

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY



DYNAMICKÉ MODELOVANIE ŠÍRENIA INFEKČNÝCH
OCHORENÍ

DIPLOMOVÁ PRÁCA

UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
FAKULTA MATEMATIKY, FYZIKY A INFORMATIKY

**DYNAMICKÉ MODELOVANIE ŠÍRENIA INFEKČNÝCH
OCHORENÍ**

DIPLOMOVÁ PRÁCA

Študijný program: Ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
Študijný odbor: Aplikovaná matematika
Školiace pracovisko: Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci práce: prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.



Univerzita Komenského v Bratislave
Fakulta matematiky, fyziky a informatiky

ZADANIE ZÁVEREČNEJ PRÁCE

Meno a priezvisko študenta: Bc. Nina Džugasová
Študijný program: ekonomicko-finančná matematika a modelovanie
(Jednoodborové štúdium, magisterský II. st., denná forma)
Študijný odbor: aplikovaná matematika
Typ záverečnej práce: diplomová
Jazyk záverečnej práce: slovenský
Sekundárny jazyk: anglický

Názov: Dynamické modelovanie šírenia infekčných ochorení
Dynamical modelling of the spread of infectious diseases

Anotácia: V práci sú navrhnuté a analyzované modely šírenia infekčných ochorení, akými sú napríklad osýpky, pomocou riešenia systémov obyčajných diferenciálnych rovníc. Pri vytváraní matematického modelu je zohľadnená populácia rozmiestnená v priestorovo štruktúrovaných celkoch a prenos infekčnej nákazy medzi nimi s uvažovaním možného časového oneskorenia prenosu infekcie medzi jednotlivými časťami priestorovo štruktúrovanej populácie. V práci je tiež navrhnutý model zohľadňujúci opakovaný výskyt ochorenia a vyšetrená stabilita niektorých modelov.

Vedúci: prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
Katedra: FMFI.KAMŠ - Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky
Vedúci katedry: prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
Dátum zadania: 25.01.2017

Dátum schválenia: 27.01.2017

prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc.
garant študijného programu

.....
študent

.....
vedúci práce

Podakovanie Touto cestou sa chcem poďakovať svojmu vedúcemu diplomovej práce prof. RNDr. Danielovi Ševčovičovi, DrSc. za umožnenie pracovať na neobyčajnej a pútavej téme, poskytnutie podkladových materiálov, odborné vedenie, cenné rady, ktoré mi pomohli pri písaní tejto práce a v neposlednom rade za jeho ochotu. Ďakujem aj svojej rodine a priateľom za ich oporu a trpezlivosť.

Abstrakt

DŽUGASOVÁ, Nina: Dynamické modelovanie šírenia infekčných ochorení [Diplomová práca], Univerzita Komenského v Bratislave, Fakulta matematiky, fyziky a informatiky, Katedra aplikovanej matematiky a štatistiky; školiteľ: prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc., Bratislava, 2018, 62 s.

Matematická epidemiológia je odvetvie, ktoré skúma šírenie infekčných ochorení. Šírenie infekcie sa dá popísať a predpovedať matematickými modelmi, ktoré používajú široké spektrum parametrov slúžiacich na detailnejší opis nákazy a jej šírenia. V tejto práci sú predstavené základné parametre modelov predpovedajúcich šírenie osýpok. Uvádzame základný, najčastejšie používaný, najstarší a najznámejší SIR (z angl. vnímavý – infekčný – imúnny) model zostavený z obyčajných diferenciálnych rovníc a vyšetrujeme jeho stabilitu. Z neho sú odvodené ďalšie dynamické deterministické modely, akými sú SEIR model, a tiež SEIR model so sekundárnou vnímavosťou. Jedným z cieľov tejto práce je modifikovanie SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou o niekoľko parametrov a otestovanie jeho funkčnosti. Tento model je nazvaný SEIR2 modelom. Ďalej vysvetľujeme význam jeho použitia a porovnáme ho s ostatnými modelmi. Vo všetkých modeloch sa pokúšame o čo najlepšie nastavenie hodnôt parametrov. V SEIR2 modeli skúmame dopad znáhodnenia určitých parametrov. Ďalším z cieľov tejto práce je rozšíriť SEIR2 model o priestorovú štruktúru rozdelením populácie do geografických celkov, v ktorých sa uplatňujú určité charakteristiky typické pre každý z celkov.

Kľúčové slová: Osýpky, Očkovanie, Reprodukčné číslo, SEIR model, Priestorová heterogenita, Obyčajné diferenciálne rovnice

Abstract

DŽUGASOVÁ, Nina: Dynamical modelling of the spread of infectious diseases [Diploma Thesis], Comenius University in Bratislava, Faculty of Mathematics, Physics and Informatics, Department of Applied Mathematics and Statistics; Supervisor: prof. RNDr. Daniel Ševčovič, DrSc., Bratislava, 2018, 62 p.

Mathematical epidemiology is a branch of biomathematics, which studies the spread of infectious diseases. This spread can be described and predicted by dynamical mathematical models that use wide range of parameters which serve for more detailed description of infection and its spread. In this thesis we present basic parameters used in models predicting measles' spread. We introduce the basic, most commonly used, the oldest and the most famous SIR (Susceptible – Infectious – Removed) model which consists of ordinary differential equations and we analyze its stability. Out of this model other dynamical deterministic models are derived such as SEIR model and SEIR model with secondary susceptibility. One of our objectives is to modify SEIR model with secondary susceptibility by several parameters and test its functionality. We name this model SEIR2 model, explain the meaning of using it and compare it with other models. We try our best to adjust parameters in all models. In SEIR2 model we examine the impact of randomness of particular parameters. Another objective of this thesis is to extend SEIR2 model with spatial heterogeneity by dividing population into geographical units in which particular characteristics typical for every unit are applied.

Keywords: Measles, Vaccination, Reproduction Number, SEIR Model, Spatial heterogeneity, Ordinary Differential Equations

Obsah

Zoznam obrázkov	7
Zoznam tabuliek	9
Úvod	10
1 Základný SIR model	12
1.1 SIR model zohľadňujúci očkovanie	14
1.2 Reprodukčné číslo	15
1.3 Osýpky	18
1.4 Stabilita SIR modelu	20
1.5 Nezápornosť	23
2 Kompartmentový SEIR model	26
3 SEIR model so sekundárnou vnímavosťou	27
3.1 Parametre modelu	27
3.2 Štruktúra modelu	29
3.3 Rozšírenie SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou	31
3.4 Porovnanie SEIR modelov so sekundárnou vnímavosťou	33
3.5 Základný SEIR model zo SEIR2 modelu	40
4 Náhodnosť parametrov	43
5 Priestorovo heterogénny SEIR2 model	47
5.1 Príklad	52
Záver	56
Zoznam použitej literatúry	58
Príloha A	60

Zoznam obrázkov

1	Schéma SIR modelu.	12
2	Schéma SIR modelu so zahrnutím očkovania.	14
3	Schéma šírenia infekčného ochorenia s $R_0 = 4$ v plne vnímavej populácii. .	16
4	Schéma šírenia infekčného ochorenia s $R_0 = 4$ v populácii s 25%-ným za- stúpením vnímavých osôb.	17
5	Graf závislosti hranice kolektívnej imunity od reprodukčného čísla R_0	17
6	Graf opisujúci šírenie nákazy pomocou SIR modelu s nulovým pokrytím vakcínou $f = 0$	22
7	Schéma SEIR modelu.	26
8	Schéma SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou.	30
9	Schéma SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou s pridaním parametra θ a θ_{vacc} , t.j. SEIR2 model.	32
10	Graf výsledkov SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou s $\theta = \theta_{vacc} = 0$. .	34
11	Graf výsledkov SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou s $\theta = \theta_{vacc} = 0$ pre vnímavé osoby.	35
12	Graf výsledkov SEIR2 modelu s $\theta = 0.5$ a $\theta_{vacc} = 0.6$	36
13	Graf výsledkov SEIR2 modelu s $\theta = 0.5$ a $\theta_{vacc} = 0.6$ pre vnímavé osoby. .	37
14	Graf výsledkov SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou pre imúnne osoby pre 1. aj 2. prípad	37
15	Grafy popisujúce vývoj počtov osôb v jednotlivých epidemiologických sku- pinách pre 3. a 4. prípad s použitím SEIR2 modelu.	38
16	Graf výsledkov SEIR2 modelu pre imúnne osoby pre 3. a 4. prípad.	39
17	Grafy popisujúce vývoj počtov osôb v jednotlivých epidemiologických sku- pinách s použitím SEIR modelu.	41
18	Hustota pravdepodobnosti a distribučná funkcia Beta rozdelenia s para- metrami $\alpha = \beta = 2$	43
19	Grafy (a) nezaočkovaných a (b) zaočkovaných infekčných osôb pomocou SEIR2 modelu pri náhodnom výbere parametra $R_0 \in (14, 20)$ pomocou Beta rozdelenia.	44

20	Grafy (a) nezaočkovaných a (b) zaočkovaných infekčných osôb pomocou SEIR2 modelu pri náhodnom výbere počiatočného percenta odolných osôb z intervalu $o \in (77\%, 83\%)$ pomocou Beta rozdelenia.	45
21	Grafy (a) nezaočkovaných a (b) zaočkovaných infekčných osôb pomocou SEIR2 modelu pri náhodnom výbere pravdepodobnosti sekundárnej nákazy z intervalu $b \in (0, 2)$ pomocou Beta rozdelenia.	46
22	Mapa Slovenska.	47
23	Šírenie infekčnej choroby pomocou priestorovo heterogénneho SEIR2 modelu pre zaočkovaných po príchode 5 zaočkovaných infekčných do Bratislavského kraja.	54
24	Šírenie infekčnej choroby pomocou priestorovo heterogénneho SEIR2 modelu pre nezaočkovaných po príchode 5 zaočkovaných infekčných do Bratislavského kraja.	55

Zoznam tabuliek

1	Typické reprodukčné čísla a hranice kolektívnej imunity vybraných ochorení.	18
2	Hlásená zaočkovanosť na regionálnej a národnej úrovni SR, MCV1 – ročníky narodenia 1999-2014, administratívne kontroly očkovania 2003-2016. Zdroj: [2].	19
3	Hlásená zaočkovanosť na regionálnej a národnej úrovni SR, MCV2 – ročníky narodenia 1990-2004, administratívne kontroly očkovania 2003-2016. Zdroj: [2].	19
4	Hlavné parametre SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou.	28
5	Hustota obyvateľstva krajov Slovenska z roku 2007, odhadnutá hodnota reprodukčného čísla a vypočítaný priemerný počet denných kontaktov pre osem krajov Slovenska.	50
6	Údaje o pracovnej migrácii medzi krajmi z roku 2007. Zdroj: [2] - vlastné spracovanie.	51
7	Hodnoty parametrov pre priestorovo heterogénny SEIR2 model.	52

Úvod

Infekčná choroba je ochorenie spôsobené rôznymi mikroorganizmami ako sú vírusy a baktérie. Po vniknutí choroboplodných zárodkov do organizmu sa po inkubačnej dobe, ktorá je pre každú infekčnú chorobu rôzna, prejaví vlastná choroba. Po jej prekonaní si vytvára človek krátkodobú alebo celoživotnú odolnosť, tzv. imunitu.

Jednou z najnákazlivejších infekčných chorôb sú osýpky. Šíria sa vzdušnou cestou a ochorenie na ne každý nezaočkovaný človek, ktorý sa stretne s chorým. Nezaočkované vnímavé osoby veľkou mierou napomáhajú šíreniu infekcie. Preto je pre dosiahnutie kolektívnej imunity potrebné aspoň 95%-né zaočkovanie populácie, ktoré sa považuje za minimálnu hranicu kolektívnej imunity pre osýpky.

Podľa Úradu verejného zdravotníctva SR [13] bolo na Slovensku v roku 2017 hlásených 7 prípadov osýpok, z ktorých 5 osôb bolo zaočkovaných. Všetci patrili do vekovej skupiny 30-45 rokov, ktorej bol zistený nižší podiel s pozitivitou protilátok. V minulosti totiž neboli dostatočne dobré podmienky pre uskladňovanie vakcín, čím došlo k čiastočnému znehodnoteniu a nestabilite vakcín. V dôsledku toho sa zistil len 86-95% podiel pozitívnych protilátok v tele zaočkovaných. V januári 2018 bolo hlásených zatiaľ 6 prípadov osýpok.

V susednej Českej republike je situácia s osýpkami o niečo horšia. Podľa Ministerstva zdravotníctva ČR [6] bolo v apríli 2018 hlásených až 70 prípadov osýpok, poväčšine u detí, z ktorých 39 osôb bolo nezaočkovaných a niekoľko z nich bolo zaočkovaných len jednou dávkou vakcíny z dvoch povinných. Jedným z dôvodov súčasného zvýšeného výskytu infekcie v ČR je nízka zaočkovanosť obyvateľstva – len 90%.

Iným dôvodom môže byť v posledných rokoch zaznamenaný nárast počtu odporcov očkovania, ktorí propagujú napríklad myšlienku o vzniku autizmu v následku očkovania. Odborný časopis *Vaccine* publikoval meta-analytickú štúdiu [11] zameranú na zistenie súvislosti medzi očkovaním a vznikom autizmu. Túto súvislosť však nepotvrdil. Odborné informácie o faktoch a mýtoch očkovania môžeme nájsť aj na stránke [7].

Dôležitým poznatkom je, že vírus osýpok sa na Slovensko a do Českej republiky prenáša hlavne migrujúcimi osobami alebo nezaočkovanými cestovateľmi do krajín s veľkým rizikom nákazy. Napríklad tento rok sa na zvýšenom ochorení osýpkami podieľa aj import z Ukrajiny, odkiaľ pochádza zatiaľ 21 prípadov.

Štúdiom infekčných chorôb sa zaoberá matematická epidemiológia, odvetvie, ktoré

hľadá a skúma faktory ovplyvňujúce zdravie obyvateľstva. Jej cieľom je modelovať alebo predpovedať šírenie infekčných chorôb v populácii pomocou matematických modelov. Je súčasťou širšej oblasti nazývanej biomatematika alebo matematická biológia, ktorá modeluje prirodzené biologické procesy pomocou matematických techník a nástrojov.

Za zakladateľa epidemiológie môžeme považovať gréckeho lekára Hippokrata. Bol prvým vedcom, ktorý skúmal vzťahy medzi výskytom ochorenia a vplyvom prostredia. Zaviedol aj termíny endemický (pre choroby, ktoré sa vyskytujú v určitej oblasti alebo prostredí) a epidemický (pre choroby, vyskytujúce sa hromadne v určitej dobe).

Matematická epidemiológia, na rozdiel od klasickej, skúma výskyt chorôb na teoretickej úrovni. Pri modelovaní používa rôzne modely, ktoré sa môžu odlišovať cieľom, ako napríklad základné modely slúžiace na pochopenie zákonitostí, až po komplexnejšie modely slúžiace na popis alebo predpovedanie šírenia infekčných ochorení v závislosti od rôznych parametrov a súčasnej situácie.

Najpoužívanejším modelom v epidemiológii je SIR (Susceptible – Infectious – Removed) model, ktorý zostavili už v roku 1927 dvaja lekári Kermack a McKendrick [4]. My sa však v tejto práci zaoberáme najmä SEIR (Susceptible – Exposed – Infectious – Removed) modelom so sekundárnou vnímavosťou predstaveným v článku [8] z časopisu Nature.

Táto práca čerpá veľkou mierou z diela autorky profesorky Hudečkovej, profesora Ševčoviča a kol.: *Biomatematické modelovanie a vyhodnocovanie indikátorov ochorení preventabilných očkovaním* [2].

Systém obyčajných diferenciálnych rovníc, z ktorých pozostáva SEIR model so sekundárnou vnímavosťou rozšírime o niekoľko parametrov, vysvetlíme význam ich použitia a nazveme ho SEIR2 modelom. Otestujeme jeho funkčnosť a porovnáme ho s ostatnými spomínanými dynamickými modelmi. Tiež preskúmame, aký dopad by malo znáhodnenie niektorých parametrov ako napríklad reprodukčného čísla alebo počiatočnej miery vnímavosti.

Nakoniec pomocou práce [2] a [9] rozšírime SEIR2 model o priestorovú štruktúru, otestujeme funkčnosť modelu a porovnáme ho so skutočnosťou. Predstavíme modelový príklad, kedy na územie Slovenska, konkrétne do Bratislavského kraja, príde niekoľko infekčných osôb a budeme sledovať, či sa infekčná choroba rozšíri do ostatných krajov, a či vôbec vznikne epidémia.

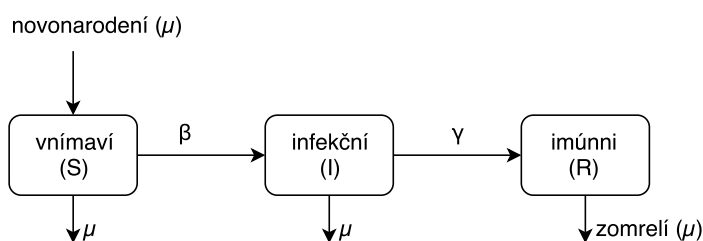
1 Základný SIR model

Úlohou matematickej epidemiológie je modelovať šírenie infekčných chorôb a snažiť sa týmito modelmi čo najviac priblížiť skutočnej situácii. Jedným zo spôsobov ako to docieľiť je použiť metódu, ktorá delí populáciu do určitých skupín, tzv. kompartmentov, na základe ich epidemiologického statusu. Základný kameň tejto myšlienky položili už v roku 1927 dvaja lekári W. O. Kermack a A. G. McKendrick vo svojej práci [4], v ktorej popísali epidemiologický model dnes nazývaný SIR model.

SIR model je kompartmentový model, podľa ktorého sa populácia delí do nasledujúcich troch epidemiologických celkov:

- Susceptible (z angl. vnímaví): skupina ľudí, ktorých môže nakaziť infekčný človek a stanú sa tak infekčnými,
- Infectious (z angl. infekční): skupina ľudí, ktorí boli infikovaní a môžu šíriť nákazu,
- Removed/Recovered (z angl. odolní, imúnni, rezistentní): skupina ľudí, ktorí si vytvorili imunitu vďaka očkovaniu alebo prekonaním infekcie, nie sú už infekční ani nemôžu byť infikovaní.

Osoba patriaca do istej skupiny musí spĺňať určité predpoklady. Týmto spôsobom má každá so skupín osobité vlastnosti, čo nám umožňuje jednoduchšie modelovanie situácie. SIR model je v epidemiológii najstarším, najpoužívanejším a najčastejšie spomínaným modelom. Je to dynamický a deterministický model tvorený systémom nelineárnych obyčajných diferenciálnych rovníc. Môžeme v ňom definovať dva typy prechodov medzi epidemiologickými skupinami a to infikovanie a vyliečenie. Názornú ukážku dynamiky medzi epidemiologickými skupinami možno vidieť na Obrázku 1.



Obr. 1: Schéma SIR modelu.

Pri kontakte vnímavej osoby s infekčnou dochádza k infikovaniu a presunu vnímavých

do skupiny infekčných s parametrom β . Prechod medzi skupinami infekčných a odolných nazývame vyliečenie, ktoré závisí iba od parametra γ . Do skupiny vnímavých vstupujú novonarodené deti s parametrom μ , a s tým istým parametrom zo systému, teda z každej skupiny, odchádzajú zomrelí. Keďže miera natality a mortality je rovnaká, zachováva sa veľkosť populácie. Samozrejme, tieto miery môžu byť aj rozdielne, ale vzhľadom na ciele tejto práce, ak nie je povedané inak, budeme uvažovať len konštantnú populáciu.

