Практична робота №4
Математичне моделювання епідемічного процесу

Математичною моделлю називають опис реального процесу за допомогою математичних рівнянь. Дослідження цих рівнянь допомагає зрозуміти поводження системи, а головне, пророчити хід процесів при зміні умов. У даній роботі розглядається математичне моделювання на прикладі моделі епідемічного процесу.

Епідемічний процес - це ланцюг інфікувань і передач інфекційного захворювання від однієї людини до іншої. Більш строго, епідемічним процесом називають "саморегулюючий процес взаємодії гетерогенних мінливих популяцій збудника захворювання й хазяїна". Це складне явище, що включає в себе не тільки біологічні, але й соціальні компоненти. Математичне моделювання допомагає одержати прогноз розвитку епідемічного процесу й, отже, вжити можливих заходів по зниженню захворюваності.

Ціль роботи:

1. Вивчити математичне моделювання на прикладі моделі епідемічного процесу.
2. Досліджувати вплив параметрів моделі на одержуване рішення.

Література:

1.*Антонов В.Ф.* і ін. Біофізика. - М.: Владос, 2000.

Підготовка до роботи.

Вивчити наступні питання:

1. Що таке моделювання? Математичне моделювання.
2. Адекватність і границі застосовності моделі.
3. Система рівнянь найпростішої моделі епідемічного процесу. Графік одержаного розв’язку.
4. Система рівнянь моделі епідемічного процесу з урахуванням запізнювання й залежності коефіцієнтів від часу. Графік одержаного розв’язку.

Теоретичні відомості

При побудові математичної моделі епідемічного процесу необхідно враховувати багато його особливосткй. Перелічимо деякі з них.

1. Для більшості інфекцій захворювання кінчається виробленням імунітету, що охороняє хазяїна від повторного зараження. За цією ознакою інфекції можна розділити на наступні групи:

a) що приводять до вироблення довічного імунітету (наприклад, кір, дифтерія);

b) що приводять до вироблення тимчасового імунітету (наприклад, бактеріальні дизентерії);

c) не приводять до вироблення імунітету (наприклад, сифіліс, гонорея, СНІД).

2. У різних фазах захворювання виділення збудника в зовнішнє

середовище неоднаково. Якийсь час після інфікування, коли інфекційний процес тільки розвивається, збудник не виділяється. У кінцевій фазі захворювання виділення збудника звичайно також менш інтенсивно. Отже, імовірність передачі інфекції від хворого до здорових членів популяції залежить від часу, що пройшов з моменту зараження. Крім того, імовірність передачі інфекції часто залежить від пори року.

3. Популяція хазяїв неоднорідна. У силу як біологічних, так і соціальних особливостей імовірність інфікування різних членів популяції неоднакова.

4. Популяція збудника також неоднорідна, у ній є більш-менш вірулентні штами.

5. Імовірність смерті членів популяції залежить від їхнього віку.

На рис. 4.1 представлений графік залежності чисельності захворілих коклюшем від часу для деякої реальної популяції, отриманий у результаті спостережень.

Для побудови математичної моделі епідемічного процесу зробимо наступні загальні допущення:

1) розглянемо інфекційні захворювання з довічним імунітетом;

2) будемо вважати, що чисельність популяції людей не змінюється із часом;

3) популяція, збудника однорідна.

