenom prípade vidíme, že prenosová matica F (3.11)

je zložená z dvoch nulových a jedného nenulového stĺpca, nájdeme vektory, ktoré sú násobkom jej riadkov a stĺpcov pričom R a C tvoria rozklad prenosovej matice F (3.11) :

$$F_{ij} = C_i R_j. \quad (3.22)$$

1. Pozrieme sa na stĺpce matice F (3.11) keďže nenulový stĺpec je iba jeden všetky stĺpce budú násobkom vektora:

$$C = \begin{bmatrix} p & (1-p) & 0 \end{bmatrix}^\top. \quad (3.23)$$

2. Analyzujeme riadky matice F (3.11), kde je viditeľné, že prvý riadok bude násobkom $C_1 \cdot p$ druhý $C_2 \cdot (1-p)$ a tretí $C_3 \cdot 0$. Prvý a druhý stĺpec nás nezaujíma, pretože sme ho vylúčili v predchádzajúcom kroku, resp. hodnoty matice v týchto stĺpcoch sú nulové.

$$R = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \beta \end{bmatrix}. \quad (3.24)$$

3. Overíme platnosť $F_{ij} = C_i R_j$

$$\begin{bmatrix} p \\ 1-p \\ 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 & 0 & \beta \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & p\beta \\ 0 & 0 & (1-p)\beta \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} = F, \quad (3.25)$$

teda podmienka rozkladu je splnená.

Pre získanie reprodukčného čísla aplikujeme nasledovné násobenie matíc:

$$M_2 = R(-V^{-1})C, \quad (3.26)$$

t.j.

$$M_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \beta \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{(v_1+\mu)} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{(v_2+\mu)} & 0 \\ \frac{v_1}{(v_1+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{v_2}{(v_2+\mu)(\gamma+\mu)} & \frac{1}{(\gamma+\mu)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} p \\ 1-p \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (3.27)$$

Pričom hodnota matice M_2 (3.27) je maximálnou alebo dominantnou vlastnou hodnotou, teda:

$$\mathcal{R}_0 = M_2 = \frac{p\beta v_1}{(v_1 + \mu)(\gamma + \mu)} + \frac{(1-p)\beta v_2}{(v_2 + \mu)(\gamma + \mu)}. \quad (3.28)$$

4 Model 2

V každej nákaze existujú špecifické črty účinku nákazy na určitú časť populácie, pričom vývoj nákazy v populácii je ovplyvňovaný rôznymi faktormi, ako napr. druhmi populácie, možnosti prenosu nákazy medzi členmi populácie a vonkajšími vplyvmi. Pri modifikácii modelu pre čo najpresnejšiu simuláciu je vhodné tieto faktory zohľadňovať.

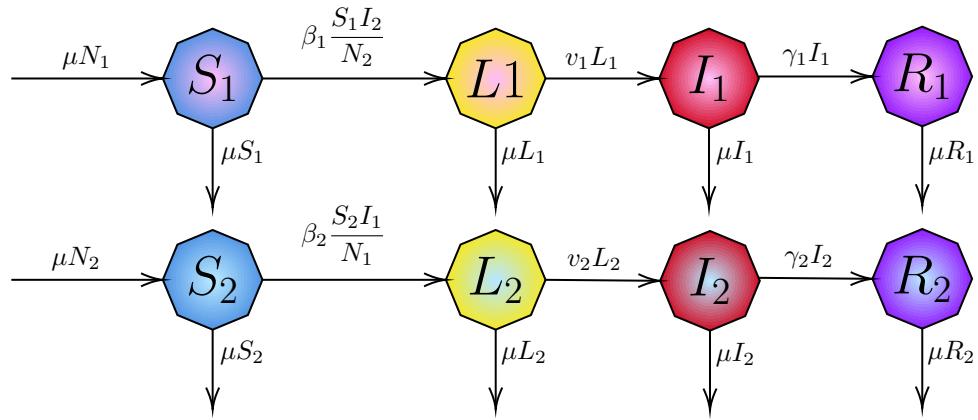
Predošlý model SL_1L_2IR (3) modifikujeme pre znázornenie takzvanej sexuálnej infekcie, ktorá najlepšie popisuje vlastnosti jej správania, respektíve faktory ovplyvňovania nákazy.

V prípade takejto nákazy je špecifickým znakom pohlavie (muž, žena) a prenos nákazy medzi nimi. Predpokladáme, že k prenosu infekcie (infikovaní) dochádza iba pri strete dvoch odlišných pohlaví, t.j. stretom infekčnej ženy s náchylným mužom alebo naopak. Narozenie od predchádzajúceho modelu (3) v tomto prípade charakteristika náchylných jedincov ovplyvňuje šírenie nákazy, teda model sa bude lísiť od predchádzajúceho myšlienkovou rozdelenia populácie do dvoch častí podľa pohlaví. Tieto časti budu pozostávať zo štyroch tried reprezentujúcich ženskú časť populácie (budeme ju označovať dolným indexom 1), a štyroch mužskú časť populácie (označenú dolným indexom 2). Je potrebné poznamenať, že na populáciu pôsobí vitálna dynamika, čo znamená, že pre správnosť modelu je potrebné rozdeliť novonarodených členov správnym spôsobom pre obe skupiny populácie (mužskú a ženskú). Takýto jav rozdelíme medzi dve subpopulácie N_1 a N_2 , čo naznačuje, že μN_1 novonarodených ženských členov pribudne k triede reprezentujúcej ženských náchylných členov S_1 a novonarodených mužských členov μN_2 pribudne k mužskej náchylnej triede S_2 . V tabuľke (4–1) je znázornený súhrn všetkých parametrov modelu.

μ	pôrodnosť a úmrtnosť	$\mu > 0$
β	koeficient prenosu nákazy	$\beta \in (0, 1)$
v	miera opustenia príslušných inkubačných stavov	$v > 0$
γ	miera opustenia príslušných infekčných stavov	$\gamma > 0$

Tabuľka 4–1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model 2

Model možno graficky znázorniť nasledovne:

**Obrázok 4–1** Bloková schéma - Model 2

Z čoho zostavíme nasledovný systém diferenciálnych rovníc:

$$\begin{aligned}
 S'_1 &= \mu N_1 - \beta_1 \frac{S_1 I_2}{N_2} - \mu S_1, \\
 S'_2 &= \mu N_2 - \beta_2 \frac{S_2 I_1}{N_1} - \mu S_2, \\
 L'_1 &= \beta_1 \frac{S_1 I_2}{N_2} - (v_1 + \mu) L_1, \\
 L'_2 &= \beta_2 \frac{S_2 I_1}{N_1} - (v_2 + \mu) L_2, \\
 I'_1 &= v_1 L_1 - (\gamma_1 + \mu) I_1, \\
 I'_2 &= v_2 L_2 - (\gamma_2 + \mu) I_2, \\
 R'_1 &= \gamma_1 I_1 - \mu R_1, \\
 R'_2 &= \gamma_2 I_2 - \mu R_2.
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

Narozdiel od predchádzajúceho modelu (3) nelineárny systém (4.1) pozostáva celkovo z ôsmich diferenciálnych rovníc. Je zjavné, že rozširovaním modelu vieme pozorovať detailnejšie javy, ktoré v priebehu nákazy vplývajú na populáciu, avšak zvyšujeme tým zložitosť systému. Napríklad, ak by sme sa v tomto prípade rozhodli neaplikovať výpočet reprodukčného za pomoci matice novej generácie, alternatívou by bolo vyšetrovať asymptotickú stabilitu systému (4.1) v okolí neinfekčného equilibria pomocou linearizácie a následnej aplikácie Routh-Hurwitzovho kritéria. Potrebovali by sme stanoviť podmienky pre odpovedajúcemu charakteristickú rovnicu

$$\lambda^8 + a_7\lambda^7 + \cdots + a_1\lambda + a_0 = 0, \quad (4.2)$$

ktoré predstavujú prahovú hodnotu určujúcu smer vývoja nákazy. V takomto prípade riešenia je pomerne obtiažne v niektorých prípadoch nemožné tieto podmienky vyjadriť a práve z takého dôvodu je pre výpočet reprodukčného čísla efektívnejším spôsobom aplikovanie výpočtu \mathcal{R}_0 pomocou matice novej generácie.

Rovnakým uvažovaním ako v predchádzajúcim modeli (3–2) vidíme, že uvažovaný model pozostáva celkovo zo štyroch infekčných tried, čo znamená, že infekčný podsystém bude štvorozmerný:

$$\begin{aligned} L'_1 &= \beta_1 \frac{S_1 I_2}{N_2} - (v_1 + \mu)L_1, \\ L'_2 &= \beta_2 \frac{S_2 I_1}{N_1} - (v_2 + \mu)L_2, \\ I'_1 &= v_1 L_1 - (\gamma_1 + \mu)I_1, \\ I'_2 &= v_2 L_2 - (\gamma_2 + \mu)I_2. \end{aligned} \quad (4.3)$$

Ďalším krokom bude určiť tzv. neinfekčné equilibrium E_n systému (4.1),

$$E_n := (I_1, I_2, L_1, L_2, S_1, S_2, R_1, R_2) := (0, 0, 0, 0, N_1, N_2, 0, 0). \quad (4.4)$$

Infekčný podsystém (4.3) linearizujeme v okolí neinfekčného rovnovážneho stavu

(4.4):

$$\begin{bmatrix} L'_1 \\ L'_2 \\ I'_1 \\ I'_2 \end{bmatrix} = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L_1 \\ L_2 \\ I_1 \\ I_2 \end{bmatrix}, \quad (4.5)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} -(v_1 + \mu) & 0 & 0 & \beta_1 \frac{N_1}{N_2} \\ 0 & -(v_2 + \mu) & \beta_2 \frac{N_2}{N_1} & 0 \\ v_1 & 0 & -(\gamma_1 + \mu) & 0 \\ 0 & v_2 & 0 & -(\gamma_2 + \mu) \end{bmatrix}. \quad (4.6)$$

Následne Jakobián (4.6) rozdelíme:

$$J_{E_n}^I = F + V, \quad (4.7)$$

kde všetky epidemiologické udalosti, ktoré vedú k novým infekciám sú začlenené do modelu prostredníctvom matice F :

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & \beta_1 \frac{N_1}{N_2} \\ 0 & 0 & \beta_2 \frac{N_2}{N_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (4.8)$$

a ostatné udalosti sú začlenené v matici V :

$$V = \begin{bmatrix} -(v_1 + \mu) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(v_2 + \mu) & 0 & 0 \\ v_1 & 0 & -(\gamma_1 + \mu) & 0 \\ 0 & v_2 & 0 & -(\gamma_2 + \mu) \end{bmatrix}. \quad (4.9)$$

Matica novej generácie M nadobudne tvar:

$$M = -FV^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & \frac{\beta_1 N_1 v_2}{N_2(\mu+v_2)(\mu+\gamma_2)} & 0 & \frac{\beta_1 N_1}{N_2(\mu+\gamma_2)} \\ \frac{\beta_2 N_2 v_1}{N_1(\mu+v_1)(\mu+\gamma_1)} & 0 & \frac{\beta_2 N_2}{N_1(\mu+\gamma_1)} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (4.10)$$

Matica novej generácie M (4.10), respektíve prenosová matica F (4.8) nadobúda špeciálny tvar s nulovým druhým a tretím riadkom. Je zjavné, že zo štyroch infekčných stavov sú len dva stavy v štádiu prenosu infekcie. Aplikujeme prvú redukciu (2.2.1) na maticu novej generácie M (4.10). Pomocná matica E nadobudne nasledovný tvar:

$$E^T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (4.11)$$

a teda

$$M_1 = -E^T F V^{-1} E = \begin{bmatrix} 0 & \frac{v_2 \beta_1 N_1}{(\mu+v_2)(\mu+\gamma_2)N_2} \\ \frac{v_1 \beta_2 N_2}{(\mu+v_1)(\mu+\gamma_1)N_1} & 0 \end{bmatrix}. \quad (4.12)$$

Teraz sa pozrieme na splnenie podmienky druhej redukcie (2.2.2). Determinant tejto matice $\det(M_1) \neq 0$, čo znamená, že sme skončili prvou redukciou (2.2.1), a reprodukčné číslo vyjadríme z matice M_1 (4.12) ako maximálnu vlastnú hodnotu matice M_1 , t.j.

$$\mathcal{R}_0 = \max\{\lambda : p(\lambda) = 0\},$$

kde

$$p(\lambda) = \begin{vmatrix} 0 - \lambda & \frac{v_2 \beta_1 N_1}{(\mu+v_2)(\mu+\gamma_2)N_2} \\ \frac{v_1 \beta_2 N_2}{(\mu+v_1)(\mu+\gamma_1)N_1} & 0 - \lambda \end{vmatrix}. \quad (4.13)$$

Prepisom (4.13) dostávame charakteristickú rovnicu:

$$p(\lambda) = \lambda^2 - \frac{v_2 \beta_1 N_1}{(\mu+v_2)(\mu+\gamma_2)N_2} \cdot \frac{v_1 \beta_2 N_2}{(\mu+v_1)(\mu+\gamma_1)N_1}. \quad (4.14)$$

Vyjadrením maximálnej vlastnej hodnoty z rovnice (4.14) dostávame reprodukčné číslo v tvare:

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\beta_1 \beta_2 v_1 v_2}{(\mu+v_1)(\mu+v_2)(\mu+\gamma_1)(\mu+\gamma_2)}}. \quad (4.15)$$

5 Model 3

Následnou modifikáciou modelu poukážeme, ako môže imunitný systém ovplyvňovať priebeh nákazy v populácii pri vplyve šírenia nákazy. Populácia je zložená z jedincov, ktorí disponujú slabým a naopak silným imunitným systémom. Predpokladáme, že jedinec so slabým imunitným systémom má väčšiu pravdepodobnosť nakaziť sa pri strete s infekčným členom populácie, pričom dĺžka latentného stavu u tohto jedinca je pomerne krátka a dĺžka infekčného stavu dlhšia, ako tomu je u jedinca so silným imunitným systémom, odolnejším voči infikovaniu s dlhšou dobou strávenou v latentnom stave a kratšou infekčnosťou.

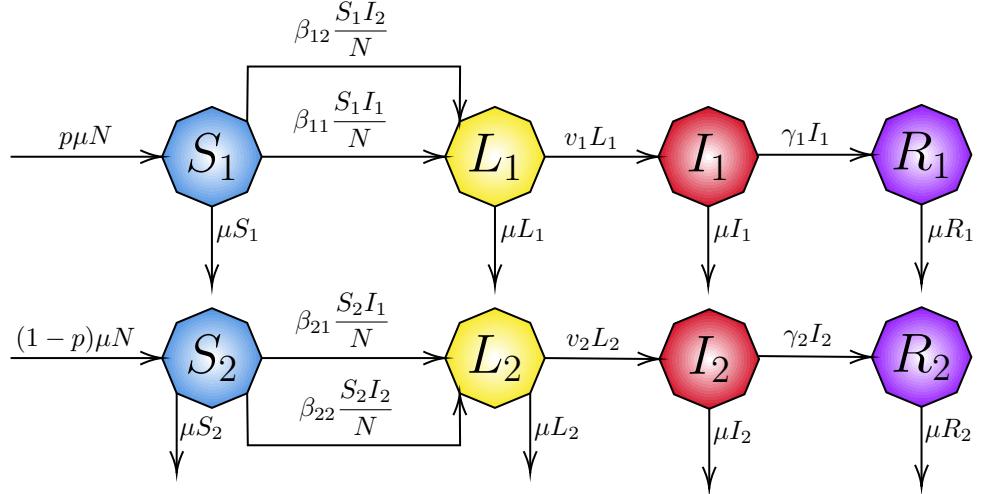
Rovnako ako v predchádzajúcim modeli (4) určenom na simulovanie sexuálnej nákazy, aj v tomto prípade modifikáciu ovplyvňuje charakteristika náchylných jedincov, resp. odozva ich imunitného systému. Populáciu rozdelíme na dve časti za pomoci prírastku novonarodených členov v pomere pN a $(1-p)N$ pre triedy popisujúce náchylných jedincov S_1 (slabým imunitným systémom) a S_2 (silným imunitným systémom), teda všetky triedy budeme uvažovať dva krát. Model pozostáva z dvoch tried náchylných jedincov S_1 a S_2 , inkubačných tried L_1 , L_2 , prekonaných R_1, R_2 a dvoch infekčných tried I_1 , I_2 , ktoré ako jediné ovplyvňujú obe časti populácie, a to stretom s náchylnými jedincami. Celkovo rozlišujeme osem rôznych stavov. Rovnako ako v predchádzajúcim modeli (4) uvažujeme vitálnu dynamiku pri predpoklade konštantnej populácie.