Význam jednotlivých parametrov si vysvetlíme v spojení s celým systémom diferenciálnych rovníc popisujúcich SIR model:

Systém diferenciálnych rovníc pre základný SIR model

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= \mu N - \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \mu S(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta I(t)S(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) - \mu R(t).\end{aligned}\tag{1.1}$$

Veľkosť populácie je označená písmenom N . Parameter μ predstavuje mieru natality a mortality, teda výraz μN reprezentuje počet novonarodených osôb a výrazy $\mu S(t)$, $\mu I(t)$, $\mu R(t)$ predstavujú osoby odchádzajúce zo systému v dôsledku prirodzeného úmrtia.

Výraz $\gamma I(t)$ predstavuje počet vyliečených osôb, kde parameter γ označuje mieru vyliečenia sa, t.j. rýchlosť akou sa infekčná osoba stáva imúnnou. Prevrátená hodnota tohto parametra potom označuje dĺžku infekčnosti nákazy.

Parameter β je prenosový parameter, ktorý predstavuje riziko, s akým sa nakazí vnímavá osoba od infekčnej za jednotku času. Dá sa vyjadriť aj ako súčin pravdepodobnosti (p) prenosu ochorenia z vnímavej osoby na infekčnú a priemerného počtu ich kontaktov (m), teda

$$\beta = pm.\tag{1.2}$$

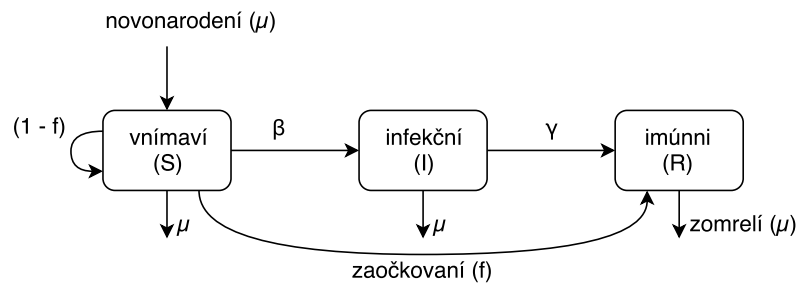
Potom výraz $\frac{\beta I(t)S(t)}{N}$ označuje počet novonakazených osôb za jednotku času.

Šírenie infekčného ochorenia budeme sledovať na intervale $[0, T]$, kde T bude predstavovať jeden rok. K diferenciálnym rovniciam je potrebné definovať aj počiatočný stav, z ktorého vychádzame. Za počiatočný čas si zvolíme $t = 0$. Potom počiatočný stav budú vyjadrovať hodnoty $S(0)$, $I(0)$ a $R(0)$. Na začiatku im pridáme konkrétne hodnoty

a budeme sledovať ich vývoj v čase.

1.1 SIR model zohľadňujúci očkovanie

Ďalším zaujímavým a realistickejším modelom je SIR model s pridaním očkovania, kde nám pribudne miera pokrytia vakcínou označená parametrom f . Hovorí o tom, akú časť obyvateľstva zaočkujeme a počíta so stopercentnou účinnosťou vakcíny, t.j. každá zaočkovaná osoba si vytvorí úplnú imunitu. Schému SIR modelu s očkovaním môžeme vidieť na Obrázku 2.



Obr. 2: Schéma SIR modelu so zahrnutím očkovania.

Z dôvodu zjednodušenia a prehľadnosti modelov v ďalšom nebudeme písať závislosť premenných $S(t)$, $I(t)$ a $R(t)$ od času, t.j. budeme písať len S , I a R . Systém diferenciálnych rovníc pre SIR model s očkovaním vyzerá nasledovne:

Systém diferenciálnych rovníc pre SIR model s očkovaním

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu(1-f)N - \frac{\beta IS}{N} - \mu S, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I, \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I + \mu fN - \mu R.\end{aligned}\tag{1.3}$$

V tomto prípade deti, ktoré sú po narodení zaočkované (μfN) sa dostávajú priamo do skupiny imúnnych a ostatné nezaočkované deti ($\mu(1-f)N$) ostávajú vnímavými. Zvyšné výrazy v systéme diferenciálnych rovníc sú oproti systému 1.1 nezmenené.

1.2 Reprodukčné číslo

Dôležitým parametrom, ktorý nevystupuje priamo v systéme diferenciálnych rovníc, no charakterizuje infekčné ochorenia je reprodukčné číslo R_0 (z angl. reproduction number). Vyjadruje priemerný počet nakazených osôb, ktoré v plne vnímavej populácii nakazí jedna infekčná osoba. Podľa [3] môžeme reprodukčné číslo vyjadriť vzťahom:

$$R_0 = mpd, \quad (1.4)$$

kde m je priemerný počet stretnutí vnímanej osoby s infekčnou za jednotku času, p je pravdepodobnosť prenosu ochorenia medzi týmito dvomi osobami a d je priemerná doba infekčnosti.

Teraz si ukážeme, aká je spojitosť reprodukčného čísla s matematickou epidemiológiou a šírením ochorenia. Intuitívne môžeme povedať, že ak prírastok počtu infekčných osôb za jednotku času ($\frac{dI}{dt}$) je väčší ako nula, ochorenie sa bude šíriť a vznikne epidémia. Na základe tejto podmienky vieme z rovnice 1.1 vyjadriť reprodukčné číslo ako

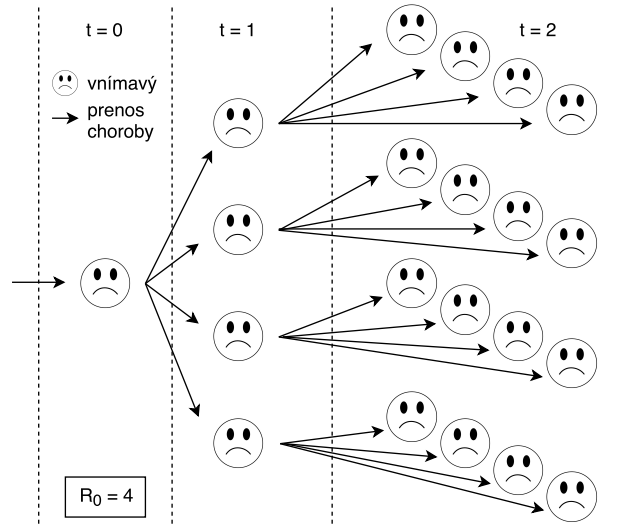
$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I > 0, \\ \frac{\beta S}{N} &> \gamma + \mu, \\ R_0 &= \frac{\beta}{\gamma + \mu} > \frac{N}{S}. \end{aligned} \quad (1.5)$$

Môžeme si všimnúť, že podľa 1.2 sa dá vzťah 1.4 prepísať ako $R_0 = \beta d$. Ak definujeme $d = \frac{1}{\gamma + \mu}$, dostávame vťah 1.5.

Pre plne vnímavú populáciu platí $S = N$, teda pravá strana nerovnice 1.5 je rovná jednej. Ak teda predpokladáme, že táto nerovnica vznikla za podmienky epidémie, tak vidíme, že $R_0 > 1$.

V matematickej epidemiológii sa reprodukčné číslo používa ako identifikátor šírenia ochorenia, teda ak je $R_0 > 1$, choroba sa rozšíri a vzniká epidémia a ak je $R_0 < 1$, choroba sa nešíri. Čím vyššia je jeho hodnota, tým je choroba a jej šírenie menej kontrolovateľné. Typické hodnoty reprodukčných čísel niektorých ochorení nájdeme v Tabuľke 1.

Ak by v populácii nebol nikto zaočkovaný, teda všetky osoby by boli vnímavé, ochorenie s reprodukčným číslom 4 by sa šírilo exponenciálne ako na Obrázku 3. V reálnom živote to ale funguje inak. Niektorí ľudia už mohli dané ochorenie prekonať alebo môžu byť zaočkovaní, čím sa stávajú imúnnymi a nákaza sa na nich neprenesie. Priemerný počet



Obr. 3: Schéma šírenia infekčného ochorenia s $R_0 = 4$ v plne vnímavej populácii.

infikovaných ľudí vtedy nebude rovný reprodukčnému číslu. Toto číslo bude nižšie a podľa [14] sa nazýva *efektívnym reprodukčným číslom* R_n (z angl. net reproduction number). Vyjadriť ho môžeme ako:

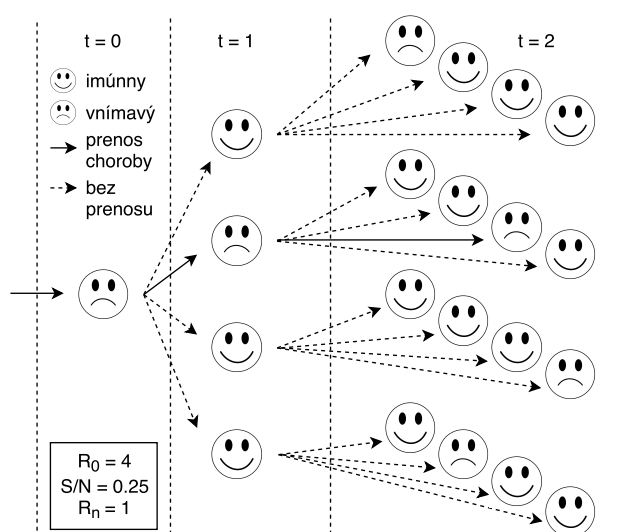
$$R_n = R_0 \frac{S}{N}, \quad (1.6)$$

kde $\frac{S}{N}$ je proporcia vnímavých jedincov v populácii o veľkosti N . Pri imunizujúcich chorobách, akými sú napríklad osýpky alebo ovčie kiahne je bežné, že s priebehom epidémie rastie množstvo imúnnych osôb a dochádza tak k spomaleniu šírenia ako vidíme aj na Obrázku 4, kde reprodukčné číslo má síce hodnotu 4, ale priemerný počet infikovaných osôb je len $R_n = 1$.

Tiež si môžeme všimnúť, že tri vnímavé osoby z Obrázka 4 sa nenakazili aj napriek tomu, že je epidémia. Zabránili tomu imúnne osoby, ktoré svojou vlastnou imunitou vytvárajú pre vnímavých tzv. *kolektívnu imunitu*. Ak chceme, aby sa ochorenie prestalo šíriť, musí byť efektívne reprodukčné číslo menšie ako 1. To dosiahneme vtedy, ak proporcia vnímavých ($\frac{S}{N}$) bude menšia ako $\frac{1}{R_0}$, teda:

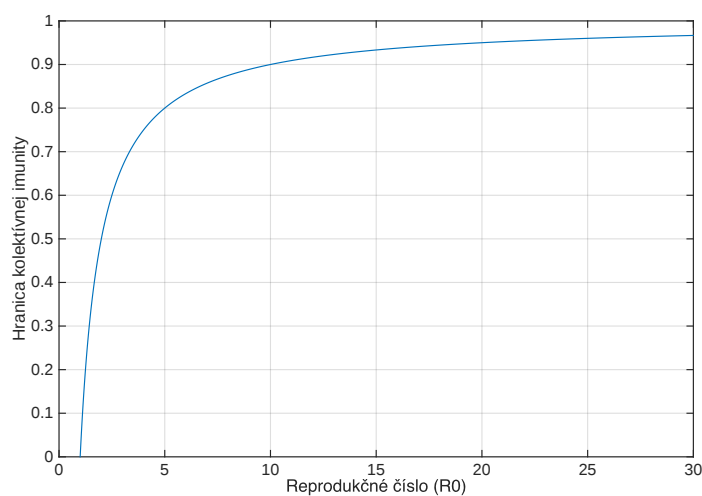
$$\begin{aligned} R_0 \frac{S}{N} &< 1, \\ \frac{S}{N} &< \frac{1}{R_0}, \\ 1 - \frac{S}{N} &\geq 1 - \frac{1}{R_0}, \end{aligned}$$

alebo naopak, z poslednej nerovnice, ak proporcia imúnnych bude aspoň $1 - \frac{1}{R_0}$. Táto



Obr. 4: Schéma šírenia infekčného ochorenia s $R_0 = 4$ v populácii s 25%-ným zastúpením vnímavých osôb.

hodnota sa nazýva *hranicou kolektívnej imunity*, ktorú sa v praxi snažíme dosiahnuť očkovaním a zamedziť tak šíreniu ochorení.



Obr. 5: Graf závislosti hranice kolektívnej imunity od reprodukčného čísla R_0 .

Na Obrázku 5 si môžeme všimnúť, že čím väčšie je reprodukčné číslo, tým je šírenie menej kontrolovateľné a tým vyššiu kolektívnu imunitu treba dosiahnuť na zamedzenie epidémie. Typické hodnoty hraníc kolektívnej imunity niektorých ochorení nájdeme v Tabuľke 1.

Ochorenie	Reprodukčné číslo (R_0)	Hranica kolektívnej imunity (%)
Mumps	4-7	75-86
Ovčie kiahne	5-7	80-86
Ružienka	6-7	83-86
Čierny kašeľ	12-17	92-94
Osýpky	17-20	94-95

Tabuľka 1: Typické reprodukčné čísla a hranice kolektívnej imunity vybraných ochorení.

1.3 Osýpky

Osýpky (measles, morbilli) patria k veľmi nákazlivým vírusovým infekčným ochoreniam, ktoré napádajú výhradne človeka. Vírus osýpok sa prenáša vzdušnou cestou – kvapôčkovou infekciou, pri kašľaní a kýchaní. Zriedkavo sa prenáša aj pomocou kontaminovaných predmetov alebo prostredníctvom tretej osoby. Pôvodom nákazy je RNA vírus, ktorý vstúpuje cez očné spojivky, sliznicu nosa a nosohltanu a nakazí každého, kto nemá protilátky a stretne sa s chorým. Preto je toto ochorenie vysoko nákazlivé a často sa mu pripisuje vysoká hodnota reprodukčného čísla, niekedy aj $R_0 = 20$.

Po zhruba 10 dňovej inkubačnej dobe sa ochorenie začína katarálnym štádiom s najvyššou kontagiozitou, ktoré trvá približne 3-4 dni. V tomto štádiu má infikovaný človek zvyčajne zvýšenú teplotu, kašeľ, upchatý nos a zapálenú nosovú sliznicu a očné spojivky. Typické sú osýpkové vyrážky, ktoré sa začnú zjavovať za ušami a na krku a šíria sa ďalej na tvár, hrudník a končatiny. Majú sýtočervenú farbu a po čase splývajú do väčších plôch. Závažnosť ochorenia je úmerná intenzite výsevu, ktorý môže mať závažnejší priebeh v dospelom veku. Ochorenie sa však vyskytuje poväčšine u detí.

Osýpky sa diagnostikujú potvrdením protilátok IgM a IgG v krvi a na základe typického klinického obrazu. Najúčinnnejšou prevenciou pred osýpkami je očkovanie. Pri očkovaní sa používa očkovač látka MCV (Measles-Containing Vaccine).

Na Slovensku sa začalo plošne očkovať v roku 1969. Používajú sa pri tom 2 dávky vakcíny MCV, prvá v 15.-18. mesiaci a druhá po dovŕšení 11 rokov. Očkovaním sú nepriamo chránené aj vnímavé osoby pomocou vyššie spomínanej kolektívnej imunity. Vďaka vysokej kolektívnej imunite sa infekcia nešíri a zabraňuje sa tak vypuknutiu epidémie.

V Tabuľkách 2 a 3 uvádzame hlásenú zaočkovanosť na národnej a regionálnej úrovni. Hoci

Osýpky 1. dávka (MCV1)	BA	TT	NR	TN	ZA	BB	PO	KE	SR spolu
Priemerná zaočkovanosť 1999-2014 (%)	97,5	99,0	98,8	97,7	98,8	98,4	98,6	98,2	98,3
Medián	99,4	99,8	99,7	99,2	99,6	99,3	99,1	99,1	99,3
Modus	99,6	99,9	99,9	99,7	99,8	99,5	99,3	99,5	99,5
Minimum	92,8	96,0	95,8	92,1	95,0	94,2	95,4	94,6	94,5
Maximum	99,8	99,9	99,9	99,7	99,9	99,6	99,4	99,5	99,6

Tabuľka 2: Hlásená zaočkovanosť na regionálnej a národnej úrovni SR, MCV1 – ročníky narodenia 1999-2014, administratívne kontroly očkovania 2003-2016. Zdroj: [2].

Osýpky 2. dávka (MCV2)	BA	TT	NR	TN	ZA	BB	PO	KE	SR spolu
Priemerná zaočkovanosť 1990-2004 (%)	98,3	99,6	99,2	99,0	99,3	98,8	98,7	98,3	98,9
Medián	99,2	99,7	99,5	99,2	99,5	99,0	98,6	98,8	99,1
Modus	99,4	99,8	99,7	99,6	99,6	99,3	98,5	99,1	99,5
Minimum	95,5	98,8	95,4	97,7	98,3	97,8	97,3	95,5	97,5
Maximum	99,6	99,9	99,8	99,7	99,8	99,4	99,7	99,6	99,6

Tabuľka 3: Hlásená zaočkovanosť na regionálnej a národnej úrovni SR, MCV2 – ročníky narodenia 1990-2004, administratívne kontroly očkovania 2003-2016. Zdroj: [2].

priemerná zaočkovanosť v jednotlivých krajoch neklesla pod hranicu 95%, vyskytujú sa aj okresy s pomerne nízkym podielom zaočkovaných detí, a to hlavne pri prvej dávke vakcíny (MCV1).

Od roku 1999 sa na Slovensku nevyskytol žiaden endemický prípad, iba niekoľko importovaných. V súčasnosti sú osýpky na Slovensku eliminované. Aj napriek tomu sú hrozbou, pretože v poslednej dobe vznikajú skupiny ľudí (antivakcinátorov), ktorí očkovanie odmietajú, čím sa znižuje kolektívna imunita a navyše sa predpokladá, že aj po zaočkovaní dochádza po určitej dobe k poklesu hladiny protilátok, a tým k ubúdaniu imunity.

V takomto prípade by mohol mať napríklad príchod infekčných imigrantov nežiadúci až

katastrofálny následok. To však rozoberieme neskôr v časti 5.1.

Navyše treba ešte poznamenať, že podľa [12] je dolná hranica epidémie, ak je infikovaných 5 obyvateľov na 100000 obyvateľov. To je 0,005% celkovej populácie, čiže ak populácia Slovenska je 5,4 mil., tak za stav epidémie v homogénnom modeli považujeme, ak sa nakazí aspoň 270 obyvateľov. V jednotlivých krajoch Slovenska je približne 600000 obyvateľov, teda ak sa nakazí aspoň 30 ľudí, považujeme to za epidémiu v danom kraji.