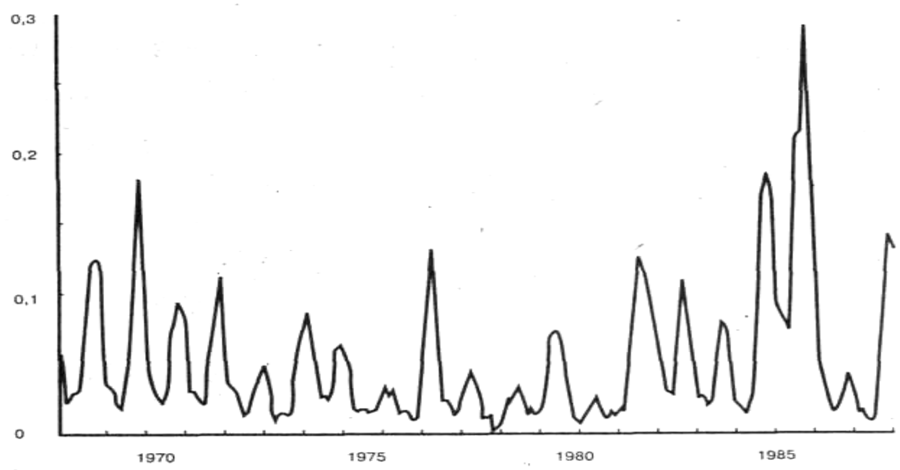

Рисунок 4.1. – Захворюваність коклюшем (число захворілих на 1000 чоловік) у Москві в 1968 – 1987 роках. Дані реєструвалися раз на місяць

Розглянемо спочатку найпростішу модель із максимальною кількістю додаткових спрощень, а потім ускладнимо її, намагаючись наблизити до реального процесу.

1. *Найпростіша модель.* Додатково до зробленого вище припущенням будемо вважати, що:

1) популяція людей однорідна;

2) імовірність смерті людини не залежить від віку;

3) імовірність видужання людини не залежить від часу, що пройшов з моменту зараження;

4) імовірність передачі інфекції не залежить від пори року.

Для побудови математичної моделі виділимо три стани. Це:

– сприйнятливий, тобто не хворіє й ще не хворів цим інфекційним захворювання, але згодом може заразитися;

– інфікована людина;

– імунний, тобто імунітет, що має, у результаті перенесеного захворювання людина.

Нехай N – чисельність розглянутої популяції, N_I – число інфікованих, N_S – число сприйнятливих членів популяції.

Уведемо коефіцієнти, що характеризують наступні процеси:

α – коефіцієнт, що характеризує зараження сприйнятливих членів популяції;

β – коефіцієнт, що характеризує видужання інфікованих членів;

γ – коефіцієнт, що характеризує смерть членів популяції.

Запишемо швидкості відповідних процесів:

a) Зараження сприйнятливих членів популяції (перехід "сприйнятливі" – "інфіковані"). Збільшення числа інфікованих членів популяції за малий проміжок часу dt пропорційно як наявному числу інфікованих членів N_I, так і числу сприйнятливих членів N_S, тобто збільшення dN_I дорівнює: $\alpha N_S N_I dt$.

Якщо всі члени популяції сприйнятливі, то за час dt збудник передається від одного інфікованого до $\alpha N dt$ членів популяції. За увесь час хвороби збудник передається від одного інфікованого в середньому до R членів, причому $R = \alpha N \tau$ й відповідно

$$\alpha = \frac{R}{N\tau},$$

де τ – середня тривалість захворювання. Величина R служить числовою мірою різниці захворювання. Якщо $R > 1$, тобто за час хвороби один інфікований заражає в середньому більше одного члена популяції, то інфекція викликає масові захворювання. Якщо ж $R < 1$, то захворюваність зменшується після замету інфекції, і масова епідемія не виникає.

b) Видужання інфікованих людей. За малий проміжок часу dt видужує число інфікованих, рівне $\beta N_I dt$. Коефіцієнт $\beta = \dfrac{1}{\tau}$, де τ– середня тривалість захворювання. Неважко бачити, що

$$\frac{\alpha}{\beta} = \frac{R}{N\tau}\tau = \frac{R}{N}.$$

c) Смерть імунних і інфікованих членів популяції. За малий проміжок часу dt із причин, не пов'язаним з даним захворюванням, вмирає число людей, рівне $\gamma N dt$. При цьому $\gamma = \dfrac{1}{T}$, де T — середня тривалість життя.