Prehľad aplikovaných faktorov:

p	miera rozdelenia danej populácií	$p \in (0, 1)$
μ	pôrodnosť a úmrtnosť	$\mu > 0$
β	koeficient prenosu nákazy	$\beta \in (0, 1)$
v	miera opustenia príslušných inkubačných stavov	$v > 0$
γ	miera opustenia príslušných infekčných stavov	$\gamma > 0$

Tabuľka 5 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model 3

Takýto model možno graficky znázorniť pomocou blokovej schémy:



Obrázok 5 – 1 Bloková schéma - Model 3

a výsledný systém diferenciálnych rovnic nadobudne nasledovný tvar:

$$\begin{aligned}
 S'_1 &= p\mu N - \beta_{11} \frac{S_1 I_1}{N} - \beta_{12} \frac{S_1 I_2}{N} - \mu S_1, \\
 S'_2 &= (1-p)\mu N - \beta_{21} \frac{S_2 I_1}{N} - \beta_{22} \frac{S_2 I_2}{N} - \mu S_2, \\
 L'_1 &= \beta_{11} \frac{S_1 I_1}{N} + \beta_{12} \frac{S_1 I_2}{N} - (v_1 + \mu) L_1, \\
 L'_2 &= \beta_{21} \frac{S_2 I_1}{N} + \beta_{22} \frac{S_2 I_2}{N} - (v_2 + \mu) L_2, \\
 I'_1 &= v_1 L_1 - (\gamma_1 + \mu) I_1, \\
 I'_2 &= v_2 L_2 - (\gamma_2 + \mu) I_2, \\
 R'_1 &= \gamma_1 I_1 - \mu R_1, \\
 R'_2 &= \gamma_2 I_2 - \mu R_2.
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

Daný model resp. jeho systém (5.1) obsahuje celkovo štyri infekčné triedy, teda infekčný pod systém nadobúda nasledovný tvar:

$$\begin{aligned}
 L'_1 &= \beta_{11} \frac{S_1 I_1}{N} + \beta_{12} \frac{S_1 I_2}{N} - (v_1 + \mu) L_1, \\
 L'_2 &= \beta_{21} \frac{S_2 I_1}{N} + \beta_{22} \frac{S_2 I_2}{N} - (v_2 + \mu) L_2, \\
 I'_1 &= v_1 L_1 - (\gamma_1 + \mu) I_1, \\
 I'_2 &= v_2 L_2 - (\gamma_2 + \mu) I_2.
 \end{aligned} \tag{5.2}$$

Určíme tzv. neinfekčné equilibrium E_n systému (5.1),

$$E_n := (I_1, I_2, L_1, L_2, S_1, S_2, R_1, R_2) := (0, 0, 0, 0, pN, (1-p)N, 0, 0). \quad (5.3)$$

Infekčný podsystém (5.2) linearizujeme v okolí neinfekčného rovnovážneho stavu (5.3):

$$\begin{bmatrix} L'_1 \\ L'_2 \\ I'_1 \\ I'_2 \end{bmatrix} = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L_1 \\ L_2 \\ I_1 \\ I_2 \end{bmatrix}, \quad (5.4)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} -(v_1 + \mu) & 0 & p\beta_{11} & p\beta_{12} \\ 0 & -(v_2 + \mu) & (1-p)\beta_{21} & (1-p)\beta_{22} \\ v_1 & 0 & -(\gamma_1 + \mu) & 0 \\ 0 & v_2 & 0 & -(\gamma_2 + \mu) \end{bmatrix}, \quad (5.5)$$

pričom epidemiologické udalosti, ktoré vedú k novým infekciám sú začlenené do modelu prostredníctvom matice F :

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & p\beta_{11} & p\beta_{12} \\ 0 & 0 & (1-p)\beta_{21} & (1-p)\beta_{22} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (5.6)$$

a všetky ostatné udalosti sú začlenené v matici V :

$$V = \begin{bmatrix} -(v_1 + \mu) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -(v_2 + \mu) & 0 & 0 \\ v_1 & 0 & -(\gamma_1 + \mu) & 0 \\ 0 & v_2 & 0 & -(\gamma_2 + \mu) \end{bmatrix}. \quad (5.7)$$

Matica novej generácie M nadobudne tvar:

$$M = -FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{p\beta_{11}v_1}{(v_1+\mu)(\gamma_1+\mu)} & \frac{p\beta_{12}v_2}{(v_2+\mu)(\gamma_2+\mu)} & \frac{p\beta_{11}}{(\gamma_1+\mu)} & \frac{p\beta_{12}}{(\gamma_2+\mu)} \\ \frac{(1-p)\beta_{21}v_1}{(v_1+\mu)(\gamma_1+\mu)} & \frac{(1-p)\beta_{22}v_2}{(v_2+\mu)(\gamma_2+\mu)} & \frac{(1-p)\beta_{21}}{(\gamma_1+\mu)} & \frac{(1-p)\beta_{22}}{(\gamma_2+\mu)} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (5.8)$$

Zo štyroch infekčných stavov sú len dva stavy v štádiu prenosu infekcie. Matica novej generácie M (5.8) respektíve prenosová matica F (5.6) nadobúda špeciálny tvar, kde druhý a tretí riadok obsahuje samé nuly. M a F je teda dvojrozmerná. Aplikujeme prvú redukciu matice novej generácie (2.2.1), pričom pomocná matica E nadobudne nasledovný tvar:

$$E^T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (5.9)$$

a

$$M_1 = -E^T F V^{-1} E = \begin{bmatrix} \frac{p\beta_{11}v_1}{(\mu+v_1)(\mu+\gamma_1)} & \frac{p\beta_{12}v_2}{(\mu+v_2)(\mu+\gamma_2)} \\ \frac{(1-p)\beta_{21}v_1}{(\mu+v_1)(\mu+\gamma_1)} & \frac{(1-p)\beta_{22}v_2}{(\mu+v_2)(\mu+\gamma_2)} \end{bmatrix}. \quad (5.10)$$

Determinant matice (5.10) $\det(M_1) \neq 0$, čo znamená, že pri daných parametroch modelu nemožno aplikovať ďalšiu redukciu resp. zmenšovanie rozmerov, čo má za následok nerovnosť $\beta_{11}\beta_{22} \neq \beta_{12}\beta_{21}$. Vzhľadom k tomu, že sme dovolili, aby sa všetky kombinácie β_{ij} odlišovali nemáme dva stavy infekčnosti v pevnom pomere. Pre príklad model modifikujeme, pričom myšlienka modifikácie bude rozdelenie koeficientu β_{ij} na dva parametre. Nech a_i reprezentuje náhľenosť potom b_j bude reprezentovať infekčnosť. Nech $\beta_{ij} = a_i b_j$. Takýto predpoklad sa nazýva oddeliteľné miešanie.

Teraz sa pozrieme, čo sme modifikáciou dosiahli. Zmena nastane v prenosovej matici F :

$$F^r = \begin{bmatrix} 0 & 0 & pa_1b_1 & pa_1b_2 \\ 0 & 0 & (1-p)a_2b_1 & (1-p)a_2b_2 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (5.11)$$

následne M^r nadobudne tvar:

$$M^r = -F^r V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{pa_1 b_1 v_1}{(v_1 + \mu)(\gamma_1 + \mu)} & \frac{pa_1 b_2 v_2}{(v_2 + \mu)(\gamma_2 + \mu)} & \frac{pa_1 b_1}{(\gamma_1 + \mu)} & \frac{pa_1 b_2}{(\gamma_2 + \mu)} \\ \frac{(1-p)a_2 b_1 v_1}{(v_1 + \mu)(\gamma_1 + \mu)} & \frac{(1-p)a_2 b_2 v_2}{(v_2 + \mu)(\gamma_2 + \mu)} & \frac{(1-p)a_2 b_1}{(\gamma_1 + \mu)} & \frac{(1-p)a_2 b_2}{(\gamma_2 + \mu)} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (5.12)$$

na maticu (5.12) aplikujeme prvú redukciu (2.2.1) za pomocí pomocnej matice E (5.9) a dostávame:

$$M_1^r = -E^\top F^r V^{-1} E = \begin{bmatrix} \frac{pa_1 b_1 v_1}{(\mu + v_1)(\mu + \gamma_1)} & \frac{pa_1 b_2 v_2}{(\mu + v_2)(\mu + \gamma_2)} \\ \frac{(1-p)a_2 b_1 v_1}{(\mu + v_1)(\mu + \gamma_1)} & \frac{(1-p)a_2 b_2 v_2}{(\mu + v_2)(\mu + \gamma_2)} \end{bmatrix}. \quad (5.13)$$

Znovu skúmame, či tento model umožňuje ďalšiu redukciu (2.2.2). Determinant matice M_1^r (5.13) spĺňa podmienku $\det(M_1^r) = 0$, čo umožňuje aplikovanie ďalšej redukcie. Pozrieme sa na maticu F_r (5.11). Riadky tejto matice sú násobkom vektora:

$$R = \begin{bmatrix} 0 & 0 & b_1 & b_2 \end{bmatrix}, \quad (5.14)$$

a stĺpce:

$$C = \begin{bmatrix} pa_1 & (1-p)a_2 & 0 & 0 \end{bmatrix}^\top. \quad (5.15)$$

Pre získanie reprodukčného čísla aplikujeme redukciu:

$$M_2^r = R(-V^{-1})C. \quad (5.16)$$

Dostávame:

$$M_2^r = \frac{a_1 b_1 p v_1}{(\mu + v_1)(\mu + \gamma_1)} + \frac{a_2 b_2 (1-p) v_2}{(\mu + v_2)(\mu + \gamma_2)}, \quad (5.17)$$

a nahradením $a_i b_i$ za β_{ij} získavame reprodukčné číslo:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{p \beta_{11} v_1}{(\mu + v_1)(\mu + \gamma_1)} + \frac{(1-p) \beta_{22} v_2}{(\mu + v_2)(\mu + \gamma_2)}. \quad (5.18)$$

Časť II

Chrípkové modely - simulácie

Chrípka je infekčné ochorenie spôsobené vírusmi chrípky prenášaná najmä kvapôčkami dýchacích ciest vytvorenými pri kašli a kýchani. Vplyv nákazy na organizmus infikovaného jedinca môže byť mierny až závažný. Príznaky začínajú jeden až štyri dni po vystavení vírusu, pričom často zahŕňajú kašeľ, bolest hrdla, horúčku, bolest hlavy a svalov. Chrípka spôsobuje väčšiu chorobnosť a úmrtnosť ako všetky ostatné respiračné ochorenia dohromady. V posledných dvoch storočiach sa vyskytlo niekoľko rozsiahlych pandemických udalostí, niektoré z nich sú uvedené v tabuľke (5 – 2).

V nasledujúcej časti práce sa zameriame na modifikáciu troch epidemiologických modelov určených na simuláciu chrípkovej nákazy pri okolnostiach, ako asymptomaticosť, očkovanie a antivírová liečba. Prvým modelom bude základný chrípkový model určený pre jednoduchú simuláciu chrípkovej nákazy pri vplyve latentného obdobia a asymptomatických jedincov. Pozrieme sa ako ovplyvňujú priebeh nákazy jednotlivé časti (generácie) infekčných jedincov s príznakmi a jedincov nepocitujúcich známky infekcie. Druhý model rozšírime o možnosť očkovania pričom budeme pozorovať ako očkovaní a neočkovaní členovia populácie ovplyvňujú priebeh nákazy. V poslednom modeli sa pozrieme na možnosti redukcie nákazy chrípky v prípade, ak zasiahnutá časť populácie nedisponuje možnosťou očkovania. Model vhodne rozdelíme a budeme sledovať ich účinnosť.

Nákaza	Obdobie	Reprodukčné číslo \mathcal{R}_0	Odhadované úmrtia
Ázijská chrípka	(1957–1958)	1,5 - 1,70 [1]	1 milión
Španielska chrípka	(1918–1920)	1,5 - 3,75 [4]	17 až 100 miliónov
Hongkonská chrípka	(1968–1969)	1,5 - 1,85 [1]	1 až 4 milióny
Prasacia chrípka	(2009–2010)	1,4 - 1,51 [5]	150 až 575 tisíc

Tabuľka 5 – 2 Pandemické udalosti 1957-2010

6 Model A - základný model chrípky

Až 50% infekcií sezónnou chrípkou môže byť asymptomatických, čo môže byť spôsobené už existujúcou čiastočnou imunitou [11]. Ide o ľahký priebeh nákazy, pričom takýto jedinec neprejavuje, resp. nepocituje žiadne príznaky nákazy. Asymptomaticí jedinci sú taktiež schopní šíriť nákazu chrípky, pričom nákazu prenášajú slabšie, ako klasický infekčný člen populácie, teda jedinec pocitujúci infekčnosť vo svojom organizme.

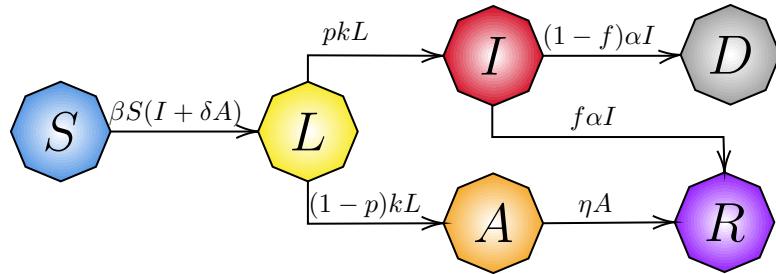
Členov populácie v stave asymptomatický zaraďme do stavu A pričom schopnosť prenosu β nákazy stretom s náchylným členom populácie bude redukovaná parametrom δ . Rovnako predpokladáme, že pri prekonaní nákazy dochádza k trvalej imunité. Opustenie stavu asymptomatickej infekčnosti A riadi koeficient η . V tomto stave nedochádza k žiadnym úmrtiam, nakoľko ide o nákazu s ľahkými priebehmi, t. j. členovia prechádzajú do stavu R trvalej imunity naroziel od opustenie stavu infekčnosti I , ktorý riadi koeficient α pri vplyve parametra f popisujúceho mieru prežitia, z čoho vyplýva, že konečná trieda pre tento stav sa delí na stav trvalej imunity R a stav úmrtia D .

K ďalším špecifickým črtám nákazy chrípky sa zaraďuje latentné obdobie. Jedná sa o stav infikovania, kedy jedinec nie je schopný nákazu prenášať, nakoľko nákaza je v štádiu vývoja. Stav latencie nastáva akýmkoľvek infikovaním. Budeme predpokladať, že doba latencie je u každého člena populácie rovnaká. Časové rozpätie, v ktorom je vírus chrípky najviac nákažlivý, sa nazýva chrípková sezóna. Toto obdobie sa zvyčajne vyskytuje počas chladnejších mesiacov roka. Nakoľko nákazu chrípky môžeme zaradiť k sezónnym nákazám, pretože sa v spoločnosti udržiava istým spôsobom len v určitých obdobiach, model nebude obsahovať vitálnu dynamiku, pričom predpokladáme konštantnú veľkosť populácie $N = S + L + I + A + R$. Všetky parametre modelu sú znázornené v tabuľke (6–1).

p	miera rozdelenia danej populácie	$p \in (0, 1)$
f	miera prežitia I	$f \in (0, 1)$
k	miera opustenia latentného stavu L	$k > 0$
β	koeficient prenosu nákazy	$\beta \in (0, 1)$
δ	redukcia infekčnosti asymptomatického stavu	$\delta \in (0, 1)$
α	miera opustenia infekčného stavu I (regenerácia)	$\alpha > 0$
η	miera opustenia infekčného stavu A (regenerácia)	$\eta > 0$

Tabuľka 6 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model A

Zostavíme blokový schému modelu:

**Obrázok 6 – 1** Blokové schéma - základný chrípkový model

a k nemu zodpovedajúci systém diferenciálnych rovníc

$$\begin{aligned}
 S' &= -S\beta(I + \delta A), \\
 L' &= S\beta(I + \delta A) - kL, \\
 I' &= pkL - \alpha I, \\
 A' &= (1-p)kL - \eta A, \\
 R' &= f\alpha I + \eta A, \\
 D' &= (1-f)\alpha I.
 \end{aligned} \tag{6.1}$$

Úlohou je určiť základné reprodukčné číslo \mathcal{R}_0 chrípkovej infekcie popísanej pomocou systému (6.1). Z matematického hľadiska hodnota $\mathcal{R}_0 = 1$ reprezentuje dôležitú hranicu medzi asymptotickou stabilitou, resp. nestabilitou neinfekčného equi-

ilibria

$$E_n := (I, L, A, S, R, D) := (0, 0, 0, N, 0, 0). \quad (6.2)$$

Pri výpočte reprodukčného čísla vychádzame z infekčného subsystému:

$$\begin{aligned} L' &= S\beta(I + \delta A) - kL, \\ I' &= pkL - \alpha I, \\ A' &= (1 - p)kL - \eta A, \end{aligned} \quad (6.3)$$

ktorý linearizujeme v okolí E_n :

$$\begin{bmatrix} L' \\ A' \\ I' \end{bmatrix} = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L \\ A \\ I \end{bmatrix}, \quad (6.4)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} \frac{\partial L'}{\partial L} & \frac{\partial L'}{\partial A} & \frac{\partial L'}{\partial I} \\ \frac{\partial A'}{\partial L} & \frac{\partial A'}{\partial A} & \frac{\partial A'}{\partial I} \\ \frac{\partial I'}{\partial L} & \frac{\partial I'}{\partial A} & \frac{\partial I'}{\partial I} \end{bmatrix}_{E_n} = \begin{bmatrix} -k & N\beta\delta & N\beta \\ (1-p)k & -\eta & 0 \\ pk & 0 & -\alpha \end{bmatrix}. \quad (6.5)$$

Z (6.5) vytvoríme maticu prenosu F a prechodu V :

$$F = \begin{bmatrix} 0 & N\beta\delta & N\beta \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V = \begin{bmatrix} -k & 0 & 0 \\ (1-p)k & -\eta & 0 \\ pk & 0 & -\alpha \end{bmatrix}, \quad (6.6)$$

a určíme maticu novej generácie:

$$M = FV^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{N\beta p}{\alpha} & \frac{(1-p)\delta N\beta}{\eta} & \frac{N\beta}{\alpha} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (6.7)$$

Z (6.7) je vidieť, že disponuje možnosťou redukovania podľa (2.2.1). Pre zjednodušenie výpočtu vlastných hodnôt aplikujeme túto redukciu (2.2.1), čím rovno získavame reprodukčné číslo:

$$\mathcal{R}_0 = M_1 = \beta N \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta} \right). \quad (6.8)$$

Epidemiologická interpretácia základného reprodukčného čísla (6.8) je taká, že latentný člen zavedený do populácie náchylných členov S sa stane infekčným s pravdepodobnosťou p , pri spôsobení infekcie $\frac{\beta N}{\alpha}$ počas infekčného obdobia dĺžky $\frac{1}{\alpha}$ alebo sa stane asymptomatickým s pravdepodobnosťou $1 - p$, v takomto prípade spôsobuje $\frac{\delta \beta N}{\eta}$ infekcií počas asymptomatického obdobia dĺžky $\frac{1}{\eta}$.