1.4 Stabilita SIR modelu

Pre vyšetrenie stability SIR modelu s očkovaním budeme vychádzať zo systému diferenciálnych rovníc 1.3. Najprv nájdeme stacionárny stav (S^*, I^*, R^*) . Všetky 3 rovnice položíme rovné nule:

$$\mu(1-f)N - \frac{\beta IS}{N} - \mu S = 0, \quad (1.7)$$

$$\frac{\beta IS}{N} - \gamma I - \mu I = 0, \quad (1.8)$$

$$\gamma I + \mu fN - \mu R = 0. \quad (1.9)$$

Za predpokladu, že $I \neq 0$ môžeme rovnicu 1.8 vydeliť počtom infekčných I a vyjadriť z nej vnímavých S ako:

$$S^* = N \frac{\gamma + \mu}{\beta}. \quad (1.10)$$

Dosadením 1.10 do rovnice 1.7 a vyjadrením infekčných I máme

$$I^* = \mu N \left(\frac{1-f}{\gamma + \mu} - \frac{1}{\beta} \right). \quad (1.11)$$

Podobne po dosadení 1.11 do rovnice 1.9 a po vyjadrení imúnnych R získame

$$R^* = N \left(\gamma \left(\frac{1-f}{\gamma + \mu} - \frac{1}{\beta} \right) + f \right). \quad (1.12)$$

Teda za predpokladu $I \neq 0$ dostávame stacionárne riešenie

$$(S^*, I^*, R^*) = \left(N \frac{\gamma + \mu}{\beta}, \mu N \left(\frac{1-f}{\gamma + \mu} - \frac{1}{\beta} \right), N \left(\gamma \left(\frac{1-f}{\gamma + \mu} - \frac{1}{\beta} \right) + f \right) \right). \quad (1.13)$$

Teraz môžeme zo systému diferenciálnych rovníc 1.3 vyrobiť Jacobiho maticu parciálnych derivácií

$$J(S, I, R) = \begin{pmatrix} -\frac{\beta I}{N} - \mu & -\frac{\beta S}{N} & 0 \\ \frac{\beta I}{N} & \frac{\beta S}{N} - \gamma - \mu & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix},$$

ktorá po dosadení stacionárneho riešenia 1.13 vyzerá nasledovne:

$$J(S^*, I^*, R^*) = \begin{pmatrix} -\beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) - \mu & -(\gamma + \mu) & 0 \\ \beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) & 0 & 0 \\ 0 & \gamma & -\mu \end{pmatrix}.$$

Matica $(J(S^*, I^*, R^*) - I\lambda)$, kde I je identita a λ je vlastné číslo, vyzerá po prenasobení (-1) nasledovne

$$(-J(S^*, I^*, R^*) + I\lambda) = \begin{pmatrix} \beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) + \mu + \lambda & (\gamma + \mu) & 0 \\ -\beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) & \lambda & 0 \\ 0 & -\gamma & \mu + \lambda \end{pmatrix}.$$

Charakteristický polynóm matice $J(S^*, I^*, R^*)$ napíšeme pomocou Laplaceovho pravidla. Správime rozvoj podľa tretieho riadka, kde nám ostane iba $(\mu + \lambda)$ -násobok determinantu ľavej hornej blokovej 2×2 matice, pretože γ -násobok po vynechaní druhého stĺpca a tretieho riadku vypadne z dôvodu nulovosti determinantu matice, ktorá tam ostane. Charakteristický polynóm preto vyzerá nasledovne

$$(\mu + \lambda) \left[\left(\beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) + \mu + \lambda \right) \lambda + (\gamma + \mu) \beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) \right] = 0$$

a položili sme ho rovný nule pre výpočet vlastných hodnôt λ_1, λ_2 a λ_3 matice $J(S^*, I^*, R^*)$.

Jedna vlastná hodnota bude $\lambda_1 = -\mu$ a ďalšie dve vlastné hodnoty dopočítame nasledovne

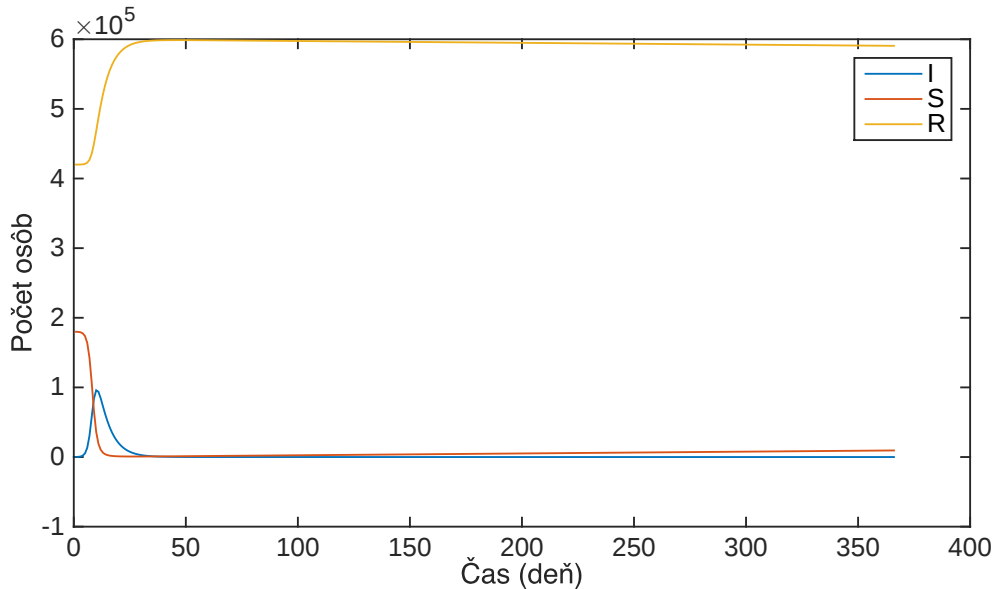
$$\begin{aligned} \lambda(\mu + \lambda) + \left(\beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) \right) \lambda + (\gamma + \mu) \beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) &= 0, \\ \lambda^2 + \left(\beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) + \mu \right) \lambda + (\gamma + \mu) \beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) &= 0, \\ \lambda_{2,3} &= \frac{-\left(\beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) + \mu \right) \pm \sqrt{\left(\beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right) + \mu \right)^2 - 4(\gamma + \mu) \beta\mu\left(\frac{1-f}{\gamma+\mu} - \frac{1}{\beta}\right)}}{2}. \end{aligned}$$

V nasledujúcom využijeme Vetu 7.1. z knihy [1] od Philipa Hartmana:

Veta 1.1. *Nech f je C^1 hladké zobrazenie a nech $\dot{\xi} = f(\xi)$ je systém diferenciálnych rovníc, kde ξ je n -rozmerný vektor. Pre stacionárny stav ξ_0 platí $f(\xi_0) = 0$ a Jacobiho matica systému diferenciálnych rovníc v stacionárnom stave je rovná $E = f'(\xi_0)$. Ak potom všetky vlastné hodnoty Jacobiho matice E majú zápornú reálnu zložku, tak stacionárny stav ξ_0 je stabilný. Ak aspoň jedna vlastná hodnota matice E má kladnú reálnu časť, stacionárny stav ξ_0 je nestabilný.*

Vychádzame z predpokladu, že $I \neq 0$, preto máme dve možnosti. Prvou možnosťou je $I < 0$. Taký stav dosiahneme podľa 1.11 použitím stopercentného pokrytia vakcínou ($f = 1$) a veľmi malej hodnoty prenosového parametra β . Vlastné hodnoty sú vtedy $\lambda_1 = -\mu$ a $\lambda_{2,3} = \pm 2\sqrt{\mu(\gamma + \mu)}$, čiže 2 záporné a jedna kladná. Stacionárny stav je nestabilný a navyše v modeli SIR nemôžeme pripustiť záporné počty infekčných ľudí. Preto takúto možnosť nemá zmysel uvažovať. Nezápornosť hodnôt S, I a R si ukážeme nižšie v časti 1.5.

Druhou možnosťou je $I > 0$. Takýto stav je podľa 1.11 dosiahnuteľný pri malej hodnote pokrytia vakcínou, čiže napríklad $f = 0$ a pri vysokej hodnote prenosového parametra β . V takom prípade vieme dostať 3 záporné vlastné hodnoty, a tým stabilný stacionárny stav. Vtedy však počet infekčných skonverguje do nuly ako vidno aj na Obrázku 6.



Obr. 6: Graf opisujúci šírenie nákazy pomocou SIR modelu s nulovým pokrytím vakcínou $f = 0$.

Teraz **budeme predpokladať $I = 0$** a dopočítame nové stacionárne riešenie. Z rovnice 1.7 vyjadríme počet vnímavých a z rovnice 1.9 vyjadríme počet imúnnych, z čoho

automaticky získavame nové stacionárne riešenie

$$(S^*, I^*, R^*) = \left((1-f)N, 0, fN \right). \quad (1.14)$$

Konštantu N možno zvoliť ľubovoľne, v nekonečnom čase to vždy dokonverguje do N nasledovne:

$$\begin{aligned} \dot{S}(t) + \dot{I}(t) + \dot{R}(t) &= \mu N - \mu(S(t) + I(t) + R(t)), \\ \dot{y}(t) &= \mu N - \mu y(t), \\ \dot{y}(t)e^{\mu t} + \mu y(t)e^{\mu t} &= \mu N e^{\mu t}, \\ (y(t)e^{\mu t})' &= \mu N e^{\mu t}, \\ y(t)e^{\mu t} &= N e^{\mu t} + c, \\ y(t) &= N + c e^{-\mu t}. \end{aligned}$$

Dosadením času $t = 0$ dopočítame konštantu $c = N - y(0)$ a dostávame výsledok

$$(S(t) + I(t) + R(t)) = y(t) = N + (N - y(0))e^{-\mu t},$$

ktorý v nekonečnom časovom horizonte skonverguje nasledovne

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (S(t) + I(t) + R(t)) = N.$$

1.5 Nezápornosť

Počty S , I a R ostávajú v každom čase nezáporné. Budeme vychádzať zo systému diferenciálnych rovníc 1.3 pre SIR model s očkovaním. Zoberieme si najprv druhú rovnicu zo systému 1.3 a napíšeme prvých $k + 1$ derivácií funkcie infekčných $I(t)$, kde $k \in \mathbb{N}_0$:

$$\begin{aligned} \dot{I}(t) &= \frac{\beta}{N} I(t) S(t) - (\gamma + \mu) I(t), \\ \ddot{I}(t) &= \frac{\beta}{N} (\dot{I}(t) S(t) + I(t) \dot{S}(t)) - (\gamma + \mu) \dot{I}(t), \\ \dddot{I}(t) &= \frac{\beta}{N} (\ddot{I}(t) S(t) + 2\dot{I}(t) \dot{S}(t) + I(t) \ddot{S}(t)) - (\gamma + \mu) \ddot{I}(t), \\ &\vdots \\ I^{(k+1)}(t) &= \frac{\beta}{N} \left(\sum_{l=0}^k \binom{k}{l} I^{(l)}(t) S^{(k-l)}(t) \right) - (\gamma + \mu) I^{(k)}(t). \end{aligned}$$

Nech hodnota infekčných v čase t_0 je nulová. Potom aj hodnoty všetkých derivácií tejto funkcie sú nulové, pretože prvá derivácia závisí od hodnoty danej funkcie a každá ďalšia derivácia závisí od predošlých derivácií. Keďže všetko z vymenovaného je nulové, tak $(k + 1)$ -vá derivácia je taktiež nulová

$$I^{(k+1)}(t_0) = \frac{\beta}{N} \left(\sum_{l=0}^k \binom{k}{l} I^{(l)}(t_0) S^{(k-l)}(t_0) \right) - (\gamma + \mu) I^{(k)}(t_0) = 0.$$

Ak teraz pre každé $k \in \mathbb{N}_0$ platí, že $I^{(k)}(t_0) = 0$, potom aj funkcia $I(t)$, ktorú vieme aproximovať pomocou Taylorovho rozvoja, bude nulová

$$I(t) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{I^{(k)}(t_0)}{k!} (t - t_0)^k = 0.$$

Dospeli sme k záveru, že ak by bol počet infekčných v nejakom čase nulový, musela by byť funkcia $I(t)$ po celý čas nulová. Čiže ak v reálnom svete nemáme žiadnu infekčnú osobu, nemá sa kým prenášať choroba, nenakazí sa žiadna ďalšia osoba, a tým pádom počet infekčných nevzrastie. Na druhej strane tento poznatok hovorí aj o tom, že hodnota $I(t) = 0$ je pomyselná hranica, pod ktorú sa počet infekčných nedostane, a preto môžeme povedať, že tento počet je nezáporný.

Ak budeme vychádzať z prvej rovnice systému 1.3, dospejeme k nezápornosti počtu vnímavých. Nech $S(0) > 0$ a nech v nejakom čase t_0 je hodnota $S(t_0) = 0$. Potom z prvej diferenciálnej rovnice dostaneme deriváciu v čase t_0 rovnú

$$\dot{S}(t_0) = \mu(1 - f)N,$$

ktorá je nezáporná. Tým však dostávame spor, lebo to by znamenalo, že v čase $t_0 - \delta t$ musela byť funkcia S nekladná, avšak predpokladali sme kladnú funkciu. Dospeli sme k záveru, že ak funkcia $S(t)$ začína z kladných hodnôt, tak ostáva kladná a v žiadnom čase nedosiahne nulovú hodnotu.

Jediný čas kedy funkcia $S(t)$ môže nadobúdať nulovú hodnotu je v čase $t = 0$. Vtedy je jej derivácia taktiež nezáporná, čím sa dostáva do kladných hodnôt a platí pre ňu vyššie popísaná vlastnosť, a to nezápornosť počtu vnímavých osôb $S(t)$. Nezápornosť funkcie $S(t)$ možno vidieť aj na Obrázku 6.

Z tretej rovnice systému 1.3 dostaneme analogicky nezápornosť počtu odolných osôb. Nech počet odolných osôb $R(0) > 0$ a nech v nejakom čase t_0 je hodnota $R(t_0) = 0$. Potom

z tretej diferenciálnej rovnice dostaneme deriváciu v čase t_0 rovnú

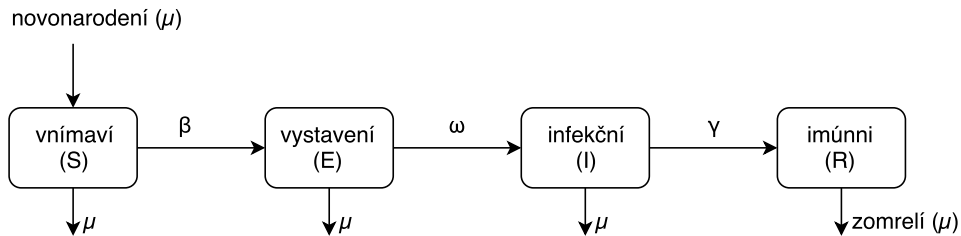
$$\dot{R}(t_0) = \gamma I + \mu fN,$$

ktorá je kladná vďaka nezápornosti počtu infekčných osôb I . Rovnakými úvahami ako pri počte vnímavých dostávame spor, čiže funkcia $R(t)$ je nezáporná.

Pre dokázanie stability a nezápornosti v zložitejších modeloch, napríklad v SEIR modeli alebo v SEIR modeli so sekundárnou vnímavosťou, ktoré sú popísané v nasledujúcich kapitolách, by sme mohli použiť podobné úvahy.

2 Kompartmentový SEIR model

Okrem základného SIR modelu existuje aj rozšírenejší SEIR model, ktorý okrem troch epidemiologických skupín S, I a R uvažuje aj skupinu vystavených nákaze E (po angl. Exposed). Tento model dokáže zohľadniť oneskorenie infekčnosti ochorenia, čo znamená, že infikovaná osoba sa najprv presúva zo skupiny vnímavých do skupiny vystavených nákaze a až po určitom oneskorení začne byť táto osoba infekčnou a presúva sa do skupiny infekčných (Obrázok 7). Takýmto spôsobom dokážeme modelovať šírenie choroby so signifikantnou dobou, kedy je človek infikovaný, no zatiaľ nie je infekčný.



Obr. 7: Schéma SEIR modelu.

Systém diferenciálnych rovníc SEIR modelu bez zohľadnenia očkovania má tvar:

Systém diferenciálnych rovníc pre SEIR model

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu N - \frac{\beta IS}{N} - \mu S, \\
 \frac{dE}{dt} &= \frac{\beta IS}{N} - \omega E - \mu E, \\
 \frac{dI}{dt} &= \omega E - \gamma I - \mu I, \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R,
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

kde parameter $\frac{1}{\omega}$ predstavuje dobu, počas ktorej sú osoby infikované, no zatiaľ neinfekčné. Parameter ω teda reprezentuje isté oneskorenie infekčnosti choroby. Okrem výrazu ωE vystupujú v systéme už len výrazy a parametre známe zo základného SIR modelu 1.1 predstaveného v časti 1.

3 SEIR model so sekundárnou vnímavosťou

My sa však budeme zaoberať komplexnejším modelom podobným SEIR modelu, ktorý bol prezentovaný v práci [8] a nazveme ho SEIR modelom so sekundárnou vnímavosťou. Je to všeobecný model, ktorý dokáže zohľadniť nedokonalosť očkovacej vakcíny, oneskorenie infekčnosti po nákuze, mieru ochrany očkovania pred nákazou alebo zvýšenú mieru vnímavosti po predošlej nákuze. Pomocou tohto modelu sa dá sledovať dopad nedokonalých vakcín, ktorá zabezpečuje len čiastočnú alebo úplnú imunitu. Tiež dokáže zohľadniť znovunakazenie, kedy sa infikovaná osoba môže stať znova vnímavou a nepresúva sa hneď do skupiny imúnnych. SEIR model so sekundárnou vnímavosťou sa dá aplikovať na širokú škálu vakcín a ochorení.

3.1 Parametre modelu

Na začiatok predstavíme všetky parametre modelu a vysvetlíme ich prítomnosť v modeli. Nájdeme ich v Tabuľke 4. Veľa parametrov ostáva rovnakých ako v SEIR modeli z časti 2, no pribudnú aj ďalšie významné parametre, ktoré bližšie špecifikujú ochorenie.

Tu treba poznamenať, že parametre sme prebrali z práce [8], kde bola dĺžka infekčnosti označená prevrátenou hodnotou, teda γ . V tejto práci parameter γ značí rýchlosť vyliečenia sa a jeho prevrátená hodnota $\frac{1}{\gamma}$ je dĺžka infekčnosti. Napriek tomu je v práci [8] (Table 1) chyba, kde namiesto parametra γ je použitá jeho prevrátená hodnota.

Parameter l (po angl. latency) vyjadruje oneskorenie vzhľadom na dĺžku infekčnosti $\frac{1}{\gamma}$ alebo inak povedané, vyjadruje spomalenie rýchlosti vyliečenia sa γ . Infikovaná osoba sa zdrží určitú dobu v skupine vystavených nákuze a až po oneskorení sa dostane do skupiny infekčných. Absencia oneskorenia je reprezentovaná číslom 10^{-10} , pretože nulová hodnota je v modeli neprípustná (viď rovnice 3.5, 3.6, 3.10 a 3.11).

Parameter b hovorí, s akou pravdepodobnosťou sa dokáže osoba nakaziť znova, aj keď už prekonala prvú infekciu. Uvažovaný interval je $[0, 2]$, kde $b = 0$ znamená nulovú pravdepodobnosť sekundárnej nákazy, a teda predstavuje úplnú prirodzenú imunitu. Ak sa po primárnej infekcii nezmení riziko znovunakazenia, b položíme rovné jednej. Čiastočnú prirodzenú imunitu reprezentuje parameter b s hodnotami v intervale $(0,1)$. Napríklad keď $b = 0.6$, hovoríme o čiastočnej 40%-nej prirodzenej imunite. Parameter b väčší ako

3. SEIR MODEL SO SEKUNDÁRNOU VNÍMAVOSŤOU

Parameter	Popis	Základná hodnota	Uvažovaný interval
Súvisiace s ochorením			
γ	Rýchlosť vyliečenia sa ($\frac{1}{\gamma}$ predstavuje dĺžku infekčnosti)	$\frac{1}{5}$	pevné
l	Oneskorenie relatívne k dĺžke infekčnosti	2	$10^{-10} - 100$
R_0	Základné reprodukčné číslo	17	1 – 20
b	Pravdepodobnosť sekundárnej nákazy	1	0 – 2
σ	Pravdepodobnosť úmrtia na nákazu	0	0 – 0.1
Súvisiace s očkovaním			
α	Efektívnosť vakcíny	0.7	0 – 1
f	Pokrytie vakcínou	0.5	0 – 1
i	Percento zaočkovaných so stopercentnou imunitou	0	0 – α
c	Relatívna infekčnosť zaočkovaných infekčných	1	0 – 1
Demografické			
μ	Prirodzená ročná miera úmrtnosti	$\frac{16}{365000}$	pevné

Tabuľka 4: Hlavné parametre SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou.