Оскільки чисельність популяції постійна, одночасно народжується така ж кількість немовлят, які, однак, не мають імунітету. Тому що число несприйнятливих (імунних і інфікованих) членів популяції дорівнює $N - N_S$, те серед несприйнятливих членів вмирає число, рівне $\gamma(N - N_S)dt$. Зміна числа сприйнятливих членів N_S і несприйнятливих $(N - N_S)$ у результаті смерті й народження можна представити у вигляді таблиці:

	Смерть	Народження	Зміна
Сприйнятливі члени популяції, N_S	$-\gamma N_S\, dt$	$+\gamma N\, dt$	$+\gamma(N - N_S)dt$
Несприйнятливі члени популяції, $(N - N_S)$	$-\gamma(N - N_S)dt$	0	$-\gamma(N - N_S)dt$

Таким чином, у результаті народження й смерті збільшення числа сприйнятливих членів популяції дорівнює

$$\gamma(N - N_S)dt.$$

У підсумку загальні швидкості зміни числа інфікованих членів популяції $\frac{dN_I}{dt}$ й числа сприйнятливих членів $\frac{dN_S}{dt}$ рівні відповідно

$$\frac{dN_I}{dt} = \alpha\, N_S\, N_I - \beta\, N_I$$

$$\frac{dN_S}{dt} = \gamma\,(N - N_S) - \alpha\, N_S\, N_I.$$

Ми одержали систему диференціальних рівнянь, що описують динаміку епідемічного процесу в найпростішому випадку. Загальне рішення цієї системи може бути отримано тільки чисельними методами. Далі ми приведемо деякі аналітичні результати, що дозволяють зрозуміти характер рішення.

Знайдемо стаціонарне рішення системи. Поклавши $\frac{dN_I}{dt} = 0,\ \frac{dN_S}{dt} = 0$, одержимо два рішення.

$$N_{I0} = 0,\ N_{S0} = N$$

Перше: – тривіальне рішення, інфікованих членів популяції немає.

Друге рішення нетривіальне:

R < 1 одержуємо єдине стаціонарне рішення $N_{I0} = 0, N_{S0} = 0.$ Друге рішення $N_{I0} < 0, N_{S0} > N$, не має фізичного змісту.

Розглянемо відхилення від ненульового стаціонарного рішення. Покладемо $N_S(t) = N_{S0} + v(t),\ N_I(t) = N_{I0} + w(t)$. Можна показати , що у випадку малих відхилень v і w система зводиться до наступної системи рівнянь для *w(t)* і *v(t):*

$$\frac{dw}{dt} = \gamma(R-1)v,$$
$$\frac{dv}{dt} = -\gamma R v - \beta w.$$

Її рішення має вигляд:

$$w(t) = A_1 e^{-\frac{t}{\tau_3}} \cos(\omega t + \varphi_1),\ v(t) =$$
$$= A_2 e^{-\frac{t}{\tau_3}} \cos(\omega t + \varphi_2),\ \tau_3 =$$
$$= \frac{2}{\gamma R},\ \omega \approx \sqrt{\beta\gamma(R-1)}$$

Формула для ω справедлива при $\tau \ll T,\ R \geq 2,$ де τ – тривалість захворювання, Т-Т– тривалість життя.

Аналіз результатів. На рис. 4.2 показані графіки отриманого рішення для відносного числа інфікованих $I = \frac{N_I}{N}$ при двох значеннях ω. Це загасаючі коливання біля стаціонарного рішення, аналогічні загасаючим коливанням пружинного маятника при наявності опору середовища.

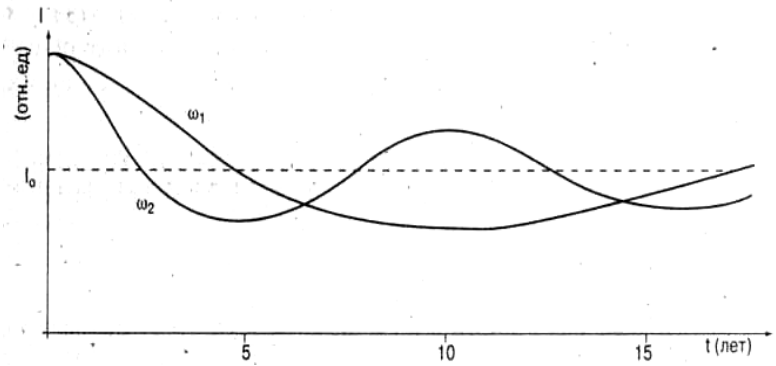

Рисунок 4.2. - Залежність відносного числа інфікованих членів популяції від часу в найпростішій моделі