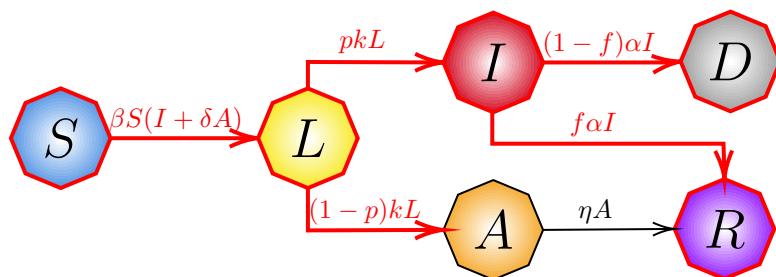
6.1 Generácie základného chrípkového modelu

V tejto časti budeme analyzovať základný chrípkový model z pohľadu generácií. Tento prístup poskytuje dodatočnú informáciu o priebehu infekcie a svojím spôsobom zjednoduší výpočet reprodukčného čísla. Zaujímať nás bude vplyv na prenos nákazy v populácii jednotlivých infekčných kategórií, a to konkrétnie plne infekčných I a asymptomatických A členov. Z blokovej schémy je zjavné, že prírastok populácie do infikovaných stavov je delený z jednej náhylnej triedy S , čo naznačuje, že model môžeme jednoducho rozdeliť na dve generácie: R_I (generácia infekčných) a R_A (generácia asymptomatických), ktorým odpovedajú príslušné reprodukčné čísla \mathcal{R}_I a \mathcal{R}_A , pričom platí

$$\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_I + \mathcal{R}_A.$$

6.1.1 Generácia R_I

Grafické znázornenie generácie infekčných (červenou) v blokovej schéme (6 – 1) bude nasledovné:



Obrázok 6 – 2 Bloková schéma - základný chrípkový model generácia I

Na blokovej schéme (6–2) je vidieť, že predchádzajúci model sa nám zjednodušil, teda neobsahuje triedu asymptomatických A . Linearizovaný infekčný podsystém v okolí E_n nadobúda tvar:

$$\begin{bmatrix} L' \\ I' \end{bmatrix} = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L \\ I \end{bmatrix}, \quad (6.9)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} \frac{\partial L'}{\partial L} & \frac{\partial L'}{\partial I} \\ \frac{\partial I'}{\partial L} & \frac{\partial I'}{\partial I} \end{bmatrix}_{E_n} = \begin{bmatrix} -k & N\beta \\ pk & -\alpha \end{bmatrix}. \quad (6.10)$$

Určíme príslušné matice prenosu a prechodu:

$$F_I = \begin{bmatrix} 0 & N\beta \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V_I = \begin{bmatrix} -k & 0 \\ pk & -\alpha \end{bmatrix}. \quad (6.11)$$

Nakoľko matica F_I (6.11) je v špeciálnom tvare, kde druhý riadok je nulový, zjednodušíme si výpočet reprodukčného čísla \mathcal{R}_I aplikáciou redukcie (2.2.1) za pomoci pomocnej matice:

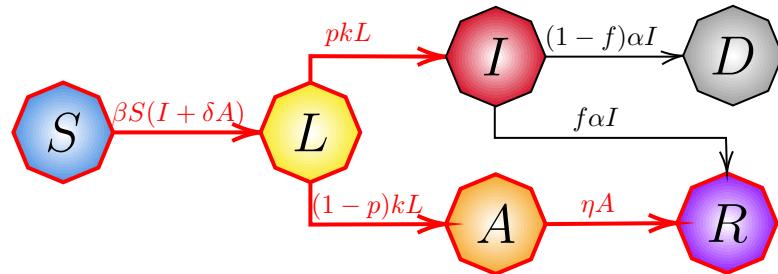
$$E_I^\top = \begin{bmatrix} 1 & 0 \end{bmatrix}, \quad (6.12)$$

Potom

$$\mathcal{R}_I = -E_I^\top F_I V_I^{-1} E_I = \beta N \left[\frac{p}{\alpha} \right]. \quad (6.13)$$

6.1.2 Generácia R_A

Podobne si znázorníme generáciu asymptomatických pomocou schémy:



Obrázok 6 – 3 Bloková schéma - základný chrípkový model generácia A

V tomto prípade sa nám pôvodná bloková schéma (6–3) zjednodušila o triedu infekčných I a mŕtvych D . Linearizovaný podsystém infekčných v okolí E_n nadobúda tvar:

$$\begin{bmatrix} L' \\ A' \end{bmatrix} = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L \\ A \end{bmatrix}, \quad (6.14)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} \frac{\partial L'}{\partial L} & \frac{\partial L'}{\partial A} \\ \frac{\partial A'}{\partial L} & \frac{\partial A'}{\partial A} \end{bmatrix}_{E_n} = \begin{bmatrix} -k & N\beta\delta \\ (1-p)k & -\eta \end{bmatrix}. \quad (6.15)$$

Lahko určíme matice prenosu a prechodu:

$$F_A = \begin{bmatrix} 0 & N\beta\delta \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V_A = \begin{bmatrix} -k & 0 \\ (1-p)k & -\eta \end{bmatrix}. \quad (6.16)$$

Rovnako ako v prípade matica F_I (6.11), matica F_A (6.16) je v špeciálnom tvere, kde druhý riadok je nulový, zjednodušíme si výpočet reprodukčného čísla \mathcal{R}_A aplikáciou redukcie (2.2.1) nasledovne:

$$\mathcal{R}_A = -E_A^\top F_A V_A^{-1} E = \beta N \left[\frac{(1-p)\delta}{\eta} \right]. \quad (6.17)$$

Je ľahké overiť, že súčtom získaných reprodukčných čísel odpovedajúcim jednotlivým infekčným generáciám \mathcal{R}_I a \mathcal{R}_A platí

$$\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_I + \mathcal{R}_A = \beta N \left[\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta} \right]. \quad (6.18)$$

6.2 Simulácie

V tejto časti práce znázorníme grafické priebehy chrípkovej nákazy za pomocí základného chrípkového modelu. Pre dosiahnutie čo najpresnejších výsledkov vychádzame z vedomostí, ktoré o danej nákaze máme. Inkubačná doba chrípky je v priemere 2 dni, ale môže trvať od 1 do 4 dní, pričom jedinci infikovaní chrípkou sú najviac nákazliví v prvých 3 – 4 dňoch od začiatku ochorenia. Celkovo asi 50% chrípkových infekcií môže byť asymptomatických, pričom musíme poznamenať, že doba infekčnosti asymptomatického člena populácie je kratšia ako je tomu u plne infekčného člena, teda platí, že:

$$\eta > \alpha \quad (6.19)$$

Rovnako tak asymptomatický člen je menej infekčný, triviálne platí:

$$\delta\beta < \beta \quad (6.20)$$

Nasledovná simulácia nákazy bude prebiehať v populácii veľkosti $N = 1000$ pri počiatočných podmienkach:

$$\begin{aligned} I_0 &= 10, & R_0 &= 0, & L_0 &= 0, \\ A_0 &= 10, & D_0 &= 0, & S_0 &= 980. \end{aligned} \quad (6.21)$$

Prehľad aplikovaných parametrov:

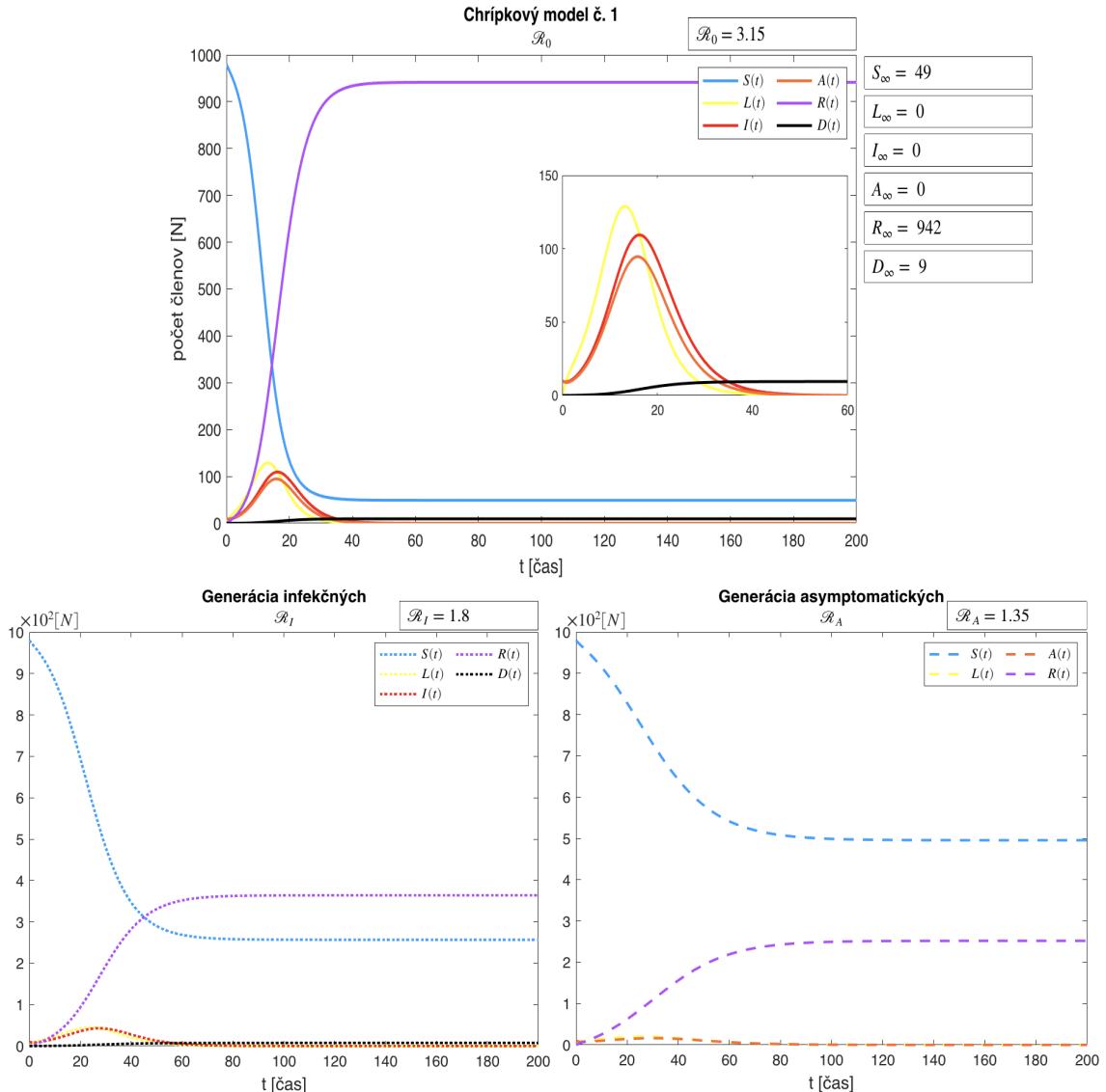
p	f	k	β	δ	α	η
0.5	0.98	0.5	0.009	0.9	0.25	0.3

Tabuľka 6 – 2 Aplikácia základného chrípkového modelu - parametre 1.

p	f	k	β	δ	α	η
0.5	0.98	0.5	0.009	0.5	0.25	0.5

Tabuľka 6 – 3 Aplikácia základného chrípkového modelu - parametre 2.

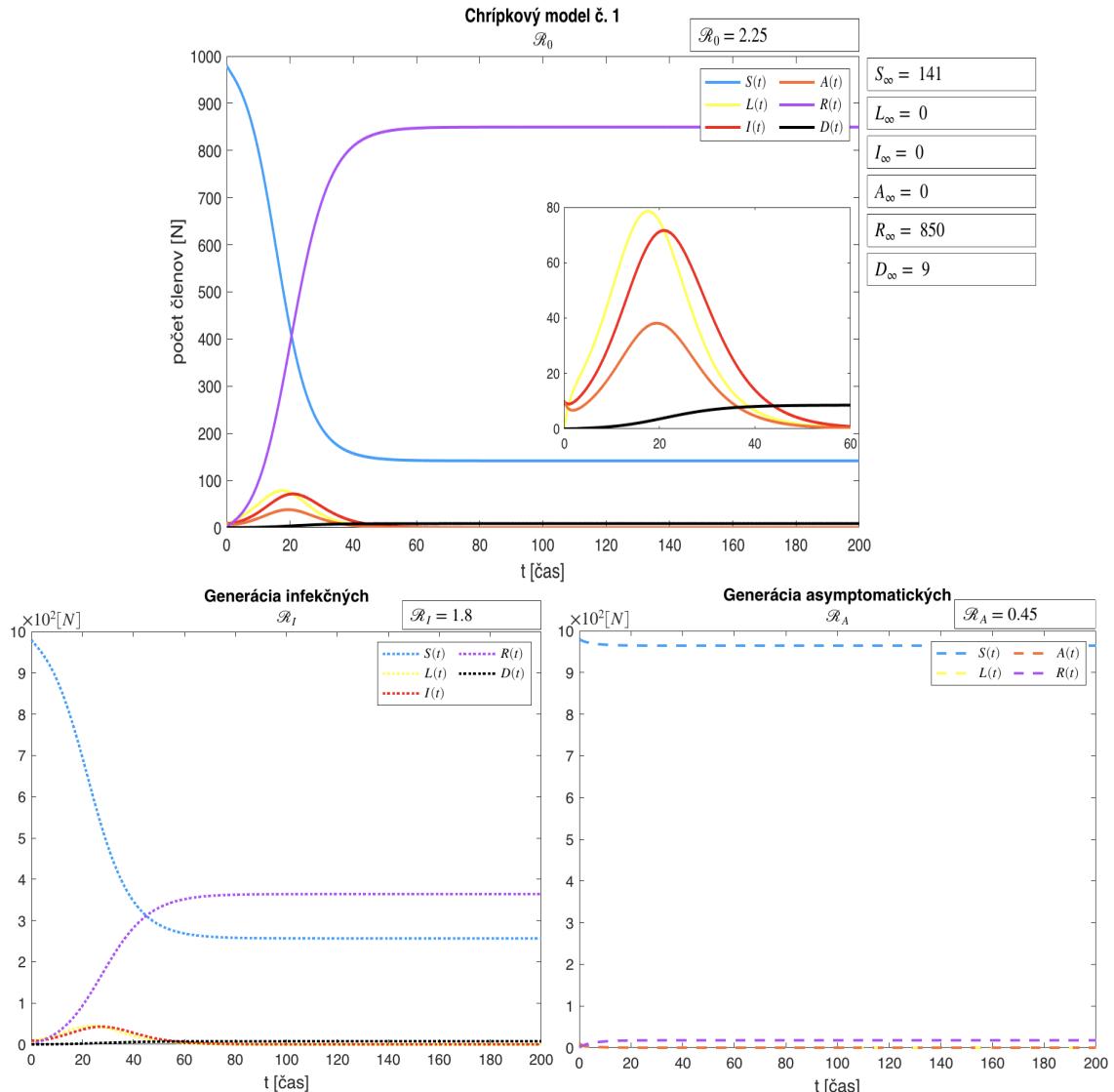
V tabuľke (6–2) a (6–3) sú zobrazené hodnoty jednotlivých parametrov zo hrávajúcich určité úlohy v našom systéme, od ktorých sa bude grafická simulácie základného chrípkového modelu odrážať.



Obrázok 6 – 4 Grafická simulácia - Model A časť 1.

Z grafického znázornenia priebehu nákazy chrípky (6–4) pri parametroch (6–2) je zjavné, že hlavnú úlohu prenosu nákazy zohráva kategória infekčných I pri hodnote reprodukčného čísla $\mathcal{R}_I = 1.8$. Nakoľko je známe, že asymptomatickí členovia šíria nákazu slabšie, ako infekční I , reprodukčné číslo pre túto kategóriu populácie dosiahlo hodnotu $\mathcal{R}_A = 1.35$, čo naznačuje, že asymptomatickí jedinci sú nezávisle vzhľadom k infekčným jedincom I schopní vyvolať epidémiu v populácii. Poznamenáme, že táto situácia nastala vzhľadom k vlastnostiam prenosu nákazy a veľkosti populácie asymptomatických členov, ktorí majú v tomto prípade dostatočnú

schopnosť prenosu nákazy $\delta\beta$, dĺžku infekčnej doby a veľkosť členov nachádzajúcich sa v tomto stave. Pozrime sa na situáciu pri parametroch (6–3), kde asymptomatický člen šíri nákazu polovičnou silou $\delta = 0.5$ pričom dĺžka doby počas ktorej je schopný nákazu prenášať sa skráti na 2 dni, teda $\eta = 0.5$.



Obrázok 6 – 5 Grafická simulácia - Model A časť 2.

V prípade grafického znázornenia (6–5) pri parametroch (6–3) je zrejmé, že asymptomatickí členovia nie sú schopní vyvolat epidémiu, napäťo $\mathcal{R}_A < 1$. Reprodukčné číslo \mathcal{R}_0 sa znížilo na hodnotu $\mathcal{R}_0 = 2.25$, pričom je viditeľné, že sa infikovala menšia časť populácie ako tomu bolo v predchádzajúcim prípade (6–4).

7 Model B - chrípkový model s očkovaním

Jedným z najefektívnejších spôsobov ako sa vyhnúť nákaze chrípky je očkovanie. Aplikovaním očkovacej látky dochádza k vytváraniu ochranných protilátok v tele očkovaného jedinca, ktoré zabraňujú vzniku chrípkovej nákazy, prípadne zmierňujú priebeh jej nepriaznivých účinkov. Špeciálnou vlastnosťou očkovacej látky proti nákaze chrípky je každoročná zmena jej zloženie podľa tzv. kmeňov vírusu, ktoré na prebiehajúcu chrípkovú sezónu vplývajú. Zatial čo ich účinnosť sa z roka na rok mení, väčšina z nich poskytuje miernu až vysokú ochranu proti chrípke.