1 môžeme pozorovať pri pohlavných chorobách, kedy sa riziko sekundárnej nákazy po primárnej nákeze zvýši.

V základnom SIR modeli sme neuvažovali možnosť úmrtia na nákazu, tu nám ho predstavuje parameter σ . V porovnaní s minulosťou v dnešnej dobe neumiera toľko ľudí na následky chorôb, a preto uvažovaný interval nie je príliš široký.

Ďalším novým parametrom je efektívnosť vakcíny α , ktorý zohľadňuje účinnosť vakcíny, teda aké percento ľudí si po zaočkovaní vytvorilo imunitu. Zlé uskladnenie alebo nesprávne podanie vakcíny spôsobuje neúčinnosť a následné zníženie efektívnosti vakcíny.

Niektorí ľudia si po zaočkovaní nie sú schopní vytvoriť úplnú imunitu, a preto časť populácie, ktorá to dokáže, označíme parametrom i . Osoby s úplnou imunitou sa vzápätí stanú imúnnymi. Ostatné osoby získavajú len čiastočnú imunitu a môžu byť infikované.

Dôležité je poznamenať, že horná hranica intervalu hodnôt i je α , pretože sa nám nemôže stať, že percento ľudí s úplnou imunitou prekročí efektívnosť vakcíny α .

So skupinou zaočkovaných infekčných osôb sme sa doteraz nestretli. Táto skupina má iné vlastnosti ako skupina nezaočkovaných infekčných, čoho dôsledkom je pridanie ďalšieho parametra do modelu. Tento parameter nazývame relatívna infekčnosť zaočkovaných infekčných a označujeme ho písmenom c .

Odhadovanie prenosového parametra β pre niektoré ochorenia býva veľmi náročné, preto mu neprikladáme žiadnu špeciálnu hodnotu, ale vypočítame ho z rovnice pre reprodukčné číslo

$$R_0 = \frac{\frac{\beta\gamma}{l}}{\left(\frac{\gamma}{l} + \mu\right)(\gamma + \mu + \sigma)}. \quad (3.1)$$

Vyjadrením β z rovnice 3.1 dostávame vzťah pre prenosový parameter

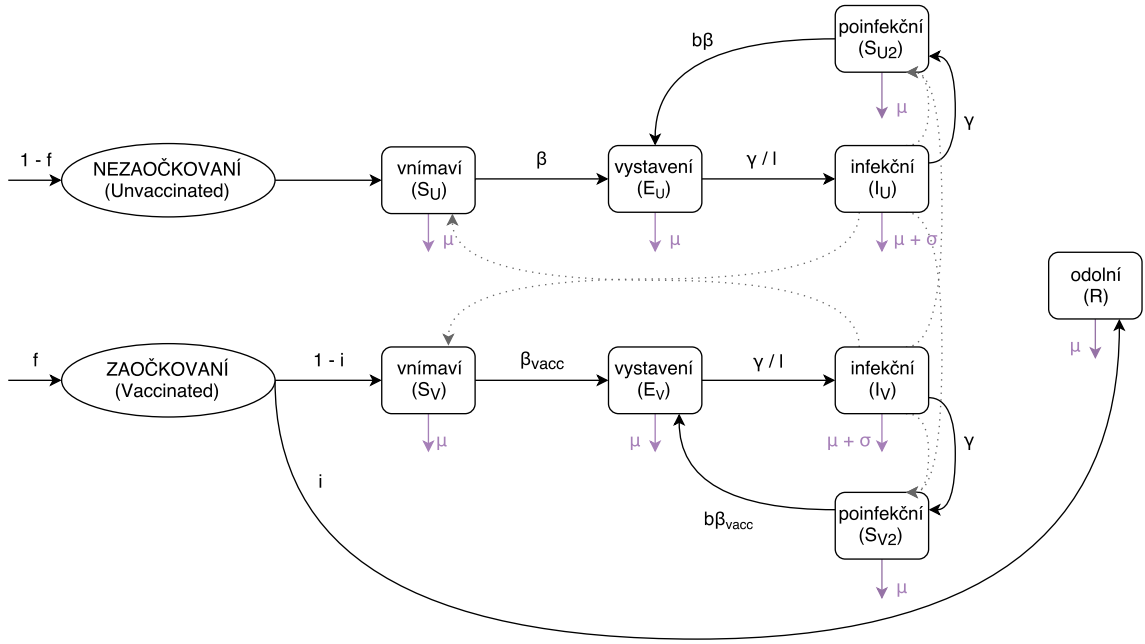
$$\beta = \left(\frac{R_0 l}{\gamma}\right) \left(\frac{\gamma}{l} + \mu\right) (\gamma + \mu + \sigma). \quad (3.2)$$

3.2 Štruktúra modelu

SEIR model so sekundárnou vnímavosťou je dynamický kompartmentový model šírenia infekčnej choroby so zohľadnením účinku očkovania. Delí sa na 2 vetvy - nezaočkovaných U (po angl. unvaccinated) a zaočkovaných V (po angl. vaccinated). Okrem skupín S , E , I a R , použitých v SEIR modeli z časti 2, je pridaná skupina poinfekčných S_2 , znovu vnímavých, jedincov. Epidemiologické skupiny majú navyše dolný index U alebo V podľa toho, či je to skupina nezaočkovaných alebo zaočkovaných s výnimkou skupiny imúnnych R , kde sa logicky dostanú iba zaočkované osoby.

Schematicky je SEIR model so sekundárnou vnímavosťou znázornený na Obrázku 8. Šípky s plnou čiarou reprezentujú presuny osôb medzi skupinami a šípky s prerušovanou čiarou predstavujú vplyvy infekčných osôb na vnímavých.

Oproti SEIR modelu pribudol aj parameter β_{vacc} , ktorý je menší ako β , pretože riziko nakazenia zaočkovanej vnímavej osoby od infekčného jedinca je menšie ako riziko nakazenia nezaočkovanej vnímavej osoby. Na vypočítanie hodnoty β_{vacc} si definujeme premennú $\tilde{\alpha}$ označujúcu zníženie rizika infekcie, teda rozdiel medzi rizikom infikovania zaočkovaných osôb s úplnou imunitou (i) a zaočkovaných osôb s čiastočnou imunitou ($1 - i$). Pre



Obr. 8: Schéma SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou.

zachovanie celkovej efektívnosti vakcíny α potom musí platiť rovnica

$$\alpha = i + (1 - i)\tilde{\alpha},$$

z ktorej vieme dopočítať zníženie rizika infekcie $\tilde{\alpha}$. Nakoniec, prenosový parameter β_{vacc} pre zaočkované osoby s čiastočnou imunitou má hodnotu

$$\beta_{vacc} = (1 - \tilde{\alpha})\beta. \quad (3.3)$$

Z každého kompartmentu v SEIR modeli so sekundárnou vnímavosťou odchádza určitý počet osôb v dôsledku prirodzenej úmrtnosti μ , no z kompartmentov I_U a I_V navyše odchádzajú osoby s mierou σ . Zavedieme novú premennú B (po angl. birth, narodenie), ktorá nám za každé úmrtie privedie novonarodeného jedinca do skupiny vnímavých, a zabezpečí tak konštantnosť populácie. Pre B platí vzťah 3.8. Celková populácia je označená písmenom N a v každom čase platí:

$$N = S_U + S_V + E_U + E_V + I_U + I_V + S_{U2} + S_{V2} + R.$$

Keďže epidemiologických skupín máme v SEIR modeli so sekundárnou vnímavosťou 9, systém diferenciálnych rovníc bude pozostávať tiež z deviatich rovníc. Pre nezaočkovaných

máme:

$$\frac{dS_U}{dt} = -\frac{1}{N}\beta S_U(I_U + cI_V) - \mu S_U + (1-f)B, \quad (3.4)$$

$$\frac{dE_U}{dt} = \frac{1}{N}(\beta S_U + b\beta S_{U2})(I_U + cI_V) - \frac{\gamma}{l}E_U - \mu E_U, \quad (3.5)$$

$$\frac{dI_U}{dt} = \frac{\gamma}{l}E_U - \gamma I_U - (\mu + \sigma)I_U, \quad (3.6)$$

$$\frac{dS_{U2}}{dt} = \gamma I_U - \frac{1}{N}b\beta S_{U2}(I_U + cI_V) - \mu S_{U2}, \quad (3.7)$$

kde

$$B = \mu N + \sigma(I_U + I_V). \quad (3.8)$$

Pre zaočkované osoby máme:

$$\frac{dS_V}{dt} = -\frac{1}{N}\beta_{vacc}S_V(I_U + cI_V) - \mu S_V + (1-i)fB, \quad (3.9)$$

$$\frac{dE_V}{dt} = \frac{1}{N}(\beta_{vacc}S_V + b\beta_{vacc}S_{V2})(I_U + cI_V) - \frac{\gamma}{l}E_V - \mu E_V, \quad (3.10)$$

$$\frac{dI_V}{dt} = \frac{\gamma}{l}E_V - \gamma I_V - (\mu + \sigma)I_V, \quad (3.11)$$

$$\frac{dS_{V2}}{dt} = \gamma I_V - \frac{1}{N}b\beta_{vacc}S_{V2}(I_U + cI_V) - \mu S_{V2}, \quad (3.12)$$

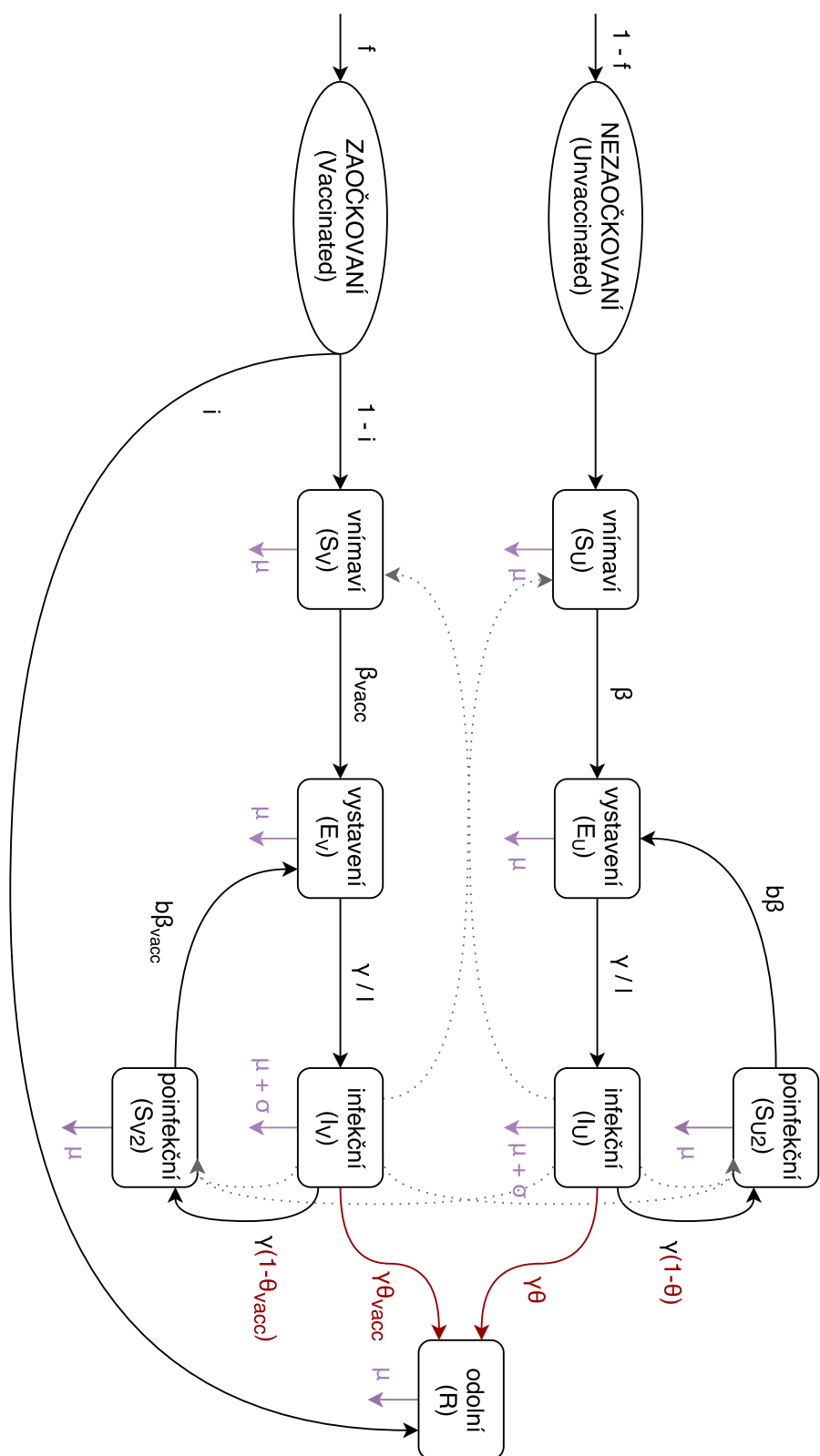
$$\frac{dR}{dt} = ifB - \mu R. \quad (3.13)$$

3.3 Rozšírenie SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou

Za prínos tejto práce považujeme rozšírenie SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou a aplikáciu tohto modelu na rôzne prípady. Vyššie spomínaný model z časti 3 sme modifikovali tak, že určité percento (θ) nezaočkovaných infekčných ľudí po prekonaní infekcie získa úplnú imunitu a presunie sa do kategórie imúnnych. Podobne pre zaočkované osoby, ale s parametrom θ_{vacc} . Parameter θ pomenujeme ako percento imúnnych po prekonaní infekcie. Schéma pridaného presunu ľudí je znázornená červenou farbou na Obrázku 9. Ostatné osoby, ktoré si po prekonaní infekcie nevytvoria úplnú imunitu, sa presúvajú do skupiny poinfekčných.

Zavedením parametrov θ a θ_{vacc} čiastočne zabránime neustálemu kolovaniu niektorých osôb v modeli z dôvodu viacnásobného nakazenia sa.

Pridaním niekoľkých výrazov vyjadrujúcich vyššie opísané presuny osôb medzi epidemiologickými skupinami sa v systéme diferenciálnych rovníc SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou zmenia 3 rovnice (3.7, 3.12 a 3.13), čím dostávame systém:



Obr. 9: Schéma SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou s prídáním parametra θ a θ_{vacc} , t.j. SEIR2 model.

Systém diferenciálních rovnic pre SEIR2 model

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_U}{dt} &= -\frac{1}{N}\beta S_U(I_U + cI_V) - \mu S_U + (1-f)B, \\
 \frac{dE_U}{dt} &= \frac{1}{N}(\beta S_U + b\beta S_{U2})(I_U + cI_V) - \frac{\gamma}{l}E_U - \mu E_U, \\
 \frac{dI_U}{dt} &= \frac{\gamma}{l}E_U - \gamma I_U - (\mu + \sigma)I_U, \\
 \frac{dS_{U2}}{dt} &= (1-\theta)\gamma I_U + \gamma I_U - \frac{1}{N}b\beta S_{U2}(I_U + cI_V) - \mu S_{U2}, \\
 \frac{dS_V}{dt} &= -\frac{1}{N}\beta_{vacc}S_V(I_U + cI_V) - \mu S_V + (1-i)fB, \\
 \frac{dE_V}{dt} &= \frac{1}{N}(\beta_{vacc}S_V + b\beta_{vacc}S_{V2})(I_U + cI_V) - \frac{\gamma}{l}E_V - \mu E_V, \\
 \frac{dI_V}{dt} &= \frac{\gamma}{l}E_V - \gamma I_V - (\mu + \sigma)I_V, \\
 \frac{dS_{V2}}{dt} &= (1-\theta_{vacc})\gamma I_V + \gamma I_V - \frac{1}{N}b\beta_{vacc}S_{V2}(I_U + cI_V) - \mu S_{V2}, \\
 \frac{dR}{dt} &= ifB + \theta\gamma I_U + \theta_{vacc}\gamma I_V - \mu R, \\
 B &= \mu N + \sigma(I_U + I_V).
 \end{aligned} \tag{3.14}$$

Spočítaním všetkých diferenciálnych rovníc dostávame nulu, čo značí zachovanie konštantnej populácie. Nastavením hodnôt θ a θ_{vacc} na nulu by sme dostali pôvodný SEIR model so sekundárnou vnímavosťou. Vyššie opísaný a nami rozšírený SEIR model so sekundárnou vnímavosťou nazveme SEIR2 model.

3.4 Porovnanie SEIR modelov so sekundárnou vnímavosťou

Teraz porovnáme výsledky štyroch prípadov SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou:

- **1. prípad:** s nulovými parametrami ($\theta = \theta_{vacc} = 0$) - pôvodný SEIR model so sekundárnou vnímavosťou,
- **2. prípad:** s nenulovými parametrami ($\theta = 0.5$ a $\theta_{vacc} = 0.6$) - SEIR2 model,
- **3. prípad:** s 1 nulovým parametrom ($\theta = 0$ a $\theta_{vacc} = 0.6$),
- **4. prípad:** s 1 nulovým parametrom ($\theta = 0.5$ a $\theta_{vacc} = 0$).

Na výpočet riešenia systému diferenciálnych rovníc sme použili program Matlab. Parametrom sme pripísali základné hodnoty z Tabuľky 4. Zvolili sme si približne veľkosť

3. SEIR MODEL SO SEKUNDÁRNOU VNÍMAVOSŤOU

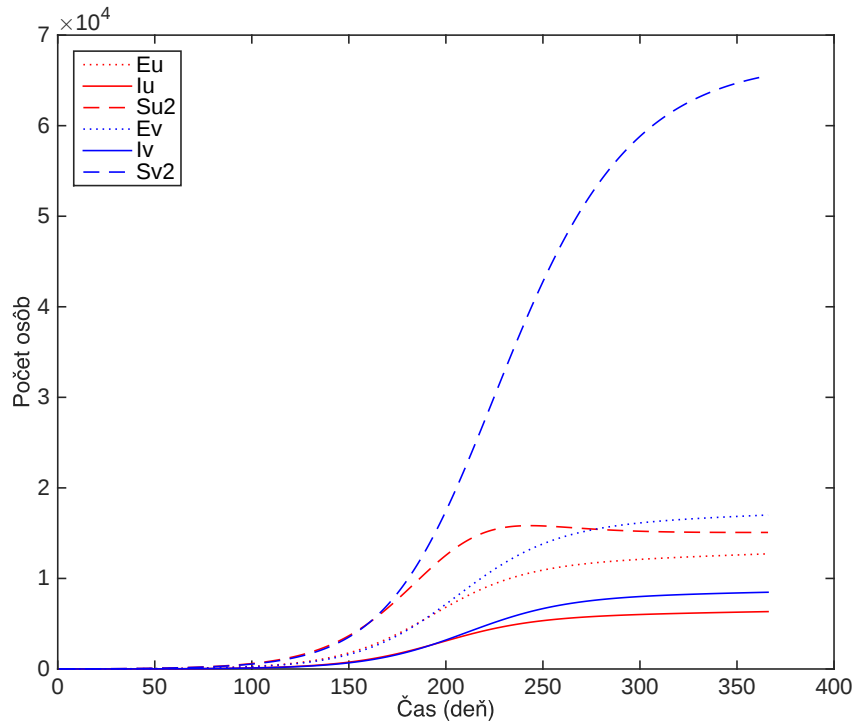
populácie Bratislavy a zaočkovanosť 80%. Preto počiatočný stav imúnnych sa dá vyjadriť nasledovne

$$R(0) = 0.8 * N,$$

kde $N = 600000$ obyvateľov. Ostatné počiatočné stavy pre nezaočkované (Unvaccinated) a zaočkované (Vaccinated) osoby sme zvolili

$$\begin{aligned} S_U(0) &= \frac{1}{4} * (1 - 0.8) * N, & E_U(0) &= 0, & I_U(0) &= 5, & S_{U2}(0) &= 0, \\ S_V(0) &= \frac{3}{4} * (1 - 0.8) * N, & E_V(0) &= 0, & I_V(0) &= 10, & S_{V2}(0) &= 0. \end{aligned}$$

Na Obrázkoch 10 až 14 sú nezaočkované osoby zakreslené odtieňmi červenej farby a zaočkované osoby odtieňmi modrej. Čiernou farbou sú označení imúnni. Šírenie nákazy sme sledovali v období 365 dní, počas ktorého vznikla vo všetkých prípadoch epidémia.