Частота цих коливань – ω, а характерний час загасання – τ_3. Мале відхилення від стаціонарного рішення, що виникло в початковий момент, часу, буде зменшуватися, роблячи при цьому коливання біля стаціонарного значення. Характерний час загасання – це час, через яке амплітуда коливань зменшується в $e = 2{,}72$ раз.

$$\tau_3 = \frac{2}{\gamma R} = \frac{2T}{R}.$$

З формули видно, що порядку середнього часу життя людини Т при не занадто більших *R*. (Нагадаємо, що *R* чисельно дорівнює середньому числу осіб, яким передається збудник від однієї інфікованої людини за час хвороби.)

Період коливань:

$$T_k = \frac{2\pi}{\omega} \approx 2\pi\sqrt{\frac{\tau T}{R-1}}.$$

залежить від часу життя, середньої тривалості захворювання й від параметра *R*. На рис. 4.2 представлені два рішення для різних τ. При реальних значеннях параметрів одержуємо періоди коливань близько 10 - 20 років.

Аналіз вихідної системи рівнянь показує, що не тільки малі, але й більші відхилення зменшуються згодом, на відміну від моделі " хижак-жертва", де рішення, має характер незатухаючих коливань.

Зрівняємо отримані результати з даними про реальну захворюваність. Графік реальної захворюваності коклюшем наведений на рис. 4.1. Видно, що на відміну від отриманого рішення реальна захворюваність має характер незатухаючих коливань. Видний період цих коливань в один рік, що сильно відрізняється від отриманого нами періоду. Крім того, добре видні міжрічні коливання захворюваності. У деякі роки захворюваність різко зростає, причому таке зростання повторюється через кілька років. Всі ці особливості не описуються найпростішою моделлю.

Таким чином, найпростіша модель не є адекватною для опису захворюваності коклюшем (і багатьма іншими, захворюваннями). Неадекватність моделі є наслідком зроблених допущень. Будемо тепер ускладнювати модель, відмовляючись від припущень, що спрощують, зроблених допущень. Будемо тепер ускладнювати модель, відмовляючись від припущень, що спрощують.

II. Модель із урахуванням зміни зарізниці інфікованих. Знімемо припущення (4) у найпростішій моделі про постійну ймовірність передачі інфекції при зустрічі інфікованого й сприйнятливого членів популяції. Дійсно, для інфекційних захворювань кількість збудника в організмі хазяїна й інтенсивність його виділення в навколишнє середовище в різні періоди захворювання неоднакові. Відразу після зараження збудника мало і його виділення практично не відбувається. У міру розмноження збудника його кількість і зарізницю зростають, а в заключній фазі захворювання – зменшуються. При цьому динаміка зарізниці під час захворювання може бути досить складної. Так, наприклад, при інфекції СНІД у перші тижні після зараження в крові інфікованого є невелика кількість вірусів, потім після вироблення імунної відповіді його кількість різко зменшується й знову зростає вже через кілька років у фазі клінічних проявів Сніду Крім того, інфекції активізують механізми, що збільшують виділення збудника в зовнішнє середовище (такі, як кашель і нежить при грипі й понос при дизентерії й холері). До того ж ряд збудників перебуває в зовнішнім середовищі протягом тривалого часу.