Pre tento prípad modifikujeme základný chrípkový model za niekoľkých predpokladov:

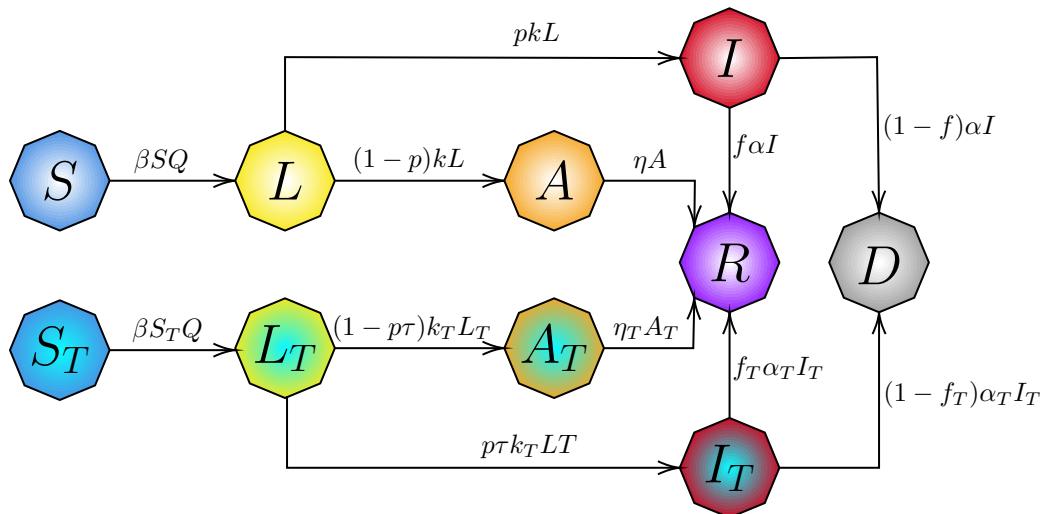
- P1. Očkovanie znižuje pravdepodobnosť šírenia infekcie pri kontakte s infikovaným členom populácie.
- P2. Predpokladáme že u očkovaných členov, u ktorých sa rozvinie infekcia je menšia pravdepodobnosť že infekciu prenesú.
- P3. Predpokladáme že u očkovaných členov, u ktorých sa rozvinie infekcia sa s väčšou pravdepodobnosťou nerozvinú symptómy.
- P4. Doba infekčnosti očkovaného člena populácie je kratšia ako neočkovaného.

Aby sme modifikovali základný chrípkový model vzhľadom k vyššie uvedeným predpokladom, potrebujeme aplikovať niekoľko konkrétnych zmien. Hlavnou z nich bude rozdelenie populácie medzi neočkovaných S, L, A, I a očkovaných S_T, L_T, A_T, I_T , pričom dolný index T označuje vzťah k očkovaniu. Takéto delenie populácie bude riadiť parameter γ . Očkovanie náchylní členovia S_T majú náchylnosť na infekciu zníženú o faktor σ_S . Taktiež očkovanie znižuje pravdepodobnosť šírenia infekcie infekčných členov, teda σ_A pre asymptomatických očkovaných A_T a σ_I pre infikovaných očkovaných I_T . Všetky parametre modelu sú znázornené v tabuľke (7 – 1).

p	miera rozdelenia danej populácie	$p \in (0, 1)$
f, f_T	miera prežitia I, I_T	$f \in (0, 1)$
k, k_T	miera opustenia latentného stavu L, L_T	$k > 0$
β	koeficient prenosu nákazy	$\beta \in (0, 1)$
δ	redukcia infekčnosti asymptomatického stavu	$\delta \in (0, 1)$
σ_S	redukcia náchylnosti očkovaných S_T	$\sigma \in (0, 1)$
σ_A, σ_I	redukcia infekčnosti očkovaných A_T, I_T	$\sigma \in (0, 1)$
α, α_T	miera opustenia infekčného stavu I, I_T	$\alpha > 0$
η, η_T	miera opustenia asymptomatického stavu A, A_T	$\eta > 0$
τ	redukcia latentných členov L_T	$\tau \in (0, 1)$
γ	miera rozdelenia populácie N_v, N_u	$\gamma \in (0, 1)$

Tabuľka 7 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model B

Nech $Q = I + \delta A + \sigma_I I_T + \delta \sigma_A A_T$, potom grafické znázornenie takéhoto modelu bude nasledovné:



Obrázok 7 – 1 Bloková schéma - chrípkový model s očkováním

Z blokovej schémy (7–1) zostavíme systém diferenciálnych rovnic:

$$\begin{aligned}
 S' &= -S\beta I - S\beta\delta A - S\beta\sigma_I I_T - S\beta\delta\sigma_A A_T, \\
 S'_T &= -\sigma_S S_T \beta I - \sigma_S S_T \beta\delta A - \sigma_S S_T \beta\sigma_I I_T - \sigma_S S_T \beta\delta\sigma_A A_T, \\
 L' &= S\beta I + S\beta\delta A + S\beta\sigma_I I_T + S\beta\delta\sigma_A A_T - kL, \\
 L'_T &= \sigma_S S_T \beta I + \sigma_S S_T \beta\delta A + \sigma_S S_T \beta\sigma_I I_T + \sigma_S S_T \beta\delta\sigma_A A_T - k_T L_T, \\
 I' &= pkL - \alpha I, \\
 I'_T &= \tau pk_T L_T - \alpha_T I_T, \\
 A' &= (1-p)kL - \eta A, \\
 A'_T &= (1-p\tau)k_T L_T - \eta_T A_T, \\
 R' &= f\alpha I + f_T \alpha_T I_T + \eta A + \eta_T A_T, \\
 D' &= (1-f)\alpha I + (1-f_T)\alpha I_T,
 \end{aligned} \tag{7.1}$$

a určíme prislúchajúce neinfekčné equilibrium E_n systému (7.1):

$$E_n := (I, I_T, L, L_T, A, A_T, S, S_T, R, D) := (0, 0, 0, 0, 0, 0, N_u, N_v, 0, 0), \tag{7.2}$$

pričom populácia N je rozdelená do dvoch kategórií ako:

$$\begin{aligned}
 N_u &= (1-\gamma)N, \\
 N_v &= \gamma N.
 \end{aligned} \tag{7.3}$$

Pre výpočet reprodukčného čísla vychádzame z infekčného podsystému

$$\begin{aligned}
 L' &= S\beta I + S\beta\delta A + S\beta\sigma_I I_T + S\beta\delta\sigma_A A_T - kL, \\
 L'_T &= \sigma_S S_T \beta I + \sigma_S S_T \beta\delta A + \sigma_S S_T \beta\sigma_I I_T + \sigma_S S_T \beta\delta\sigma_A A_T - k_T L_T, \\
 I' &= pkL - \alpha I, \\
 I'_T &= \tau pk_T L_T - \alpha_T I_T, \\
 A' &= (1-p)kL - \eta A, \\
 A'_T &= (1-p\tau)k_T L_T - \eta_T A_T,
 \end{aligned} \tag{7.4}$$

ktorý linearizujeme v okolí E_n :

$$\begin{bmatrix} L' & L'_T & I' & I'_T & A' & A'_T \end{bmatrix}^\top = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L & L_T & I & I_T & A & A_T \end{bmatrix}^\top, \quad (7.5)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} -k & 0 & N_u\beta\delta & N_u\beta\delta\sigma_A & N_u\beta & N_u\beta\sigma_I \\ 0 & -k_T & \sigma_S N_v\beta\delta & \sigma_S N_v\beta\delta\sigma_A & \sigma_S N_v\beta & \sigma_S N_v\beta\sigma_I \\ pk & 0 & 0 & 0 & -\alpha & 0 \\ 0 & \tau p k_T & 0 & 0 & 0 & -\alpha_T \\ (1-p)k & 0 & -\eta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (1-p\tau)k_T & 0 & -\eta_T & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (7.6)$$

Z (7.6) vytvoríme maticu prenosu F :

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & N_u\beta\delta & N_u\beta\delta\sigma_A & N_u\beta & N_u\beta\sigma_I \\ 0 & 0 & \sigma_S N_v\beta\delta & \sigma_S N_v\beta\delta\sigma_A & \sigma_S N_v\beta & \sigma_S N_v\beta\sigma_I \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (7.7)$$

a maticu prechodu V :

$$V = \begin{bmatrix} -k & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -k_T & 0 & 0 & 0 & 0 \\ pk & 0 & 0 & 0 & -\alpha & 0 \\ 0 & \tau p k_T & 0 & 0 & 0 & -\alpha_T \\ (1-p)k & 0 & -\eta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (1-p\tau)k_T & 0 & -\eta_T & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (7.8)$$

Je vhodné si všimnúť, že matica F (7.7) je v špeciálnom tvare, kde priebeh prenosu infekcie ovplyvňujú iba prvé dva riadky. To nám umožňuje jej zredukovanie na štvorcovú maticu druhého stupňa. Pre redukciu využijeme nasledujúcu pomocnú

maticu:

$$E^\top = \begin{bmatrix} 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (7.9)$$

aplikujeme následne násobenie matíc $-E^\top F V^{-1} E$, čím získame maticu novej generácie po prvej redukcii:

$$M_1 = \begin{bmatrix} \frac{(N_u\beta p)}{\alpha} + \frac{(N_u(1-p)\beta\delta)}{\eta} & \frac{N_u\beta oIptau}{\alpha_T} + \frac{(N_u(1-p\tau)\beta\delta\sigma_A)}{\eta_T} \\ \frac{(N_v\beta\sigma_S p)}{\alpha} + \frac{(N_v(1-p)\beta\delta\sigma_S)}{\eta} & \frac{(N_v(1-p\tau)\beta\delta\sigma_A\sigma_S)}{\eta_T} + \frac{(N_v\beta oI\sigma_S p\tau)}{\alpha_T} \end{bmatrix}. \quad (7.10)$$

V tomto prípade (7.10) je $\det(M_1) = 0$, teda pre výpočet reprodukčného čísla \mathcal{R}_0 je možné aplikovať ďalšiu redukciu (2.2.2). Všetky stĺpce matice F budú násobkom vektora:

$$C^\top = \begin{bmatrix} N_u & \sigma_S N_v & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}^\top, \quad (7.11)$$

a riadky matice F budú násobkami vektora

$$R = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \beta\delta & \beta\delta\sigma_A & \beta & \beta\delta\sigma_I \end{bmatrix}. \quad (7.12)$$

Teda reprodukčné číslo určíme nasledovne:

$$\mathcal{R}_0 = R(-V^{-1})C = \sigma_S \beta N_v \left(\frac{p\tau\sigma_I}{\alpha_T} + \frac{\delta(1-p\tau)\sigma_A}{\eta_T} \right) + \beta N_u \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta} \right). \quad (7.13)$$

7.1 Generácie chrípkového modelu s očkováním

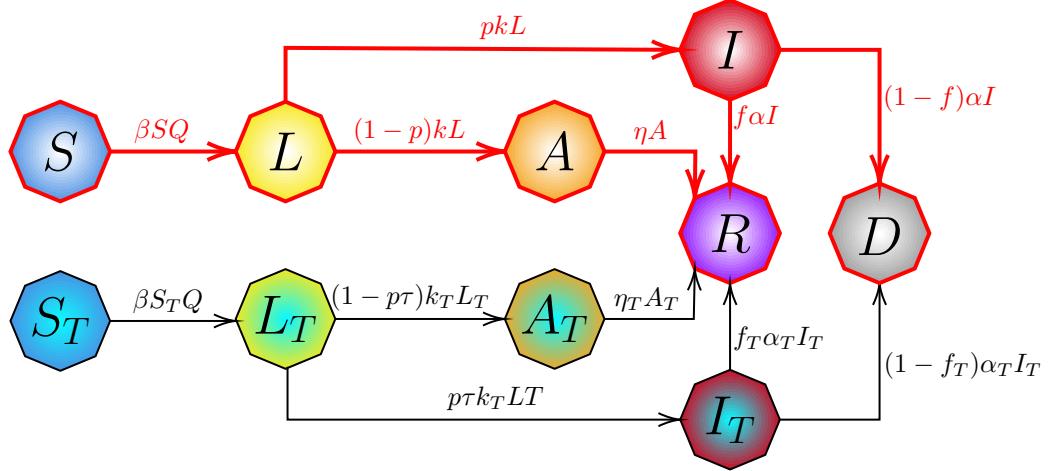
Ako už vieme z predchádzajúceho základného chrípkového modelu rozdelením modelu do jednotlivých generácií môžeme dosiahnuť výpočet reprodukčného čísla jednoduchším spôsobom. Ak je delenie na jednotlivé generácie možné, tak práve v takýchto prípadoch, kde systém popisujúci náš model pozostáva z pomerne veľkého počtu DR je aplikovanie výpočtu reprodukčného čísla za pomoci generácií efektívny spôsobom. Pozrieme sa teda na model z pohľadu generácie. Nakoľko hlavnou myšlienkou tohto modelu je rozdelenie populácie medzi očkovanú a neočkovanú časť, zameriame sa na schopnosť prenosu nákazy týchto kategórií samostatne. Z blokovej schémy (7–1) je zjavné, že prírastok populácie do infikovaných stavov jednotných

kategórií (očkovaný, neočkovaný) je delený zo samostatných tried náchylných jedincov S a S_T , čo naznačuje, že model môžeme jednoducho rozdeliť na dve generácie: R_u (generácia neočkovaných) a R_v (generácia očkovaných), ktorým odpovedajú príslušné reprodukčné čísla \mathcal{R}_u a \mathcal{R}_v , pričom platí

$$\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_u + \mathcal{R}_v.$$

7.1.1 Generácia \mathcal{R}_u

Zobrazenie generácie neočkowanej časti populácie pomocou schémy:



Obrázok 7–2 Bloková schéma - chrípkový model generácia neočkovaných

Na blokovej schéme (7–2) je vidieť, že predchádzajúci model sa nám zjedno- dušil, teda neobsahuje triedy neočkowanej časti populácie. Linearizovaný infekčný podsystém v okolí E_n nadobúda tvar:

$$\begin{bmatrix} L' \\ A' \\ I' \end{bmatrix} = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L \\ A \\ I \end{bmatrix}, \quad (7.14)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} \frac{\partial L'}{\partial L} & \frac{\partial L'}{\partial A} & \frac{\partial L'}{\partial I} \\ \frac{\partial A'}{\partial L} & \frac{\partial A'}{\partial A} & \frac{\partial A'}{\partial I} \\ \frac{\partial I'}{\partial L} & \frac{\partial I'}{\partial A} & \frac{\partial I'}{\partial I} \end{bmatrix}_{E_n} = \begin{bmatrix} -k & N_u\beta\delta & N_u\beta \\ (1-p)k & -\eta & 0 \\ pk & 0 & -\alpha \end{bmatrix}. \quad (7.15)$$

Určíme príslušné matice prenosu a prechodu:

$$F_u = \begin{bmatrix} 0 & N_u\beta\delta & N_u\beta \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V_u = \begin{bmatrix} -k & 0 & 0 \\ (1-p)k & -\eta & 0 \\ pk & 0 & -\alpha \end{bmatrix}. \quad (7.16)$$

Matica F_u (7.16) je v špeciálnom tvare, kde druhý a tretí riadok je nulový, zjednodušíme si výpočet reprodukčného čísla \mathcal{R}_u aplikáciou redukcie (2.2.1) nasledovne:

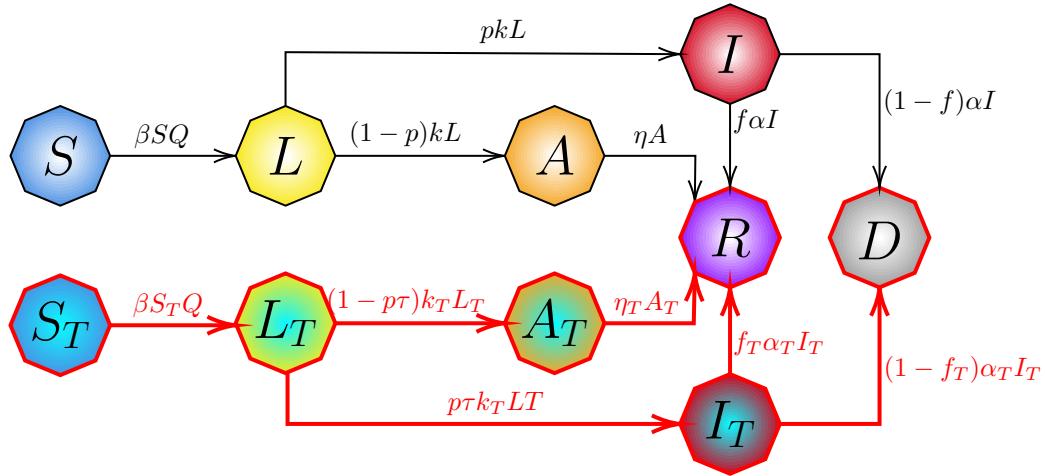
$$E_u^\top = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (7.17)$$

a reprodukčné číslo neočkovanej časti populácie nadobúda tvar:

$$\mathcal{R}_u = -E_u^\top F_u V_u^{-1} E_u = \beta N_u \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta} \right). \quad (7.18)$$

7.1.2 Generácia \mathcal{R}_v

Zobrazenie generácie očkovanej časti populácie pomocou schémy:



Obrázok 7 – 3 Bloková schéma - chrípkový model generácia očkovaných

V tomto prípade blokovej schéme (7 – 3) je vidieť, že model neobsahuje triedy neočkovanej časti populácie. Linearizovaný podsstém infekčných v okolí E_n tentokrát

dostávame odstránením všetkých vzťahov s neočkovanými stavmi:

$$\begin{bmatrix} L'_T \\ A'_T \\ I'_T \end{bmatrix} = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L_T \\ A_T \\ I_T \end{bmatrix}, \quad (7.19)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} \frac{\partial L'_T}{\partial L_T} & \frac{\partial L'_T}{\partial A_T} & \frac{\partial L'_T}{\partial I_T} \\ \frac{\partial A'_T}{\partial L_T} & \frac{\partial A'_T}{\partial A_T} & \frac{\partial A'_T}{\partial I_T} \\ \frac{\partial I'_T}{\partial L_T} & \frac{\partial I'_T}{\partial A_T} & \frac{\partial I'_T}{\partial I_T} \end{bmatrix}_{E_n} = \begin{bmatrix} -k_T & \sigma_S N_v \beta \delta \sigma_A & \sigma_S N_v \beta \sigma_I \\ (1-p\tau)k_T & -\eta_T & 0 \\ \tau p k_T & 0 & -\alpha_T \end{bmatrix}. \quad (7.20)$$

Následne určíme maticu prenosu a prechodu:

$$F_v = \begin{bmatrix} 0 & \sigma_S N_v \beta \delta \sigma_A & \sigma_S N_v \beta \sigma_I \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V_v = \begin{bmatrix} -k_T & 0 & 0 \\ (1-p\tau)k_T & -\eta_T & 0 \\ \tau p k_T & 0 & -\alpha_T \end{bmatrix}. \quad (7.21)$$

Matica F_v nadobúda špeciálny tvar, kde druhý a tretí riadok obsahuje samé nuly.