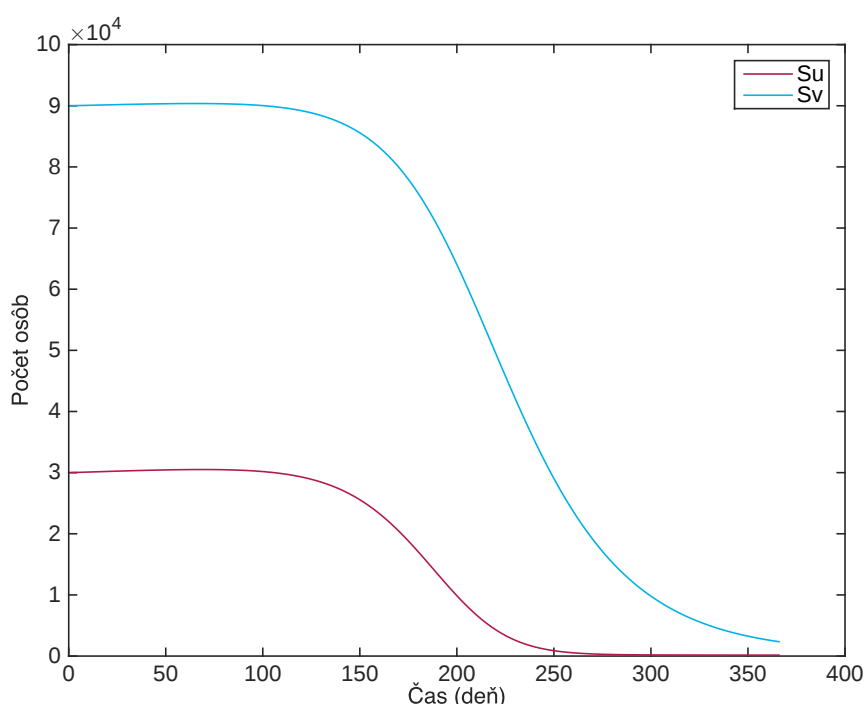


Obr. 10: Graf výsledkov SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou s $\theta = \theta_{vacc} = 0$.

V 1. prípade pozorujeme nárast počtov infekčných osôb, ktoré v maxime dosahujú približne hodnoty 6330 nezaočkovaných a 8470 zaočkovaných osôb, čo dokopy dáva cez 2% populácie. Vývoj počtu osôb vystavených nákaze je podobný ako vývoj infekčných, kam sa presúvajú s oneskorením $l = 2$. Prenosové parametre majú hodnoty $\beta = 3.4$ a $\beta_{vacc} = 1.02$, preto sa na Obrázku 10 veľa zaočkovaných poinfekčných osôb nepresúva

do vystavených nákaze a ich počet ostáva vyšší ako počet nezaočkovaných poinfekčných. Krivka popisujúca počet nezaočkovaných poinfekčných je ku koncu klesajúca z dôvodu, že parameter β , s ktorým osoby vystupujú von z epidemiologickej skupiny, je oveľa vyšší ako parameter γ , pomocou ktorého naopak do nej vstupujú.

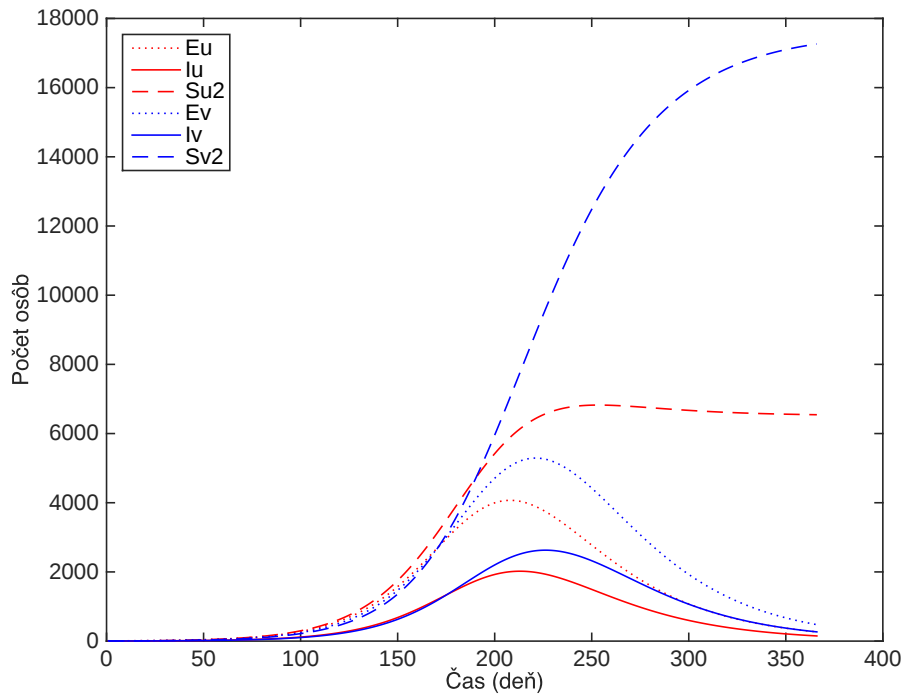
Počet vnímavých pre prvý prípad je zakreslený na Obrázku 11. Krivky sú podobné pre zaočkované aj nezaočkované osoby, najprv jemne rastú v dôsledku pribúdania novorodencov do systému a následne, po vypuknutí epidémie, začnú prudko klesať, pretože vnímaví jedinci sú vystavení nákaze a neskôr sa presúvajú do skupiny infekčných.



Obr. 11: Graf výsledkov SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou s $\theta = \theta_{vacc} = 0$ pre vnímavé osoby.

Na Obrázku 12 (2. prípad) môžeme oproti prvému prípadu vidieť prudkú zmenu v náraste počtu imúnnych. Keďže imúnnych začne pribúdať, poinfekčných ostane menej, a znižuje sa tak riziko znovunakazenia a vzniku ďalšej epidémie. V oboch prvých prípadoch sú počty vnímavých veľmi pomaly rastúce ako možno pozorovať na Obrázku 13.

V 2. prípade získava polovica nezaočkovaných infekčných po prekonaní infekcie úplnú imunitu, čím sa presúvajú do skupiny imúnnych. Rovnako sa tak presúva 60% zaočkovaných infekčných. Takýto presun spôsobí nárast počtu imúnnych, pokles počtu infekčných



Obr. 12: Graf výsledkov SEIR2 modelu s $\theta = 0.5$ a $\theta_{vacc} = 0.6$.

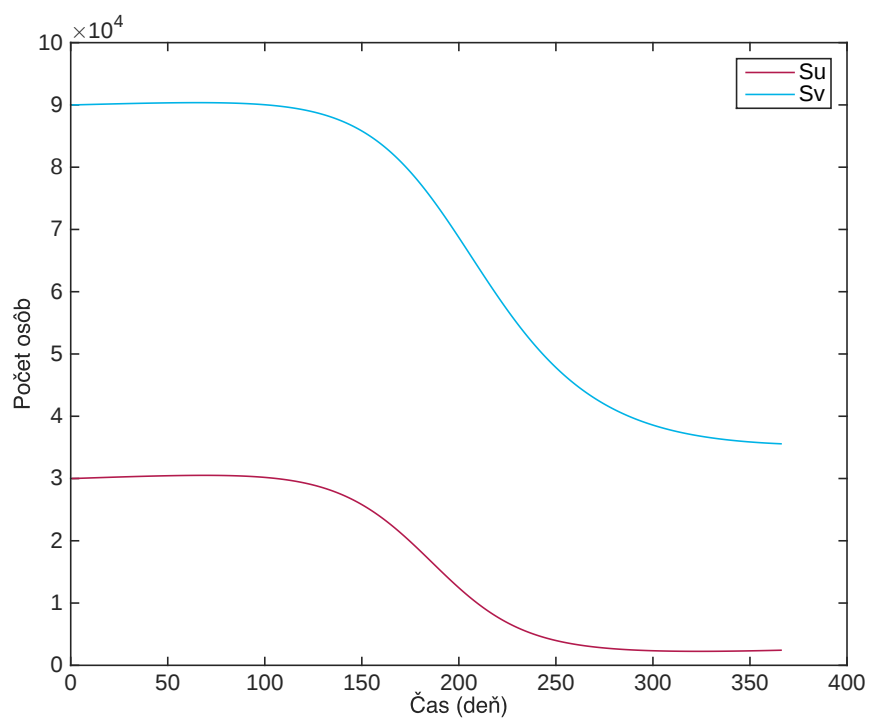
a zánik epidémie ako môžeme pozorovať na Obrázku 12. Maximálny počet nezaočkovaných infekčných je približne 2000 a zaočkovaných infekčných 2620, čo je niečo cez 0.7% celkovej populácie. Prenosové parametre ostávajú rovnaké ako v prvom prípade.

Keď si predstavíme parameter θ a θ_{vacc} ako mieru zaočkovaných so stopercentnou imunitou, tak takáto situácia je dobrým príkladom toho, ako vplýva očkovanie a kolektívna imunita na šírenie infekčnej choroby. Po ich aplikácii ostane maximálny počet infekčných v populácii menší.

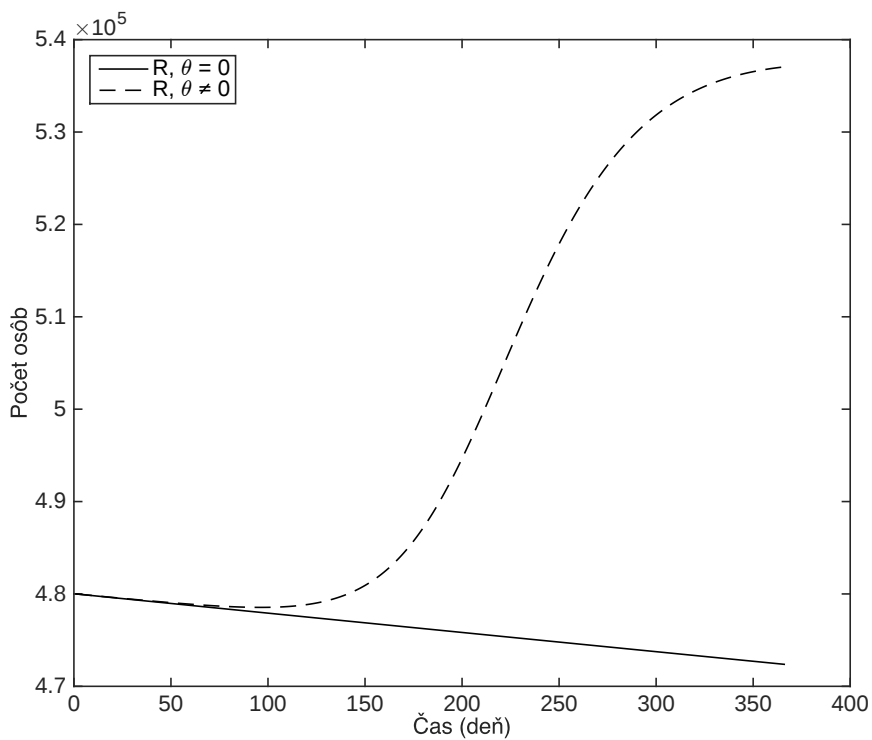
Na Obrázku 13 vidíme, že počet vnímavých sa na konci sledovaného obdobia ustálil približne na hodnote 3600 osôb, no aj napriek tomu sa choroba už nešíri.

Na Obrázku 14 sme zvlášť vykreslili počty imúnnych osôb pre 1. a 2. prípad, prvý prípad plnou a druhý prípad prerušovanou čiarou. Keďže v prvom prípade ľudia po prekonaní choroby nemôžu získať úplnú imunitu pomocou parametrov θ , tak počet infekčných neustále klesá s prirodzenou úmrtnosťou. V druhom prípade počet imúnnych začne po čase rásť, keď infekčné osoby vyzdravejú a časť z nich sa stáva imúnna. Približne v 300. dni, keď už infekčných ľudí je menej, zaznamenávame menej prudký nárast imúnnych.

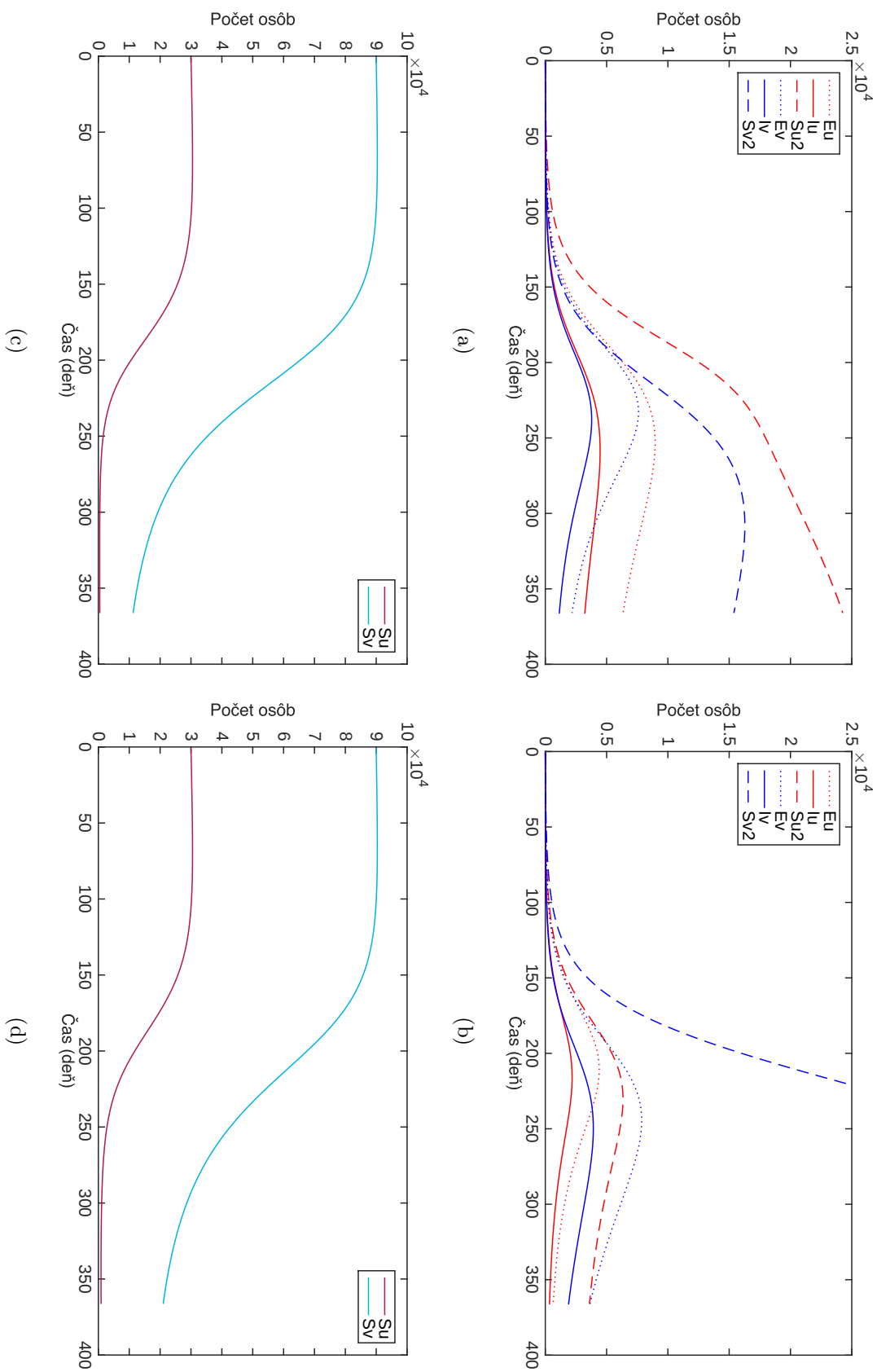
Porovnanie 3. a 4. prípadu je na Obrázku 15, kde grafy (a), (c) na ľavej strane popisujú 3. prípad a grafy (b), (d) na pravej strane popisujú 4. prípad. Aby sme si pripomenuli,



Obr. 13: Graf výsledkov SEIR2 modelu s $\theta = 0.5$ a $\theta_{vacc} = 0.6$ pre vnímavé osoby.



Obr. 14: Graf výsledkov SEIR modelu so sekundárnou vnímavosťou pre imúnne osoby pre 1. aj 2. prípad



Obr. 15: Grafy popisující vývoj počtů osob v jednotlivých epidemiologických skupinách pro 3. a 4. případ s použitím SEIR2 modelu.

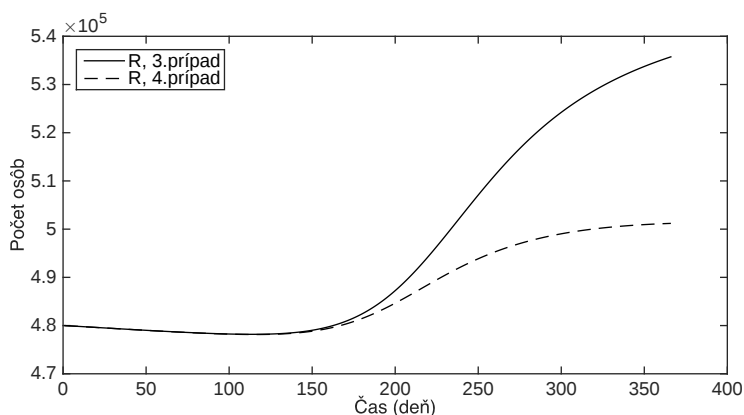
3. prípad predpokladá nulovú hodnotu θ a nenulovú $\theta_{vacc} = 0.6$ a 4. prípad naopak predpokladá hodnoty $\theta = 0.5$ a $\theta_{vacc} = 0$. Tiež je dobré povedať, že počiatočný počet ľudí vo vetve zaočkovaných je približne 13-krát viac ako vo vetve nezaočkovaných.

Obrázok 15 nám poskytuje zaujímavé pozorovanie, a to také, že v oboch prípadoch je maximálny počet zaočkovaných infekčných skoro rovnaký. V 4. prípade je tento počet len o 100 osôb vyšší, no na druhej strane vzniká príliš veľa zaočkovaných poinfekčných, ktorých je v 370. dni až 67000 a ich počet stále stúpa, a ktorí sa môžu sekundárne nakaziť. V 3. prípade je maximálny počet poinfekčných len 16250, čiže aj keď časti zaočkovaných infekčných nedodáme stopercentnú imunitu pomocou parametra θ_{vacc} , ich počet až tak radikálne nevzrastie, no vznikne veľa poinfekčných osôb.

Na druhej strane s vetvou nezaočkovaných to tak nie je. V 3. prípade máme maximálne 4500 nezaočkovaných infekčných, čo je 2-krát viac ako v 4. prípade, kde ich je len 2200. Pri nezaočkovaných poinfekčných v 3. prípade pozorujeme podobné správanie ako pri zaočkovaných poinfekčných v 4. prípade. Ich počet prudko rastie a v 730. dni dosiahne počet 24250 osôb. Nezaočkovaní infekční sú viac ovplyvnení použitím alebo nepoužitím parametra θ , teda percentom totálne imúnnych.