Таким чином, інтенсивність зараження нових членів популяції залежить не тільки від того, яке кількість інфікованих є в цей час, але й від того, коли вони були інфіковані. Для обліку цього ефекту введемо запізнення, так що рівняння динаміки набудуть вигляду:

$$\frac{dN_I(t)}{dt} = \alpha\, N_S(t) N_I(t-\Delta t) - \beta\, N_I(t)$$

$$\frac{dN_S}{dt} = -\alpha\, N_S(t) N_I(t-\Delta t) + \gamma\,(N - N_S(t)),$$

де коефіцієнт α постійний; а величина Δt має сенс характерного часу від зараження до зараження в ланцюжку послідовних інфікувань.

Система диференціальних рівнянь може бути вирішена чисельно на комп'ютері за допомогою відповідних програм. Можливо також і аналітичне (у вигляді формул) дослідження отриманих рівнянь, що показує, що як і в найпростішій моделі, рішення має вигляд загасаючих коливань біля стаціонарного значення величин N_{I0} і N_{S0}.

Графік рішення для малих відхилень має такий же вид. Розрахунок періоду коливань також дає величини порядку десяти років, тобто результати моделі знову не відповідають реальному процесу ні кількісно, ні якісно. Модель із запізнюванням також не є адекватною для опису епідемічного процесу.

III. Модель із періодично мінливою ймовірністю передачі інфекції. Для багатьох інфекційних захворювань характерний явний зв'язок активності механізму передачі згодом року, що звичайно пояснюється сезонною активацією деяких шляхів передачі або появою нових шляхів. Приведемо кілька прикладів.

Швидкість розмноження мікроорганізмів у харчових продуктах сильно залежить від температури. Тому при тих же початкових умовах кількість мікроорганізмів, що розмножуються в продуктах, у теплу пору року буде більше, ніж у холодне. Тут активізується постійно діючий шлях передачі.

У теплу пору року в країнах з помірним кліматом з'являються мухи, що є додатковим переносником інфекції. Весняне повіддя й розлив рік істотно погіршує якість річкової води. У цьому випадку також з'являється додатковий шлях передачі.

Ці явища можна врахувати в моделі переходом від постійного коефіцієнта α до періодичного з періодом в один рік. Система рівнянь при цьому приймає вид:

$$\begin{cases} \dfrac{dN_I(t)}{dt} = \alpha(t) N_S(t) N_I(t-\Delta t) - \beta\, N_I(t) \\ \dfrac{dN_S(t)}{dt} = \gamma\,(N - N_S(t)) - \alpha(t) N_S(t) N_I(t-\Delta t), \end{cases}$$

де $\alpha(t)$ можна представити у вигляді:

$$\alpha(t) = \alpha_0 + A\sin(\omega_1 t + \varphi)$$

α_0 – постійнаа тридцятилітній, $\omega_1 = \dfrac{2\pi}{T_1}$, T_1 – період в один рік, φ – початкова фаза.

Як і в попередньому розділі, ускладнення моделі зв'язане зі зняттям припущення (4) у найпростішій моделі про постійну ймовірність передачі інфекції при зустрічі інфікованого й сприйнятливого членів популяції. У загальному виді система рівнянь вирішується чисельно. Вона може бути проаналізована аналітично у випадку малих відхилень від стаціонарного рішення, але проведені викладення досить громіздкі. Тому приведемо лише якісні результати й графік одержуваного рішення.

Для статистики захворювання звичайно реєструється число захворілих за певний проміжок часу, наприклад за місяць. Це число приблизно дорівнює $\alpha N_S N_I \delta t$, де δt — розглянутий проміжок часу. Таким чином, захворюваність пропорційна добутку $\alpha N_S N_I$.