Pomocná matica E , ktorú aplikujeme na redukciu bude nadobúdať nasledovný tvar:

$$E^T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (7.22)$$

teda reprodukčné číslo očkovanej časti populácie nadobúda:

$$\mathcal{R}_v = -E^T F V^{-1} E = \sigma_S \beta N_v \left(\frac{p\tau \sigma_I}{\alpha_T} + \frac{\delta(1-p\tau)\sigma_A}{\eta_T} \right). \quad (7.23)$$

Infekcia teraz začína v populácii, ktorá nie je plne vnímača pričom γ je miera rozdelenia populácie medzi náchylnými členmi S a S_T . Teda reprodukčné číslo

$$\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_u + \mathcal{R}_v, \quad (7.24)$$

nadobúda nasledovný tvar:

$$\mathcal{R}_0 = (1-\gamma)N\beta \left(\frac{p}{\alpha} + \frac{(1-p)\delta}{\eta} \right) + \gamma N\sigma_S \beta \left(\frac{p\tau \sigma_I}{\alpha_T} + \frac{\delta(1-p\tau)\sigma_A}{\eta_T} \right). \quad (7.25)$$

7.2 Simulácie

Ako už bolo spomenuté, očkovanie zohráva dôležitú úlohu v prebiehajúcich epidemických resp. pandemických udalostiach. V tejto časti si uvedieme niekoľko simulácií s rozdielnymi účinkami očkovania. Budeme sledovať, ako sa správanie nákazy v populácii vyvíja a mení vzhľadom k zmenám parametrov ako odolnosť proti nákaze, zníženie schopnosti jej šírenia a podiel očkowanej časti populácie.

Nasledovná simulácia nákazy bude prebiehať v populácii veľkosti $N = 1000$ pri počiatočných podmienkach:

$$\begin{aligned} I_0 &= 5, & A_0 &= 5, & R_0 &= 0, & L_0 &= 0, & S_0 &= 290, \\ I_{T0} &= 5, & A_{T0} &= 5, & L_{T0} &= 0, & D_0 &= 0, & S_{T0} &= 690. \end{aligned} \quad (7.26)$$

Prehľad aplikovaných parametrov:

γ	f_T	k_T	τ	α_T	η_T	σ_S	σ_A	σ_I
0.7	0.99	0.5	0.8	0.3	0.4	0.3	0.6	0.6

Tabuľka 7–2 Aplikácia chrípkového modelu s očkovaním - parametre 1.

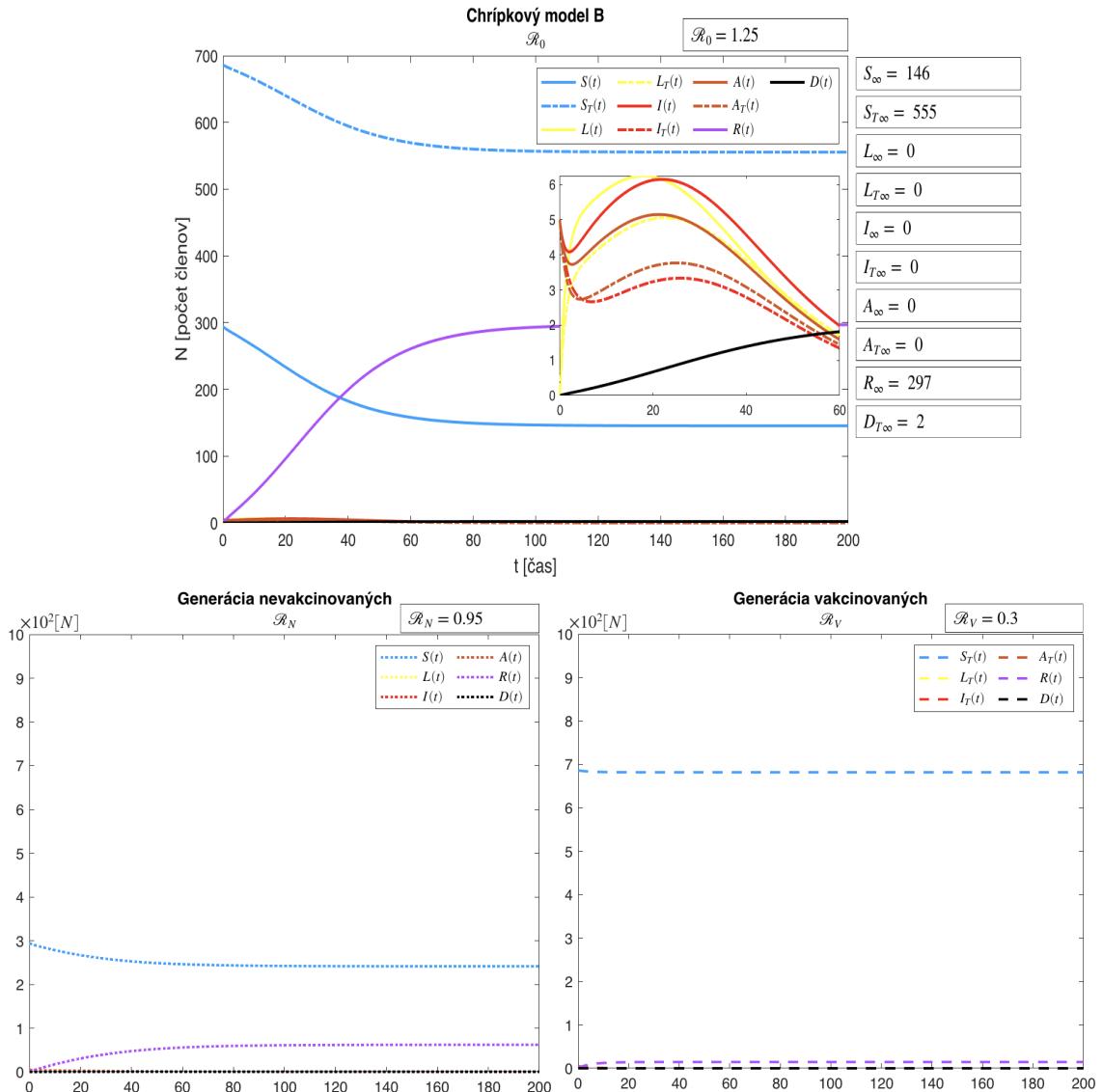
γ	f_T	k_T	τ	α_T	η_T	σ_S	σ_A	σ_I
0.5	0.99	0.5	0.8	0.3	0.4	1	1	1

Tabuľka 7–3 Aplikácia chrípkového modelu s očkovaním - parametre 2.

γ	f_T	k_T	τ	α_T	η_T	σ_S	σ_A	σ_I
0.8	0.99	0.5	0.8	0.3	0.4	0.3	0.6	0.6

Tabuľka 7–4 Aplikácia chrípkového modelu s očkovaním - parametre 3.

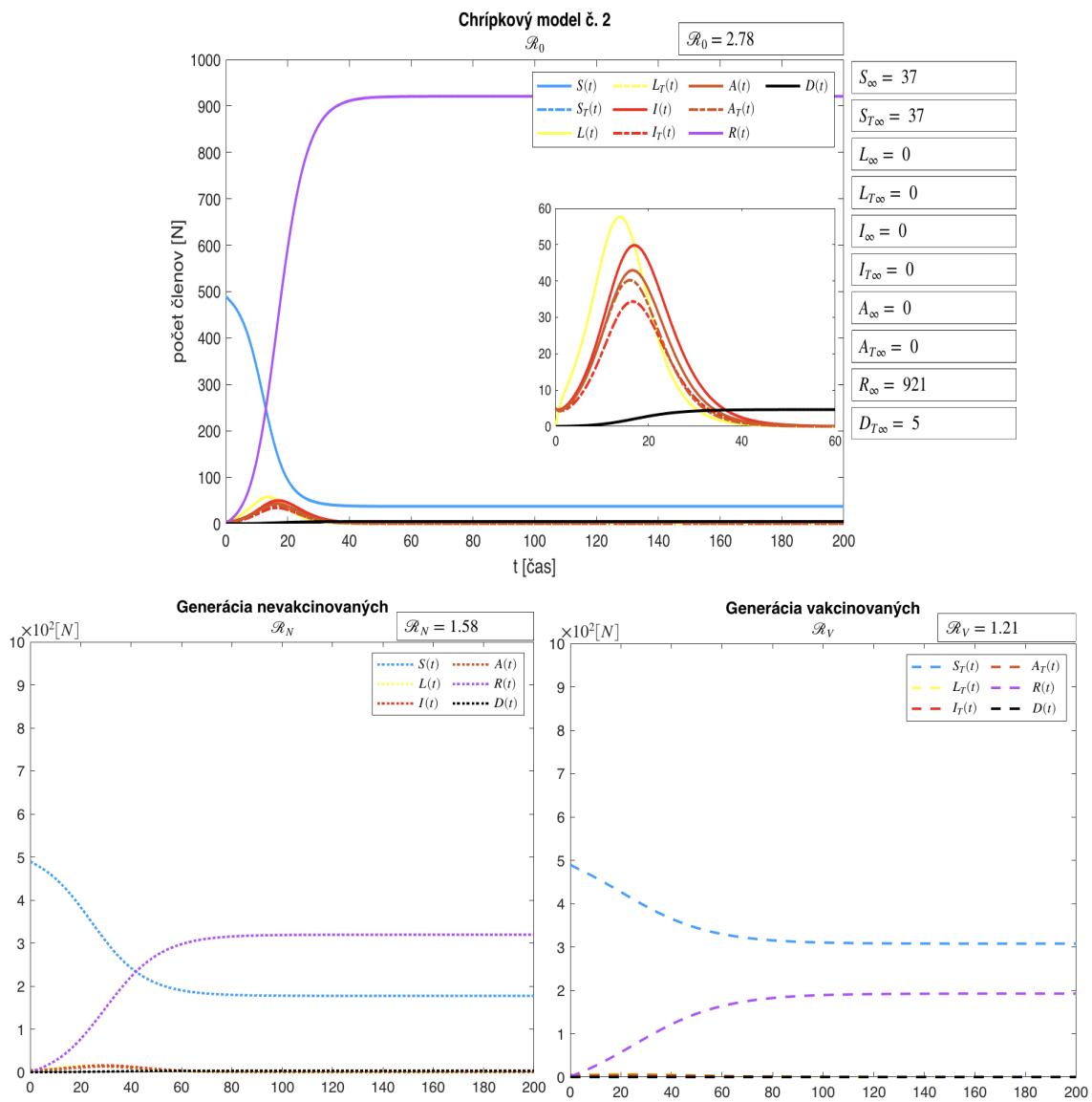
V tabuľkách (7–2), (7–3) a (7–4) sú zobrazené hodnoty jednotlivých parametrov zohrávajúcich určité úlohy v našom systéme, od ktorých sa bude grafická simulácia odrážať. Model taktiež pozostáva z parametrov základného chrípkového modelu znázornené v tabuľke (6–2), ktoré využijeme pri rovnakých hodnotách.



Obrázok 7 – 4 Grafická simulácia - Model B časť 1.

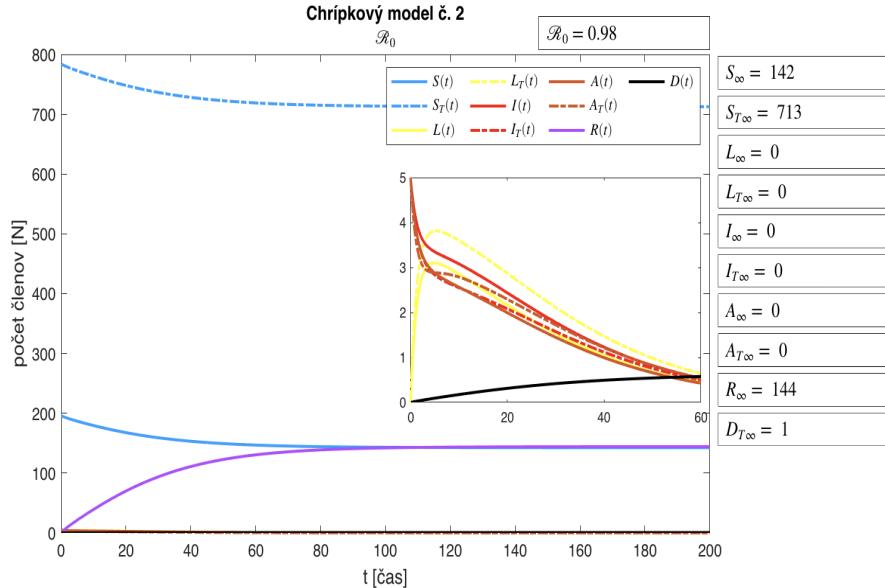
Z grafickej simulácie chrípkovej nákazy s očkovaním (7–4) pri zvolených parametroch (6–2) a (7–2) je zjavné, že rovnako ako u očkovaných členov populácie ani infikovaní nedokážu vyvolať epidémiu nezávisle od seba nakoľko $\mathcal{R}_N < 1$ a $\mathcal{R}_V < 1$. Účinok očkovania v tomto prípade dosiahol požadované očakávania, reprodukčné číslo pre očkovanú kategóriu populácie dosiahlo nízku hodnotu $\mathcal{R}_V = 0.3$, pričom podiel očkovaných členov populácie bol dostatočný pre zníženie prenosu nákazy v neočkovaných časti populácie. Tieto kategórie na populáciu vplývajú súčasne pri základnom reprodukčnom číslе $\mathcal{R}_0 > 1$, teda epidémia vypukla a však môžme

poznamenať, že zasiahla pomerne malú časť populácie. Pre porovnanie ako nám ovplyvnilo očkovanie celkový priebeh nákazy v populácii zhodovíme ďalšiu simuláciu chrípkovej nákazy pri parametroch (7–3), ktoré disponujú nízkym percentuálnym podielom očkovaných členov $\gamma = 0.5$, teda oproti predchádzajúcej simulácii sme znížili očkovanie o 20% a zanedbáme vplyv očkovania ako zvýšenie odolnosti a zníženie infekčnosti, teda $\sigma_S = \sigma_A = \sigma_I = 1$.



Obrázok 7 – 5 Grafická simulácia - Model B časť 2.

Z grafického znázornenia (7–5) pri zmene parametrov podľa (7–3) je zrejmé, že očkovaní členovia sú schopní vyvolat epidémiu, nakoľko $\mathcal{R}_V > 1$. Hodnota reprodukčné čísla \mathcal{R}_0 sa nám výrazne zvýšila na 2.78, čo naznačuje silnejší priebeh nákazy oproti predchádzajúcej simulácii (7–4). Reprodukčné číslo neočkovaných členov R_N sa nám zvýšilo z pôvodných 0.95 na 1.58 čo má za následok zníženie počtu očkovaných členov, teda obe kategórie sú schopné vyvolat epidémiu. Zo sledovania oboch prípadov šírenia nákazy pri rôznych parametrov vieme, že šírenie nákazy môže byť zastavene spôsobom zvýšenia účinku očkovacej látky, alebo zvýšením počtu očkovaných jedincov. Vo všeobecnosti však zvyšovanie účinku očkovacej látky nie je jednoduchá a rýchla záležitosť, spolieha sa skôr na presvedčenie populácie pre očkovanie.



Obrázok 7 – 6 Grafická simulácia - Model B časť 3.

Priebeh nákazy pri parametroch (7–4) sme modifikovali pre vyšší počet očkovaní $\gamma = 0.8$, čo predstavuje 80% časti populácie, pričom predpokladáme efektívnosť očkovania totožnú s prvou simuláciou (7–4). Z grafického znázornenia (7–6) je viditeľné, že správanie nákazy pri odpovedajúcich parametroch vedie k stavu ustálenia, čomu nasvedčuje znížená hodnota reprodukčného čísla $\mathcal{R}_0 = 0.98 \implies \mathcal{R}_0 < 1$. Pre doplnenie informácií poznamenané, že kategória neočkovaných jedincov dosiahla hodnotu $R_N = 0.63$ a očkovaných $\mathcal{R}_V = 0.35$.