Grafy vnímavých (c) a (d) sú veľmi podobné, ale z dôvodu väčšieho počtu zaočkovaných infekčných aj poinfekčných v 4. prípade sú aj krivky vnímavých v grafe (d) o niečo vyššie.

Vývoj počtu odolných osôb pre 3. a 4. prípad je na Obrázku 16. Odolných je v 3. prípade viac, pretože percento stopercentne imúnnych θ_{vacc} je nenulové a zaočkovaných je viac ako nezaočkovaných, preto sa viac ľudí stáva odolnými.



Obr. 16: Graf výsledkov SEIR2 modelu pre imúnne osoby pre 3. a 4. prípad.

Kódy SEIR2 modelu z programu Matlab sú odprezentované v Prílohe A.

3.5 Základný SEIR model zo SEIR2 modelu

Nami rozšírený SEIR model so sekundárnou vnímavosťou (SEIR2 model) je možné aplikovať na rôzne ochorenia a možno mu nastaviť veľa parametrov tak, aby sme ho prispôbili svojim potrebám. Parametre sa dajú vybrať aj tak, aby vznikol základný SEIR model.

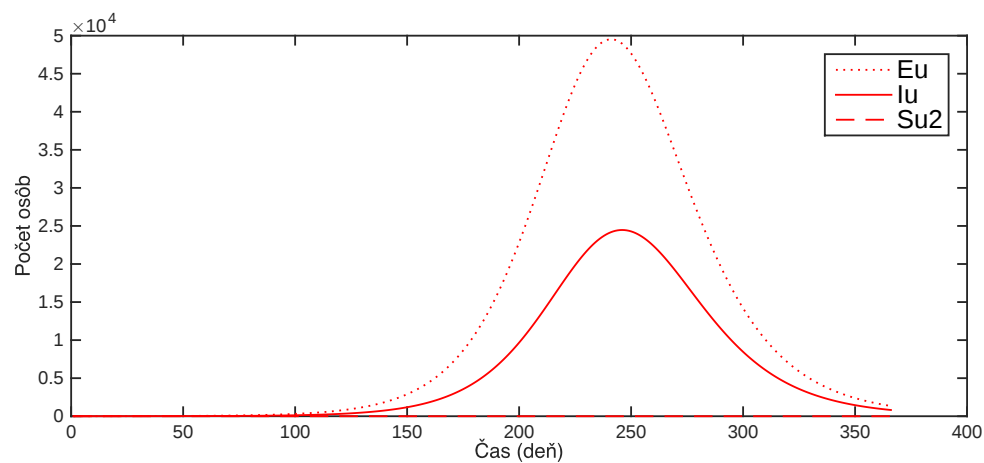
V tejto kapitole ukážeme ako to docieľiť.

Pre dosiahnutie základného SEIR modelu nám stačí jedna vetva SEIR2 modelu. Vyberieme si hornú vetvu nezaočkovaných osôb, preto pokrytie vakcínou musí byť nulové, teda parameter $f = 0$. Pre zabránenie sekundárneho infikovania osôb nastavíme parameter b na nulu a percento nezaočkovaných imúnnych θ na jedna, aby sa infekčné osoby po vyliečení presúvali do skupiny odolných s parametrom γ (ako v SEIR modeli) a nie do skupiny poinfekčných. Percento zaočkovaných imúnnych θ_{vacc} zvolíme nulové. Tiež treba vynulovať pravdepodobnosť úmrtia na nákazu σ . Pre istotu pripíšeme aj parametrom i a c nulu, aby zaočkovaní infekční nemohli nakaziť nezaočkovaných vnímavých. Aby sme dostali nulový prenosový parameter β_{vacc} , musíme podľa rovnice 3.3 zvoliť stopercentnú efektívnosť vakcíny $\alpha = 1$. Prenosový parameter β vypočítame z rovnice 3.2. Takto dostaneme SEIR model popísaný diferenciálnymi rovnicami 2.1, ktorý nezohľadňuje očkovanie.

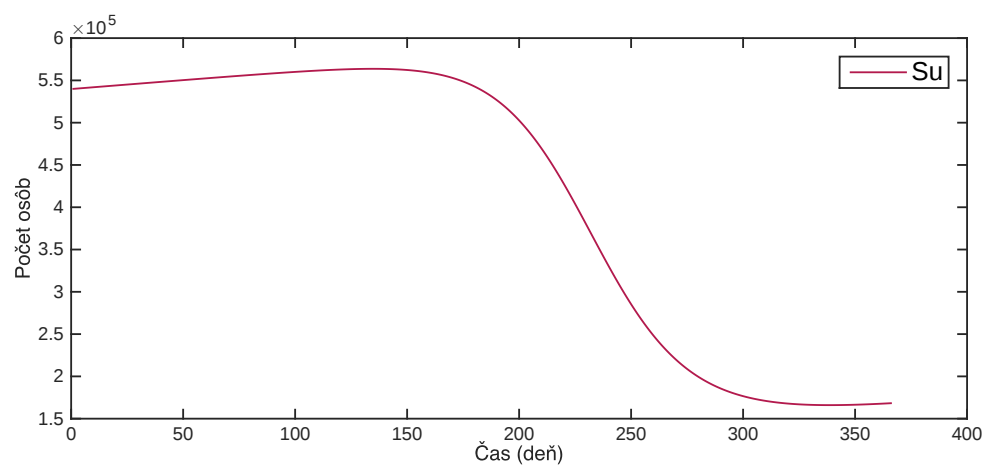
SEIR model teraz aplikujeme na populáciu Slovenska s počtom obyvateľov približne 5,4 miliónov. Určíme si 10%-nú vnímavosť populácie, čo znamená, že ostatných 90% ľudí bude odolných voči infekčnému ochoreniu. Ostatné parametre (γ, μ, l, R_0) zvolíme podľa Tabuľky 4. Do populácie privedieme 5 infekčných osôb a na Obrázku 17 sledujeme ako sa podľa SEIR modelu vyvíjajú počty S_U, E_U, I_U, S_{2U} a R v čase počas jedného roka.

Podľa Obrázku 17(a) avizujeme vypuknutie epidémie po 116.-tom dni od príchodu infekčných osôb do populácie. Počet infekčných sa vyšplhá v 246.-tom dni na 24470 osôb, čo je 0,45% populácie Slovenska. Poinfekčné osoby sa v modeli nevyskytujú, čo sme aj chceli docieľiť. Tiež v modeli nevidíme žiadne zaočkované osoby z dolnej vetvy SEIR2 modelu. Aj preto počet vnímavých na Obrázku 17(b) s pribúdaním novonarodených jedincov najprv jemne stúpa a neskôr začne v dôsledku vypuknutia epidémie rapídne klesať. Po eradikácii vírusu, ktorý epidémiu zapríčinil, začne počet vnímavých znova postupne rásť.

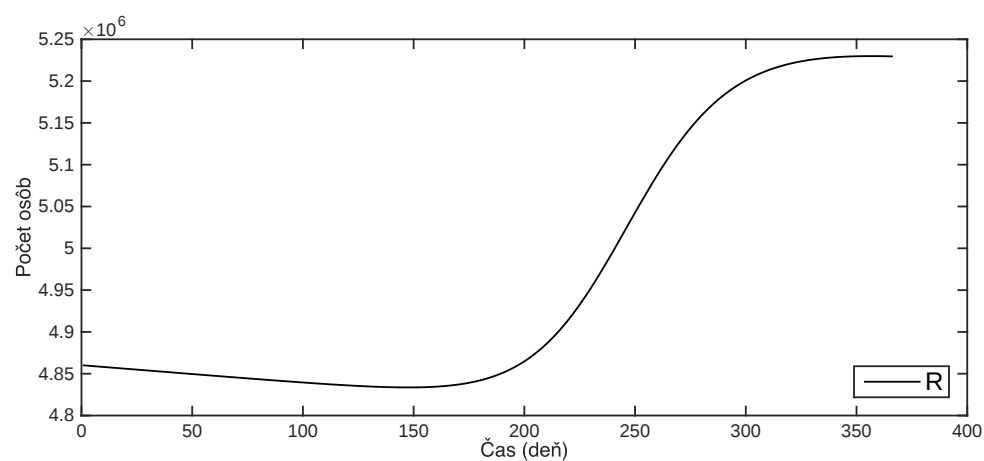
Tomuto by sa dalo zabrániť očkovaním minimálne novonarodených detí, čím by sa zvýšila kolektívna imunita a nemuselo by v budúcnosti dôjsť k vypuknutiu ďalšej epidémie. Keďže v prípade daného SEIR modelu neuvažujeme očkovanie, infekčné osoby sa stávajú



(a)



(b)



(c)

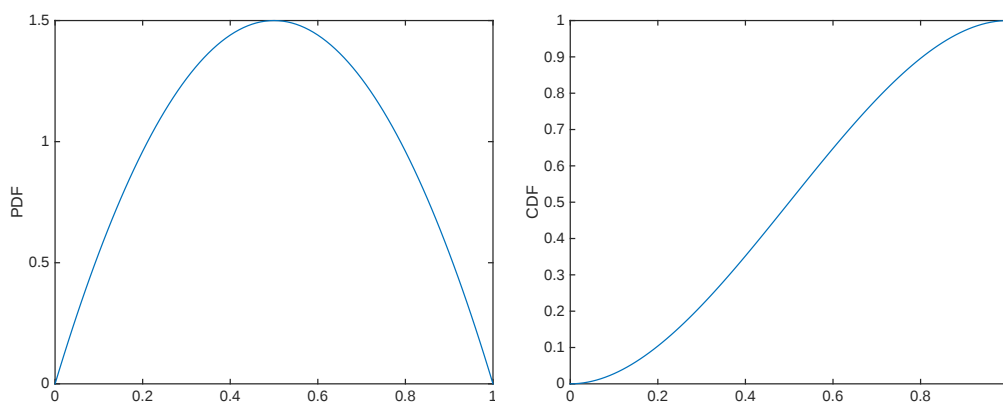
Obr. 17: Grafy popisující vývoj počtů osob v jednotlivých epidemiologických skupinách s použitím SEIR modelu.

odolnými jedine vyzdravením, čím získavajú v tomto prípade stopercentnú imunitu. Vývoj počtu odolných na Obrázku 17(c) je preto opačný ako vývoj vnímavých. Najprv klesá s prirodzenou úmrtnosťou a neskôr začne rásť, keď do skupiny odolných prichádzajú vyzdravení infekční jedinci. Po odsledovanom 1 roku zaznamenávame nárast počtu odolných osôb na 96,8% populácie a pokles vnímavých na 3%.

4 Náhodnosť parametrov

V tejto kapitole ukážeme a vysvetlíme, aký dopad má zmena a náhodnosť určitých parametrov SEIR2 modelu na šírenie infekčného ochorenia a tiež bližšie popíšeme niektoré z týchto parametrov.

Na variáciu parametrov budeme používať Beta rozdelenie na intervale $(0, 1)$ s parametrami $\alpha = \beta = 2$, tiež označované ako $Beta(2, 2)$. Hustota pravdepodobnosti (PDF) a distribučná funkcia (CDF) tohto rozdelenia je znázornená na Obrázku 18. Náhodnosť jedného z parametrov modelu vyrobíme pomocou generovania 100 náhodných čísel z Beta rozdelenia na určitom intervale podľa toho, v akom rozmedzí sa má tento parameter pohybovať. Pri každom z týchto 100 čísel necháme model vypočítať vývoj počtu osôb v epidemiologických skupinách, z ktorých následne získame aritmetický priemer, minimum a maximum v každom čase. Priemerný vývoj vykreslíme do grafu modrou farbou a pomocou minima a maxima znázorníme červenou farbou interval, v ktorom sa hodnoty pohybujú.



Obr. 18: Hustota pravdepodobnosti a distribučná funkcia Beta rozdelenia s parametrami $\alpha = \beta = 2$.

Parameter, ktorý determinuje najväčšiu škálu vývojev infekčných chorôb, a ktorý je v modeli veľmi podstatný, je reprodukčné číslo R_0 . Preto sme sa rozhodli tento parameter znáhodniť a sledovať, aké veľké výchylky náhodnosť tohto parametra spôsobí. Rôzne hodnoty parametra R_0 určujú rôzne infekčné ochorenia. Niekoľko z nich je zaznamenaných v Tabuľke 1. Reprodukčné číslo budeme voliť náhodne z intervalu $(14, 20)$, čo zodpovedá napríklad čiernemu kašľu a osýpkam pri rôznej kolektívnej imunite. Náhodný výber

4. NÁHODNOSŤ PARAMETROV

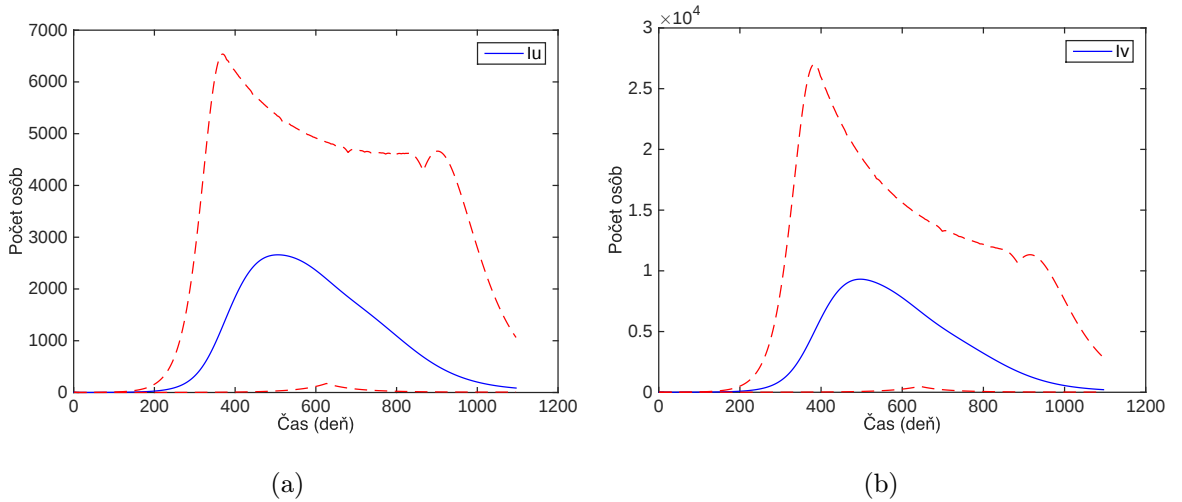
z daného intervalu dostaneme pomocou Beta rozdelenia:

$$R_0 = 14 + 6 * Beta(\alpha = 2, \beta = 2).$$

Hodnoty ostatných parametrov zvolíme podľa Tabuľky 4 a počiatočné počty osôb v jednotlivých epidemiologických skupinách nasledovne

$$\begin{aligned} S_U(0) &= (1 - \rho) * (1 - o) * N, \\ E_U(0) &= 0, \quad I_U(0) = 5, \quad S_{U2}(0) = 0, \\ S_V(0) &= \rho * (1 - o) * N, \\ E_V(0) &= 0, \quad I_V(0) = 5, \quad S_{V2}(0) = 0, \\ R(0) &= o * N, \end{aligned} \tag{4.1}$$

kde $o = 0.8$ je percento počiatočných odolných osôb z celkovej populácie $N = 5400000$ a ρ je percento počiatočných zaočkovaných, ktoré sme nastavili na hodnotu 0.93. Teda model aplikujeme na populáciu Slovenska a privedieme do nej 5 zaočkovaných a 5 nezačkovaných infekčných osôb.



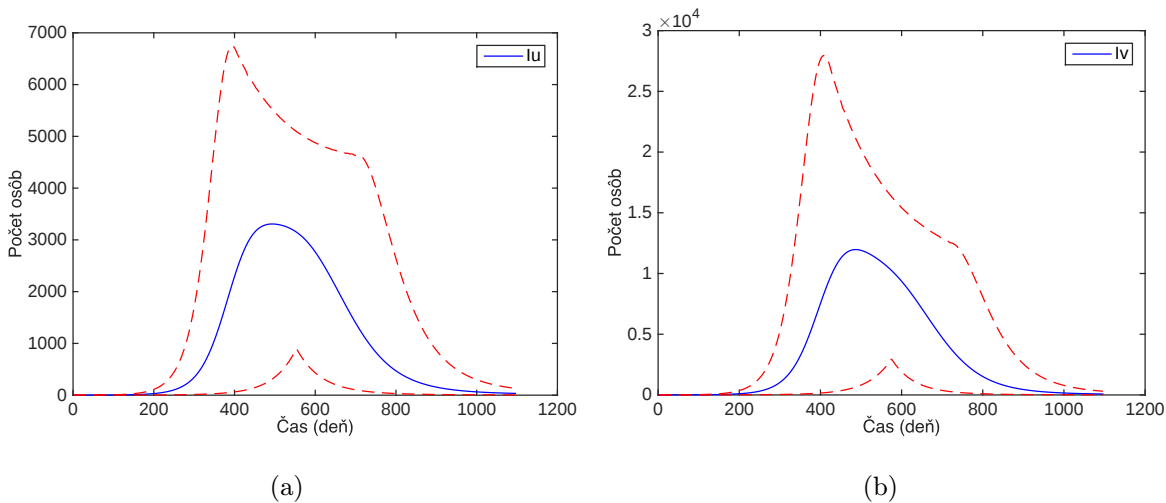
Obr. 19: Grafy (a) nezaočkovaných a (b) zaočkovaných infekčných osôb pomocou SEIR2 modelu pri náhodnom výbere parametra $R_0 \in (14, 20)$ pomocou Beta rozdelenia.

Na Obrázku 19 je znázornený priemerný počet zaočkovaných infekčných počas 3 rokov (1095 dní) a interval, v ktorom sa tieto počty pohybujú. Zmenou hodnoty reprodukčného čísla sa výrazne mení ráz infekčnej choroby, čo spôsobuje, že interval je široký a nesúvislý.

Vidíme v ňom aj vysokú červenú krivku, ktorá v 270. dni siaha až na počet 27500 infekčných osôb a pripadá hodnote $R_0 = 20$. Približne v 700. dni vidno aj krivku dosahujúcu vrchol len 7600 infekčných osôb, tá naopak opisuje šírenie infekčnej choroby s reprodukčným číslom $R_0 = 14$. Malá hodnota reprodukčného čísla môže tiež popisovať vyššiu kolektívnu imunitu, čím sa znova utvrdzujeme v tom, že s lepšou kolektívnou imunitou dokážeme dosiahnuť pomalšie šírenie choroby.

Zaujímavé je sledovať aj vypuknutie epidémie. Na grafe to síce nie je tak dobre vidieť, avšak platí, čím menšia je hodnota reprodukčného čísla, tým neskôr sa začne šíriť nákaza.

Podobný graf dostaneme po znáhodnení počiatočného percenta odolných osôb (o). Doteraz sme mali pevne stanovených 80% odolných a reprodukčné číslo bolo náhodné z intervalu $(14, 20)$. Teraz budeme pomocou beta rozdelenia náhodne vyberať percento počiatočných odolných osôb (o) z celkovej populácie Slovenska (N). Toto percento sa bude pohybovať v intervale $(77\%, 83\%)$, reprodukčné číslo bude pevné s hodnotou $R_0 = 17$ a sledované obdobie bude 3 roky (1095 dní). Ostatné parametre ostávajú na pôvodných hodnotách z Tabuľky 4 a počiatočné podmienky sú zadefinované pomocou rovníc 4.1.