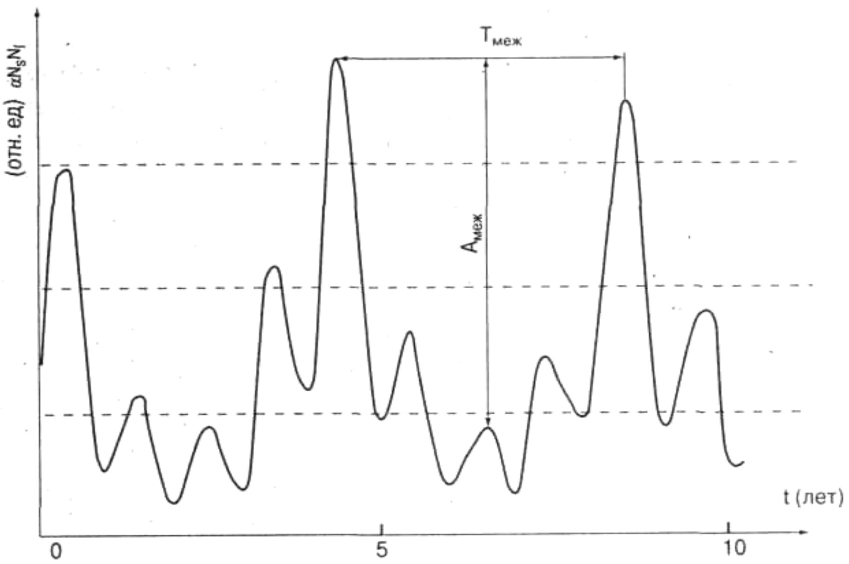

Рисунок 4.3. – Залежність захворюваності ($\alpha N_S N_I$) від часу в моделі, що враховує періодичну зміну коефіцієнтів α і *R*. $A_{меж}$ – амплітуда, $T_{меж}$ – період міжрічних коливань

На рис. 4.3 наведений графік рішення системи для величини $\alpha N_S N_I$, отриманий на комп'ютері. Рішення має вигляд слабко загасаючих коливань із амплітудою, що змінюється. Добре видні коливання з періодом в один рік. Ці коливання виникають через облік періодичної зміни коефіцієнта $\alpha(t)$ з періодом в один рік. Крім того, виникають межрічні коливання, тобто коливання захворюваності в різні роки, з різкими максимумами раз у кілька років. Порівняння з даними про реальну захворюваність коклюшем (див. мал. 4.1) показує, що дана модель, принаймні, якісно, добре описує реальний епідемічний процес. Ця модель є адекватною.

Користуючись моделлю, можна простежити вплив різних параметрів захворювань, зокрема амплітуди річних коливань коефіцієнта $\alpha(t)$ й часу запізнювання Δt, на характер одержуваного рішення. Це зручно робити за допомогою комп'ютера, уводячи різні значення параметрів моделі. Виявляється, що при невираженій сезонності захворювання (маленька амплітуда коливань $\alpha(t)$) багаторічна циклічність (збільшення захворюваності через кілька років) незначна, а при вираженій сезонності циклічність велика. На багаторічну циклічність також сильно впливає величина часу запізнювання.

Виконання роботи

1. *Найпростіша модель із постійними коефіцієнтам*

На комп'ютері розраховується найпростіша модель епідемічного процесу, описувана системою рівнянь:

$$\begin{cases} \dfrac{dN_I}{dt} = \alpha\, N_S\, N_I - \beta\, N_I, \\ \dfrac{dN_S}{dt} = \gamma\left(N - N_S\right) - \alpha\, N_S N_I, \end{cases}$$

де N_I – число інфікованих членів популяції, N_S – число сприйнятливих членів, *t* – час,

$\alpha = \dfrac{R}{N\,\tau}$ – постійний коефіцієнт, що характеризує зараження, *R* – середнє число осіб, до яких передається збудник від однієї інфікованої людини за увесь час хвороби, τ – середня тривалість захворювання,

$\beta = \dfrac{1}{\tau}$ – коефіцієнт видужання, $\gamma = \dfrac{1}{T}$ – коефіцієнт смерті, де *T* – середня тривалість життя.

Рішення вихідної системи для малих відхилень *w(t)* від стаціонарного рішення має вигляд загасаючих коливань:

$$w(t) = A_1 e^{-\frac{t}{\tau_3}} \cos(\omega t + \varphi_1),$$

де $\tau_3 = \dfrac{2}{\gamma R}$, – час загасання, $\omega \approx \sqrt{\beta\gamma\left(R-1\right)}$ – кругова частота.