8 Model C - chrípkový model s liečbou

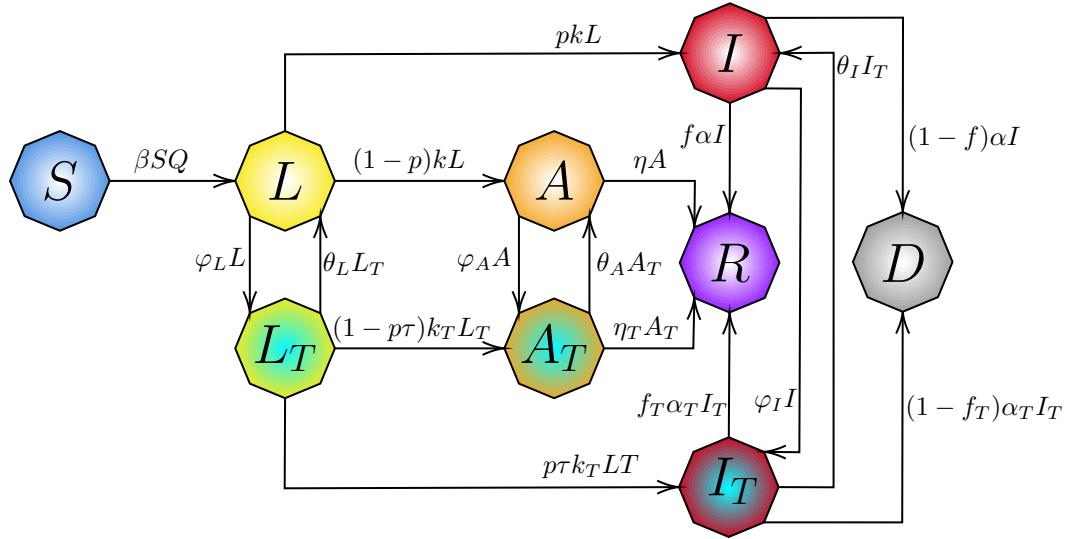
Ak nie je k dispozícii očkovacia látka proti kmeňu chrípky, vhodnou alternatívou by bolo využiť antivírusovú liečbu. Antivírusová liečba je však drahšia a poskytuje ochranu iba počas pokračovania v liečbe[3]. Okrem toho je nedostatok antivírových liekov a liečba dostatočného množstva populácie na kontrolu očakávanej epidémie nemusí byť uskutočniteľná. Vhodnejším prístupom môže byť politika liečby zameraná najmä na ľudí, ktorí boli infikovaní alebo ktorí boli v kontakte s infikovanými po vypuknutí nákazy. To si vyžaduje model s mierami liečby pre latentných, infekčných a asymptomatických infikovaných členov populácie, ktorí zostavujeme na základe štruktúry použitej na očkovanie. Antivírusové lieky majú podobné účinky ako očkovacie látky v znižovaní náchylnosti na infekciu a znižovaní infekčnosti, pravdepodobnosti rozvoja symptómov a dĺžky infekčného obdobia v prípade infekcie. Je však pravdepodobné, že budú menej účinné ako dobre zladená očkovacia látka.

Predpokladáme, že antivírusová liečba prebieha iba v už infikovanej časti populácie. Pričom φ popisuje mieru liečby prislúchajúcej triedy, teda φ_L latentných, φ_A asymptomatických, φ_I infikovaných a parameter θ mieru ukončenia účinku antivírovej liečby, teda θ_L pre latentných, θ_A asymptomatických a θ_I infikovaných členov populácie. Podobne ako v predchádzajúcich modeloch predpokladáme, že člen populácie nachádzajúci sa v štádiu liečenia za pomoci antivírovej liečby je menej infekčný, ako člen, ktorý túto liečbu nepodstupuje. Teda infekčnosť sa redukuje za pomoci parametra σ_A pre asymptomatických A_T a σ_I pre infekčných I_T členov populácie. V tomto prípade nepredpokladáme aplikovanie antivírovej liečby na náchylných členov populácie, teda odolnosť proti nákaze σ_S zanedbávame. Všetky parametre modelu sú znázornené v tabuľke (8–1).

p	miera rozdelenia danej populáciei	$p \in (0, 1)$
f, f_T	miera prežitia I, I_T	$f \in (0, 1)$
k, k_T	miera opustenia latentného stavu L, L_T	$k > 0$
β	koeficient prenosu nákazy	$\beta \in (0, 1)$
δ	redukcia infekčnosti asymptomatického stavu	$\delta \in (0, 1)$
σ_A, σ_I	redukcia infekčnosti liečených A_T, I_T	$\sigma \in (0, 1)$
α, α_T	miera opustenia infekčného stavu I, I_T	$\alpha > 0$
η, η_T	miera opustenia asymptomatického stavu A, A_T	$\eta > 0$
τ	redukcia latentných členov L_T	$\tau \in (0, 1)$
$\varphi_L, \varphi_A, \varphi_I$	miera antivírovej liečby	$\varphi > 0$
$\theta_L, \theta_A, \theta_I$	miera ukončenia antivírovej liečby	$\theta > 0$

Tabuľka 8 – 1 Faktory ovplyvňujúce priebeh nákazy - Model C

Nech $Q = I + \delta A + \sigma_I I_T + \delta \sigma_A A_T$, potom grafické znázornenie takéhoto modelu bude nasledovné:



Obrázok 8 – 1 Bloková schéma - chrípkový model s liečou

Z blokovej schémy (8–1) zostavíme nasledujúci systém:

$$\begin{aligned}
 S' &= -S\beta I - S\beta\delta A - S\beta\sigma_I I_T - S\beta\delta\sigma_A A_T, \\
 L' &= S\beta I + S\beta\delta A + S\beta\sigma_I I_T + S\beta\delta\sigma_A A_T - kL - \varphi_L L + \theta_L L_T, \\
 L'_T &= -k_T L_T + \varphi_L L - \theta_L L_T, \\
 I' &= pkL - \alpha I - \varphi_I I + \theta_I I_T, \\
 I'_T &= \tau pk_T L_T - \alpha_T I_T + \varphi_I I - \theta_I I_T, \\
 A' &= (1-p)kL - \eta A - \varphi_A A + \theta_A A_T, \\
 A'_T &= (1-p\tau)k_T L_T - \eta_T A_T + \varphi_A A - \theta_A A_T, \\
 R' &= f\alpha I + f_T \alpha_T I_T + \eta A + \eta_T A_T, \\
 D' &= (1-f)\alpha I + (1-f_T)\alpha_T I_T.
 \end{aligned} \tag{8.1}$$

a určíme prislúchajúce neinfekčné equilibrium E_n systému (8.1):

$$E_n := (I, I_T, L, L_T, A, A_T, S, R, D) := (0, 0, 0, 0, 0, 0, N, 0, 0). \tag{8.2}$$

Pre výpočet reprodukčného čísla vychádzame z infekčného podsystému

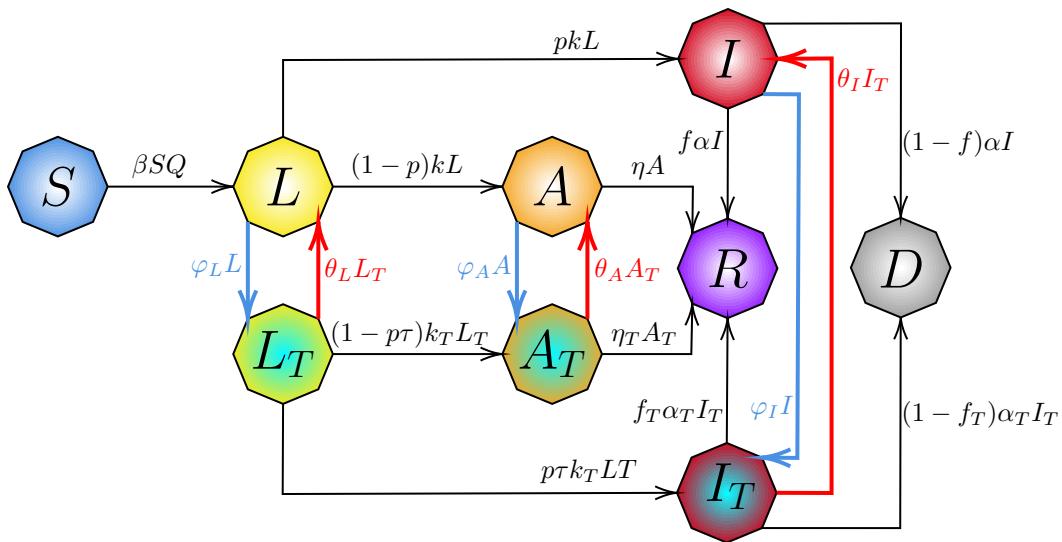
$$\begin{aligned}
 L' &= S\beta I + S\beta\delta A + S\beta\sigma_I I_T + S\beta\delta\sigma_A A_T - kL - \varphi_L L + \theta_L L_T \\
 L'_T &= -k_T L_T + \varphi_L L - \theta_L L_T \\
 I' &= pkL - \alpha I - \varphi_I I + \theta_I I_T \\
 I'_T &= \tau pk_T L_T - \alpha_T I_T + \varphi_I I - \theta_I I_T \\
 A' &= (1-p)kL - \eta A - \varphi_A A + \theta_A A_T, \\
 A'_T &= (1-p\tau)k_T L_T - \eta_T A_T + \varphi_A A - \theta_A A_T.
 \end{aligned} \tag{8.3}$$

V prípade správneho rozdelenia modelu vieme získať reprodukčné číslo odpovedajúce danej časti (generácie). Ak model rozdelíme na dve časti pozostávajúce zo všetkých uvažovaných tried, pričom každá infekčná trieda bude vnímaná iba raz, tak súčtom týchto čísel dostaneme základné reprodukčné číslo \mathcal{R}_0 . Využijeme tieto poznatky a zjednodušíme si výpočet základného reprodukčného čísla pomocou tejto metódy.

8.1 Generácie chrípkového modelu s liečbou

Napriek hlavnej myšlienke antivírusového liečenia nie je možné model vhodne rozdeľiť na sledovanie týchto vplyvov v populácii. Totiž, ak by sme chceli rozdeliť model medzi populáciu, v ktorej prebieha antivírové liečenie a na tú, v ktorej liečenie neprebieha, potrebovali by sme uvažovať priamy vstup populácie do infekčného podsystému, resp. z tried nezávislých na skupinu neliečených, čo v našom prípade nie je možné.

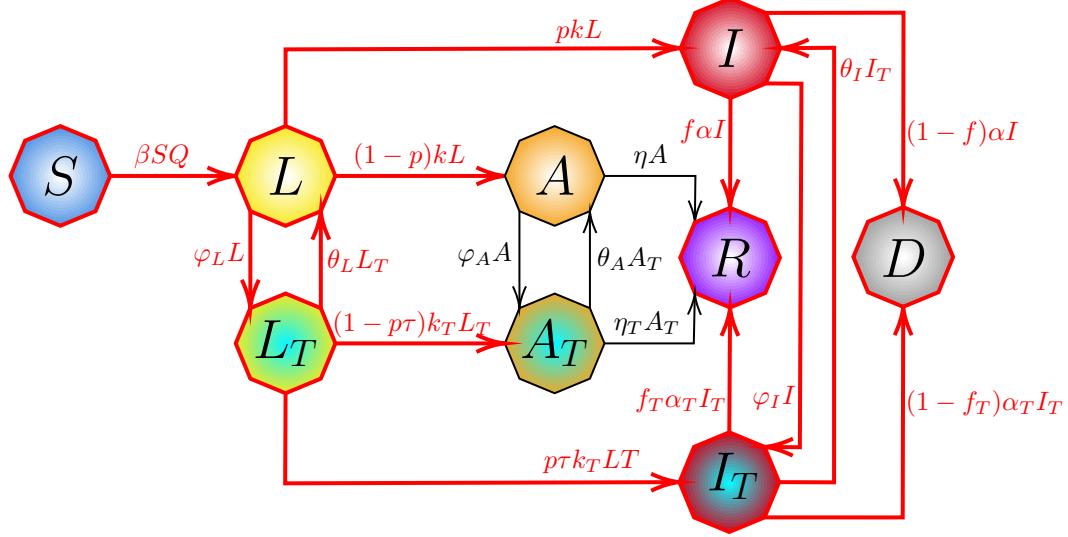
V nasledujúcej blokovej schéme sú označené vzťahy, ktoré nám toto delenie umožňujú červenou farbou pre neliečených a modrou pre liečených:



Napriek tomu, že model nedisponuje možnosťou výpočtu reprodukčných čísel pre liečených a neliečených členov, vieme sledovať kategóriu liečenej a neliečenej časti populácie asymptomatických členov, teda \mathcal{R}_A generácia asymptomatických a \mathcal{R}_I generácia infekčných.

8.1.1 Generácia \mathcal{R}_I

Zobrazenie generácie infekčnej časti populácie pomocou schémy:



Obrázok 8 – 2 Bloková schéma - chrípkový model liečba generácia I

Na blokovej schéme (8–2) je vidieť, že predchádzajúci model sa nám zjednodušil, teda neobsahuje triedy asymptomatických A a A_T . Linearizovaný infekčný podsystém v okolí E_n nadobúda tvar:

$$\begin{bmatrix} L' \\ L'_T \\ I' \\ I'_T \end{bmatrix} = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L \\ L_T \\ I \\ I_T \end{bmatrix}, \quad (8.4)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} \frac{\partial L'}{\partial L} & \frac{\partial L'}{\partial L_T} & \frac{\partial L'}{\partial I} & \frac{\partial L'}{\partial I_T} \\ \frac{\partial L'_T}{\partial L} & \frac{\partial L'_T}{\partial L_T} & \frac{\partial L'_T}{\partial I} & \frac{\partial L'_T}{\partial I_T} \\ \frac{\partial I'}{\partial L} & \frac{\partial I'}{\partial L_T} & \frac{\partial I'}{\partial I} & \frac{\partial I'}{\partial I_T} \\ \frac{\partial I'_T}{\partial L} & \frac{\partial I'_T}{\partial L_T} & \frac{\partial I'_T}{\partial I} & \frac{\partial I'_T}{\partial I_T} \end{bmatrix}_{E_n} = \begin{bmatrix} -k - \varphi_L & \theta_L & N\beta & N\beta\sigma_I \\ \varphi_L & -k_T - \theta_L & 0 & 0 \\ pk & 0 & -\alpha - \varphi_I & \theta_I \\ 0 & \tau pk_T & \varphi_I & -\alpha_T - \theta_I \end{bmatrix}. \quad (8.5)$$

Určíme matice prenosu a prechodu:

$$F_I = \begin{bmatrix} 0 & 0 & N\beta & N\beta\sigma_I \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V_I = \begin{bmatrix} -k - \varphi_L & \theta_L & 0 & 0 \\ \varphi_L & -k_T - \theta_L & 0 & 0 \\ pk & 0 & -\alpha - \varphi_I & \theta_I \\ 0 & \tau pk_T & \varphi_I & -\alpha_T - \theta_I \end{bmatrix}. \quad (8.6)$$

Nakoľko matica F_I (8.6) disponuje možnosťou redukovania, pretože zo štyroch infekčných stavov je len jeden stav v štádiu prenosu infekcie. Potom pomocná matica E_I ktorú aplikujeme na redukciu (2.2.1) bude nadobúdať nasledovný tvar:

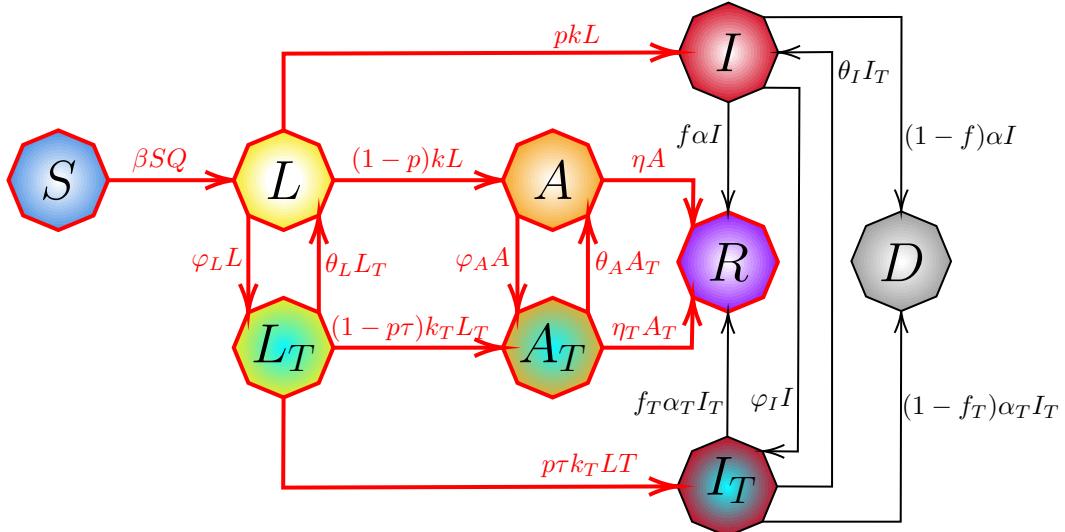
$$E_I^T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (8.7)$$

a aplikovaním $-E_I^T F_I V_I^{-1} E_I$ získavame reprodukčné číslo:

$$\mathcal{R}_I = N\beta p \left[\frac{k(\theta_L + k_T)(\theta_I + \alpha_T + \varphi_I\sigma_I) + \varphi_L k_T \tau (\theta_I + \varphi_I\sigma_I + \alpha\sigma_I)}{(\theta_I\alpha + \varphi_I + \alpha\alpha_T)(\theta_L k + \varphi_L k_T + k k_T)} \right]. \quad (8.8)$$

8.1.2 Generácia \mathcal{R}_A

Zobrazenie generácie asymptomatickej časti (červená) populácie pomocou schémy:



Obrázok 8–3 Bloková schéma - chrípkový model liečba generácia A

V tomto prípade sa nám pôvodná bloková schéma (8–1) zjednodušila o triedu

infekčných I , I_T a mŕtvych D . Linearizovaný podsystém infekčných v okolí E_n nadobúda tvar:

$$\begin{bmatrix} L' \\ L'_T \\ A' \\ A'_T \end{bmatrix} = J_{E_n}^I \begin{bmatrix} L \\ L_T \\ A \\ A_T \end{bmatrix}, \quad (8.9)$$

kde $J_{E_n}^I$ je Jakobiho matica daná ako:

$$J_{E_n}^I = \begin{bmatrix} \frac{\partial L'}{\partial L} & \frac{\partial L'}{\partial L_T} & \frac{\partial L'}{\partial A} & \frac{\partial L'}{\partial A_T} \\ \frac{\partial L'_T}{\partial L} & \frac{\partial L'_T}{\partial L_T} & \frac{\partial L'_T}{\partial A} & \frac{\partial L'_T}{\partial A_T} \\ \frac{\partial A'}{\partial L} & \frac{\partial A'}{\partial L_T} & \frac{\partial A'}{\partial A} & \frac{\partial A'}{\partial A_T} \\ \frac{\partial A'_T}{\partial L} & \frac{\partial A'_T}{\partial L_T} & \frac{\partial A'_T}{\partial A} & \frac{\partial A'_T}{\partial A_T} \end{bmatrix}_{E_n} = \begin{bmatrix} -k - \varphi_L & \theta_L & N\beta\delta & N\beta\delta\sigma_A \\ \varphi_L & -k_T - \theta_L & 0 & 0 \\ (1-p)k & 0 & -\eta - \varphi_A & \theta_A \\ 0 & (1-p\tau)k_T & \varphi_A & -\eta_T - \theta_A \end{bmatrix}. \quad (8.10)$$

Následne určíme matice prenosu a prechodu:

$$F_A = \begin{bmatrix} 0 & 0 & N\beta\delta & N\beta\delta\sigma_A \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad V_A = \begin{bmatrix} -k - \varphi_L & \theta_L & 0 & 0 \\ \varphi_L & -k_T - \theta_L & 0 & 0 \\ (1-p)k & 0 & -\eta - \varphi_A & \theta_A \\ 0 & (1-p\tau)k_T & \varphi_A & -\eta_T - \theta_A \end{bmatrix}. \quad (8.11)$$

Rovnako, ako matica F_I (8.6) matica F_A (8.11) disponuje možnosťou redukovania. Pomocná matica E_I ktorú aplikujeme na redukciu (2.2.1) bude nadobúdať nasledovný tvar:

$$E_A^T = \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad (8.12)$$

a

$$M_A = -E_A^T F_A V_A^{-1} E_A, \quad (8.13)$$

potom reprodukčné číslo nadobúda tvar:

$$\mathcal{R}_A = N\beta\delta \left[\frac{(1-p)k(\theta_L + k_T)(\theta_A + \eta_T + \varphi_A\sigma_A) + \varphi_L(1-p\tau)k_T(\theta_A + \varphi_A\sigma_A + \eta\sigma_A)}{(\theta_A\eta + \varphi_A\eta_T + \eta\eta_T)(\theta_Lk + \varphi_Lk_T + kk_T)} \right], \quad (8.14)$$

a základne reprodukčné číslo získame ako

$$\mathcal{R}_0 = \mathcal{R}_A + \mathcal{R}_I. \quad (8.15)$$

8.2 Simulácie

V tejto časti práce sa zameriame na simuláciu chrípkovej nákazy pri vplyve antivírového liečenia, konkrétnie na sledovanie zmien za pomoci ovplyvňovania jednotlivej kategórii infekčných a asymptomatických členov antivírovou liečbou a jej celkový vplyv na spoločnosť zasiahnutú nákazou.

Predpokladáme, že $1 - \exp(-\varphi(t))$ jedincov v čase t sa presunie k liečeným, teda pri predpoklade, že liečbu podstúpi 40% jedincov stavu latencie:

$$1 - \exp(-\varphi_L) = 0,4 \implies \varphi_L \doteq 0,51, \quad (8.16)$$

Simulácia nákazy bude prebiehať pri počiatočných podmienkach:

$$\begin{aligned} I_0 &= 10, & A_0 &= 10, & R_0 &= 0, & L_0 &= 0, & S_0 &= 980, \\ I_{T0} &= 0, & A_{T0} &= 0, & L_{T0} &= 0, & D_0 &= 0. \end{aligned} \quad (8.17)$$

Prehľad aplikovaných parametrov:

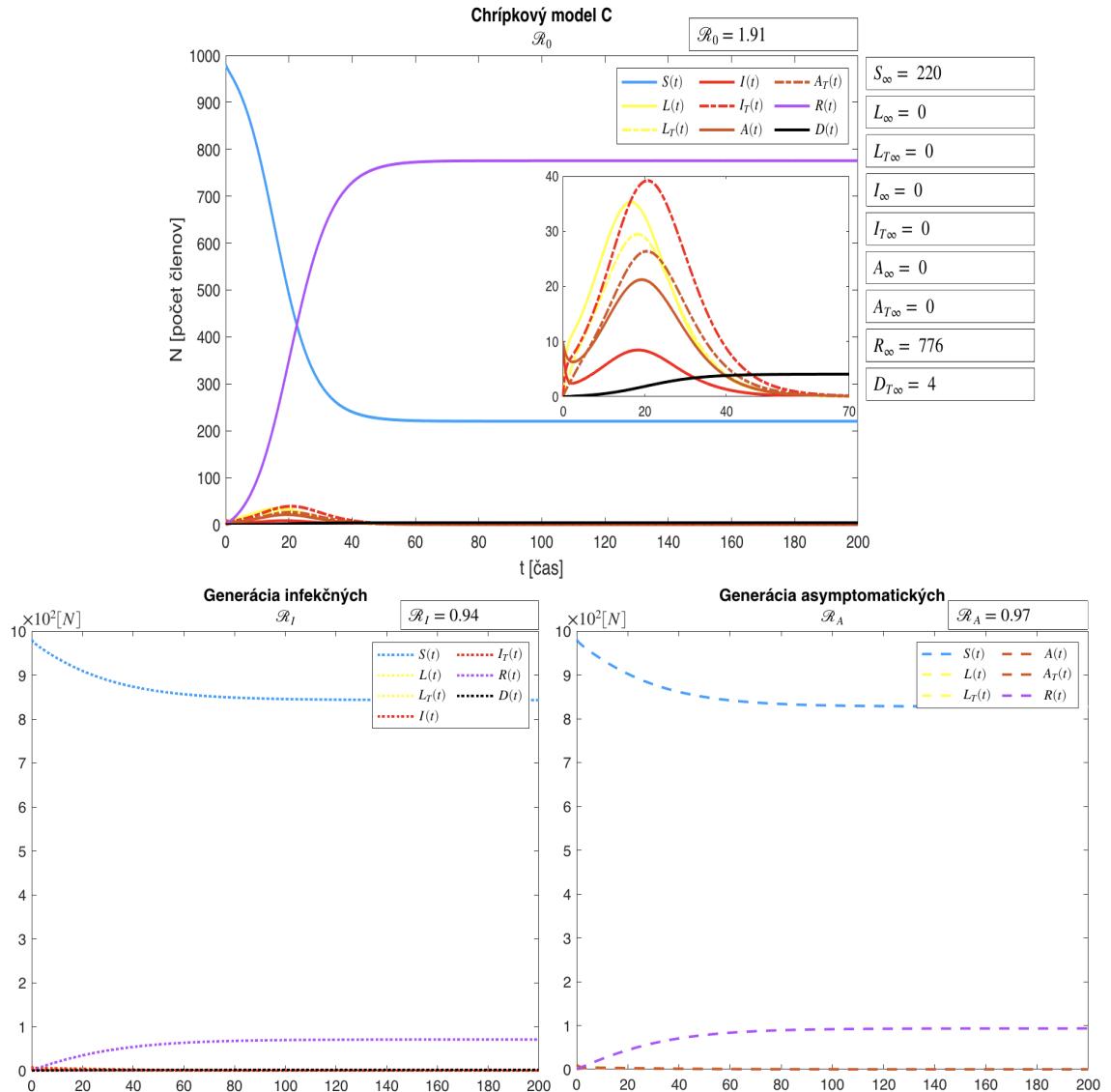
σ_A	σ_I	θ_L	θ_A	θ_I	φ_L	φ_A	φ_I
0.6	0.6	0.1	0.1	0.1	0.51	0.22	1.2

Tabuľka 8 – 2 Aplikácia chrípkového modelu s liečbou - parametre 1.

σ_A	σ_I	θ_L	θ_A	θ_I	φ_L	φ_A	φ_I
0.6	0.6	0	0	0	0	0	0

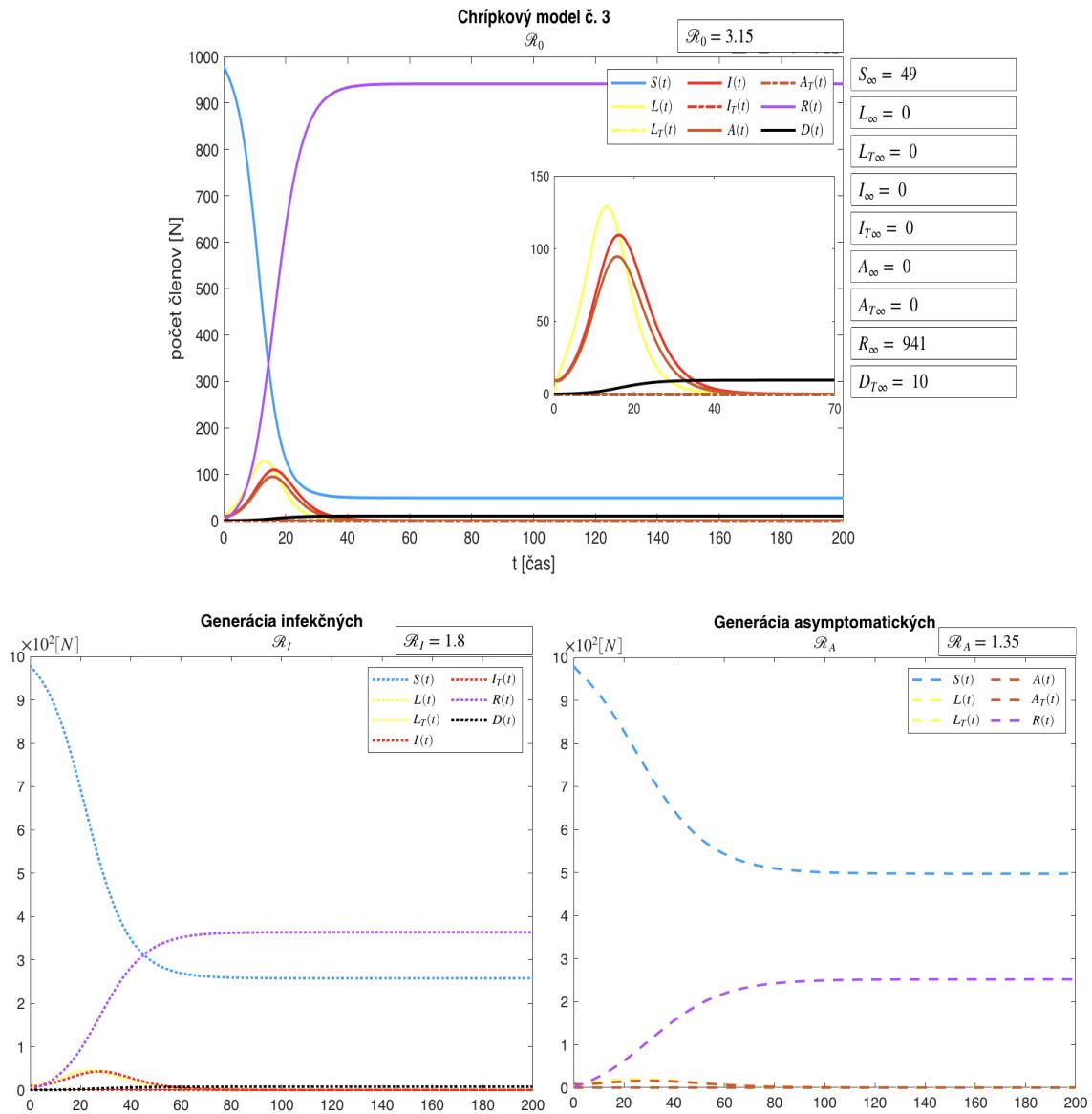
Tabuľka 8 – 3 Aplikácia chrípkového modelu s liečbou - parametre 2.

V tabuľke (8–2) a (8–3) sú zobrazené hodnoty špecifických parametrov chrípkového modelu s antivírovou liečbou. Ostatné parametre sú totožné s parametrami v tabuľke popisujúcej parametre základného chrípkového modelu (6–2) a modelu s očkováním (7–2).



Obrázok 8 – 4 Grafická simulácia - Model C časť 1.

Z grafickej simulácie modelu pri možnostiach liečby (8–4) je zjavné, že antivírové liečenie zohráva dôležitú úlohu ovplyvňujúcu šírenie nákazy v populácii. Vzhľadom k odpovedajúcim parametroch v tabuľkách (8–2), (6–2) a (7–2) sa správanie nákazy v kategóriách asymptomatických a plne infekčných dostalo na hodnotu reprodukčného čísla $\mathcal{R}_A < 1$ a $\mathcal{R}_I < 1$ avšak spoločným účinkom $\mathcal{R}_0 > 1$, čo naznačuje, že epidémia vypukne len v prípade vplyvu oboch kategórií populácií. Pre porovnanie zostavíme ešte jednu grafickú simuláciu, kde liečenie úplne zanedbáme, teda parametre prechodu liečenia $\varphi = 0$ a parametre ukončenia liečby $\theta = 0$.



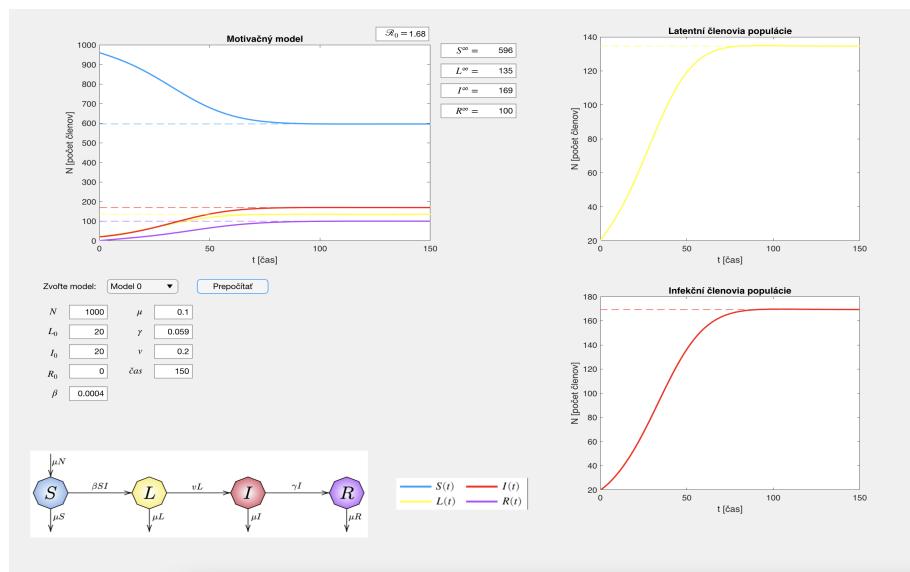
Obrázok 8 – 5 Grafická simulácia - Model C časť 2.

Narozdiel od predchádzajúcej simulácie pri pôsobení liečby (8–4) v tomto prípade grafickej simulácie (8–5) odpovedajúcej zmene parametrov znázornených v (8–3) infekčnosť výrazne stúpla, a to na hodnotu $\mathcal{R}_0 = 3.15$. Vývoj nákazy v populácii je rozsiahlejší, pričom obe generácie $\mathcal{R}_I > 0$ a $\mathcal{R}_A > 0$, teda generácie asymptomatických a plne infekčných majú dostatočnú silu prenášania nákazy, aby vyvolali epidémiu aj samostatne, čo má za následok zanedbanie antivírovej liečby.

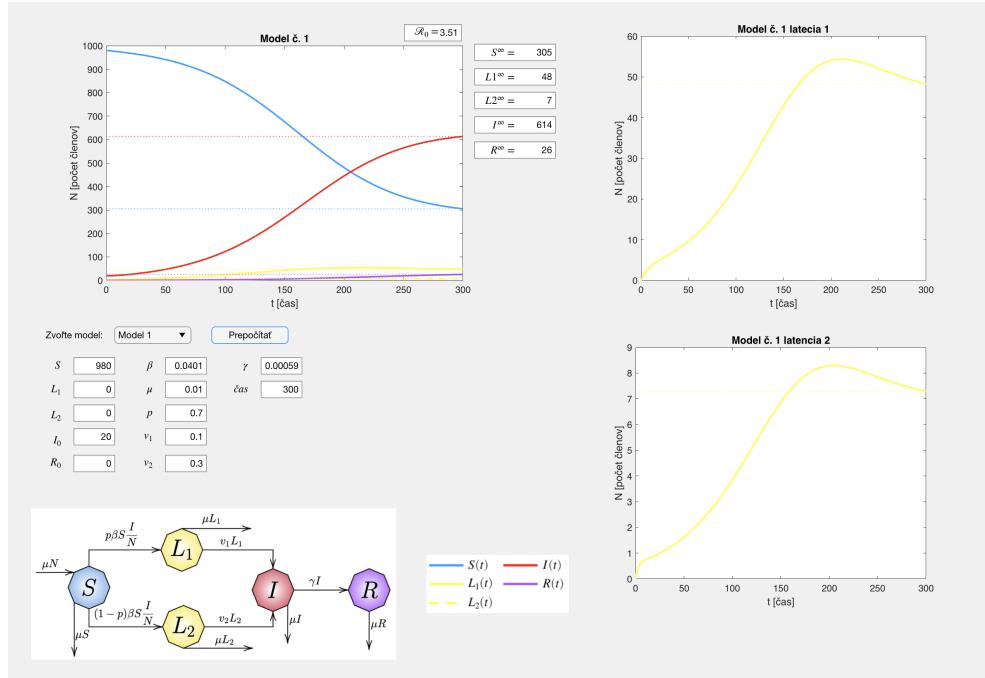
9 Aplikácia v prostredí Matlab

V práci sme analyzovali celkovo sedem epidemiologických modelov s cieľom skúmať priebeh nákazy pri rôznych parametroch. Výsledné grafické simulácie, ktoré sú súčasťou príslušných kapitol sme realizovali za pomoci výpočtového prostredia Matlab. Taktiež sme zostavili aplikáciu pre znázornenie študovaných modelov, resp. ich generácií. Aplikácia je navrhnutá tak, aby používateľ mal možnosť voľby modelu na ktorom chce priebeh nákazy simulovať a voľby príslušných parametrov odpovedajúcich zvolenému modelu. Následne pri zvolených parametrov je možnosť spustenia výpočtu, pričom jeho výstupom sú hodnoty, v ktorých sa jednotlivé triedy ustália, príslušné reprodukčné čísla, jeden graf znázorňujúci priebeh všetkých tried a dva pod grafy či už zamerané na sledovanie priebehu jednotlivých tried alebo generácií modelu. Pre lepsie pochopenie a jednoduchšiu prácu v aplikácii zobrazujeme taktiež blokovú schému zvoleného modelu a legendu priebehu jednotlivých tried. Aplikácia bola navrhnutá vo verzií **MATLAB_R2021** a je dostupná na adrese: <https://github.com/tchrapovic/Matlab.git>.