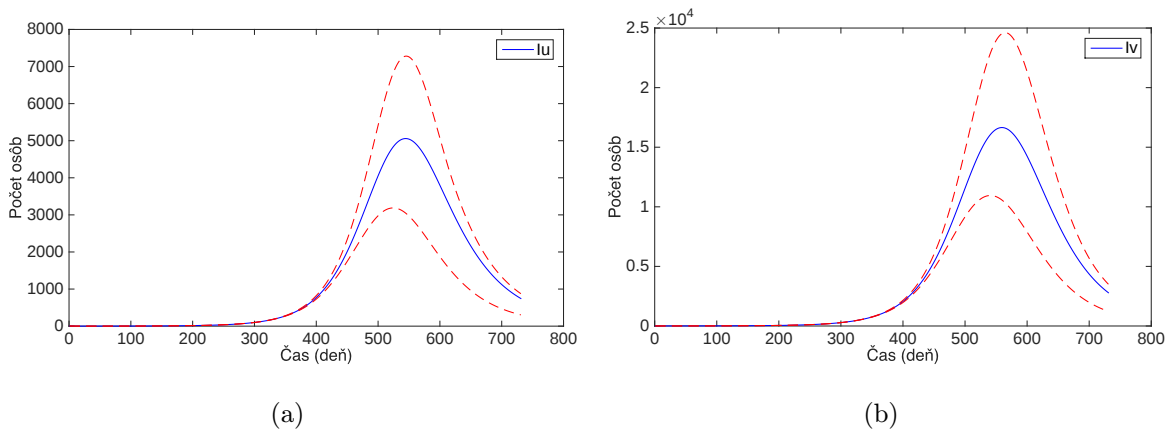
Obr. 20: Grafy (a) nezaočkovaných a (b) zaočkovaných infekčných osôb pomocou SEIR2 modelu pri náhodnom výbere počiatočného percenta odolných osôb z intervalu $o \in (77\%, 83\%)$ pomocou Beta rozdelenia.

Výsledkom tohto nastavenia parametrov a počiatočných podmienok je Obrázok 20, ktorý je veľmi podobný predošlým grafom. Interval je veľmi široký a vrchol dosahuje pri hodnote 6750 nezaočkovaných a 28000 zaočkovaných infekčných osôb, čo zodpovedá

77% počiatkových odolných. Priemerná dĺžka epidémie je približne 800 dní. Počiatková zaočkovanosť a odolnosť voči nákaze je dôležitou súčasťou modelu, a taktiež dôležitým faktorom, ktorý určuje rýchlosť šírenia epidémie.

Pri Obrázkoch 19 a 20 si môžeme všimnúť, že interval pre nezaočkovaných infekčných je percentuálne o niečo širší než interval pre zaočkované osoby. Nezaočkovaní sú viac náchylní k infikovaniu sa pri zmene parametrov R_0 a α ako zaočkovaní.

V SEIR2 modeli sú aj parametre, ktoré po znáhodnení neovplyvnia vývoj šírenia nákazy tak zásadne ako vyššie spomínané prípady. Jedným z nich je napríklad pravdepodobnosť sekundárnej nákazy b . Parametre znova nastavíme podľa Tabuľky 4 a počiatkové počty podľa 4.1. Ak hodnotu parametra zvolíme náhodne pomocou $Beta(2, 2)$ z intervalu $(0, 2)$, krivka počtu infekčných osôb na Obrázku 21 má interval spoľahlivosti v celku úzky. Vyšší vrchol (7300 osôb pre nezaočkovaných a 24500 pre zaočkovaných) nadobúda pri vyššej hodnote parametra b , kedy pravdepodobnosť sekundárnej nákazy je dvojnásobná, čím vzniká viac infekčných ľudí. Minimum je približne polovičný počet, len 3200 nezaočkovaných a 11000 zaočkovaných infekčných osôb, čo je 0.26% celkovej populácie. Teda môžeme povedať, že pri takomto nastavení parametrov a bez sekundárnej nákazy ($b = 0$) aj tak vzniká epidémia.



Obr. 21: Grafy (a) nezaočkovaných a (b) zaočkovaných infekčných osôb pomocou SEIR2 modelu pri náhodnom výbere pravdepodobnosti sekundárnej nákazy z intervalu $b \in (0, 2)$ pomocou Beta rozdelenia.

5 Priestorovo heterogénny SEIR2 model

Doteraz sme sa stretli len s homogénnymi modelmi, ktoré pracovali s tzv. priemernou osobou. Pre každú osobu sme používali rovnaké parametre - napr. dĺžka infekčnosti, pravdepodobnosť nákazy a rovnaká pravdepodobnosť stretnutia sa s ostatnými osobami. Aby sme model priblížili realite, rozdelíme populáciu do K geografických celkov (krajov) podľa miesta trvalého bydliska. Takýto model sa nazýva priestorovo štruktúrovaný alebo priestorovo heterogénny. Rozdelenie môžeme zvoliť rôzne. My sa však zameriame na Slovensko (Obrázok 22) a rozdelíme populáciu do ôsmich krajov (Bratislavský, Trnavský, Nitriansky, Trenčiansky, Žilinský, Banskobystrický, Prešovský a Košický). Priestorová heterogenita nám umožní analyzovať vplyv rôznych vlastností jednotlivých krajov pri šírení ochorenia. Zahrnieme aj rozdielne miery pokrytia vakcínou.



Obr. 22: Mapa Slovenska.

Rozdelenie populácie Slovenska do ôsmich krajov bolo predstavené na SIR modeli v práci [2]. Podobný postup aplikujeme na náš SEIR2 model. Pre zahrnutie priestorovej heterogenity rozdelíme populáciu do epidemiologických podskupín. $S_j, E_j, I_j, S_{2j}, R_j$ sú počty vnímavých, vystavených nákaze, infekčných a imúnnych pre kraj j , kde $j = 1, \dots, K$. Tieto kraje nie sú izolované, ale sú poprepájané tým, že ľudia cestujú za prácou, na návštevy a dovolenky alebo kvôli štúdiu. Keďže zohľadňujeme aj pohyb obyvateľstva, interakcie medzi infekčnými a vnímavými nastávajú nielen v rámci jedného kraja, ale aj medzi jednotlivými kraji. Takýmto spôsobom sa infekčná choroba môže preniesť z Košického kraja, cez Banskobystrický, Nitriansky, Trnavský až do Bratislavského kraja a naopak.

Napriek tomu, že uvažujeme pohyb obyvateľstva budeme predpokladať konštantnú veľkosť celkovej populácie $N(t)$ v každom čase

$$N(t) = \sum_{j=1}^K N_j(t) = \sum_{j=1}^K N_j(t+1),$$

kde $N_j(t)$ je veľkosť populácie v čase t v kraji $j = 1, \dots, K$. Sťahovanie obyvateľstva medzi kraji nepripúšťame, teda veľkosť populácie N_j pre každý kraj sa v čase nemení.

Čo sa nám ale radikálne zmení je prenosový parameter β na maticu B , tiež nazývanú WAIFW - Who acquired infection from whom, v preklade Kto získal infekciu od koho. Táto matica obsahuje prenosové parametre zohľadňujúce každý kraj. Keďže krajov je osem, matica vyzerá nasledovne

$$B = \begin{pmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} & \cdots & \beta_{18} \\ \beta_{21} & \beta_{22} & \cdots & \beta_{28} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta_{81} & \beta_{82} & \cdots & \beta_{88} \end{pmatrix}.$$

Prvok β_{jk} hovorí s akou pravdepodobnosťou sa osoba z j -teho kraja nakazí od osoby z k -teho kraja.

Počet novonakazených jedincov za jednotku času (v našom prípade jeden deň) v j -tom kraji bude

$$\sum_{k=1}^K \frac{\beta_{jk} S_j I_k}{N_k},$$

pretože vnímavá osoba z j -teho kraja sa môže nakaziť od infekčných osôb zo všetkých krajov $k = 1, \dots, K$.

Systém diferenciálnych rovníc pre priestorovo heterogénny a nami rozšírený SEIR model so sekundárnou vnímavosťou (SEIR2 model) vyzerá nasledovne

Systém diferenciálních rovnic pre priestorovo heterogénny SEIR2 model

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_{Uj}}{dt} &= - \sum_{k=1}^K \frac{\beta_{jk} S_{Uj} (I_{Uk} + cI_{Vk})}{N_k} - \mu S_{Uj} + (1-f)B, \\
 \frac{dE_{Uj}}{dt} &= \sum_{k=1}^K \frac{(\beta_{jk} S_{Uj} + b\beta_{jk} S_{U2j})(I_{Uk} + cI_{Vk})}{N_k} - \frac{\gamma}{l} E_{Uj} - \mu E_{Uj}, \\
 \frac{dI_{Uj}}{dt} &= \frac{\gamma}{l} E_{Uj} - \gamma I_{Uj} - (\mu + \sigma) I_{Uj}, \\
 \frac{dS_{U2j}}{dt} &= (1-\theta)\gamma I_{Uj} - \sum_{k=1}^K \frac{b\beta_{jk} S_{U2j} (I_{Uk} + cI_{Vk})}{N_k} - \mu S_{U2j}, \\
 \frac{dS_{Vj}}{dt} &= - \sum_{k=1}^K \frac{\beta_{vaccjk} S_{Vj} (I_{Uk} + cI_{Vk})}{N_k} - \mu S_{Vj} + (1-i)fB, \\
 \frac{dE_{Vj}}{dt} &= \sum_{k=1}^K \frac{(\beta_{vaccjk} S_{Vj} + b\beta_{vaccjk} S_{V2j})(I_{Uk} + cI_{Vk})}{N_k} - \frac{\gamma}{l} E_{Vj} - \mu E_{Vj}, \\
 \frac{dI_{Vj}}{dt} &= \frac{\gamma}{l} E_{Vj} - \gamma I_{Vj} - (\mu + \sigma) I_{Vj}, \\
 \frac{dS_{V2j}}{dt} &= (1-\theta_{vacc})\gamma I_{Vj} - \sum_{k=1}^K \frac{b\beta_{vaccjk} S_{V2j} (I_{Uk} + cI_{Vk})}{N_k} - \mu S_{V2j}, \\
 \frac{dR_j}{dt} &= ifB + \theta\gamma I_{Uj} + \theta_{vacc}\gamma I_{Vj} - \mu R_j, \\
 B &= \mu N + \sigma(I_{Uj} + I_{Vj}),
 \end{aligned} \tag{5.1}$$

kde $j = 1, 2, \dots, K$.

Pôvodne sa hodnota parametra β počítala podľa vzťahu 1.2, teraz však potrebujeme celú maticu takýchto parametrov. Preto hodnoty prvkov matice B (WAIFW) určíme podľa vzťahu

$$B = pM,$$

kde p je už známa pravdepodobnosť prenosu infekčného ochorenia a M je matica kontaktov, ktorá je rovnako ako matica B rozmerov $K \times K$

$$M = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & \cdots & m_{18} \\ m_{21} & m_{22} & \cdots & m_{28} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ m_{81} & m_{82} & \cdots & m_{88} \end{pmatrix}$$

a prvok m_{jk} vyjadruje počet kontaktov, ktoré má osoba z j -teho kraja s osobou z k -teho kraja za jednotku času.

Na stanovenie hodnôt prvkov matice M použijeme myšlienku prezentovanú v [9] a [2], kde autori na stanovenie hodnôt matice M použili dáta o pracovnej migrácii na Slovensku. Potrebujeme poznať pravdepodobnosti vzájomného stretnutia ľudí z dvoch rôznych krajov, a tiež priemerný počet denných kontaktov ľudí z rôznych krajov aj v rámci jednotlivých krajov.

Priemerný počet kontaktov určíme z hustoty obyvateľstva v jednotlivých krajocho Slovenska, ktorú sme získali z [10]. Čím väčšia hustota obyvateľstva, tým vyššia pravdepodobnosť nákazy, preto pre Bratislavský kraj subjektívne zvolíme hodnotu reprodukčného čísla 18 a pre Banskobystrický kraj 12. Na základe hustoty osídlenia dourčíme reprodukčné čísla v ostatných krajocho. Následne dopočítame priemerný počet denných kontaktov (m) pomocou vzťahu 3.1 pre R_0 a vzťahu 1.2 pre β , kde pravdepodobnosť prenosu ochorenia $p = 0.95$. Vypočítané hodnoty priemerných denných kontaktov v jednotlivých krajocho ($\bar{m}_j$) sú uvedené v Tabuľke 5.

Kraj	BA	TT	NR	TN	ZA	BB	PO	KE
Hustota obyvateľstva na km^2	314,9	135,49	107,15	130,63	101,48	68,82	91,73	118,24
R_0	18,0	13,6	12,9	13,5	12,8	12,0	12,6	13,2
$\bar{m}_j$	3,79	2,87	2,72	2,85	2,70	2,53	2,65	2,78

Tabuľka 5: Hustota obyvateľstva krajov Slovenska z roku 2007, odhadnutá hodnota reprodukčného čísla a vypočítaný priemerný počet denných kontaktov pre osem krajov Slovenska.

Pravdepodobnosti stretnutia sa ľudí z rôznych krajov určíme pomocou údajov o pracovnej migrácii na Slovensku z roku 2007 [5]. V Tabuľke 6 sú počty pravidelne migrujúcich obyvateľov Slovenska za prácou. Stĺpce udávajú kraje trvalého bydliska a riadky kraje pracoviska. Na diagonále sú počty obyvateľov daných krajov, ktorí ostávajú v svojom kraji a nemigrujú za prácou do iného kraja. Sčítaním riadkov v jednotlivých stĺpcoch získame priemerné počty obyvateľov krajov $j = 1, \dots, 8$ za rok 2007, čo označíme ako N_j .

Ak počet ľudí cestujúcich za prácou do kraja j z kraja k je T_{jk} , tak pravdepodobnosť, že sa stretne osoba z j -teho kraja s osobou z k -teho kraja sa dá vyjadriť ako

$$q_{jk} = \frac{T_{jk}}{N_j + \sum_{k=1, k \neq j}^8 T_{jk} - \sum_{k=1, k \neq j}^8 T_{kj}}.$$

Kraj	BA	TT	NR	TN	ZA	BB	PO	KE
BA	605 017	30 600	12 100	7 500	8 400	6 100	8 500	2 700
TT	1 800	519 483	2 300	1 500	1 800	500	1 700	600
NR	600	3 600	686 686	3 400	300	3 800	400	100
TN	200	1 600	900	583 348	2 200	200	400	100
ZA	200	300	300	3 000	679 272	1 500	1 500	700
BB	600	0	3 000	1 200	2 000	641 587	700	300
PO	200	0	1 200	0	1 200	0	775 544	3 000
KE	200	0	300	100	300	1 300	12 300	765 931

Tabuľka 6: Údaje o pracovnej migrácii medzi krajmi z roku 2007. Zdroj: [2] - vlastné spracovanie.

Nakoniec dopočítame počet kontaktov, ktoré má osoba z j -teho kraja s osobou z k -teho kraja za jednotku času

$$m_{jk} = q_{jk} \bar{m}_j,$$

čím dostávame hodnoty prvkov matice kontaktov M . Po prenasobení matice kontaktov pravdepodobnosťou prenosu ochorenia $p = 0.95$ získavame výslednú maticu

$$B = \begin{pmatrix} 3.1992 & 0.1618 & 0.0640 & 0.0397 & 0.0444 & 0.0323 & 0.0449 & 0.0143 \\ 0.0093 & 2.6740 & 0.0118 & 0.0077 & 0.0093 & 0.0026 & 0.0088 & 0.0031 \\ 0.0022 & 0.0133 & 2.5389 & 0.0126 & 0.0011 & 0.0140 & 0.0015 & 0.0004 \\ 0.0009 & 0.0074 & 0.0041 & 2.6818 & 0.0101 & 0.0009 & 0.0018 & 0.0005 \\ 0.0007 & 0.0011 & 0.0011 & 0.0112 & 2.5370 & 0.0056 & 0.0056 & 0.0026 \\ 0.0022 & 0 & 0.0111 & 0.0044 & 0.0074 & 2.3746 & 0.0026 & 0.0011 \\ 0.0006 & 0 & 0.0039 & 0 & 0.0039 & 0 & 2.4995 & 0.0097 \\ 0.0007 & 0 & 0.0010 & 0.0003 & 0.0010 & 0.0044 & 0.0416 & 2.5919 \end{pmatrix}.$$

5.1 Príklad

Okrem matice kontaktov je potrebné v priestorovo heterogénnom modeli prispôbiť aj iné parametre. Napríklad vyššie spomínané reprodukčné číslo má každý kraj iné. Podobne môže byť v daných krajoch rozdielna zaočkovanosť, teda pokrytie vakcínou (f), ale aj rôzna počiatočná vnímavosť populácie $S_j(0)$ pre kraje $j = 1, \dots, K$. Pre lepšiu predstavu uvedieme príklad, ako takýto model funguje pri určitých parametroch.

Ako sme už vyššie spomínali, priestorovú heterogenitu aplikujeme na Slovenskú republiku, ktorá sa delí na osem krajov a do Bratislavského kraja privedieme piatich infekčných imigrantov. Takto zistíme ako sa infekčná choroba šíri v danom kraji, či vznikne epidémia, no tiež zistíme, či sa infekčná choroba rozšíri aj do ostatných krajov Slovenska.

Parameter	Popis	Hodnota
Súvisiace s ochorením		
γ	Rýchlosť vyliečenia sa	$\frac{1}{5}$
l	Oneskorenie relatívne k dĺžke infekčnosti	2
R_0	Základné reprodukčné číslo	(18, 13.6, 12.9, 13.5, 12.8, 12, 12.6, 13.2)
b	Pravdepodobnosť sekundárnej nákazy	1
σ	Pravdepodobnosť úmrtia na nákazu	0
Súvisiace s očkovaním		
α	Efektívnosť vakcíny	0.7
f	Pokrytie vakcínou	(0.975, 0.99, 0.988, 0.977, 0.988, 0.984, 0.986, 0.982)
i	Percento zaočkovaných so 100% imunitou	0
c	Relatívna infekčnosť zaočkovaných infekčných	1
Demografické		
μ	Prirodzená ročná miera úmrtnosti	$\frac{16}{365000}$

Tabuľka 7: Hodnoty parametrov pre priestorovo heterogénny SEIR2 model.

Počet obyvateľov v jednotlivých krajoch nastavíme podľa Tabuľky 6 sčítaním riadkov v jednotlivých stĺpcoch. Tým použijeme priemerné počty obyvateľov jednotlivých krajov za rok 2007. Parametre nastavíme podľa Tabuľky 7 a počiatočné počty osôb

v jednotlivých epidemiologických skupinách nastavíme nasledovne

$$\begin{aligned}
S_{Uj}(0) &= (1 - f_j) * (1 - o_j) * N_j, \\
E_{Uj}(0) &= 0, \quad I_{Uj}(0) = 0, \quad S_{U2j}(0) = 0, \\
S_{Vj}(0) &= f_j * (1 - o_j) * N_j, \\
E_{Vj}(0) &= 0, \quad I_{Vj}(0) = 0, \quad S_{V2j}(0) = 0, \\
R_j(0) &= o_j * N_j,
\end{aligned}$$

kde $j = 1, \dots, 8$ sú indexy jednotlivých krajov a $o=(0.8, 0.8, 0.8, 0.8, 0.8, 0.8, 0.8, 0.8)$.

Prvok o_j je potom podiel počiatocných odolných osôb z populácie N_j v danom kraji.