Завдання 1. Увести деякі значення параметрів: коефіцієнта *R* (наприклад, *R* = 4 або інше значення), тривалості захворювання в днях (від 5 до 40), початкову частку сприйнятливих $\dfrac{N_S}{N}$ поблизу значення *1/R* у відсотках (від *1/R + 0,1% до 1/R + 3,0%*). Наприклад, при *R = 4 1/R = 25%, 1/R + 0,5%* = 25,5%. Нажати клавішу Enter. На екрані з'являється графік залежності захворюваності (у відносних одиницях) від часу. Замалювати графік у зошит. Увести іншу тривалість захворювання при тім же початковому рівні сприйнятливих. Побудувати й замалювати отриманий графік. Зрівняти отримані графіки з експериментальною залежністю захворюваності коклюшем від часу (мал. 4.1). Зробити висновок про адекватність найпростішої моделі.

Завдання 2. Розрахувати для деяких значень параметрів характерний час загасання й період коливань. Зрівняти з періодом коливань експериментальної залежності.

2. *Модель із запізнюванням і періодично мінливою ймовірністю передачі інфекції.*

Ця модель описується системою диференціальних рівнянь:

$$\begin{cases} \dfrac{dN_I(t)}{dt} = \alpha(t) N_S(t) N_I(t-\Delta t) - \beta N_I(t) & (6) \\ \dfrac{dN_S(t)}{dt} = \gamma\left(N - N_S(t)\right) - \alpha(t) N_S(t) N_I(t-\Delta t), & (7) \end{cases}$$

де Δt – характерний час від зараження до зараження,

$$\alpha(t) = \alpha_0 + A\sin(\omega_1 t + \varphi),$$

α_0 – постійнаа тридцятилітній, $\omega_1 = \dfrac{2\pi}{T_1}$, T_1– період в один рік. Параметр *R* пов'язаний з *a* співвідношенням (2).

На комп'ютері розраховується рішення системи останього приклада із заданими параметрами. На екран виводиться залежність захворюваності (у відносних одиницях) від часу, а також що періодично змінюється коефіцієнт *R*.

Завдання 3. Увести значення параметрів: амплітуду зміни коефіцієнта *R* у відсотках (від 0 до 3,0), час запізнювання в днях (від 2 до 20). Нажати клавішу Enter. На екрані з'являється залежність захворюваності від часу (білим кольором), розрахована протягом одного року, і *R(t)* (зеленим кольором). Для продовження розрахунку нажати будь-яку клавішу. Підбираючи параметри, одержати залежність захворюваності від часу, розраховану протягом декількох років, із чітко вираженими міжрічними коливаннями. Замалювати графік у зошит. Зрівняти отриманий графік, з експериментальною залежністю захворюваності коклюшем від часу (рис. 1). Зробити висновок про адекватність розглянутої моделі.

Завдання 4. Увести послідовно кілька значень часу запізнювання в днях (від 2 до 20) при фіксованій величині амплітуди коливань коефіцієнта *R(t)* (наприклад 1,5 або інше значення). Як впливає зміна часу запізнювання на амплітуду межгодових коливань захворюваності й на їхній період? Амплітудою межгодових коливань назвемо максимальну різницю (по всіх роках) між максимальними значеннями захворюваності протягом одного року (локальними максимумами), див. мал. 4.3. Періодом межгодових коливань назвемо час між локальними максимумами в роки з піками захворюваності.

Результати записати у таблицю:

Час запізнювання					
Амплітуда міжрічних коливань					
Період міжрічних коливань					

Зробити й записати якісний висновок.

Завдання 5. При фіксованому часі запізнювання (наприклад, 4 дні або інше значення) увести кілька значень амплітуди коливань коефіцієнта R(t) (від 0 до 3). Як впливає зміна амплітуди коливань R(t) на амплітуду й період межгодовых коливань. Зробити й записати якісний висновок.

Амплітуда коефіцієнта *R*					
Амплітуда міжрічних коливань					
Період міжрічних коливань					