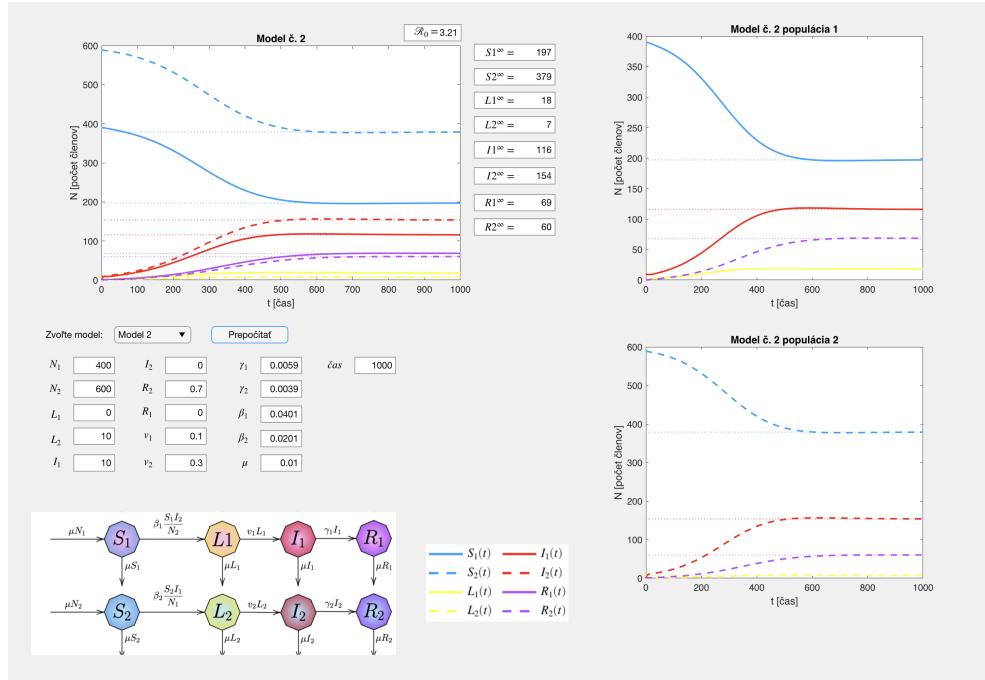
Nasledujúce ilustrácie odpovedajú grafickým simuláciám riešených modelov v našej práci zobrazené z pohľadu používateľa aplikácie:



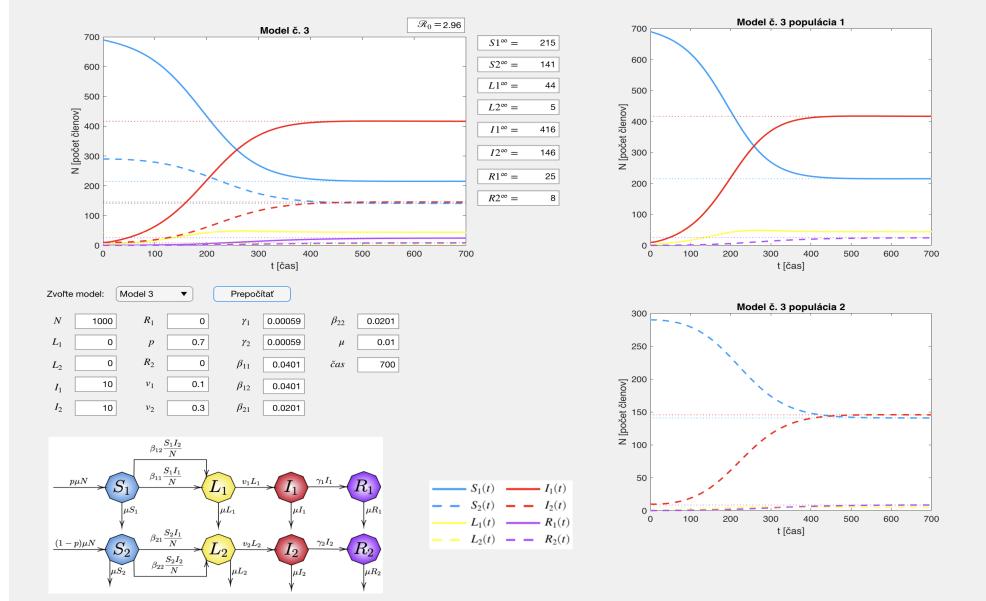
Obrázok 9 – 1 Aplikácia - ukážka motivačného modelu



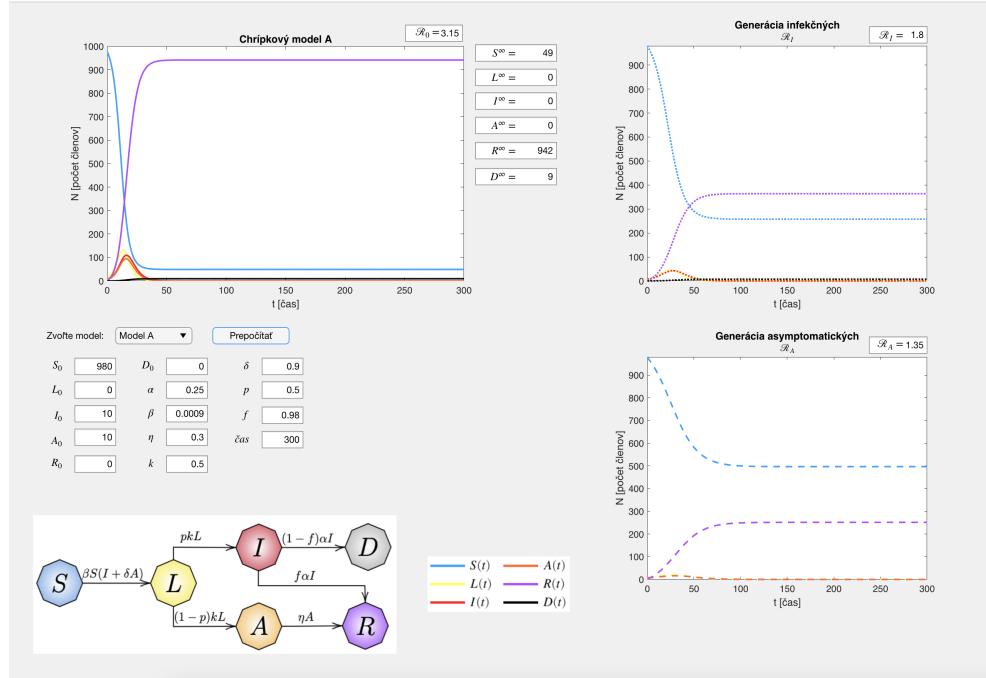
Obrázok 9–2 Aplikácia - ukážka Model 1



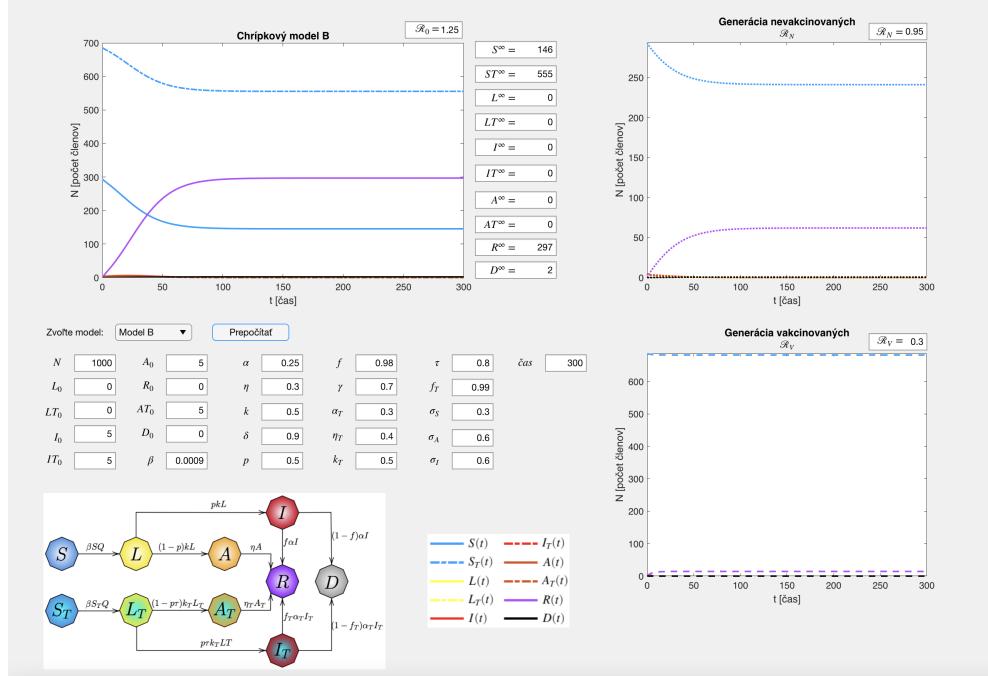
Obrázok 9–3 Aplikácia - ukážka Model 2



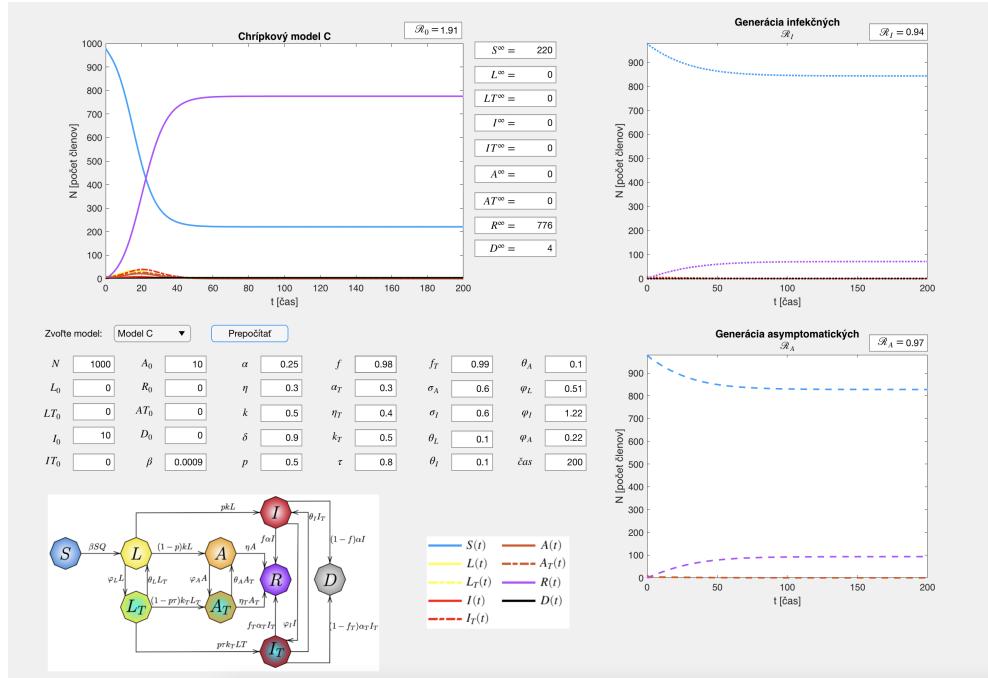
Obrázok 9 – 4 Aplikácia - ukážka Model 3



Obrázok 9 – 5 Aplikácia - ukážka Model A



Obrázok 9 – 6 Aplikácia - ukážka Model B



Obrázok 9 – 7 Aplikácia - ukážka Model C

10 Záver (zhodnotenie riešenia)

Cieľom práce bolo poukázať na možnosti výpočtu reprodukčného čísla za pomocí matice novej generácie na rôznych epidemiologických modeloch modifikovaných pre sledovanie určitej epidemiologickej udalosti v populácii ovplyvňovanou nákazou.

V úvode práce sme uviedli základ nevyhnutný k ďalšej analýze epidemiologických modelov. Zamerali sme sa na návod popisujúci zostrojenie epidemiologických modelov na základe zvolených predpokladov, popis základného reprodukčného čísla a jeho vlastnosti, motivačný model, v ktorom sme ukázali dôležitosť reprodukčného čísla za pomocí určenia asymptomatickej stability. Poukázali sme na schopnosť ovplyvňovania prebiehajúcej epidemiologickej udalosti na základe hodnoty reprodukčného čísla čím sme boli schopní povedať, že reprodukčné číslo predstavuje prahovú hodnotu riadiacu priebeh nákazy v populácii. Rovnako tak sme popísali návod na výpočet reprodukčného čísla za pomocí matice novej generácie a možnosti jej redukcie, ktoré vedú k zjednodušeniu zložitosti výpočtu v prípade ak sú splnené určité podmienky.

Štruktúru jadra práce sme rozdelili do dvoch častí odpovedajúcich ich zamerniu. V prvej časti sme ukázali možnosti aplikovania výpočtu reprodukčného čísla za pomocí matice novej generácie na troch konkrétnych modelov zameraných na prenos nákazy pri vplyve latentnej doby, prenose nákazy šíriacej sa stretom opačných pohlaví a vplyve rôzne silných imunitných systémov. V prvom modeli sa nám podarilo ukázať dve možné redukcie výpočtu reprodukčného čísla za pomocí matice novej generácie. Druhým modelom sme ukázali prípad kedy aplikovanie redukcií nebolo možné pričom v treťom modeli sme ukázali, ako možno model modifikovať pre sprístupnenie redukcií, čím sme pozorovali, ako sa nám výpočet reprodukčného čísla každou ďalšou aplikovanou redukciou zjednoduší.

Druhou časťou jadra sú takzvané chrípkové modely. V tejto časti sme sa zamerali na jednotlivé generácie infekčných tried a ich reprodukčné čísla. Ukázali sme, že správnym delením konkrétneho epidemiologického modelu na jemu prislúchajúce infekčné generácie možno výpočet reprodukčného čísla ešte viac zjednodušiť, a to

súčtom týchto generačných reprodukčných čísel. Taktiež sme sa zaoberali grafickou simuláciou týchto modelov pri určitých predpokladoch čím sme za pomocí generačných skupín nadobudli detailnejšie poznatky o priebehu chrípkovej nákazy v populácii pri rôznych špecifických črtách ako latentnosť, asymptomaticosť, očkovanie a antivírové liečenie.

Pre podrobnejšiu analýzu priebehu nákazy celkovo siedmich modelov, ktoré sú v práci uvedené sme zostrojili aplikáciu určenú pre sledovanie zmien v priebehu nákazy vzhľadom k zvoleným parametrom.

Literatúra

- [1] Biggerstaff, M., Cauchemez, S., Reed, C., Gambhir, M. and Finelli, L. [2014]. Estimates of the reproduction number for seasonal, pandemic, and zoonotic influenza: a systematic review of the literature, *BMC infectious diseases* **14**(1): 1–20.
- [2] Brauer, F. [2005]. The kermack–mckendrick epidemic model revisited, *Mathematical biosciences* **198**(2): 119–131.
- [3] Brauer, F. and Castillo-Chavez, C. [2012]. *Mathematical models for communicable diseases*, SIAM.
- [4] Chowell, G., Ammon, C., Hengartner, N. and Hyman, J. [2006]. Transmission dynamics of the great influenza pandemic of 1918 in geneva, switzerland: Assessing the effects of hypothetical interventions, *Journal of theoretical biology* **241**(2): 193–204.
- [5] Cowling, B. J., Lau, M. S., Ho, L.-M., Chuang, S.-K., Tsang, T., Liu, S.-H., Leung, P.-Y., Lo, S.-V. and Lau, E. H. [2010]. The effective reproduction number of pandemic influenza: prospective estimation, *Epidemiology (Cambridge, Mass.)* **21**(6): 842.
- [6] Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P. and Metz, J. A. [1990]. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations, *Journal of mathematical biology* **28**(4): 365–382.
- [7] Diekmann, O., Heesterbeek, J. and Roberts, M. G. [2010]. The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models, *Journal of the royal society interface* **7**(47): 873–885.
- [8] GAHURA, P. [n.d.]. Contribution to stability analysis of nonlinear control systems using linearization.

- [9] Van den Driessche, P. [2017]. Reproduction numbers of infectious disease models, *Infectious Disease Modelling* **2**(3): 288–303.
- [10] Van den Driessche, P. and Watmough, J. [2002]. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission, *Mathematical biosciences* **180**(1-2): 29–48.
- [11] Weinstein, R. A., Bridges, C. B., Kuehnert, M. J. and Hall, C. B. [2003]. Transmission of influenza: implications for control in health care settings, *Clinical infectious diseases* **37**(8): 1094–1101.