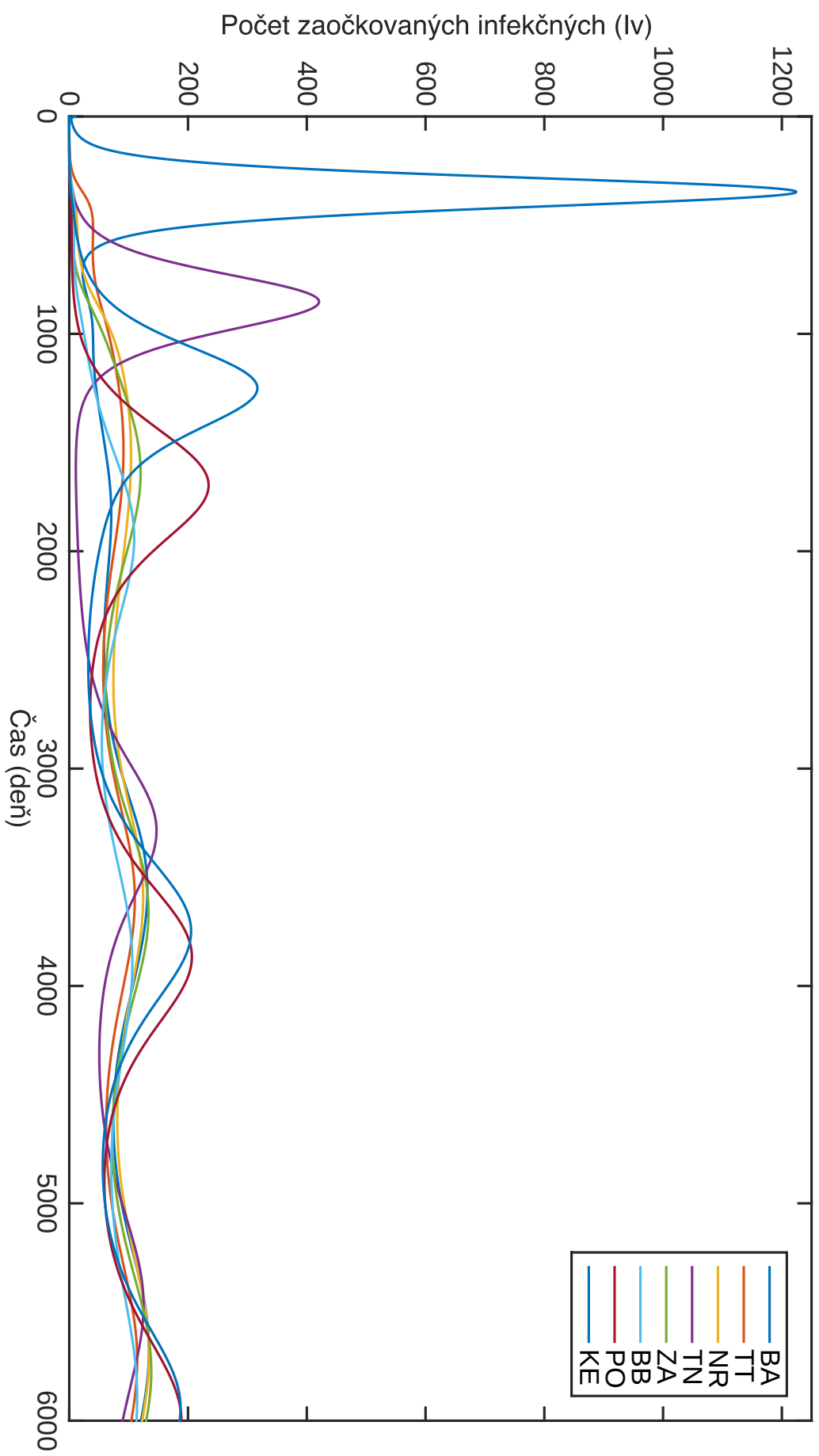
Do Bratislavského kraja privedieme 5 zaočkovaných infekčných osôb, teda počet $I_{U1}(0) = 5$ a na Obrázkoch 23 a 24 sledujeme šírenie choroby v rámci celého Slovenska a jednotlivých krajov.

Najskôr vznikne epidémia v Bratislavskom kraji, kde maximálny počet infekčných dosiahne hodnoty 1224 zaočkovaných a 332 nezaočkovaných, čo je spolu 0,26% populácie Bratislavského kraja. Následne sa choroba rozšíri do Trnavského, Nitrianskeho, Banskobystrického kraja a postupne do všetkých krajov Slovenska podľa ich rozmiestnenia a v našom prípade aj podľa migrácie za prácou.

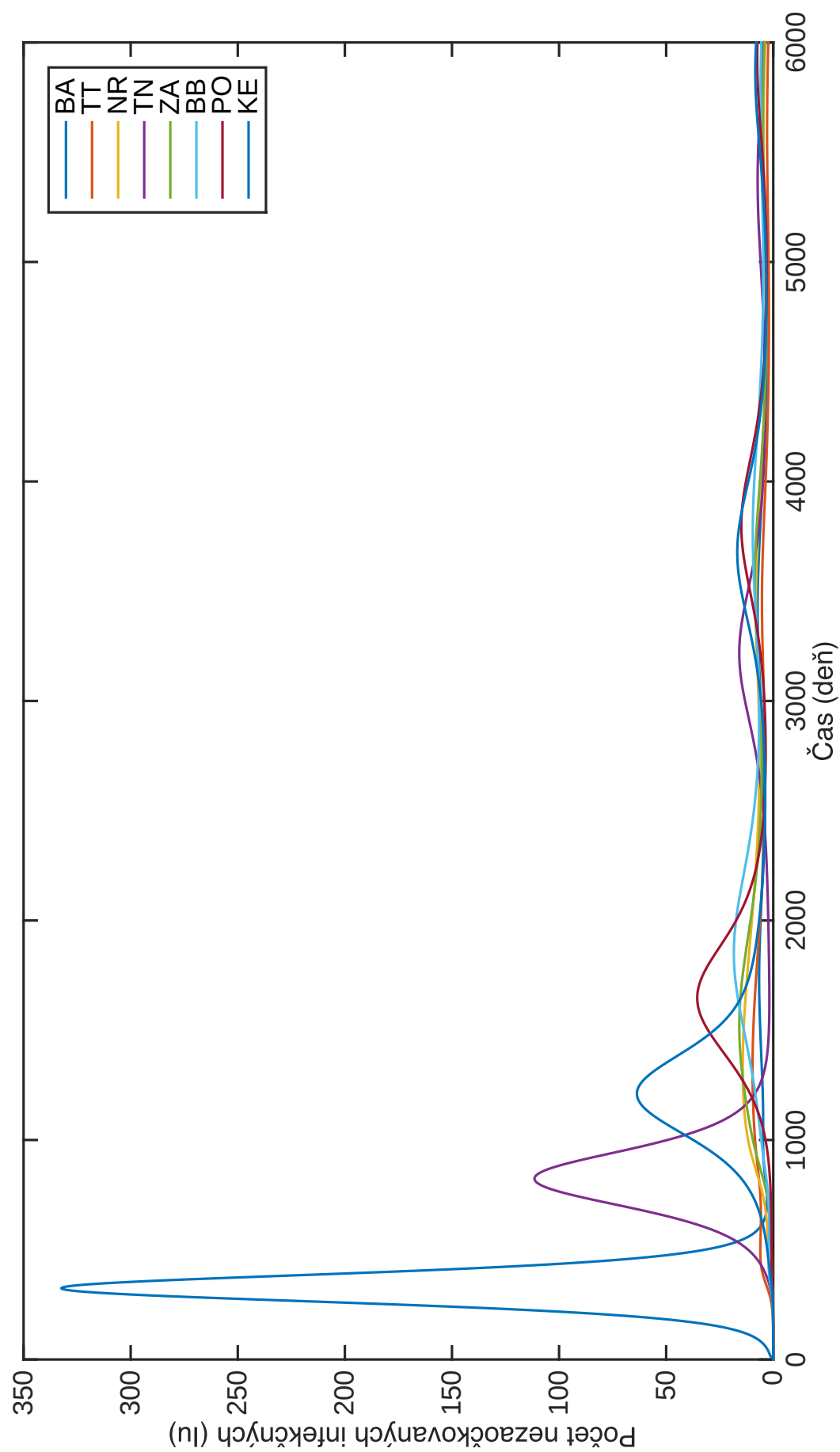
Hodnoty infekčných v jednotlivých krajoch závisia najmä od počtu populácie, hodnoty reprodukčného čísla a od pokrytia vakcínou v danom kraji. Ovplyvňuje ich však aj množstvo iných kombinácií parametrov.

Okrem postupného rozširovania infekcie si môžeme všimnúť aj nástupy ďalších vln epidémie, ktoré sa časom s rastúcim počtom poinfekčných a odolných osôb utlmujú.

Vyššie popísaná voľba parametrov je len príkladom použitia priestorovo heterogénneho SEIR2 modelu a neopisuje súčasnú situáciu na Slovensku. Po komplexnejšom uvážení všetkých vplyvov by sa dali parametre navoliť tak, aby model aspoň približne opisoval reálnu situáciu či už na Slovensku, v inej krajine alebo v celej Európe.



Obr. 23: Šírenie infekčnej choroby pomocou priestorovo heterogénneho SEIR2 modelu pre zaočkovaných po príchode 5 zaočkovaných infekčných do Bratislavského kraja.



Obr. 24: Šírenie infekčnej choroby pomocou priestorovo heterogénneho SEIR2 modelu pre nezaočkovaných po príchode 5 zaočkovaných infekčných do Bratislavského kraja.

Záver

V práci sme predstavili niekoľko dynamických deterministických matematických modelov, ktoré popisovali šírenie infekčných chorôb pomocou systémov diferenciálnych rovníc a snažili sa predpovedať vplyv rôznych parametrov na šírenie infekcie.

Prvým modelom bol základný SIR model (1.1), z ktorého sa odvídzajú ostatné modely. V časti 1.4 sme vyšetrili stabilitu SIR modelu a dospeli sme k stacionárnemu stavu 1.14. Nezápornosť počtov osôb v epidemiologických skupinách S, I a R sme dokázali v časti 1.5.

V práci sme sa zaoberali hlavne SEIR modelom so sekundárnou vnímavosťou, ktorý bol predstavený a popísaný v práci [8]. Na rozdiel od základného SEIR modelu uvažuje množstvo iných charakteristík, ktoré sú v modeli zakomponované pomocou parametrov (viď. Tabuľka 4).

Jedným z prínosov tejto práce je rozšírenie tohto modelu o parametre θ a θ_{vacc} predstavujúce miery stopercentne imúnnych po prekonaní infekcie. Takýmto spôsobom zabránime neustálemu kolovaniu niektorých ľudí v modeli kvôli viacnásobnému nakazeniu sa, čo je realistickejšie, pretože človek po prekonaní osýpok získava minimálne čiastočnú imunitu a jeho riziko sekundárnej infekcie je znížené. Tento model sme nazvali SEIR2 modelom a jeho systém diferenciálnych rovníc 3.14 nájdeme v časti 3.3. Porovnanie výsledkov modelu pri rôznych hodnotách θ a θ_{vacc} možno nájsť v časti 3.4.

V časti 3.5 sme ukázali ako sa dajú SEIR2 modelu nastaviť hodnoty parametrov tak, aby sa z neho stal základný SEIR model.

Ďalším z prínosov tejto práce je rozšírenie SEIR2 modelu o priestorovú štruktúru, v ktorej sa uplatňujú určité charakteristiky typické pre každý z celkov a približujú model k realite. Heterogenitu sme sa rozhodli aplikovať na územie Slovenska a upraviť systém diferenciálnych rovníc tak, aby popisoval každý z ôsmich krajov (5.1). Parametre modelu sme prispôbili podľa migrácie ľudí za prácou. Napríklad prenosový parameter β sa zmenil na maticu WAIFW (Who Acquired Infection From Whom), ktorú nájdeme v časti 5.

V poslednej časti uvádzame modelový príklad šírenia osýpok po príchode 5 infekčných osôb do Bratislavského kraja. Obrázok 23 znázorňuje vývoj počtu zaočkovaných infekčných v jednotlivých krajoch. Pri tomto konkrétnom nastavení parametrov vznikla v každom kraji epidémia.

Pochopením významu parametrov SEIR2 modelu a správnym nastavením ich hodnôt

je možné tento model použiť pre širokú škálu infekčných chorôb.

Touto prácou sme sa navyše utvrdili v tom, že očkovanie je jedno z najúčinnějších preventívnych opatrení v boji proti infekčným chorobám, akým sú napríklad osýpky. Na Slovensku je síce súčasná zaočkovanosť voči osýpkam vysoká a situácia vo výskyte očkováním preventabilných ochorení priaznivá, ale aj napriek tomu je nutné neustávať v úsilí o zachovanie vysokej hladiny zaočkovanosti.

Zoznam použitej literatúry

- [1] Hartman, P.: *Ordinary differential equations*, ruská verzia, JOHN WILEY & SONS, New York, 1966.
- [2] Hudečková, H., Ševčovič, D. a kol.: *Biomatematické modelovanie a vyhodnocovanie indikátorov ochorení preventabilných očkovaním*, IRIS, Bratislava, 2017.
- [3] Jones, J. H.: *Notes on R_0* , Department of Anthropological Sciences, Stanford, 2007.
- [4] Kermack, W. O., McKendrick, A. G.: *Contribution to the mathematical theory of epidemics*, The Royal Society, 1927.
- [5] Migrácia za prácou. Dostupné na (10.4.2018):
http://www.infostat.sk/vdc/pdf/pracovne_migracie.pdf
- [6] Ministerstvo zdravotníctví informuje o zvýšeném výskytu spalniček v České republice. Dostupné na (10.5.2018): http://www.mzcr.cz/dokumenty/ministerstvo-zdravotnictvi-informuje-o-zvysenem-vyskytu-spalnicek-v%C2%A0ceske-republ_15276_3801_1.html
- [7] Odborné informácie k témam, ktoré najčastejšie uvádza Iniciatíva na uvedenie si rizík očkovania, UVZSR. Dostupné dňa (10.5.2018):
http://www.uvzsr.sk/index.php?option=com_content&view=article&id=439%3Aodborne-informacie-kntemam-ktore-najastejje-uvadza-iniciativa-na-uvvedomenie-si-rizik-okovania&catid=140%3Aokovanie&Itemid=117
- [8] Ragonnet, R. a kol.: *Vaccination Programs for Endemic Infections: Modelling Real versus Apparent Impacts of Vaccine and Infection Characteristics*, Sci. rep. 5, 2015.
- [9] Strešková, B.: *Šírenie infekčného ochorenia v sieťovom modeli Slovenska*, Bakalárska práca, Univerzita Komenského, Bratislava, 2016.
- [10] Štatistický úrad Slovenskej republiky - Demografické údaje. Dostupné na (10.4.2018):
<https://slovak.statistics.sk/wps/portal/ext/themes/demography/\population/indicators/>

- [11] Taylor, L. E., Swerdfeger, A. L., Eslick, G. D.: *Vaccines are not associated with autism: An evidence-based meta-analysis of case-control and cohort studies*. Dostupné na (10.5.2018): <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14006367>
- [12] Trotter, C.: *Meningitis Outbreak Response intervention threshold in sub-Saharan Africa*, Report for the WHO Meningitis Guideline Revision, 2014.
Dostupné na (7.5.2018): http://www.who.int/csr/resources/publications/meningitis/PIC01_report_1may14.pdf
- [13] *Výročná správa za rok 2017*, Úrad verejného zdravotníctva Slovenskej republiky, 2018. Dostupné na (10.5.2018): http://www.uvzs.sk/docs/vs/vyroczna_sprava_SR_2017.pdf
- [14] Zibolenová, J. a kol.: *Matematické modelovanie infekčných ochorení detského veku*, Česko-Slovenská Pediatrie 70.4, 2015.

Príloha A

Program pre SIR model:

```

1  %pociatocne podmienky SIR modelu
2  ocko=0.7;
3  S0 = (1-ocko)*600000-100;
4  I0 = 1;
5  R0 = ocko*600000;
6
7  % parametre SIR modelu
8  global N; N=S0+I0+R0;
9  global pi; pi = 0.016/365;
10 global mu; mu = 0.016/365;
11 global r0; r0 =20;
12 global gamma; gamma = 1/5;
13 global beta; beta = r0*(gamma+mu);
14 global T; T = 365;
15 global f; f = 0;
16
17 options = odeset('RelTol',1e-20,'AbsTol',[1e-15 1e-15 1e-15]);
18
19 [TT,Y] = ode45(@sir,[0:T],[S0 I0 R0],options);

```

Funkcia *sir* je nasledovná:

```

1  function dy = sir(t,y)
2
3  global pi;
4  global mu;
5  global gamma;
6  global beta;
7  global f;
8  global N;
9
10 dy = zeros(3,1);
11
12 dy(1) = N*pi*(1-f)-beta*y(1)*y(2)/N-mu*y(1);
13 dy(2) = beta*y(1)*y(2)/N-gamma*y(2)-mu*y(2);
14 dy(3) = gamma*y(2)+N*pi*f-mu*y(3);
15
16 end

```

Program pre SEIR a SEIR2 model:

```

1  % pociatocne podmienky SEIR2 modelu
2  ocko=0.8;
3  Su0 = (0.07)*(1-ocko)*5400000;
4  Eu0 = 0;
5  Iu0 = 5;

```

```

6 Su20 = 0;
7 Sv0 = (0.93)*(1-ocko)*5400000;
8 Ev0 = 0;
9 Iv0 = 5;
10 Sv20 = 0;
11 R0 = ocko*5400000;
12
13 % parametre SEIR2 modelu
14 global N; N = Su0+Eu0+Iu0+Su20+Sv0+Ev0+Iv0+Sv20+R0;
15 global gamma; gamma = 1/5;
16 global l; l = 2;
17 global r0; r0 = 17;
18 global b; b = 1;
19 global sigma; sigma = 0;
20 global alpha; alpha = 0.7;
21 global f; f = 0.5;
22 global i; i = 0;
23 global c; c = 1;
24 global mu; mu = 0.016/365;
25 global alphaVlna; alphaVlna = (alpha-i) / (1-i);
26 global beta; beta = ((r0 * l) / gamma) * (gamma/l + mu) * (gamma + mu + sigma);
27 global betaVacc; betaVacc = (1-alphaVlna) * beta;
28 global T; T = 365;
29 global theta; theta = 0.5;
30 global thetaVacc; thetaVacc = 0.6;
31
32 options = odeset('RelTol',1e-20,'AbsTol',[1e-15 1e-15 1e-15 1e-15 1e-15 1e-15 1e-15 1e-15
1e-15]);
33
34 [TT,Y] = ode45(@seir,[0:T],[Su0 Eu0 Iu0 Su20 Sv0 Ev0 Iv0 Sv20 R0],options);

```

Funkcia *seir* je nasledovná:

```

1 function dy = seir(t,y)
2
3 global N;
4 global gamma;
5 global l;
6 global r0;
7 global b;
8 global sigma;
9 global alpha;
10 global f;
11 global i;
12 global c;
13 global mu;
14 global alphaVlna;
15 global beta;

```

```

16 global betaVacc;
17 global T;
18 global theta;
19 global thetaVacc;
20
21 dy = zeros(9,1);
22
23 %UNVACCINATED
24 B = mu*N + sigma*(y(3)+y(7));
25 dy(1) = -beta*y(1)*(y(3)+c*y(7))/N - mu*y(1) + (1-f)*B;
26 dy(2) = (beta*y(1) + b*beta*y(4))*(y(3) + c*y(7))/N - gamma/l*y(2) - mu*y(2);
27 dy(3) = gamma/l*y(2) - gamma*y(3) - (mu+sigma)*y(3);
28 dy(4) = (1-theta)*gamma*y(3) - b*beta*y(4)*(y(3)+c*y(7))/N - mu*y(4);
29 %VACCINATED
30 dy(5) = -betaVacc*y(5)*(y(3)+c*y(7))/N - mu*y(5) + (1-i)*f*B;
31 dy(6) = (betaVacc*y(5)+b*betaVacc*y(8))*(y(3) + c*y(7))/N - gamma/l*y(6) - mu*y(6);
32 dy(7) = gamma/l*y(6) - gamma*y(7) - (mu+sigma)*y(7);
33 dy(8) = (1-thetaVacc)*gamma*y(7) - b*betaVacc*y(8)*(y(3)+c*y(7))/N - mu*y(8);
34 dy(9) = i*f*B - mu*y(9)+theta*gamma*y(3)+thetaVacc*gamma*y(7);
35
36 end

```